



# دانستنی‌هایی درباره پلازومایسین

دکتر مرتضی شمینی

استاد فارماکولوژی

صرف آن به علت حساس بودن مولکول آن به آنزیم‌های بی‌اثر کننده آمینوگلیکوزیدها، محدود شده است. پلازومایسین در برابر آنزیم‌های بی‌اثر کننده آمینوگلیکوزیدها، فعالیت خود را حفظ کرده و علیه پاتوژن‌های گرم مثبت مقاوم به چند دارو نیز مؤثر می‌باشد.

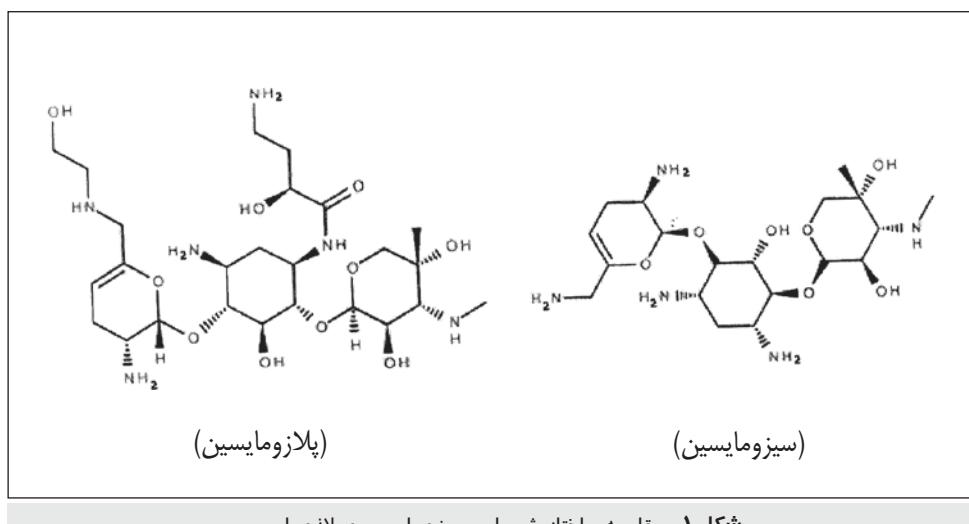
۲ - پلازومایسین آمینوگلیکوزید جدیدی است که با متصل شدن به سایپیونیت 30S ریبوزوم باکتری‌ها، به طور وابسته به غلظت، سنترپروتئین را مهار و ایجاد اثر باکتریسیدی می‌کند. این آنتی‌بیوتیک، مثل بقیه آمینوگلیکوزیدها و باسته به غلظت داشته و killing rate 3-log<sub>10</sub> kill مداوم علیه اشريشياکلى، كلسيلاپنومونيا و آنتروباكترهای مقاوم به چند دارو نشان داده و طيف فعالیت گسترده علیه باکتری‌های گرم

۱ - آمینوگلیکوزیدها آنتی‌بیوتیک‌های مؤثر علیه پاتوژن‌های گرم منفی هستند که امروزه به خاطر پیدایش مقاومت به آن‌ها و ایجاد بعضی اثرات جانبی، صرف آن‌ها محدود شده است. دانشمندان برای برطرف کردن عیوب یاد شده، در صدد تولید آمینوگلیکوزیدهای جدید هستند که یکی از این اقدامات منجر به پیدایش پلازومایسین (Plazomicin) شده که یک آمینوگلیکوزید نیمه سنتتیک مشتق از سیزومایسین (Sisomicin) می‌باشد. سیزومایسین یک آمینوگلیکوزید شبیه جنتامايسین است که در سال ۱۹۷۰ از Micromonospora inyoensis شد. ساختار شیمیابی آن خیلی شبیه به جنتامايسین می‌باشد. با این که در زمان خود طیف اثر گسترده‌تر از آنتی‌بیوتیک‌های هم گروه خود داشت ولی

بهویژه با باسیل های گرم منفی مقاوم به چند دارو در اختیار دارند.

**۳- فعالیت ضد میکروبی پلازومایسین:** پلازومایسین آنتی بیوتیک طیف گسترده دارای فعالیت علیه آنتروباکتریاسه (سالمونلا، اشربیشیاکلی، کلبسیلا، شیگلا، پروتئوس، آنتروباکتر، سراتیا و سیترباکتر)، پسودوموناس آگریوزنوزا و استافیلوکوکوس ها از جمله MRSA (استافیلوکوک طلایی مقاوم به متی سیلین) می باشد. علاوه بر این، پلازومایسین علیه آنتروباکتریاسه تولید کننده ESBL و آنتروباکتریاسه مقاوم به کاربپن (CRE) و پاتوژن های مولد آنزیم های تخریب کننده آمینو گلیکوزید فعل می باشد. پلازومایسین، مثل بقیه آمینو گلیکوزیدها، علیه اورگانیسم های بی هوازی گرم منفی و گرم مثبت فعالیت کمی دارد. پلازومایسین فعالیتی علیه انواع آنتروکوکوس،

منفی از جمله، آنتروباکتریاسه های مولد ESBL (بنالاکتاماز با طیف اثر گستردگی)، آنتروباکتریاسه مقاوم به کاربپن ها و باکتری های مولد آنزیم های بی اثر کننده آمینو گلیکوزیدها دارد و به این جهت برای درمان  $\text{UTIs}$  (عفونت های شدید دستگاه ادراری) مثل پیلو نفریت ایجاد شده توسط اشربیشیاکلی، کلبسیلا پنومونیا و پروتئوس میرابیلیس و سایر آنتروباکتریاسه ها تأیید شده است. در شکل (۱) ساختار شیمیایی سیزومایسین و پلازومایسین نشان داده شده است. وجود یک گروه هیدروکسیل - آمینوبوتیریک اسید در موقعیت ۱ و گروه هیدروکسی اتیل در موقعیت ۶ پلازومایسین باعث شده این دارو در برابر آنزیم های بی اثر کننده آمینو گلیکوزیدها مقاوم باشد. با تأیید پلازومایسین، امروزه پزشکان یک انتخاب جدید برای درمان بیماران بزرگ سال مبتلا به  $\text{UTIs}$



شکل ۱- مقایسه ساختار شیمیایی سیزومایسین و پلازومایسین

میل ترکیبی آن‌ها به سایت هدف در ریبووزوم می‌شود. در این روش، تغییر شیمیایی روی گروه فانکشنال آمینوگلیکوزید ایجاد می‌شود. در ساختار شیمیایی پلازومایسین، استخلاف‌ها در موقعیت‌های ۱ و ۶ باعث محافظت مولکول دارو در برابر آنزیم‌های بی‌اثر کننده می‌شود ولی با دو مکانیسم دیگر یاد شده نسبت به پلازومایسین مقاومت می‌تواند ایجاد شود.

**۵ - نیمه عمر حذف، حجم توزیع حالت پایدار (Vss)** و کلیرنس کلیوی پلازومایسین به ترتیب حدود ۳ ساعت،  $0.24/0$  لیتر برای هر کیلوگرم و  $4/19$  لیتر در ساعت است. پلازومایسین تقریباً تماماً به صورت دست نخورده از ادرار دفع می‌شود.

**۶ - روش درمان UTI با پلازومایسین:** دوز این دارو در بزرگسالان هر  $24$  ساعت  $15$  میلی‌گرم برای هر کیلوگرم وزن بیمار از راه داخل وریدی است که در عرض  $30$  دقیقه انفوژه می‌شود. دوره درمان بر حسب شدت عفونت معمولاً  $4$  تا  $7$  روز است. پس از این درمان، یک درمان خوارکی مناسب برای تکمیل درمان حداکثر  $7$  تا  $10$  روز (iv plus po) انجام می‌شود. حداکثر مدت درمان برای UTI، هفت روز است.

**۷ - تعدیل دوز پلازومایسین در بیماران کلیوی:** برای ابقای غلظت تراف در حد زیر  $3$  میکروگرم در میلی‌لیتر، دوز پلازومایسین در بیماران با کلیرنس کره آتنین  $60$  میلی‌لیتر در دقیقه  $15$  میلی‌گرم برای هر کیلوگرم در  $24$  ساعت از راه وریدی است. در بیماران با کلیرنس کره آتنی نین  $30$  تا  $60$  میلی‌لیتر در دقیقه دوز دارو به  $10$  میلی‌گرم برای هر کیلوگرم در  $24$  ساعت کاهش داده می‌شود. در

استرپتوکوکوس، انواع اسینوباکتر ندارد.  $MIC_{50}$  و  $MIC_{90}$  برای سودوموناس آئروژینوزا به ترتیب  $6-2$  و  $32-16$  میلی‌گرم در لیتر می‌باشد.  $MIC_{50}$ ، حداقل غلظت مهاری برای  $50$  درصد ایزولات می‌باشد. در یک مطالعه اثر آمیکاسین، توبرامايسین و جنتامايسین روز  $4/17$  ایزولات آنتروباکتریاسه، پاتوژن‌های گرم مثبت، سودوموناس آئروژینوزا و آسینوتوباکتر جمع‌آوری شده از  $90$  بیمارستان با پلازومایسین مقایسه شده و نشان داده شده که پلازومایسین با  $4$  میکروگرم در میلی‌لیتر  $94/8$  درصد ایزولات‌های مقاوم به جنتامايسین،  $94/9$  درصد ایزولات‌های مقاوم به توبرامايسین و  $41/1$  درصد ایزولات‌های مقاوم به آمیکاسین، آنتروباکتریاسه را مهار کرده است. تقریباً  $95$  درصد ایزولات‌های تولیدکننده ESBL با غلظت کمتر میلی‌گرم در لیتر پلازوسینین مهار می‌شود.

**۴ - مکانیسم‌های مقاومت در برابر آمینوگلیکوزیدها:** باکتری‌ها سه مکانیسم شناخته شده را برای مقاوم شدن در برابر آمینوگلیکوزیدها به کار می‌گیرند:

**الف - تغییر ساختاری در سایت هدف ریبوزوم** که منجر به کاهش میل ترکیبی آمینوگلیکوزید در سایت هدف می‌شود.

**ب - تغییر در برداشت و خارج کردن آمینوگلیکوزید،** مکانیسم دیگر برای ایجاد مقاومت است که منجر به کاهش غلظت دارو در محل اثرش می‌شود.

**ج - مکانیسم** به مراتب مرسوم برای ایجاد مقاومت از طریق تولید آنزیم‌هایی است که باعث بی‌اثر شدن آمینوگلیکوزیدها و در نتیجه کاهش

می باشد. ویال های پلازومایسین باید در دمای ۲ تا ۸ درجه سانتی گراد یا در یخچال نگهداری شوند. محتوی هر ویال باید برای تزریق، داخل نرمال سالین (سدیم کلراید ۰/۹ درصد) یا رینگر lactated از رقیق کردن، پلازومایسین می تواند تا ۲۴ ساعت در دمای اطاق نگهداری شود. این محلول باید در عرض ۳۰ دقیقه از راه داخل وریدی انفوژ شود. به خاطر احتمال ایجاد ناسازگاری، پلازومایسین باید با داروهای دیگر مخلوط و تزریق شود.

**۱۱- نتیجه گیری می شود که پلازومایسین یک آنتی بیوتیک آمینو گلیکوزیدی جدید مؤثر علیه طیف گسترده ای از آنتروباکتریا سه ها از جمله CRE (Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae) و ESBL (Aminoglycoside-Modifying Enzymes) AME (آنزیم مذکور) می باشد. این دارو علیه سودوموناس Stenotrophomonas maltophilia غیرفعال می باشد. پلازومایسین برای درمان بزرگ سالان مبتلا به UTIs از جمله پیلو نفریت معادل مروپنیم مؤثر است. علاوه بر انتظار ایجاد نفرو توکسیسیته و اوتوتوكسیسیته از این دارو، اثرات جانبی معمول آن شامل اسهال، کم شدن یا زیاد شدن فشارخون، سردرد، تهوع و استفراغ هستند. پلازومایسین به ویژه در بیماران مبتلا به عفونت های آنتروباکتریا سه مقاوم، افراد در خطر عفونت با کلس تریدیوم دیفیسایل و بیماران آرژیک به آنتی بیوتیک های دیگر سودمند خواهد بود.**

بیماران با کلیرنس کره آتنی نین ۱۵ تا ۳۰ میلی لیتر در دقیقه، دوز پلازومایسین ۱۰ میلی گرم برای هر کیلو گرم هر ۴۸ ساعت است. دوز پلازومایسین در بیماران با کلیرنس کره آتنی نین کمتر از ۱۵ میلی لیتر در دقیقه مشخص نشده است.

**۸- عوارض جانبی معمول پلازومایسین شامل کاهش عمل کرد کلیه، اسهال، افزایش یا کاهش فشارخون، سردرد، تهوع و استفراغ می باشند. پلازومایسین مثل بقیه آمینو گلیکوزیدها ممکن است باعث بلاک نوروماسکولار و ایجاد سمیت روی گوش شود.**

**۹- پلازومایسین در دوران حاملگی و شیردهی:** در حال حاضر، اطلاعاتی در مورد مصرف پلازومایسین در دوران حاملگی یا شیردهی در انسان وجود ندارد. مطالعات حیوانی نشان داده که مقدار کمی پلازومایسین در شیر موش صحرایی وارد می شود. آمینو گلیکوزیدها از جفت گذشته و در جنین ایجاد نفرو توکسیسیته و اوتوتوكسیسیته می کنند. به موجب گزارشات موجود، مادرانی که در دوران حاملگی با آمینو گلیکوزیدهایی مثل استرپتومایسین و کانامایسین درمان شده بودند نوزادشان دچار hearing loss بوده اند. بنابراین، پزشکان و بیماران باید درباره احتمال آسیب به جنین توسط پلازومایسین در دوران حاملگی قرار گیرند.

**۱۰- فرم دارویی و شرایط نگهداری پلازومایسین:** پلازومایسین در ویال های تک دوز ۱۰ میلی لیتر عرضه می شود که حاوی پلازومایسین سلفات (معادل ۵۰۰ میلی گرم پلازومایسین باز) در آب و سدیم کلراید برای ایجاد pH برابر ۶/۵

منابع

1. Perez F, The continuing challenge of ESBL. Curr Opin Pharmcol 2007; 7: 495 - 469.
2. Ramirze MS et al. Aminoglycoside - modifying enzymes (AMEs). Drug Resist Updat 2010; 13: 151 - 171.
3. Shaeer KM et al. Plazomicin: A next - Generation aminoglycoside. pharmacotherapy: J Human Pharmacol Drug Therap 2018; 39: 1 - 36.
4. Thwaites M, Evaluation of the bactericidal activity of. Plazomicin and comparators against multidrug resistant Enterobacteriaceae. Antimicrobiol agents and chemotherapy. <https://aac.asm.org/content/62/8/e00236-18>
5. Zhanell GG. Comparison of the next-generation aminoglycoside plazomicin to gentamicin, tobramycin and amikacin. Expert Rev Anti Infect Ther 2012; 10(4): 459 - 473.

