



## دانستنی‌هایی درباره پلازومايسين

دکتر مرتضی ثمينی

استاد فارماکولوژی

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

۲ - پلازومايسين آمینوگلیکوزید جدیدی است که با متصل شدن به ساب‌یونیت 30S ریبوزوم باکتری‌ها، به طور وابسته به غلظت، سنتز پروتئین را مهار و ایجاد اثر باکتریسیدی می‌کند. این آنتی‌بیوتیک، مثل بقیه آمینوگلیکوزیدها killing rate وابسته به غلظت داشته و  $3\text{-log}_{10}\text{kill}$  مداوم علیه اشریشیاکلی، کلبسیلا پنومونیا و آنتروباکترهای مقاوم به چند دارو نشان داده و طیف فعالیت گسترده علیه باکتری‌های گرم

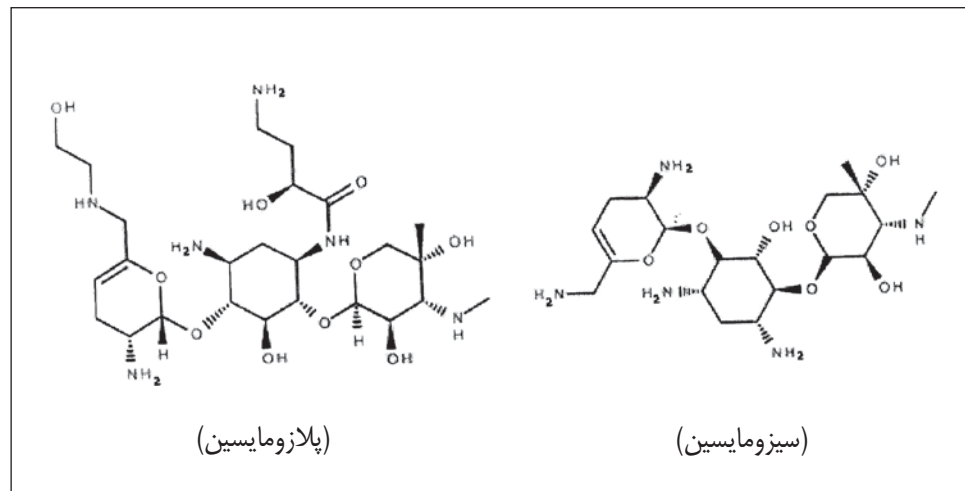
۱ - آمینوگلیکوزیدها آنتی‌بیوتیک‌های مؤثر علیه پاتوژن‌های گرم منفی هستند که امروزه به خاطر پیدایش مقاومت به آن‌ها و ایجاد بعضی اثرات جانبی، مصرف آن‌ها محدود شده است. دانشمندان برای برطرف کردن عیوب یاد شده، در صدد تولید آمینوگلیکوزیدهای جدید هستند که یکی از این اقدامات منجر به پیدایش پلازومايسين (Plazomicin)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

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

### ۳- فعالیت ضد میکروبی پلازومایسین:

پلازومایسین آنتی‌بیوتیک طیف گسترده دارای فعالیت علیه آنتروباکتریاسه (سالمونلا، اشریشیاکلی، کلبسیلا، شیگلا، پروتئوس، آنتروباکتر، سراتیا و سیتروباکتر)، پسودوموناس آئروژینوزا و استافیلوکوکوس‌ها از جمله MRSA (استافیلوکوک طلایی مقاوم به متی‌سیلین) می‌باشد. علاوه بر این، پلازومایسین علیه آنتروباکتریاسه تولیدکننده ESBL و آنتروباکتریاسه مقاوم به کاربپنم (CRE) و پاتوزن‌های مولد آنزیم‌های تخریب‌کننده آمینوگلیکوزید فعال می‌باشد. پلازومایسین، مثل بقیه آمینوگلیکوزیدها، علیه اورگانیزم‌های بی‌هوازی گرم منفی و گرم مثبت فعالیت کمی دارد. پلازومایسین فعالیتی علیه انواع آنتروکوکوس،

منفی از جمله، آنتروباکتریاسه‌های مولد ESBL (بتالاکتاماز با طیف اثر گسترده)، آنتروباکتریاسه مقاوم به کاربپنم‌ها و باکتری‌های مولد آنزیم‌های بی‌اثرکننده آمینوگلیکوزیدها دارد و به این جهت برای درمان CUTIs (عفونت‌های شدید دستگاه ادراری) مثل پیلونفریت ایجاد شده توسط اشریشیاکلی، کلبسیلاپنومونیا و پروتئوس میرابیلیس و سایر آنتروباکتریاسه‌ها 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 هیدروکسی‌اتیل در موقعیت ۶ پلازومایسین باعث شده این دارو در برابر آنزیم‌های بی‌اثرکننده آمینوگلیکوزیدها مقاوم باشد. با تأیید پلازومایسین، امروزه پزشکان یک انتخاب جدید برای درمان بیماران بزرگسال مبتلا به CUTIs



شکل ۱- مقایسه ساختار شیمیایی سیزومایسین و پلازومایسین

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

**۵ - نیمه عمر حذف، حجم توزیع حالت پایدار (Vss) و کلیرنس کلیوی پلازومايسين** به ترتیب حدود ۳ ساعت، ۰/۲۴ لیتر برای هر کیلوگرم و ۴/۱۹ لیتر در ساعت است. پلازومايسين تقریباً تماماً به‌صورت دست نخورده از ادرار دفع می‌شود.

**۶ - روش درمان cUTI با پلازومايسين:** دوز این دارو در بزرگسالان هر ۲۴ ساعت ۱۵ میلی‌گرم برای هر کیلوگرم وزن بیمار از راه داخل وریدی است که در عرض ۳۰ دقیقه انفوزه می‌شود. دوره درمان برحسب شدت عفونت معمولاً ۴ تا ۷ روز است. پس از این درمان، یک درمان خوراکی مناسب برای تکمیل درمان حداکثر تا ۷ الی ۱۰ روز (iv plus po) انجام می‌شود. حداکثر مدت درمان برای cUTI، هفت روز است.

**۷ - تعدیل دوز پلازومايسين در بیماران کلیوی:** برای ابقای غلظت تراف در حد زیر ۳ میکروگرم در میلی‌لیتر، دوز پلازومايسين در بیماران با کلیرنس کره آتینین ۶۰ تا ۹۰ میلی‌لیتر در دقیقه ۱۵ میلی‌گرم برای هر کیلوگرم در ۲۴ ساعت از راه وریدی است. در بیماران با کلیرنس کره آتینین ۳۰ تا ۶۰ میلی‌لیتر در دقیقه دوز دارو به ۱۰ میلی‌گرم برای هر کیلوگرم در ۲۴ ساعت کاهش داده می‌شود. در

استرپتوکوکوس، انواع اسپنوباکتر ندارد.  $MIC_{50}$  و  $MIC_{90}$  برای سودوموناس آئروژینوزا به ترتیب ۲-۶ و ۳۲-۱۶ میلی‌گرم در لیتر می‌باشد.  $MIC_{50}$ ، حداقل غلظت مهارى برای ۵۰ درصد و  $MIC_{90}$ ، حداقل غلظت مهارى برای ۹۰ درصد ایزولات می‌باشد. در یک مطالعه اثر آمیکاسین، توبرامايسين و جنتامايسين روی ۶۴۱۷ ایزولات آنتروباکتریاسه، پاتوژن‌های گرم مثبت، سودوموناس آئروژینوزا و آسینوتوباکتر جمع‌آوری شده از ۹۰ بیمارستان با پلازومايسين مقایسه شده و نشان داده شده که پلازومايسين با ۴ میکروگرم در میلی‌لیتر ۹۴/۸ درصد ایزولات‌های مقاوم به جنتامايسين، ۹۴/۹ درصد ایزولات‌های مقاوم به توبرامايسين و ۴۱/۱ درصد ایزولات‌های مقاوم به آمیکاسین، آنتروباکتریاسه را مهار کرده است. تقریباً ۹۵ درصد ایزولات‌های تولیدکننده ESBL با غلظت کمتر ۴ میلی‌گرم در لیتر پلازوسنین 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 ریپوزوم** 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**

می‌باشد. ویال‌های پلازوماپسین باید در دمای ۲ تا ۸ درجه سانتی‌گراد یا در یخچال نگهداری شوند. محتوی هر ویال باید برای تزریق، داخل نرمال سالین (سدیم کلراید ۰/۹ درصد) یا رینگر lactated به حجم نهایی ۵۰ میلی‌لیتر برسد. پس از رقیق کردن، پلازوماپسین می‌تواند تا ۲۴ ساعت در دمای اطاق نگهداری شود. این محلول باید در عرض ۳۰ دقیقه از راه داخل وریدی انفوزه شود. به‌خاطر احتمال ایجاد ناسازگاری، پلازوماپسین نباید با داروهای دیگر مخلوط و تزریق شود.

**۱۱ - نتیجه‌گیری** می‌شود که پلازوماپسین یک آنتی‌بیوتیک آمینوگلیکوزیدی جدید مؤثر علیه طیف گسترده‌ای از آنتروباکتریاسه‌ها از جمله CRE (Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae) و باکتری‌های مولد ESBL (Aminoglycoside-Modifying Enzymes) می‌باشد. این دارو علیه سودوموناس آئروژینوز فعالیت متغیر داشته و علیه *Acinetobacter baumannii* و *Stenotrophomonas maltophilia* غیرفعال می‌باشد. پلازوماپسین برای درمان بزرگسالان مبتلا به cUTI از جمله پیلونفریت معادل مروپنم مؤثر است. علاوه بر انتظار ایجاد نفروتوکسیسیته و اوتوتوکسیسیته از این دارو، اثرات جانبی معمول آن شامل اسهال، کم شدن یا زیاد شدن فشارخون، سردرد، تهوع و استفراغ هستند. پلازوماپسین به‌ویژه در بیماران مبتلا به عفونت‌های آنتروباکتریاسه مقاوم، افراد در خطر عفونت با کلسترییدیوم دیفیسایل و بیماران آلرژیک به آنتی‌بیوتیک‌های دیگر سودمند خواهد بود.

بیماران با کلیرنس کره آتی‌نین ۱۵ تا ۳۰ میلی‌لیتر در دقیقه، دوز پلازوماپسین ۱۰ میلی‌گرم برای هر کیلوگرم هر ۴۸ ساعت است. دوز پلازوماپسین در بیماران با کلیرنس کره آتی‌نین کمتر از ۱۵ میلی‌لیتر در دقیقه مشخص نشده است.

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

**۹ - پلازوماپسین در دوران حاملگی و شیردهی:** در حال حاضر، اطلاعاتی در مورد مصرف پلازوماپسین در دوران حاملگی یا شیردهی در انسان وجود ندارد. مطالعات حیوانی نشان داده که مقدار کمی پلازوماپسین در شیر موش صحرایی وارد می‌شود. آمینوگلیکوزیدها از جفت گذشته و در جنین ایجاد نفروتوکسیسیته و اوتوتوکسیسیته می‌کنند. به موجب گزارشات موجود، مادرانی که در دوران حاملگی با آمینوگلیکوزیدهایی مثل استرپتوماپسین و کانامایسین درمان شده بودند نوزادشان دچار hearing loss بوده‌اند. بنابراین، پزشکان و بیماران باید درباره احتمال آسیب به جنین توسط پلازوماپسین در دوران حاملگی قرار گیرند.

**۱۰ - فرم دارویی و شرایط نگهداری**  
پلازوماپسین: پلازوماپسین در ویال‌های تک دوز ۱۰ میلی‌لیتر عرضه می‌شود که حاوی پلازوماپسین سلفات (معادل ۵۰۰ میلی‌گرم پلازوماپسین باز) در آب و سدیم کلراید برای ایجاد pH برابر ۶/۵

منابع

1. Perez F, The continuing challenge of ESBL. *Curr Opin Pharmacol* 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. Zhanel GG. Comparison of the next - generation aminoglycoside plazomicin to gentamicin, tobramycin and amikacin. *Expert Rev Anti infect ther* 2012; 10(4): 459 - 473.

