



دکتر ناهید نبات دوست
داروساز

سویه‌های مقاوم به متی‌سیلین* (MRSA) و هم چنین برارگانسیم‌های گرم منفی خاصی نظیر هموفیلوس آنفلوانزا، موروکسلا کاتارالیس، پاستورلامولتوسیدا و گونه‌های نایسریا موثر می‌باشد ولی در کل، «حداقل غلظت‌های مهارتی»

موپیروسین (پسودومونیک اسید A) یک محصول تخمیری «پسودومونا فلورسانس NCIB 10586» می‌باشد. این دارو طیف اثر باریکی داشته و بیشتر بر علیه باکتری‌های گرم مثبت استافیلوکوک و استرپتوکوک از جمله

MICs** موپیروسین علیه سایر ارگانسیم‌های گرم منفی و بیهوازی‌ها به طور نسبی بالا می‌باشد (۱).

موپیروسین یک مشتق ایزولوسین است که به طور رقابتی به ایزولوسیل - tRNA - سنتتاز (IRS) متصل شده و پروتئین سنتتاز را مهار می‌کند. مهار IRS غیر قابل برگشت و وابسته به زمان است که این امر دلیل پایداری قابل توجه کمپلکس «موپیروسین - IRS» می‌باشد.

این مکانیسم اثر منحصر به فرد موجب شده مقاومت متقاطع بین موپیروسین و سایر آنتی بیوتیک‌های مورد مصرف بالینی وجود نداشته باشد (۱، ۲).

فرمولاسیون‌ها و موارد کاربرد موپیروسین

دو فرمولاسیون رایج برای موپیروسین در سطح جهان در دسترس است. نوع اول پماد موپیروسین ۲ درصد که حاوی اسید آزاد موپیروسین در یک پایه پلی اتیلن گلیکول (PEG) می‌باشد. این فرمولاسیون در آمریکا برای درمان زرد زخم (Impetigo) و در اروپا و چند کشور دیگر در درمان عفونت‌های اولیه و ثانویه پوستی مورد تایید قرار گرفته است. نوع دوم یک فرمولاسیون با پایه پارافین «موپیروسین کلسیم» است که به صورت داخل بینی (Intranasal) مصرف می‌شود. این دارو برای ریشه کنی کلونیزه شدن استافیلوکوک اورئوس (S.aureus) از جمله MRSA در بینی به کار می‌رود و کاربرد آن در آمریکا و ژاپن به ریشه کنی MRSA در بیماران بالغ و کادر بیمارستانی به عنوان یک برنامه فراگیر کنترل عفونت محدود

شده است. فرمولاسیون نوع سوم نیز اخیراً در آمریکا ارایه شده (کرم موپیروسین ۲ درصد) که یک کرم معدنی با پایه روغنی حاوی «موپیروسین کلسیم» است و آزمایش‌های بالینی نشان داده که کرم موپیروسین به اندازه سفالکسین خوراکی در درمان عفونت‌های ثانویه زخمی موثر می‌باشد (۱).

ریشه‌کنی استافیلوکوک به خصوص S.aureus مقاوم به متی‌سیلین (MRSA) از سوراخ‌های بینی نقش حیاتی در برنامه‌های کنترل عفونت بازی می‌کند. آنتی بیوتیک‌های مختلفی در این راستا به کار گرفته شده‌اند و هر چند برخی از آنها در کوتاه مدت موثر بوده‌اند، کلونیزاسیون مجدد به کرات رخ داده است. معمولاً موثرترین داروی موضعی در این مورد «موپیروسین» می‌باشد که در سوراخ‌های بینی ۲-۴ بار در روز و به مدت ۵ روز به کار می‌رود (۲).

از زمان عرضه موپیروسین در ۱۹۸۵ در انگلستان، در بیش از ۹۰ کشور دیگر نیز قابل دسترسی بوده و تا سال ۱۹۸۸ به طور وسیعی هم در بیماران و هم کادر بهداشتی در درمان و کنترل انواع مختلف عفونت‌های پوستی و پیشگیری قبل از جراحی مورد استفاده قرار گرفته است (۳). مصرف روزافزون آن در سراسر جهان مشکل پیدایش مقاومت MRSA به موپیروسین را نیز در پی داشته است. ارگانسیم‌های ایزوله از نظر مقاومت به موپیروسین به صورت قراردادی بر طبق MICs به دو گروه تقسیم می‌شوند:

۱ - مقاومت به مقادیر کم موپیروسین (MICs = ۴-۲۵۶mg/l)

۲- مقاومت به مقادیر زیاد دارو
(MICs > 512 mg/l)

این دو گروه مقاومت هم در استافیلوکوک اورئوس و هم استافیلوکوک کوآگولاز منفی *** (CNS) شناسایی شده است. ارگانیسیم‌های ایزوله‌ای که به مقادیر کم دارو مقاومت نشان می‌دهند موتاسیون‌هایی IRS میزبان داشته‌اند، در حالی که ارگانیسیم‌های ایزوله مقاوم به مقادیر زیاد موپیروسین حاوی دو IRS متمایز از نظر بیوشیمیایی هستند.

یک IRS اصلی (native) حساس به موپیروسین همراه با یک آنزیم اضافی نسبت به اثر مهاری موپیروسین کمتر حساس است (۱، ۲، ۳).

ژن muPA که یک IRS مقاوم به موپیروسین را کدگذاری می‌کند متمایز از ژن IRS کروموزومی بوده و روی پلاسمیدهای قابل انتقالی کدگذاری می‌شود که از نظر اندازه در استافیلوکوک اورئوس ایزوله و CNS متفاوت هستند امکان دارد که CNS بتواند به عنوان یک مخزن پلاسمیدهای کدگذاری کننده مقاومت به مقادیر زیاد دارو عمل نموده و پس از آن این پلاسمیدها به داخل استافیلوکوک اورئوس ایزوله انتقال یابند (۱، ۲).

هر چند مقاومت به مقادیر زیاد دارو به طور اساسی با واسطه پلاسمید صورت می‌گیرد، شواهدی وجود دارد که چنین مقاومتی می‌تواند به صورت کروموزومی نیز کدگذاری شود.

موپیروسین به علت مکانیسم اثر منحصر به فردی که دارد مقاومت متقاطع با سایر آنتی‌بیوتیک‌ها نشان نمی‌دهد. هم چنین از آنجا که هیچ نوع فرمولاسیون سیستمیک موپیروسین

نیز وجود ندارد، بعید به نظر می‌رسد درمان موضعی با این دارو موجب کاهش حساسیت نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های خوراکی یا تزریقی شود.

البته مقاومت به موپیروسین می‌تواند توأم با مقاومت به سایر آنتی‌بیوتیک‌ها وجود داشته باشد. برای مثال، ارگانیسیم‌های ایزوله‌ای از MRSA شناسایی شده‌اند که در آنها ژن کدکننده مقاومت به موپیروسین روی همان پلاسمیدی بوده که ژن‌های کدکننده مقاومت به تری‌متوپریم، تتراسیکلین و کادمیوم نیز در آنجا قرار داشته‌اند ولی مسأله حایز اهمیت این است که هیچ ارتباط ژنتیکی بین مقاومت به موپیروسین و مقاومت به متی‌سیلین اثبات نشده است (۱).

آمار مقاومت نسبت به موپیروسین

مقاومت نسبت به مقادیر زیاد موپیروسین اولین بار در ۱۹۸۷ در انگلستان گزارش شد و طی سال‌های ۸۹-۱۹۸۷ داده‌های حاصل از ۴ مرکز درمانی در همین کشور شیوع کلی ۰/۳ درصد را برای مقاومت به مقادیر کم دارو نشان داد.

در مجموع از سال ۱۹۹۰، گزارش‌های مربوط به مقاومت به موپیروسین از سر تا سر جهان در حال افزایش بوده است اما تعیین میزان واقعی مقاومت مشکل است، زیرا بیشتر گزارش‌ها در ارتباط با مراکز درمانولوژی بوده است. به طور مثال، این آمار در سال ۱۹۹۱ در انگلستان در یک بیمارستان بزرگ دانشگاهی و یک کلینیک درمانولوژی به ترتیب ۰/۲۳ درصد و ۸/۲ درصد گزارش شده است. از طرفی، در یک

مرکز درمانی بزرگ در آمریکا در سال ۱۹۹۳ میزان مقاومت به مقادیر کم موپیروسین ۱/۴ درصد اعلام گردید و در سال ۱۹۹۵ در آلمان افزایش مقاومت نسبت به دارو تا ۲/۵ درصد ذکر گردید (۲).

هر چند در سال‌های اخیر افزایش مقاومت به موپیروسین در بررسی‌های منطقه‌ای اثبات شده است، لیکن Schmitz و همکاران در تحقیق بر روی ۱۹ بیمارستان مختلف اروپایی به این نتیجه رسیدند که علیرغم بیش از یک دهه مصرف دارو، مقاومت نسبت به موپیروسین (۲/۳ درصد نسبت به مقادیر کم و ۱/۶ درصد نسبت به مقادیر زیاد دارو) در استافیلوکوک اورئوس در اروپا در سطح پایین باقی مانده و در برخی بیمارستان‌ها وجود نداشته یا غیر قابل شناسایی بوده است. این محققان میزان مقاومت بالاتری را در بین ارگانسیم‌های ایزوله CNS نسبت به گزارش‌های قبلی پیدا کرده‌اند (۷/۲ درصد نسبت به مقادیر کم و ۵/۶ درصد نسبت به مقادیر زیاد دارو که بیش‌تر از مقادیر مربوط به استافیلوکوک اورئوس می‌باشد) (۲).

علت این امر را در ارتباط با تجویز بی‌رویه و مستمر دارو علیه استافیلوکوک اورئوس و CNS می‌دانند. اختلاف آشکاری در میزان مقاومت به مقادیر زیاد موپیروسین بین ارگانسیم‌های ایزوله نواحی مختلف بدن مشاهده نگردید. هم در مورد استافیلوکوک اورئوس و هم CNS میزان مقاومت به مقادیر کم و زیاد موپیروسین در ارگانسیم‌های ایزوله مقاوم به متی‌سیلین بیشتر از ارگانسیم‌های حساس به متی‌سیلین بود (۲). در مطالعه دیگری Henkel و Finlay ارتباط بالینی روشنی بین MICs موپیروسین و بروز

مقاومت پیدا نکرده و علت بروز مقاومت را در بیشتر موارد ناشی از مصرف دارو برای دوره‌های زمانی طولانی‌تر از مدت توصیه شده ۱۰ روزه اعلام نموده‌اند (۱).

از آنجا که شواهد فزاینده‌ای در حمایت از مصرف موپیروسین در بینی برای پیش‌گیری از عفونت‌های بعد از جراحی و عفونت‌های همراه با دیالیز وجود دارد و نیز مزایایی چون کاهش مرگ و میر بیماران و کاهش هزینه‌های درمانی با مصرف دوره‌های درمانی کوتاه مدت در مقایسه با خطر افزایش مقاومت به دارو قابل اهمیت‌تر است، به نظر نمی‌رسد درمان کوتاه مدت (تا ۵ روز) و متناوب (تا ۵ روز در هر ماه) با بروز مقاومت بالینی مهمی همراه شود. در هر حال برای حفظ میزان فعلی نسبتاً کم مقاومت، لازم است مصرف موپیروسین تنها به برنامه‌های درمانی خاص کنترل عفونت محدود شود (۱).

زیرنویس:

- *MRSA: Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus
- **MICs: Minimum Inhibitory Concentrations
- ***CNS: Coagulase Negative Staphylococci

منابع:

1. Henkel T. Finlay J. Emergence of resistance during Mupirocin treatment: is it a problem in clinical practice? J Chemother. 1999; 11: 331 - 337.
2. Schmitz FJ. The prevalence of low - and high level mupirocin resistance in staphylococci from 19 European hospitals. J Antimicrob Chemother. 1998; 42: 489 - 495.
3. Udo EE. Molecular fingerprinting of mupirocin - resistant methicillin - resistant staphylococcus aureus from a burn unit. Int J Infect Dis. 1999; 3: 82 - 87.