

# مروپنم (MEROPENEM)

## یک آنتی‌بیوتیک مفید

ترجمه و تلخیص: دکتر سیدمحمد صدر

### فارماکوکینتیک

مروپنم اغلب بدون هیچگونه تغییر و بعضاً بصورت یک متابولیت بی‌اثر در ادرار ترشح می‌شود.

ایمی‌پنم بوسیله آنزیم‌دی‌هیدروپپتیداز ۱ (DHP-۱) کلیوی هیدرولیز می‌شود ولی می‌تواند مسمومیت کلیوی ایجاد نماید، که این عمل احتمالاً توسط متابولیت‌های آن صورت می‌گیرد.

●● مروپنم مثل سایر بتالاکتام‌ها از تشکیل دیواره سلول باکتری جلوگیری می‌کند و باعث تخریب سلول می‌شود. ۶۶

به منظور جلوگیری از آسیب کلیوی، ایمی‌پنم باید همراه با سیلاستاتین CILASTATIN که مهارکننده ۱-DHP می‌باشد مصرف شود. مروپنم چه بصورت انفوزیون داخل وریدی (بیش از ۳۰-۱۵ دقیقه) و چه بصورت تزریق یکبارہ داخل وریدی (بیش از ۵ دقیقه) و ایمی‌پنم-سیلاستاتین که می‌تواند بصورت انفوزیون داخل وریدی و یا تزریق عمیق داخل عضلانی مصرف شود دارای نیمه عمری در حدود یک ساعت هستند. ایمی‌پنم تزریقی در مایعات میان بافتی بگونه‌ای توزیع می‌شود که غلظت آن احتمالاً قادر به مهار باکتری‌های پاتوژن حساس باشد. مروپنم به

مروپنم در پی‌ایمی‌پنم (IMIPENEM) بعنوان دومین آنتی‌بیوتیک گروه کرباپنم بتالاکتام در انگلستان به بازار می‌آید. آیا مروپنم بویژه در مقایسه با ایمی‌پنم دارای مزیت‌هایی هست یا نه؟

### فعالیت ضد باکتریایی

مروپنم مثل سایر بتالاکتام‌ها از تشکیل دیواره سلول باکتری جلوگیری می‌کند و باعث تخریب سلول می‌شود. در محیط IN VITRO این دارو مثل ایمی‌پنم دارای فعالیت در مقابل انواع باکتری‌های بیماریزا می‌باشد و در مقابل هیدرولیز ناشی از اکثر بتالاکتام‌ها از جمله آنهایی که باعث هیدرولیز (و واگذاری مقاومت باکتریایی به) نسل سوم سفالوسپورین‌ها مثل سفوتاکسیم CEFOTAXIME و سفتازیدیم CEFTAZIDIME می‌شوند، مقاومت میکند. بین مقاومت باکتریایی کارباپنم‌ها و دیگر بتالاکتام‌ها ارتباط کمی وجود دارد. استافیلوکوکسی مقاوم به متی‌سیلین، انتروکوکوس فاسیوم و استنوتروفوموناس مالتوفیلیا STENOTROPHOMONAS MALTOPHILI که یک بتالاکتام‌از تجزیه‌کننده کرباپنم تولید می‌کند نسبت به مروپنم مقاوم هستند. در انگلستان حدود ۱٪ کشت پزودوموناس آئروژینوس در آزمایشگاه دارای مقاومت اکتسابی نسبت به مروپنم می‌باشد.

مقدار بسیار کم از سد خونی مغزی عبور می‌کند، ولی نفوذ آن در بیماری مننژیت بطور قابل ملاحظه‌ای افزایش می‌یابد.

### اثر بالینی

اکثر اطلاعات بالینی مربوط به مروپنم از جانب تولیدکنندگان آن ارائه شده است که در آن‌ها هیچگونه مقایسه‌ای به صورت کور یا درمانهای تزریقی دیگر به عمل نیامده است. در بسیاری از مطالعات، رژیم درمانی به کار گرفته شده شامل داروهای خط اول یا خط دوم درمان نبوده است. در ۴ مطالعه بر روی ۸۱۸ بیمار مبتلا به عفونت داخل شکمی اثر مروپنم (همراه با عمل جراحی) مساوی اثر توپرامایسین بعلاوه کلیندامایسین (یک مطالعه دوسویه کور)، سفوتاکسیم بعلاوه مترونیدازول و یا ایمپنم - سیلاستاتین بوده است. پی‌گیری بیماران نشان داده است که درمان یا بهبودی در ۹۸-۸۸ درصد بیماران حاصل شده است. در ۲۴۸ بیمار مبتلا به نوتروپنی همراه با تب، حدود ۴۰٪ تب بوسیله مروپنم یا سفتازیدیم برطرف گردید. در ۱۵۳ بیمار مبتلا به سپتی‌سمی، مروپنم باعث بهبود ۹۲٪ بیماران شد و سفتازیدیم (تنها و یا همراه با آمیکاسین) ۹۴٪ بیماران را درمان نمود.

**● مروپنم به مقدار بسیار کم از سدخونی مغزی عبور می‌کند، ولی نفوذ آن در بیماری مننژیت بطور قابل ملاحظه‌ای افزایش می‌یابد. ۶۶**

در درمان ۱۹۰ کودک مبتلا به مننژیت باکتریایی، مروپنم به اندازه سفوتاکسیم موثر

بود. همچنین در ۵۶ بیمار مبتلا به مننژیت باکتریایی میزان تأثیر مروپنم مساوی اثر سفوتاکسیم یا CEFTRIXONE به تنهایی بود. اثر درمانی یا تسکینی مروپنم بر روی ۸۴ بیمار مبتلا به عفونت دستگاه تنفسی تحتانی اکتسابی بیمارستانی برابر با اثر سفتازیدیم همراه با آمیکاسین بود. همچنین اثر درمانی یا تسکینی مروپنم بر روی ۱۷۳ بیمار مبتلا به بیماری انسدادی مزمن ریه تشدید شده توسط عفونت دستگاه تنفسی، مساوی اثر ایمپنم - سیلاستاتین بود. در دو مطالعه بر روی ۵۳۶ بیمار مبتلا به عفونت دستگاه تنفسی تحتانی اکتسابی از جامعه، اثر درمانی یا تسکینی مروپنم مساوی اثر سفتازیدیم (تنها یا همراه با آمیکاسین) یا ایمپنم - سیلاستاتین می‌باشد. در ۴۰ کودک و جوان بالغ مبتلا به فیبروز سیستیک و عفونت تنفسی مربوط به پزودوموناس، بهبود بالینی شامل کاهش بی‌نفسی و کاهش تولید خلط، در ۹۸ درصد بیماران با مروپنم و در ۹۰٪ با سفتی‌زیدیم حاصل شد. هر دو دارو تعداد باکتریها را در اخلاط کاهش دادند. در دو آزمایش بر روی ۲۹۴ بیمار مبتلا به عفونت دستگاه ادراری (مربوط به ساختمان یا عملکرد غیر عادی دستگاه ادراری)، اثر مروپنم مساوی اثر ایمپنم - سیلاستاتین بود، ولی بنظر می‌رسد که در درمان و تسکین بیماری اثر مروپنم کمتر از ترکیب سفتازیدیم و آمیکاسین باشد. در یک مطالعه بر روی ۴۱۷ بیمار مبتلا به عفونت ادراری پیچیده یا غیر پیچیده، مروپنم، سفتازیدیم و ایمپنم - سیلاستاتین دارای اثر مشابه در درمان و تسکین بیماری بودند. در ۳۸۱ بیمار مبتلا به عفونتهای پوست و

یافته‌های نرم مثل آبسه، سلولیت و زخمهای عفونی، ۹۸٪ بیماران با مروپنم و ۹۵٪ آنان با ایمی‌پنم بعلاوه سیلاستاتین معالجه شدند.

در ۱۷۰ کودک مبتلا به عفونت (شامل عفونت دستگاه ادراری، عفونت دستگاه تنفسی تحتانی و سپتی‌سمی)، اثر درمانی و تسکینی مروپنم مشابه اثر سفوتاکسیم (همراه یا بدون آمیکاسین یا مترونیدازول) بود.

در محیط خارج از بدن اثر مروپنم بر روی باکتریهای ناشی از عفونت بیماریهای زنان و زایمان، مساوی اثر کلیندامایسین همراه با جنتامایسین است. البته تاکنون نتایج آزمایشهای کنترل شده در مورد اثر بالینی مروپنم بر روی چنین عفونتهایی منتشر نشده است.

تاکید بر این است که در شرایط عادی مثل عفونت دستگاه ادراری یا پنومونی اکتسابی از جامعه مروپنم به عنوان خط اول و یا دوم درمان مصرف نشود، مگر اینکه باکتری عامل عفونت نسبت به داروهای دیگر مقاوم باشد.

#### آثار ناخواسته

اطلاعات منتشره توسط سازندگان دارو حاکی از آن است که آثار ناخواسته رایج مروپنم شامل اسهال (در حدود ۲ تا ۴٪ بیماران)، تهوع و استفراغ (۱ تا ۳/۵٪)، کهیر (۱ تا ۲٪)، سردرد (تا ۲٪)، خارش (تا ۱٪) و بیبوست (تا ۱٪) می‌باشد. معمولاً افزایش خفیف و موقت آنزیمهای کبدی در ۵/۵ تا ۷٪ بیماران، ترومبوسیتوزیس در ۲٪ و ائوزینوفیلیا در حدود ۱٪ بیماران ایجاد می‌شود. کولیت پسودومامبران نیز ممکن است بندرت ایجاد شود. التهاب در محل تزریق و قلبیت نیز بعضاً ایجاد می‌شود. در یک مطالعه

مقایسه‌ای، مروپنم در ۲۸٪ بیماران باعث حمله تشنجی شد، در صورتیکه این نسبت برای سفالوسپورینها ۳۷٪ و برای ایمی‌پنم - سیلاستاتین در بیماران که مننژیت نداشتند ۴۳٪ بود. مروپنم برای اولین بار در ۶٪ (۵ نفر از ۸۲ نفر) کودکان مبتلا به مننژیت ایجاد حمله

**۹۹ در ۳۸۱ بیمار مبتلا به عفونت‌های پوست و بافت‌های نرم مثل آبسه، سلولیت و زخمهای عفونی، ۹۸٪ بیماران با مروپنم و ۹۵٪ آنان با ایمی‌پنم بعلاوه سیلاستاتین معالجه شدند. ۶۶**

تشنجی نمود، در حالیکه چنین اتفاقی در ۲۷ بیمار بزرگسال مبتلا به مننژیت به وقوع نپیوست. در یک مطالعه بر روی ۱۸ کودک مبتلا به مننژیت، ایمی‌پنم - سیلاستاتین برای اولین بار باعث ایجاد حملات تشنجی در ۷ کودک از ۱۸ کودک (۳۹٪) گردید. در این مطالعه سه کودک دیگر در زمان مصرف مروپنم و نیز قبل از مصرف آن دچار حمله تشنجی شدند. مروپنم برای درمان مننژیت مورد تأیید قرار گرفته است در حالیکه ایمی‌پنم - سیلاستاتین مجوز مصرف ندارد.

#### مقدار مصرف و قیمت

مقدار مصرف معمولی مروپنم برای بزرگسالان ۱ - ۰/۵ گرم سه بار در روز است که این مقدار در بیماران مبتلا به مننژیت تا ۲ گرم در هر بار افزایش می‌یابد. در کودکان بین ۳ ماه تا ۱۲ سال مقدار مصرف معمولی ۲۰ - ۱۰ میلی‌گرم به ازاء هرکیلوگرم از وزن بدن و سه بار در روز است. این مقدار در بیماران مننژیته تا ۴۰

میلی گرم به ازاء هر کیلوگرم از وزن بدن در هر نوبت افزایش می یابد. در صورت کاهش کلیرانس کراتینین تا  $50 \text{ ml/min}$  یا کمتر در بزرگسالان توصیه براین است که مقدار مصرف به ۲ بار در روز کاهش یابد و در صورتی که این مقدار به  $25 \text{ ml/min}$  کاهش یافت دوز مصرفی نیز باید نصف شود. در صورتی که کلیرانس کراتینین به کمتر از  $10 \text{ ml/min}$  کاهش یافت، دوز مصرفی باید به یک بار در روز کاهش یابد. توصیه ای برای مصرف مروپنم در کودکان مبتلا به نارسایی کلیه وجود ندارد. مروپنم همانند ایمپنم - سیلاستاتین یک داروی گران است.

### نتیجه

مروپنم مثل ایمپنم یک آنتی بیوتیک از گروه کرباپنم بتالاکتام است که علیه باکتریهای مهم بالینی فعالیت دارد. استافیلوکوکسی مقاوم به متی سیلین، انتروکوکوس فاسیوم و استنوتروفوموناس مالتوفیلیا به مروپنم مقاوم هستند. ارگانسیم های دیگر مثل پزودوموناس آئروجی نوزا نیز ممکن است نسبت به آن مقاوم شوند. اکثر اطلاعات مربوط به اثر دارو از جانب تولیدکنندگان ارائه می شود که در آنها هیچگونه مقایسه ای با اثر ایمپنم - سیلاستاتین یا سفالوسپورینها به عمل نیامده است.

در این مطالعات که برای درمان طیف وسیعی از عفونت های شدید کودکان و بزرگسالان انجام گرفت، میزان تاثیر مروپنم مساوی اثر ایمپنم - سیلاستاتین و دیگر روشهای وسیع الطیف تزریقی بود. مروپنم مانند ایمپنم - سیلاستاتین گران است و نباید بعنوان

خط اول و یا دوم درمان مورد توجه قرار گیرد. این دارو فقط در مواردی باید مصرف شود که ارگانسیم های تولید کننده عفونت نسبت به سایر داروها مقاوم باشند. مروپنم ترجیحات مشخصی نسبت به ایمپنم - سیلاستاتین دارد، از جمله اینکه مروپنم می تواند علاوه بر انفوزیون بصورت تزریق یکباره و بدون سیلاستاتین مصرف شود. همچنین بنظر می رسد در درمان مننژیت مروپنم حالت صرعی کمتری نسبت به ایمپنم - سیلاستاتین (که مجوز مصرف در این نوع از عفونت را ندارد) ایجاد می کند.

مروپنم (۵۰۰ میلی گرم سه بار در روز)	۲۲۵	پوند
ایمپنم - سیلاستاتین (ایمپنم ۵۰۰ میلی گرم سه بار در روز)	۲۲۵	پوند
سفتازاکسیم (۱ گرم سه بار در روز)	۷۳	پوند
سفتازیدیم (۱ گرم سه بار در روز)	۱۴۹	پوند
سفتریاکسون (۱ گرم روزانه)	۵۷	پوند
کلیندامایسین (۰/۶ گرم روزانه)	۵۱	پوند
مترونیدازول (۵۰۰ میلی گرم سه بار در روز)	۵۴	پوند
جنتامایسین (۲ میلی گرم به ازاء هر کیلوگرم از وزن بدن روزانه)	۱۴	پوند
سیپروفلوکساسین (۲۰۰ میلی گرم دوبار در روز)	۱۹۹	پوند
توبرامایسین (۳ میلی گرم به ازاء هر کیلوگرم از وزن بدن روزانه)	۳۲	پوند
آمیکاسین (۱۵ میلی گرم به ازاء هر کیلوگرم از وزن بدن روزانه)	۱۰۶	پوند

قیمت تقریبی ۵ روز درمان با کمترین دوز

توصیه شده برای بیمار ۷۰ کیلوگرمی

منبع:

MEROPENEM . AN ADVANTAGEOUS  
ANTIBIOTIC. DTB. 1996; 34 (7) : 53 - 54