

وانکومايسين آنتی بیوتیک موثر بر استافیلوکوک های مقاوم به متی سیلین

دکتر لیلا محمدیاری فرد، دکتر معصومه نبوی
واحد تحقیق و توسعه شرکت داروسازی جابر ابن حیان

■ مقدمه

وانکومايسين آنتی بیوتیکی است که از باکتری *Streptomyces Orientalis* تهیه شده و بر باکتری های گرم مثبت، خصوصاً استافیلوکوکسی و انتروکوکسی موثر می باشد. این دارو از طریق مهار تشکیل دیواره سلولی باکتری (مشابه پنی سیلین ها) عمل کرده و عمدتاً علیه عفونت های ناشی از میکروارگانيسم های گرم مثبت مقاوم به پنی سیلین به ویژه گروه متسی سیلیسین استفاده می شود. میکروارگانيسم های مقاوم به خود این دارو نادر می باشد.

■ ساختمان شیمیایی

وانکومايسين یک گلیکوپپتید سه حلقه ای شاخه دار با ساختمان شیمیایی مطابق صفحه بعد می باشد:
با افزایش شیوع باکتری های مقاوم به آنتی بیوتیک ها، این دارو به عنوان داروی خط اول درمان در عفونت های ناشی از استافیلوکوک اورئوس، استفاده می شود.
وانکومايسين هیدروکلراید اولین بار توسط شرکت Eli Lilly تحت نام Vancocin® وارد بازار شد. حق ساخت اختصاصی (Patent) آن در اوایل سال ۱۹۸۰ منقضی گردید و اکنون اشکال

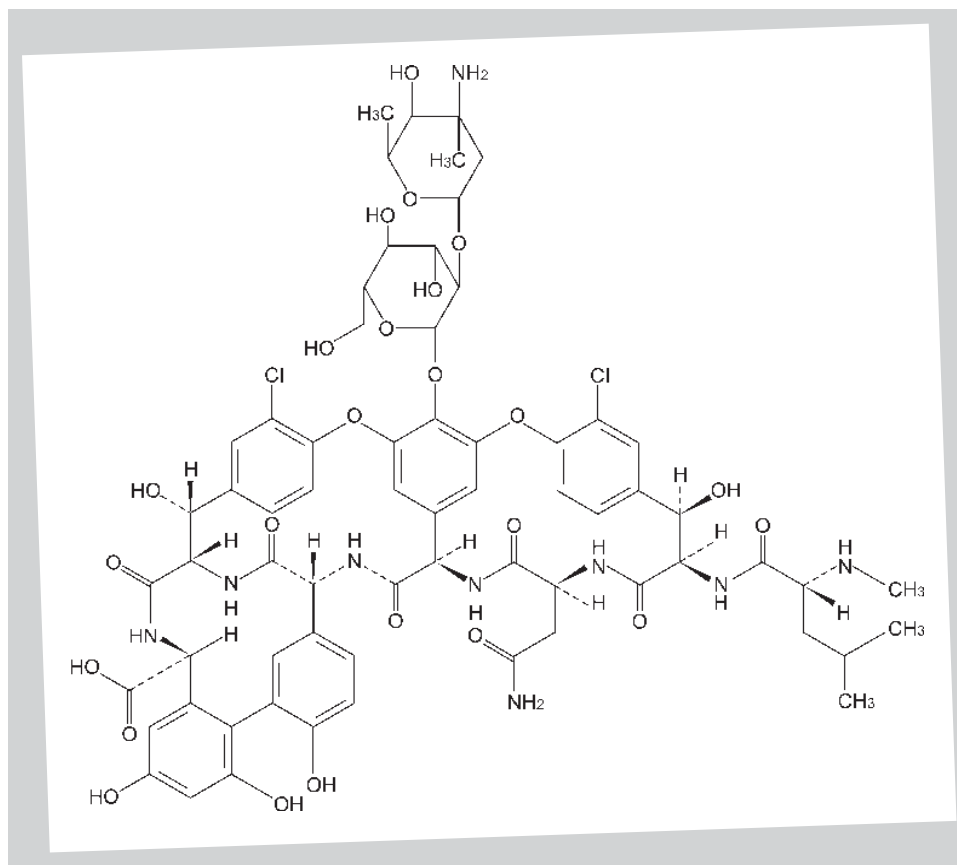
ژنریک آن تحت نام‌های مختلف تولید می‌شود. این دارو در ایران توسط داروسازی جابرابن حیان فرموله می‌شود.

■ مکانیسم اثر

وانکومایسین مانع جدا شدن مجموعه دی‌ساکارییدی (NAM & NAG) از حامل شده و از اضافه شدن آن به دیواره سلولی در حال سنتز جلوگیری می‌کند و لذا مانع اضافه شدن

این دی‌ساکاریدها به انتهای در حال رشد پپتیدوگلیکان می‌شود.

وانکومایسین به دلیل دارا بودن ساختمان مولکولی بزرگ هیدروفیلی، توانایی تشکیل باند هیدروژنی با قسمت‌های انتهایی D-alanine-D-alanyl را دارد که قسمتی از پنتاپپتید موجود روی واحدهای NAM می‌باشد. وانکومایسین با اتصال محکم به این قسمت از پیش‌ساز سل‌وال، باعث مهار پلی‌مریزاسیون گلیکوپپتاید می‌شود.



این دارو قابل نام‌گذاری با سیستم IUPAC نمی‌باشد	
فرمول شیمیایی	$C_{66}H_{74}ClN_9O_{24}$
وزن مولکولی	۱۴۱۳
فراهمی زیستی (خوراکی)	جزئی
متابولیسم	بدون متابولیسم دفع می‌شود
نیمه عمر دارو	در بزرگسالان با عملکرد کلیوی نرمال ۱۱ - ۴ ساعت، با کلیه نارسا ۱۰ - ۶ روز
دفع	کلیوی
مصرف در بارداری	خوراکی (B) - تزریقی (C)

۳- کولیت پسودوممبرانوس

آنتروکولیت استافیلوکوکی یا کولیت پسودوممبرانوس ایجاد شده توسط آنتی‌بیوتیک (ناشی از کلیستریدیوم دیفیسیل): از کیپسول‌های ۱۲۵ و ۲۵۰ میلی‌گرم وانکومایسین برای درمان این موارد استفاده می‌شود.

مراکز کنترل بیماری‌ها (Control, CDC Centers for Disease) به دلیل افزایش شیوع آنتروکوک‌های مقاوم به وانکومایسین، دستورالعملی جهت استفاده از این دارو تهیه کرده است که مطابق آن مصرف این دارو محدود به موارد زیر می‌گردد:

۱- درمان عفونت‌های شدید ناشی از ارگانیزم‌های مقاوم به پنی‌سیلین‌ها (MRSE) -Resistance Staphylococcus Epidermidis (Multi) یا در افراد دارای حساسیت بالا به پنی‌سیلین.

۲- کولیت پسودوممبران (در موارد عود بیماری یا عدم پاسخ به مترونیدازول).

■ موارد مصرف

فرم تزریقی

۱- عفونت‌های شدید استافیلوکوکی (استافیلوکوک مقاوم به متی‌سیلین)
 □ عدم تحمل یا عدم پاسخگویی به پنی‌سیلین و سفالوسپورین.
 □ عفونت استافیلوکوکی مقاوم (اندوکاردیت، عفونت مغز استخوان، عفونت مجرای تنفسی تحتانی، عفونت خونی و پوستی).

۲- اندوکاردیت

□ استافیلوکوکال: وانکومایسین به تنهایی در درمان آن موثر می‌باشد.

□ استرپتوکوکال: وانکومایسین به تنهایی و یا همراه با یک آمینوگلیکوزید بر روی اندوکاردیت‌های ناشی از S.viridans و S.bovis موثر است. این دارو فقط همراه با یک آمینوگلیکوزید، در درمان اندوکاردیت ناشی از آنتروکوکسی‌ها (S.faecalis) اثر دارد.

□ دیفتریوید: این دارو در درمان دیفتریوید اندوکاردیت استفاده می‌شود. همچنین همراه با ریفامپین یا یک آمینوگلیکوزید و یا هر دو، در حمله زودرس دریچه مصنوعی توسط S.epidermidis یا diftheroids به خوبی جواب می‌دهد.

□ پیشگیری: تزریق وریدی وانکومایسین به منظور پیشگیری در برابر اندوکاردیت باکتریال، خصوصاً در بیماران حساس به پنی‌سیلین که دچار CHD، رماتیسم یا بیماری دریچه قلبی بوده و تحت جراحی‌های دندانپزشکی یا دستگاه تنفسی فوقانی قرار می‌گیرند، موثر می‌باشد.

۳- پیشگیری آنتی میکروبیال در اندوکاردیت، به دنبال اعمال روش های مطمئن در بیماران risk high حساس به پنی سیلین.

۴- پیشگیری در جراحی های پیوند اعضای مصنوعی در مراکزی که احتمال بروز عفونت های ناشی از MRSA و MRSE زیاد می باشد.

■ مقدار مصرف

الف- خوراکی

□ بزرگسالان: ۵۰۰ mg تا ۲g در روز طی ۳ یا ۴ دوز منقسم، به مدت ۷ تا ۱۰ روز (در درمان کولیت ناشی از C.difficile، دوز ۱۲۵ mg، ۳ یا ۴ بار در روز، می تواند به اندازه دوز ۵۰۰ mg موثر باشد).

□ کودکان: ۴۰ mg/kg در روز طی ۳ یا ۴ دوز منقسم، به مدت ۷ تا ۱۰ روز که میزان دارو نمی بایست از ۲g در روز بیشتر شود.

ب- تزریقی

□ بزرگسالان: ۵۰۰ mg به صورت وریدی هر ۶ ساعت و یا ۱g هر ۱۲ ساعت.
□ کودکان: ۱۰ mg/kg در هر دوز، هر ۶ ساعت.
□ نوزادان و اطفال: دوز اولیه ۱۵ mg/kg و سپس ۱۰ mg/kg هر ۱۲ ساعت در هفته اول تولد، سپس هر ۸ ساعت تا یک ماهگی.

پ- پیشگیری از اندوکاردیت باکتریال

□ بیماران با حساسیت بالا به پنی سیلین: ۱g به صورت وریدی در مدت ۱ تا ۲ ساعت (در کودکان ۲۰ mg/kg) به همراه ۱/۵ mg/kg جنتامایسین وریدی یا عضلانی، هم برای بزرگسالان و هم برای کودکان.

□ بیماران با حساسیت متوسط به پنی سیلین: ۱g به صورت وریدی در مدت ۱ تا ۲ ساعت (در کودکان ۲۰ mg/kg).

ت- نارسایی کلیوی

در این شرایط دوز دارویی باید تعدیل شده و غلظت سرمی به طور منظم چک شود. در نوزادان و سالخوردگان، گاهی کاهش دوز دارویی به دلیل کاهش عملکرد کلیوی انجام می شود. در اغلب بیمارانی که کلیرانس کراتینین (Ccr) قابل اندازه گیری می باشد، دوز دارو با استفاده از جدول صفحه بعد قابل محاسبه است.

این جدول برای بیماران فاقد عملکرد کلیوی تحت دیالیز، استفاده نمی شود. برای این بیماران دوز اولیه ۱۵ mg/kg (جهت ایجاد غلظت سرمی درمانی) و دوز نگهدارنده ۱/۹ mg/kg در مدت ۲۴ ساعت تجویز می شود. در آنوریا دوز ۱۰۰۰ mg هر ۷ تا ۱۰ روز توصیه شده است. در صورتی که تنها میزان کراتینین سرم در دسترس باشد، از فرمول زیر می توان جهت محاسبه کلیرانس کراتینین استفاده کرد:

$$\text{Males: } \frac{\text{weight (kg)} \times (140 - \text{Age})}{72 \times \text{serum ceratinine (mg/dl)}} = \text{Ccr}$$

Females: 0.85 × above value

■ فارماکوکینتیکس دارو

وانکومایسین پس از مصرف خوراکی، جذب گوارشی بسیار کمی داشته و مقادیر بالای آن از طریق مدفوع دفع می شود. مصرف تک دوز

به دليل دفع کلیوی و سمیت زایی وانکومايسين، تجویز دارو در بیماران با عملکرد کلیوی ضعیف و یا همراه با داروهای نفروتوکسیک باید با احتیاط صورت گیرد. مقدار دارو و یا فواصل دارویی می‌بایست در بیماران دارای آسیب کلیوی تعدیل شود. احتمال بروز سمیت کلیوی و گوشه‌ی نیز، در صورت مصرف توام با آنتی‌بیوتیک‌های آمینوگلیکوزیدی افزایش پیدا می‌کند. پایش غلظت سرمی وانکومايسين در اغلب بیماران لازم نمی‌باشد، با این حال (TDM Monitoring Therapeutic Drug) ممکن است در شرایط خاص لازم باشد:

- بیمارانی که هم‌زمان آمینوگلیکوزید مصرف می‌کنند.
- بیماران دارای پارامترهای فارماکوکینتیکی متغیر.

وریدی 500 mg آن در بزرگسالان، غلظت سرمی معادل 10-6 μg/ml پس از 2-1 ساعت، 2-4 μg/ml بعد از 6 ساعت و 1-2 μg/ml بعد از 12 ساعت ایجاد می‌کند. نیمه عمر دارو در جریان خون تقریباً 6 ساعت بوده و تقریباً 55 درصد دارو به پروتئین‌های پلاسما باند می‌شود.

وانکومايسين در مایعات بدن شامل CSF (به CSF نفوذ نمی‌کند مگر این که پرده‌های مننژ ملتهب باشند)، صفرا، مایع جنب، پریکاردیال، سینوویال و مایع داخل شکمی پخش شده و بیشتر از 90 درصد دوز تزریقی از طریق فیلتراسیون گلومرولار کلیوی دفع می‌گردد. در صورتی که عملکرد کلیوی دچار آسیب شود، غلظت بالایی از دارو در خون تجمع می‌یابد که خطرناک است. دارو از طریق همودیالیز و دیالیز صفاقی از بدن خارج نمی‌شود.

دوز وانکومايسين در عملکرد ناقص کلیوی

دوز مصرفی (/24hr) (mg)	کلیرانس کراتینین (Ccr) (ml/min)
1545	100
1390	90
1235	80
1080	70
925	60
770	50
620	40
465	30
310	20
155	10

- بیماران همودیالیزی.
- درمان طولانی مدت و یا درمان با دوزهای بالا.
- بیماران دارای عملکرد کلیوی ناقص.

■ عوارض جانبی

تجویز داخل وریدی وانکومایسین ممکن است باعث ایجاد سندرم red-neck و red-man گردد که مشخصه آن اریتم، فلاشینگ، راش روی صورت و نواحی بالای تنه بوده و برخی اوقات همراه با کاهش فشار خون و علائم مشابه شوک می باشد. این علائم ناشی از ریلیز هیستامین بوده و در اثر انفوزیون سریع دارو رخ می دهد. علائم حساسیت تقریباً در ۵ درصد بیماران مشاهده می شود که شامل راش، تب، لرز و به ندرت واکنش های آنافیلاکتیک، درماتیت اکسفولیاتیو، سندرم استیون جانسون و واسکولیت می باشد.

استفاده گسترده از وانکومایسین منجر به افزایش گزارش ها مبنی بر عوارض دارویی شده است. در این میان، واکنش های پوستی نامطلوب، دلیل عمده و شایع قطع مصرف این دارو می باشد. سندرم استیون جانسون القا شده توسط وانکومایسین ((SJS Syndrome Steven-Jonson) و عفونت پوستی (LABD) Linear IgA Bulluou Dermatosis، از عوارض پوستی این داروست که تشخیص کلینیکی آن ها مشکل می باشد. در این موارد تشخیص صحیح، به دلیل یکسان نبودن درمان، بسیار مهم است. به دنبال قطع وانکومایسین، بیمار می تواند در انتظار

بهبودی بدون ضایعه پوستی باشد. ضایعات پوستی، طی یک تا ۳ هفته پس از قطع دارو، از بین رفته، همچنین هیچ ضایعه جدیدی پس از گذشت یک تا ۳ روز، بعد از قطع دارو دیده نمی شود. درمان مجدد با وانکومایسین، پس از بروز LABD، سبب عود شدیدتر بیماری می شود. به طور خلاصه بیوپسی سریع همراه با ایمونوفلورانس، جهت درمان اختصاصی لازم است.

عارضه نوتروپنی برگشت پذیر، آئوزینوفیلیا و به ندرت ترومبوسیتوپنی و آگرانولوسیتوز نیز گزارش شده است. عارضه نوتروپنی اغلب در بیماران که دوز کلی ۲۵ گرم یا بیشتر دریافت می کنند و همچنین در همه بیماران که وانکومایسین را بیشتر از ۱۲ روز مصرف می کنند، مشاهده شده است. البته تعداد نوتروفیل ها پس از قطع دارو افزایش می یابد. مکانیسم ایجاد نوتروپنی در اثر مصرف وانکومایسین مشخص نیست. درمان با وانکومایسین در صورت عدم نیاز نباید به صورت طولانی مدت انجام شود. این دارو می بایست تنها برای بیماران که اندیکاسیون لازم را در این مورد دارند تجویز گردد. در ضمن بیماران باید به صورت دوره ای از نظر تعداد گلبول های سفید و نوتروفیل ها مورد آزمایش قرار گیرند تا در صورت پیشرفت نوتروپنی، درمان با وانکومایسین قطع شود.

نفروتوکسیسیته ممکن است در دوزهای بالا و یا در بیماران دارای فاکتورهای مستعد مشاهده شود، اما این عارضه، در صورت

شناسایی مشکل و پایش غلظت پلاسمایی و عملکرد کلیوی کاهش می‌یابد.

غلظت پلاسمایی بالای دارو همچنین باعث ایجاد سمیت گوشی می‌شود که این عارضه ممکن است برگشت‌ناپذیر بوده، حتی پس از قطع دارو نیز باقی‌بماند. کاهش شنوایی همراه با وزوز گوش از علایم هشداردهنده‌ای است که در صورت بروز آن می‌بایست مصرف دارو قطع شود.

این دارو حساسیت‌زا بوده، تجویز وریدی آن، گاهی سبب بروز ترومبوفلیت می‌شود که این عارضه را می‌توان با انفوزیون آهسته وریدی محلول رقیق شده و تزریق در محل‌های مختلف، به حداقل رساند.

تزریق اشتباه خارج رگی، باعث بروز نکروز بافتی می‌شود. به دلیل جذب گوارشی ضعیف وانکومایسین، اختلالات گوارشی کمی در مصرف خوراکی آن گزارش شده است.

■ تداخلات دارویی

□ آمینوگلیکوزیدها

مصرف وانکومایسین به همراه آمینوگلیکوزیدها باعث افزایش غلظت آمینوگلیکوزیدها شده و در نتیجه خطر بروز سمیت کلیوی افزایش می‌یابد. احتمال بروز این عارضه در مصرف توام با وانکومایسین، بیشتر از مصرف به تنهایی آمینوگلیکوزیدها می‌باشد.

□ بیهوش‌کننده‌ها

مصرف توام این داروها به همراه وانکومایسین باعث ایجاد اریتم و فلاشینگ

(مشابه هیستامین) در کودکان می‌گردد.

□ نروتوکسیک‌ها و نفروتوکسیک‌ها

مصرف هم‌زمان یا متوالی این داروها به فرم سیستمیک و یا موضعی با وانکومایسین، نیاز به مونیتورینگ دقیق دارد.

□ شل‌کننده‌های عضلانی غیر دیپلاریزان

در مصرف توام این داروها با وانکومایسین، اثر انسداد عصبی - عضلانی آن‌ها افزایش می‌یابد.

■ مقاومت دارویی

اولین بار، در سال ۲۰۰۲، عفونت ناشی از گونه‌ای استافیلوکوک اورئوس مقاوم به وانکومایسین در آمریکا گزارش شد. این بیمار به صورت ایزوله نگهداری شد تا از انتقال عفونت جلوگیری شود.

از آنجایی که وانکومایسین به عنوان آخرین خط‌درمان عفونت‌های شدید گرم مثبت استفاده می‌شود، مقاومت به آن، خطر شیوع عفونت‌های میکروبی‌کشنده و افزایش مشکلات درمانی را افزایش می‌دهد. گمان می‌رود استفاده از Avoparcin (آنتی‌بیوتیک گلیکوپپتیدی مشابه) در صنایع کشاورزی، در شیوع مقاومت میکروارگانیزم‌ها به وانکومایسین دخیل باشد.

مکانیسم ایجاد مقاومت از طریق تغییر ساختمان پنتاپپتید موجود در سل‌وال ایجاد می‌شود. انواع تغییر یافته D -alanyl- D -lactate و D -alanyl- D serine، تنها ۴ نقطه (به جای ۵ نقطه) جهت اتصال هیدروژنی بین وانکومایسین و پپتید دارند. با یک نقطه اتصال

مقاوم به وانکومایسین (VRSA)، در بیماران همودیالیزی، بیشتر از سایر موارد است. مطالعات آماری نشان داده است که مصرف وانکومایسین در بیش از نیمی از موارد تجویز، غیر ضروری می باشد. این مساله در خصوص پیشگیری از بروز مقاومت دارویی ارزشمند و حایز اهمیت است.

کمتر، تمایل پیوند به میزان ۱۰۰۰ برابر کاهش می یابد. در انتروکوکوسی ها این تغییر، به واسطه آنزیمی که انتهای آزاد آمینواسیدی را تغییر می دهد، ایجاد می شود. خطر شیوع مقاومت آنتی بیوتیکی استتافیلوکوک های نیمه مقاوم به وانکومایسین (VISA) و استتافیلوکوک های کاملاً

منابع

1. Roodi S (Ed) (2004). Australian Medicines Handbook 2004 (AMH). Adelaide: Australian Medicines Handbook. ISBN 0-9578521-4-2.
2. Drug facts and comparisons, Ed. 56th, 2002, Vol. II, p: 1393-1395.
3. Rodriguez - Julbe M.C. Antibiotics in older adults, Puerto Rico health sciences Journal, Vol. 23, Issue 1, March 2004; p: 25-33.
4. Martindale, Ed. 33, 2002; Vol. I,p: 267-269.
5. Segarra - Newnham M. & Tagoff S.S. Probable vancomycin - induced neutropenia, Annals of pharmacotherapy, Vol. 38, Issue 11, November 2004; p: 1855-1859.
6. Douglas H. Jones et al. Early diagnosis is key in vancomycin - induced linear IgA Bullous Dermatitis and Steven - Johnson Syndrom, JAOA, Vol. 104, No. 4, April 2004; p: 157-163.
7. McDonald LC & Hageman JC, Vancomycin intermediate and resistant Staphylococcus aureus. What the nephrologists needs to know, Nephrol News Issues, Oct 2004; 18(11), 63-4, 66-7, 71-2.
8. Makowsky M.J. An assessment of vancomycin use in 2 tertiary care hospitals, Canadian Journal of Hospital Pharmacy, Vol. 57, Issue 3, June 2004; p: 150-157.
9. Howden B. P. et al. Low-level vancomycin resistance in Staphylococcus aureus-an Australian perspective, Eur J Clin Microbiol Infect Dis, Feb 2005; 24(2), p: 100-108.

