

آشنایی با داروی مروپنم

دکتر شادی صبری، دکتر بهروز جمشیدی

واحد تحقیق و توسعه شرکت داروسازی جابراین حیان

علت عمده مقاومت علیه این آنتی‌بیوتیک‌ها وجود آنزیم بتالاکتاماز در میکروب‌هاست که باعث غیرفعال شدن مولکول آنتی‌بیوتیک بتالاکتام می‌گردد.

به منظور مقابله با میکروب‌های مقاوم در برابر بتالاکتاماز گروهی از آنتی‌بیوتیک‌ها شناخته شدند و ساخته شدند که دارای ساختمان شبیه به حلقه بتالاکتام هستند. ولی تحت تاثیر آنزیم بتالاکتاماز میکروب‌ها تخریب و غیرفعال نمی‌شوند (۸).

دسته‌ای از این گروه آنتی‌بیوتیک‌ها به نام کارباپنم‌ها برای اولین بار در سال ۱۹۷۰ کشف شدند (۴).

اعضای شناخته شده کارباپنم‌ها تا سال‌های

داروهای آنتی‌بیوتیک β - لاکتام، به خاطر کارایی عالی، ایمنی و قابلیت پذیرش برای بیمار نزدیک به ۶۰ سال است که به منظور درمان عفونت‌های شدید، تجویز می‌شود (۱).

اما آنتی‌بیوتیک‌های β لاکتام نمی‌توانند تمام انواع میکروب‌ها را بکشند یا مانع از رشد شوند میکروب‌های مختلف با مکانیسم‌های متفاوت نسبت به این گروه از آنتی‌بیوتیک‌ها مقاومت کسب می‌کنند.

به عنوان مثال ممکن است گونه‌ای از میکروب‌ها فاقد آنزیم‌هایی باشند که به وسیله بتالاکتام‌ها هدف قرار می‌گیرند یا میکروب‌های حساس به این گروه آنتی‌بیوتیک‌ها از طریق موتاسیون ممکن است مقاومت حاصل کنند.

ضمناً کارباپنم ها می توانند در یک تقسیم بندی دیگر به ۲ گروه خوراکی و تزریقی تقسیم گردند که از گروه تزریقی ها به بررسی اجمالی مروپنم خواهیم پرداخت:

■ مروپنم

برخلاف ایمی پنم که حساس به تخریب توسط آنزیم «آ-دهیدروپپتیداز» میکروبی است و لذا به منظور محافظت در مقابل تخریب آنزیمی به همراه سیلاستاتین (مهار کننده آنزیم آ-دهیدروپپتیداز) به کار می رود، مولکول مروپنم که دارای شاخه جانبی (۱-بتا-متیل) می باشد حساس به تخریب با آنزیم فوق نمی باشد و به همین علت نیاز به مهارکننده آنزیم فوق ندارد (۱).

■ ساختمان شیمیایی

$C_{17}H_{25}N_3O_5S_13H_{20} = 437.5$

CAS: 96036-03-2 (meropenem)

CAS: 11947-56-7 (meropenem trihydrate) (۲)

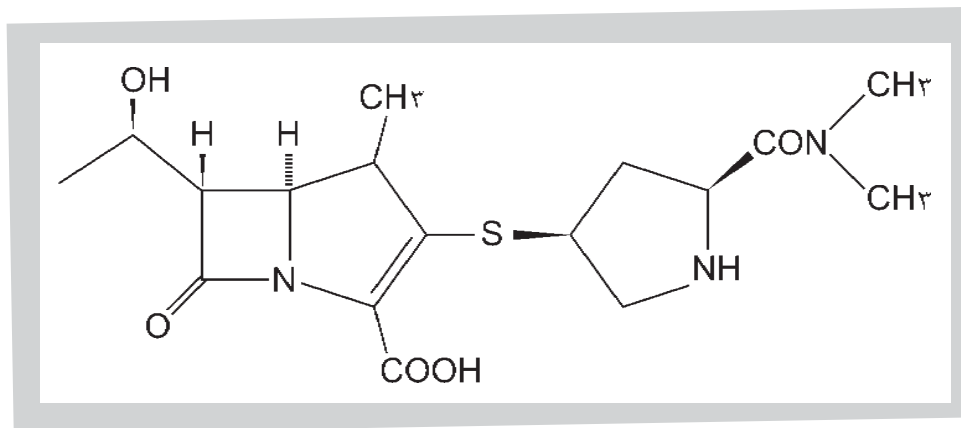
اخیر فقط شامل ایمی پنم و مروپنم بود اما در نوامبر ۲۰۰۱ عضو جدید طولانی اثری از این گروه به نام ارتاپنم معرفی شد که فقط با نام (MK-0826) ثبت گردیده بود.

اعضای گروه کارباپنم ها از نظر طیف اثر به ۳ دسته تقسیم می شوند که عبارتند از:

الف - کارباپنم های وسیع الطیف که فعالیت محدودی علیه باسیل های گرم منفی غیرتخمیر کننده دارند و بنابراین برای عفونت های اکتسابی در جوامع مناسب هستند مانند: ارتاپنم.

ب - کارباپنم های وسیع الطیف که بر علیه باسیل های گرم منفی غیرتخمیر کننده موثر هستند که برای عفونت های بیمارستانی مناسب هستند مانند: ایمی پنم، مروپنم.

ج - شامل کارباپنم های با اثر قوی بر علیه باسیل های گرم منفی غیرتخمیر کننده هستند که طیف اثر سفالوسپورین ها را نیز شامل می شوند (این گروه هنوز مجوزهای لازم را دریافت نکرده اند).



توبرکلوزیس، ماویوم و فورتوئیتوم) برای آن شناخته شده است.

اما استنوتروفوموناس مالتوفیلیا معمولاً به آن مقاوم است (۵).

مکانیسم عمده مقاومت به مروپنم از طریق انتقال پلاسمید با واسطه کروموزومی و نهایتاً تغییر نفوذپذیری باکتری به این دارو می‌باشد (۲).

■ فارماکوکینتیک

الف - راه تجویز آن وریدی می‌باشد (انفوزیون وریدی) البته به طور تزریقی وریدی غیرانفوزیونی نیز قابل استفاده است (۵ و ۳). مروپنم دارای کینتیک خطی می‌باشد (۳). این دارو از راه خوراکی جذب ندارد (۲).

ب - میانگین حداکثر غلظت پلاسمایی (C_{MAX}) با تزریق ۱ گرم به طور وریدی برابر با ۶۱/۶ میلی‌گرم در لیتر گزارش شده است (۳).
ج - مروپنم به نواحی دارای التهاب به سرعت نفوذ می‌کند و حداکثر غلظت آن در نواحی قید شده در مدت نیم تا ۱ ساعت پس از تزریق وریدی دیده می‌شود (۲).

اتصال به پروتئین‌های پلاسما به میزان ۱۰ درصد برای آن شناخته شده است به طور وسیع و گسترده در مایعات خارج سلولی انتشار می‌یابد و غلظت آن به حد غلظت پلاسمایی می‌رسد (۵). در سایر مایعات و بافت‌های بدن نیز به طور گسترده‌ای منتشر می‌شود. با تزریق وریدی ۱ - ۰/۰۵ گرم مروپنم به داوطلبان سالم و در حالت steady - state حجم توزیع ظاهری ۲۶/۶ - ۱۱/۷ لیتر مشاهده شده است (۳).

■ نام شیمیایی

(4R, 5S, 6S) - 3 - [(3S,5S) - 5 - Dimethyl carbamoyl pyrrolidin - 3 - ylthio] - 6[(R) - 1-hydroxyethyl] - 4 - methyl - 7 - oxo - 1-azabicyclo [3.2.0] hept - 2 - ene - 2 - carboxylic acid trihydrate. (۷)

■ مکانیسم اثر

مروپنم یک آنتی‌بیوتیک باکتریسید است که از طریق اتصال به پروتئین‌های متصل شونده به پنی‌سیلین (PBPs) عمل می‌کنند قدرت اتصال مروپنم به $[PBP_{2,3}]$ در سودوموناس آئروژینوزا، استاف اورئوس و اشیریشیاکولی قوی‌تر از اتصال ایمی‌پنم به این پروتئین‌ها است (۲ و ۳).

■ طیف اثر ضد میکروبی

مروپنم یک آنتی‌بیوتیک وسیع‌الطیف و موثر بر میکروب‌های گرم مثبت و گرم منفی است که طیف اثر آن شامل طیف اثر بتالاکتام‌های وسیع‌الطیف می‌باشد و همچنین بر علیه سودوموناس آئروژینوزا و آکینتوباکتر بومانی هم موثر است.

در مقایسه با ایمی‌پنم بر علیه گرم منفی‌ها قوی‌تر و بر علیه گرم مثبت‌ها (به خصوص بر علیه انتروکوک فکالیس، ضعیف‌تر است. در محیط In - Vitro بر علیه میکروب‌های با مقاومت متوسط و حتی قوی در مقابل پنی‌سیلین‌ها، اثرات قوی دارد. بر علیه لیستریا دارای اثر مهارکننده رشد می‌باشد به طور In - Vitro اثرات ضدمایکوباکتریوم (از گونه‌های

حفره شکم شامل عفونت های تک میکروبی یا چند میکروبی^۱ موثر می باشد.

درصد معالجه شده بیمارانی که جهت درمان عفونت حفره شکم، این دارو را دریافت نموده اند ۱۰۰ - ۹۱ درصد گزارش شده است.

ب- مننژیت

۴۰ میلی گرم بر کیلوگرم هر ۸ ساعت (تا حداکثر ۶ گرم در روز) در بزرگسالان و بچه ها با وزن بزرگتر یا مساوی ۵۰ کیلوگرم، که با این دوز بر علیه هموفیلوس آنفولانزا، استرپتوکوک پنومونیا و نایسریا مننژائیدیس هم موثر می باشد. پاسخ کلینیکی در بیماران تا ۹۸ درصد مشاهده شده است.

ج- عفونت های دستگاه تنفسی

در عفونت های حاد اکتسابی بیمارستانی و برونشیت مزمن با دوز ۳ گرم در روز موفقیت درمانی ۹۸ درصد گزارش شده است. در عفونت های اکتسابی جوامع (غیربیمارستانی) از جمله پنومونی یا برونشیت مزمن حاد شونده با دوز ۱/۵ - ۱ گرم در روز موفقیت درمانی ۱۰۰ - ۹۳ درصد مشاهده شده است.

در یک مطالعه گذشته نگر نشان داده شده است که مروپنم به عنوان یک درمان مؤثر برای بیماران فاز بحرانی مبتلا به عفونت های دستگاه تنفس تحتانی می تواند به کار رود (۳).

د- سپتی سمی

کارآمدی مروپنم برای درمان سپتی سمی ناشی از عفونت اولیه: ادراری، حفره شکمی و دستگاه تنفسی به اثبات رسیده است که به این منظور این دارو به میزان ۱ - ۰/۵ گرم هر ۸ ساعت انفوزیون وریدی شده که پاسخ درمانی

به میزان ۲۰ درصد به مایع مغزی نخاعی نفوذ می کند که البته در افراد مختلف و بسته به شدت التهاب مننژ این میزان متفاوت است (۵).

د- به طور وسیعی از طریق فیلتراسیون گلومرولی دفع می شود، دارای یک متابولیت عمده غیرفعال است (۵) و تا ۸ درصد از دوز تجویز شده وریدی، به صورت مروپنم تغییر نیافته و متابولیت آن که حلقه بتالاکتام آن باز شده از راه ادرار دفع می شود. حدود ۲ درصد نیز در مدت ۵ روز از طریق مدفوع دفع می شود، نیمه عمر حذف مروپنم نیم تا یک ساعت است (۵ و ۳).

میانگین کلیرانس کلیوی مروپنم ۱۳/۱ - ۸/۲ لیتر در ساعت است که بالاتر از کلیرانس کراتینین در داوطلبان سالم است و این موضوع نشان می دهد که در مورد مروپنم علاوه بر فیلتراسیون گلومرولی، ترشح توبولی هم انجام می شود. اما کلیرانس کلیوی آن عمدتاً از راه فیلتراسیون گلومرولی است (۳).

■ موارد مصرف و دوزاژ

مروپنم برای درمان عفونت های داخل حفره شکمی، مننژیت، عفونت های دستگاه تنفسی (شامل بیماران فیبروز سیستیک)، سپتی سمی، عفونت های پوست، عفونت های دستگاه ادراری (۷) و نوتروپنی همراه تب و عفونت های اطفال و عفونت های زایمانی و ژنیکولوژیک به کار می رود (۲ و ۳).

الف- عفونت های داخل حفره شکمی

نیم تا ۱ گرم هر ۸ ساعت به طور انفوزیون وریدی که این دوز برای درمان عفونت های

موفق تا ۹۲ درصد مشاهده گردیده است.

ه- عفونت های پوست

مروپنم بر علیه عفونت های پوست و ساختمان های مربوط به پوست مؤثر می باشد به ویژه بر علیه گونه های استرپتوکوکوس استافیلوکوکوس اورئوس، استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس و باسیل های گرم منفی با مصرف دوز ۰/۵ گرم هر ۸ ساعت موفقیت درمانی ۹۸ درصد مشاهده گردیده است (۳).

و- عفونت های دستگاه ادراری

در عفونت های ادراری ساده و یا پیچیده^۲ با دوز ۰/۵ - ۰/۲۵ گرم، ۲ تا ۳ بار در روز به طور انفوزیون وریدی یا تزریق عضلانی موفقیت درمانی ۹۹ - ۷۹ درصد مشاهده می گردد (۳).

ز- نوتروپنی همراه با تب

در نوتروپنی همراه با تب ناشی از استرپتوکوک ها و استافیلوکوک ها و بسیاری از باکتری های گرم منفی درمان با ۱ گرم مروپنم هر ۸ ساعت به طور انفوزیون وریدی موفقیت درمانی و ریشه کنی عامل میکروبی تا ۷۷ درصد را نشان داده است (۳ و ۲).

ح- عفونت های اطفال

برای درمان عفونت های خفیف و متوسط و شدید شامل عفونت های: دستگاه تنفس تحتانی، دستگاه ادراری، داخل شکمی، پوست و متعلقات، همچنین سپتی سمی ها در اطفال بستری شده (بیماران ۱ ماه الی ۱۲ سال) با مصرف مروپنم به مقدار ۱۰ یا ۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم ۲ بار در روز موفقیت درمانی ۹۸ درصد مشاهده گردیده است (۳ و ۲).

ط- عفونت های زایمانی و ژنیکولوژیک

در بیماران مبتلا به عفونت های زایمانی و ژنیکولوژیک با مصرف مروپنم تا ۱۵ گرم در روز در ۳ دوز منقسم موفقیت درمانی بالای ۸۸ درصد گزارش گردیده است. موفقیت این دارو در عفونت های لگنی ۸۷ درصد گزارش گردیده است (۳).

■ عوارض جانبی

عوارض جانبی مرتبط با مصرف مروپنم معمولاً خفیف و خود محدود شونده هستند. این عوارض شامل اسهال، راش جلدی، تهوع، خارش، سردرد، التهاب لوزه ها و افزایش گذرای ترانس آمیناز کبدی، اتوزینوفیلی و ترومبوسیتوزیس تحریک موضعی می باشد (۵ و ۴ و ۲).

پیچیده ترین عوارض جانبی مروپنم، عوارض هماتولوژیک مانند: لکوپنی و نوتروپنی می باشد (۲).

مکانیسم تشنج با این دارو مشخص نگردیده اگرچه اعتقاد بر آن است که از طریق اتصال به رسپتورهای گابا عمل می کنند (۲).

■ موارد منع مصرف

الف - حساسیت به مروپنم یا سایر آنتی بیوتیک های بتالاکتام که در این حالت به جز در شرایط خاص نباید از این دارو استفاده گردد.

ب- در بعضی حالات با در نظر گرفتن سود و زیان مصرف دارو با احتیاط می توان مروپنم را استفاده کرد.

از جمله: بیماری‌های سیستم اعصاب مرکزی (CNS) (ضایعات مغزی یا سابقه تشنج، مننژیت باکتریال)، نارسایی فعالیت کلیوی (۶).

■ هشدارها و احتیاطات

الف- با توجه به این که سازگاری مروپنم با داروهای دیگر هنوز به اثبات نرسیده، از مخلوط کردن این دارو با سایر داروها به هنگام مصرف اجتناب شود (۴).

ب- شرایطی که موجب تاثیر بر درمان با مروپنم می‌شود عبارتند از: حساسیت به مروپنم یا سایر آنتی بیوتیک‌های بتالاکتام، مصرف هم‌زمان با سایر داروها به ویژه پروبنسید، مشکلات پزشکی دیگر به خصوص مننژیت باکتریایی، اختلالات CNS و اختلالات عملکرد کلیه.

ج- در موارد زیر مروپنم باید با احتیاط بیشتر مصرف گردد:

- ادامه مصرف داروهای ضد تشنج در بیمارانی که سابقه تشنج دارند.
- در اسهال شدید قبل از دریافت داروهای ضد اسهال (مشاوره با پزشک لازم است)
- به هنگام اسهال خفیف
- به همراه داروهای حاوی کائولین

■ تداخلات دارویی

تاثیر پروبنسید بر حذف مروپنم تنها تداخل دارویی گزارش شده برای مروپنم می‌باشد. به طوری که با مصرف ۵۰۰ میلی‌گرم پروبنسید به طور خوراکی کلیرانس کلیوی مروپنم تقریباً تا ۶۵ درصد میزان واقعی کاهش می‌یابد (۴ و ۲).

به عبارت دیگر پروبنسید با مروپنم برای درگیر شدن در ترشح فعال توپولی در کلیه رقابت می‌کند و از دفع کلیوی مروپنم ممانعت می‌کند. لذا نیمه عمر حذف مروپنم تا ۳۸ درصد افزایش می‌یابد و زمان تماس سیستمیک بدن با مروپنم تا ۵۶ درصد می‌تواند افزایش یابد (۶ و ۴).

■ تداخلات در تست‌های آزمایشگاهی

الف- زمان تست پروترومبین و ترومبوبلاستین در اثر مصرف مروپنم می‌تواند کوتاه‌تر یا طولانی‌تر شود.

ب- تست آنتی گلوبولین coombs تحت تاثیر مروپنم قرار می‌گیرد (مثبت مستقیم یا غیرمستقیم می‌دهد)

ج- نتایج برخی از تست‌های آزمایشگاهی نیز تحت تاثیر مصرف مروپنم قرار می‌گیرند.

از جمله: SGPT - SGOT - لاکتات دهیدروژناز - بیلی روبین - Bun - کراتینین - هماتوکریت - غلظت هموگلوبین - شمارش پلاکت و WBC

■ مصرف در بارداری و شیردهی

از نظر FDA این دارو در گروه B طبقه‌بندی می‌شود. اگرچه مطالعات کافی در مورد انسان با مصرف مروپنم در بارداری انجام نشده ولی مطالعات روی حیوانات با مصرف دوزهای چندین برابر بیشتر از دوز توصیه شده برای انسان هیچ گونه اثرات مضر بر روی جنین نشان نداده است.

در مورد ترشح احتمالی مروپنم در شیر مادران شیرده اطلاعات کافی در دست نمی‌باشد (۶).

■ اشکال دارویی موجود

اگرچه تاکنون هیچ شکلی از داروی مروپنم توسط سازندگان داخلی در کشور تهیه و عرضه نشده است ولیکن این دارو در بازار دارویی جهانی به صورت های زیر موجود است (۶):

Meropenem sodium 500mg / 20 ml. IV

Meropenem sodium 1g / 30 ml. IV

Meropenem sodium 500mg / 100 ml. IV

Meropenem sodium 1g / 100 ml. IV

■ شرایط نگهداری

این دارو باید در دمای کنترل شده بین ۲۰°C تا ۲۵°C نگهداری شود (۶).

■ اسامی تجارتي

مروپنم به فرم تجارتي با نام های مختلف در بازار جهانی وجود دارد که ذیلاً درج شده اند (۷) اگرچه معروف ترین نام تجارتي آن (Merrem.I.V) می باشد (۶).

Optinem, Merrem, Meronem, Meropen.

زیرنویس

1. Simple or polymicrobial Intra abdominal Infections.

2. Uncomplicated and complicated.

منابع

1. Journal of Antimicrobial chemotherapy (2003) 52; 538-542.

2. The Annals of pharmacotherapy. 1994 september, Vol. 28; 1045-1054.

3. Drugs 50(1) 1995; 72-101.

4. Internet, electronic magazine us pharmacist.

5. Internet, electronic magazine MAQUET 2005.

6. USP DI, Drug information for the health care professional 2004; Vol.1 - 1895-1898.

7. Martindale 33. The complete drug reference 2002; Vol.1 222-3.

8. The pharmacological basis of therapeutics. Goodman and Gilman. 7th. edn, Vol.2, 1115-1149.

