

درمان عفونت‌های گرم مثبت مقاوم:

تیکوپلانین و دایتومایسین

دکتر مرتضی ثمینی

استاد فارماکولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

■ عفونت‌های استافیلوکوکسی

استافیلوکوک‌ها اورگانیزم‌های گرم مثبت هوازی هستند. استافیلوکوکوس اورئوس (طلایی) حداکثر بیماری‌زایی را داشته و معمولاً عفونت‌های پوستی، گاهی نومونیا، آندوکاردیت و استئومیلیت ایجاد می‌کند. این باکتری معمولاً باعث ایجاد آبسه می‌شود. استافیلوکوک طلایی کوآگولاز مثبت از پاتوژن‌های خطرناک برای انسان است که به وفور در همه جا حضور دارد. توانایی ایجاد لخته خون توسط کوآگولاز تولید شده از استافیلوکوک‌ها تعیین‌کننده ویروالانس انواع مختلف آن است.

استافیلوکوک‌ها از طریق تهاجم مستقیم بافتی و گاهی نیز از طریق تولید آگزوتوکسین ایجاد عفونت می‌کنند. بعضی از سویه‌های این باکتری سمی را تولید می‌کنند که باعث ایجاد گاستروآنتریت، سیندرم پوست فلسی (Scaledded skin syndrome) و سیندرم شوک توکسیک (بیماری ناشی از استافیلوکوک طلایی که با تب شدید و ناگهانی استفراغ و اسهال و درد عضلانی و هیپوتانسیون) مشخص می‌شود و همراه با بثورات شبیه آفتاب سوختگی همراه با فلس فلس شدن پوست به ویژه در کف دست و پا می‌باشد. باکتری استافیلوکوک

طلایی که غالباً باعث به وجود آمدن کانون‌های عفونت متاستاتیک می‌شود، توسط هر نوع عفونت استافیلوکوکسی موضعی ایجاد می‌شود ولی ایجاد آن توسط عفونت مربوط به سوندهای داخل رگی یا سایر اجسام خارجی عادی‌تر است. استافیلوکوک اپی‌درمیدیس و سایر استافیلوکوک‌های کوآگولاز منفی موجب باکترمی (hospital-acquired) (کسب شده از بیمارستان) در بیماران حاوی سوند یا سایر اجسام خارجی می‌شوند. این‌ها از علل مهم عارضه‌زایی (به ویژه طولانی شدن بستری شدن در بیمارستان) و مرگ و میر در بیماران ضعیف و ناتوان هستند. تشخیص عفونت استافیلوکوکی از طریق رنگ‌آمیزی گرم و کشت مواد آلوده می‌باشد. تست حساسیت به آنتی‌بیوتیک‌ها باید انجام شود زیرا امروزه اورگانسیم‌های مقاوم به متی‌سیلین (MRSA) زیاد بوده و نیاز به درمان‌های دیگر دارند. درمان شامل دریناژ (تخلیه) آبسه‌ها، دبریدمان بافت‌های نکروتیک، خارج کردن اجسام خارجی مثل سوندهای داخل رگ و مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها است. انتخاب اول درمان و دوز آنتی‌بیوتیک‌ها بستگی به محل عفونت، شدت بیماری و احتمال وجود سویه‌های مقاوم دارد.

درمان intoxication استافیلوکوکی که شدیدترین آن سیندم شوک توکسیک است شامل پاک‌سازی ناحیه (شستشو و دبریدمان) استفاده از داروهای وازوپرسور و کمک تنفسی توجه به تعادل الکترولیتی و استفاده از داروهای ضدباکتری است. مطالعات خارج از بدن برتری یک مهارکننده سنتز پروتئین (مثل کلیندامایسین ۹۰۰ میلی‌گرم هر ۸ ساعت داخل وریدی) را نسبت

به سایر آنتی‌بیوتیک‌ها را نشان می‌دهد. در موارد شدید استفاده از ایمونون گلوبولین داخل وریدی سودمند می‌باشد.

مقاومت آنتی‌بیوتیکی در استافیلوکوک‌ها یک امر عادی است. استافیلوکوک‌ها غالباً تولید پنی‌سیلیناز می‌کنند که این آنزیم اغلب آنتی‌بیوتیک‌های بتا - لاکتام را غیرفعال می‌کند. اغلب استافیلوکوک‌ها به پنی‌سیلین G آمپی‌سیلین و پنی‌سیلین‌های ضدسودوموناس مقاوم هستند. بیشتر سویه‌های کسب شده از اجتماع (non-MRSA) (community-acquired) و به پنی‌سیلین‌ها مقاوم به پنی‌سیلیناز مثل متی‌سیلین، اکساسیلین، نافسیلین، کلوکساسیلین دی‌کلوکساسیلین، سفالوسپورین‌ها، کارباپنم‌ها (ایمی‌پنم، کارباپنم و ارتاپنم)، ماکرولیدها جنتامایسین، ونکومایسین و تیکوپلانیل حساس هستند. امروزه استافیلوکوک‌های طلایی مقاوم به متی‌سیلین (MRSA) به ویژه در بیمارستان‌ها فراوان هستند. در سال‌های گذشته استافیلوکوک‌های طلایی مقاوم به متی‌سیلین کسب شده از اجتماع (CA-MRSA) نیز ظاهر شده‌اند. این سویه‌ها معمولاً به کوتری‌موکسازول، داکسی‌سیکلین یا ماینوسایکلین، و غالباً به کلیندامایسین حساس ولی ظهور مقاومت به اریترومایسین وجود دارد. ونکومایسین علیه اغلب سویه‌های MRSA کسب شده از بیمارستان موثر است و اضافه کردن ریفامپین و آمینوگلیکوزیدها در عفونت‌های شدید درمان را موثرتر می‌کند. امروزه سویه‌های مقاوم به ونکومایسین (VRS) نیز گزارش شده است که در این موارد از تیکوپلانیل، داپتومایسین

استرپتوگرامین‌ها و لینه‌زولید استفاده می‌شود. در این مقاله به شرح فارماکولوژی تیکوپلانتین و داپتومايسين خواهیم پرداخت.

■ عفونت‌های استرپتوکوکی و آنتروکوکی

استرپتوکوک‌ها اورگانيسم‌های گرم مثبت هوازی هستند که بیماری‌های متعددی مثل فارنژیت (التهاب گلو)، پنومونی، زخم و عفونت‌های پوستی و آندوکاردیت ایجاد می‌کنند. اغلب سویه‌های استرپتوکوک‌ها به پنی‌سیلین‌ها حساسند (به استثنای آنتروکوک‌ها). اخیراً سویه‌های مقاوم به اریترومايسين نیز ظاهر شده‌اند. استرپتوکوک‌ها سابقاً برحسب ایجا همولیز کامل، ناقص و بدون همولیز در blood agar به سه گروه یعنی استرپتوکوک بتا - همولیتیک، استرپتوکوک α همولیتیک (شامل گروه ویرویلانس) و استرپتوکوک γ - همولیتیک تقسیم می‌شدند. امروزه این باکتری‌ها بر مبنای کاربوهدرات‌های موجود در سل وال خود تقسیم می‌شوند (از A تا H - طبقه‌بندی Lancefield). استرپتوکوک‌های ویریدانس، گروه جداگانه‌ای را تشکیل می‌دهند. در این طبقه‌بندی، آنتروکوک‌ها (مثل آنتروکوکوس فکالیس، آنتروکوکوس دورانس و آنتروکوکوس فاسیوم) در گروه استرپتوکوک‌های D قرار داده می‌شدند که اخیراً آن‌ها نیز به‌عنوان یک جنس جداگانه طبقه‌بندی می‌شوند.

بیشتر استرپتوکوک‌ها فاکتورهای ویرویلانس مثل استرپتولایزین‌ها، DNases (داکسی ریبونوکلاز) و هیالورونیداز تولید می‌کنند که در تخریب بافت و انتشار عفونت سهیم می‌باشند. بعضی از سویه‌های

استرپتوکوک‌ها آگزوتوکسین‌هایی را نیز آزاد می‌کنند که بعضی از T - سل‌ها را فعال کرده و باعث تولید سایتوکین‌هایی مثل TNF- α ، اینترلوکین‌ها و سایر ایمونومودولاتورهای فعال‌کننده مکمل‌ها لخته‌شدن و سیستم‌های فیبرینولیتیک شده و به نوبه خود می‌تواند منجر به ایجاد شوک، نارسایی عضوی و مرگ شود.

فراوان‌ترین پاتوژن استرپتوکوکی، استرپتوکوک پیوژن (*S. Pyogenes*) است که β - همولیتیک بوده و در طبقه‌بندی لانسفیلد در گروه A قرار دارد و لذا به صورت GABHS (گروه A بتاهمولیتیک استرپتوکوکسی) نشان داده می‌شود. دو بیماری حاد عادی مربوط به این باکتری فارنژیت و عفونت‌های پوستی است که عوارض تاخیری تب روماتیک و گلومرولونفریت نیز گاهی چند هفته پس از عفونت ایجاد می‌شوند.

بیماری‌های ناشی از سایر انواع استرپتوکوک‌ها کمتر شایع بوده و معمولاً شامل عفونت بافت‌های نرم یا آندوکاردیت می‌شوند. بعضی از عفونت‌های non-GABHS عمدتاً در جمعیت خاص ایجاد عفونت می‌کنند (به عنوان مثال استرپتوکوک‌های گروه B در نوزادان و خانم‌های زائو و آنتروکوکسی‌ها در بیماران بستری در بیمارستان)، عفونت‌های استرپتوکوکسی می‌توانند از طریق بافت‌های آلوده و نیز از طریق کانال‌های لنفاوی به گروه‌های لنفاوی منتشر شده و نیز می‌توانند عوارض چرکی (suppurative) مثل آبسه‌های اطراف لوزه اوتیت‌مدیا، سینوزیت و باکتری می‌کنند. تشخیص عفونت استرپتوکوکسی به آسانی از طریق کشت روی sheep blood agar plate می‌باشد.

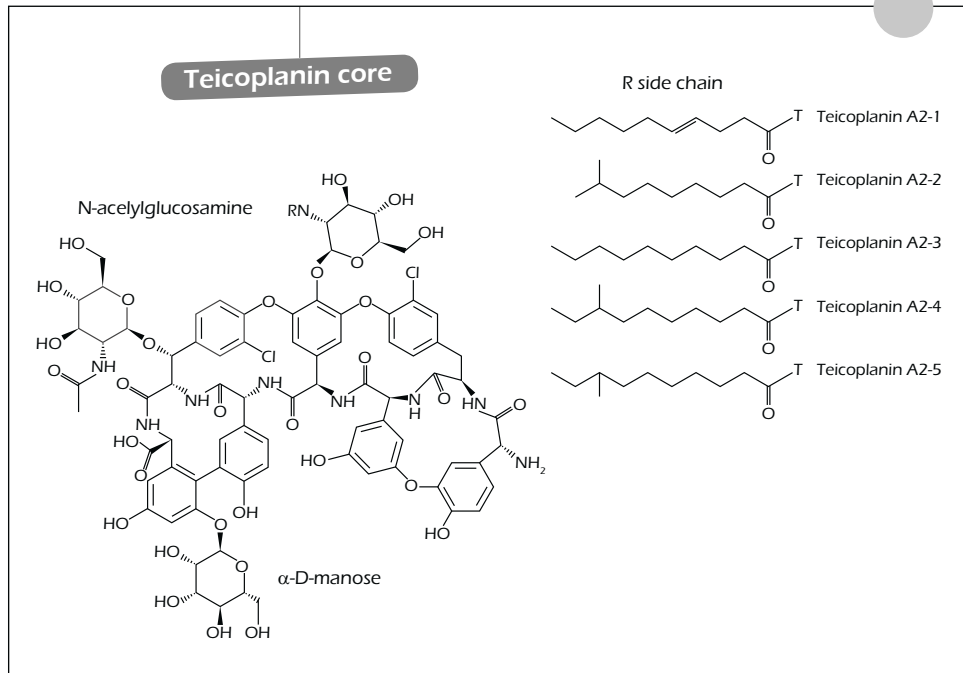
تست‌های تشخیص آنتی‌ژن، با استفاده از سواب گلو اجازه به تشخیص سریع GABHS را می‌دهد. برای درمان فارنژیت، پنی‌سیلین G داروی انتخاب اول است. تزریق عضلانی ۶۰۰۰۰ واحد بنزاتین پنی‌سیلین G در بچه‌های زیر ۲۷ کیلو و ۱/۲ میلیون واحد در بچه‌های بیشتر از ۲۷ کیلو و بزرگسالان معمولاً برای درمان کافی است. پنی‌سیلین ۷ خوراکی را می‌توان در بیمارانی به کار برد که اطمینان به تبعیت از دستور مصرف دارو به مدت ۱۰ روز را داشته باشیم. در بچه‌های کمتر از ۲۷ کیلو، پنی‌سیلین ۷، ۲۵۰ میلی‌گرم ۲ یا ۳ بار در روز مصرف می‌شود. سفالوسپورین‌های خوراکی نیز در این مورد موثر می‌باشند. سف‌دینیر سفپودوکسیم و ازی‌ترومایسین می‌توانند در یک دوره پنج روزه به کار گرفته شوند. در مواردی که مصرف پنی‌سیلین یا بتا - لاکتام‌ها ممنوع باشد، اری‌ترومایسین (۲۵۰ میلی‌گرم ۴ بار در روز یا کلیندامایسین ۳۰۰ میلی‌گرم سه بار در روز به مدت ۱۰ روز مصرف می‌شود) در مواردی مقاومت GABHS به ماکرولید گزارش شده است. کو‌تریموکسازول، بعضی از فلوروکینولون‌ها و تتراسایکلین‌ها غیر قابل اطمینان هستند. کلیندامایسین (۵mg/kg) از راه خوراکی و چهار بار در روز) در بچه‌هایی که التهاب مزمن لوزه‌ها را مکرر داشته باشند داروی برتر است که شاید علت آن تاثیر خوب این دارو علیه استافیلوکوک‌های مولد پنی‌سیلیناز یا بی‌هوازی‌هایی باشد که در حفره‌های لوزه‌ای همراه استرپتوکوک‌ها وجود دارند و پنی‌سیلین G را غیر فعال می‌کنند. کلیندامایسین هم‌چنین باعث توقف سریع‌تر تولید آگزوتوکسین در

مقایسه با داروهای دیگر می‌شود. از عفونت‌های پوستی، سلولیت غالباً توسط داروهای موثر بر استرپتوکوک‌ها و استافیلوکوک‌ها درمان می‌شود. داروهای انتخابی برای سایر عفونت‌های استرپتوکوکسی (گروه B، C و G) شامل پنی‌سیلین، آمپی‌سیلین یا ونکومایسین هستند. سفالوسپورین‌ها یا ماکرولیدها نیز غالباً موثرند. استرپتوکوکوس بویس به آنتی‌بیوتیک‌ها نسبتاً حساس است. اخیراً نوع مقاوم به ونکومایسین آن گزارش شده است ولی این اورگانیزم به پنی‌سیلین و آمینوگلیکوزیدها حساس باقی مانده است. بیشتر استرپتوکوک‌های ویریدانس غالباً به پنی‌سیلین G و سایر بتا - لاکتام‌ها حساسند ولی مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌ها در حال افزایش است.

■ عفونت‌های آنتروکوکی

آنتروکوکوس فکالیس و آنتروکوکوس فاسیوم باعث ایجاد آندوکاردیت، عفونت‌های دستگاه ادراری و عفونت داخل شکمی، سلولیت، زخم‌های عفونی و نیز باکتری می‌شوند. درمان عفونت‌های آنتروکوکی بسیار مشکل است و باید حتماً از یک آنتی‌بیوتیک موثر در سل وال باکتری‌ها مثل پنی‌سیلین، آمپی‌سیلین یا ونکومایسین به همراه یک آمینوگلیکوزید مثل جنتامایسین یا توبرامایسین استفاده شود.

آنتروکوک‌های مقاوم به ونکومایسین (VRE) می‌توانند به آمینوگلیکوزیدها، بتالاکتام‌های موثر بر سل وال (پنی‌سیلین G و آمپی‌سیلین) و سایر گلیکوپپتیدها (مثل تیکوپلانیلین) مقاوم باشند که در این صورت از داروهای دیگر مثل داپتومایسین



شکل ۱ - ساختارهای هسته تیکوپلانی و زنجیره‌های جانبی برای پنج تیکوپلانی اصلی

عمل کرد این داروها به این صورت است که به کمپلکس ایزوپرنیل فسفات (حامل) و NAG-NAM متصل شده و لذا مانع جدا شدن آن در نتیجه مانع فراهم آمدن واحدهای ساختمانی برای سنتز سل‌وال در مراحل بعدی شده و لذا تولید سل‌وال متوقف می‌شود.

تیکوپلانی از لحاظ شیمی، در واقع مخلوط چند ترکیب است که پنج ترکیب اصلی آن تیکوپلانی‌های A2-1، A2-2، A2-3، A2-4 و A2-5 هستند (شکل ۱). چهار ترکیب فرعی موجود در تیکوپلانی شامل RS-1، RS-2، RS-3

استرپتوگرامین‌ها و لینه‌زولید استفاده می‌شود. در این مقاله به شرح تیکوپلانی و داپتومایسین می‌پردازیم.

تیکوپلانی (Teicoplanin)

تیکوپلانی مثل ونکومایسین یک آنتی‌بیوتیک گلیکوپپتیدی است که طیف فعالیت آن شبیه ونکومایسین بوده و از actinoplanes Teicomyceticus استخراج می‌شود. این آنتی‌بیوتیک‌ها از طریق مهار سنتز سل‌وال باکتری عمل می‌کنند. نحوه

و RS-4 می‌باشند. همه تیکوپلانین‌ها در یک هسته گلیکوپپتیدی (Core) یا آگلیکون موسوم به تیکوپلانین A3-1 حاوی ۷ اسید آمینه مشترکند که توسط پیوندهای پپتیدی و اتری به هم متصل شده و تشکیل یک سیستم چهارحلقه‌ای را داده‌اند (شکل ۱). تفاوت تیکوپلانین A2-1 تا A2-5 مربوط به زنجیرهای fatty acyl است که به قند متصل می‌شود (R side Chain). ۵ تا از این اسیدهای آمینه شرکت کننده در ساختار تیکوپلانین از تایروزین و دو تای دیگر از استات مشتق می‌شوند. تیکوپلانین، حاوی باقیمانده‌های ۴ - هیدروکسی‌فنیل گلايسين، ۳ و ۵ - دی‌فنیل گلايسين، یک آنم کلراید متصل به باقیمانده تایروزین، و سه باقیمانده قند N - فتی‌اسیل -D-β- گلوزامین، N - استیل -D-β- گلوکوزامین و D- مانوز می‌باشد.

جذب تیکوپلانین پس از تزریق عضلانی نسبتاً کامل بوده و غلظت خونی نزدیک به تزریق وریدی ایجاد می‌کند (بهره‌دهی بیولوژیک دارو ۹۰ درصد است). حجم توزیع این دارو ۰/۸ تا ۱/۶ لیتر برای هر کیلو بوده و نفوذ آن به مایع مغزی نخاعی کم است. تیکوپلانین در بدن متابولیزه نشده و تقریباً ۹۷ درصد آن بدون تغییر از کلیه دفع می‌شود. میزان دفع آن مناسب با کلیرنس کره‌آنی نین بیمار می‌باشد. نیمه عمر تیکوپلانین حدود ۷۰ تا ۱۰۰ ساعت بوده و میزان اتصال آن به پروتئین‌های خود حدود ۹۰ تا ۹۵ درصد است. نشان داده شده که تیکوپلانین خوراکی در درمان کولیت پسودو - مامیرانوس و اسهال خونی ناشی از کلستریديوم دی‌فیسایل موثر بوده و کارایی آن قابل مقایسه با

ونکومایسین است.

مورد مصرف بالینی ونکومایسین و تیکوپلانین شامل عفونت‌های ایجاد شده با اورگانیزم‌های گرم مثبت است. اورگانیزم‌های معمولاً حساس شامل انواع استافیلوکوک، انواع استرپتوکوک آنتروکوکوس فکالیس، آنتروکوکوس فاسیوم لیستریا منوسایتوزنز، کلستریديوم دی‌فیسایل و سایر کلستریدياها، باسیلوس سره‌ئوس و باسیلوس سایبتلیس و انواع کورینوباکتریوم و اکتینومیسس‌ها می‌باشند. بعضی از این اورگانیزم‌ها مثل آنتروکوکسی‌ها، به آنتی‌بیوتیک‌های گلیکوپپتیدی مقاوم هستند. شش نوع آنتروکوکوس مقاوم به ونکومایسین (VRE) وجود دارند که عبارتند از: Van-A VRE، Van-B VRE، Van-C VRE، Van-D VRE، Van-E VRE و Van-F VRE.

از بین این آنتروکوکسی‌ها Van-A VRE به هر دو آنتی‌بیوتیک گلیکوپپتیدی یعنی ونکومایسین و تیکوپلانین مقاوم است. Van-B VRE مقاوم به ونکومایسین بوده ولی به تیکوپلانین حساس است. Van-C VRE به ونکومایسین تا حدودی مقاوم بوده و به تیکوپلانین حساس است.

با توجه به این که در ایالات متحده آمریکا تیکوپلانین در دسترس نیست، برای درمان VRE معمولاً از لینه‌زولید (Linezolid) استفاده می‌شود.

آنتروکوکسی‌ها باکتری‌های دستگاه گوارش هستند و در آنجا و نیز دستگاه ادراری ایجاد عفونت می‌کنند. VRE در سال ۱۹۸۵ ظاهر شد و به ویژه در افراد با سیستم ایمنی مختل (immunocompromised) خطرناک هستند.

عرضه شده است. در بزرگسالان با کلیه سالم، دوز حمله دارو ۴۰۰ میلی‌گرم (۶mg/kg) است که به دنبال آن، درمان با دوزهای ۲۰۰ تا ۴۰۰ میلی‌گرم در روز ادامه داده می‌شود. در بیماران مبتلا به آرتریت عفونی، دوز نگهدارنده به ۱۲mg/kg افزایش می‌یابد. دوز حمله ۱۲mg/kg - ۶ هر ۱۲ ساعت ۳ بار تزریق شده و سپس دوز نگهدارنده نرمال تجویز می‌شود. در بیماران مبتلا به نارسایی حاد یا مزمن کلیوی، در چند روز اول، دوز معمول بزرگسالان تجویز شده و سپس دوز طوری تنظیم می‌شود که غلظت تراف دارو زیر ۱۰mg/L باشد. در بچه‌های کوچک‌تر از ۱۲ سال، ۳ دوز ۱۰mg/kg هر ۱۲ ساعت و به دنبال آن ۱۰mg/kg/day - ۶ تجویز می‌شود. در بچه‌های ۱ تا ۶ ساله برای ایجاد غلظت تراف بالای ۱۰mg/L در درمان آندوکاردیت باکتریایی، دوز نگهدارنده ۱۵mg/kg در روز توصیه شده است.

■ اثرات جانبی تیکوپلانیل

تیکوپلانیل به ویژه موقعی که همراه یک آمینوگلیکوزید مصرف شود می‌تواند آسیب کلیوی ایجاد کند (کمتر از ونکومايسين). در ضمن کمتر از ونکومايسين ایجاد سیندرم red man می‌کند. در ۲/۶ درصد بیماران، ممکن است ایجاد واکنش‌های آلرژیک کرده و در ۱/۷ درصد بیماران باعث تغییر LFT می‌شود. از عوارض دیگر دارو سمیت آن روی گوش و ایجاد تب است.

■ داپتومايسين (Daptomycin)

داپتومايسين یک آنتی‌بیوتیک جدید لیپوپپتیدی

انواع VRE توانایی زیاد برای انتقال ژن‌های مقاومت به باکتری‌های دیگر را دارند. VRE می‌تواند توسط افراد سالمی که تماس با باکتری داشته باشند دریافت شود. محتمل‌ترین مکان برای چنین تماس در بیمارستان (عفونت‌های nosocomial) می‌باشد. آنتروکوکسی‌ها تقریباً در ۱۰ تا ۲۰ درصد آندوکاردیت‌های باکتریال مستقر در دریچه‌های قلبی طبیعی و مصنوعی (prosthetic) وجود دارند. عفونت‌های دستگاه ادراری (UTIs) آنتروکوکال عادی است. آمپی‌سیلین در درمان UTI معمولاً به اندازه کافی موثر است. در عفونت‌های شدید، آنتروکوکسی‌ها توسط آمپی‌سیلین کشته نمی‌شوند و لذا باید آن را با یک آمینوگلیکوزید همراه کرد. در بیماران که حساسیت به پنی‌سیلین دارند می‌توان ونکومايسين را همراه جنتامايسين مصرف نمود. امروزه سویه‌های HLR (high-level resistant) آنتروکوک‌ها به جنتامايسين ظاهر شده‌اند. در سویه‌های مقاوم به همه انواع آمینوگلیکوزیدها، دوز بالا و درمان طولانی مدت با پنی‌سیلین یا آمپی‌سیلین توصیه شده است. آنتروکوکسی‌ها می‌توانند با تولید بتا - لاکتاماز یا ایجاد تغییرات ساختاری در PBPs نسبت به پنی‌سیلین‌ها مقاوم شوند. در عفونت‌های آنتروکوکال مقاوم به بتا - لاکتام‌ها، توام درمانی با ونکومايسين و جنتامايسين انجام می‌شود. در صورت مقاوم بودن عفونت‌های آنتروکوکسی به ونکومايسين، می‌توان از تیکوپلانیل یا لینه‌زولید استفاده کرد.

■ مقدار مصرف تیکوپلانیل

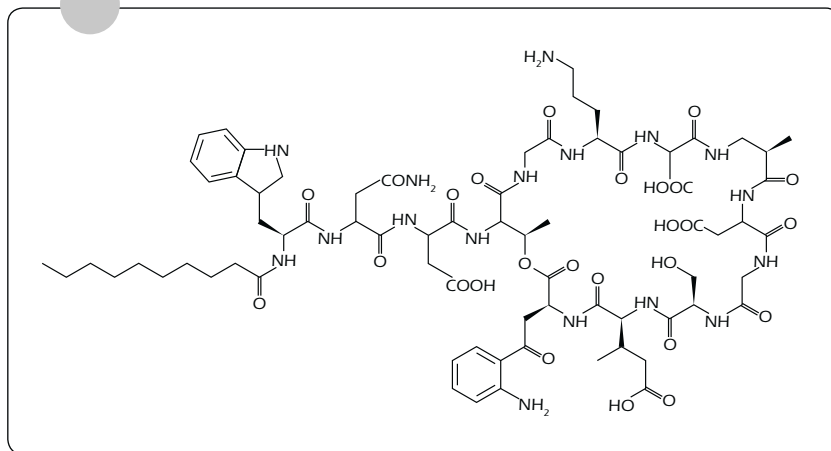
تیکوپلانیل با نام تجاری Targocid و Ticogen

اسیدهای آمینه تشکیل یک حلقه داده و سه تا از آن‌ها در تشکیل یک دم خارج حلقه‌ای exocyclic tail شرکت دارند. در ساختار شیمیایی این آنتی‌بیوتیک دو اسید آمینه غیر پروتئینوزئیک (L - کینورین و L - ۳ - متیل گلوتامیک اسید) وجود دارد که L - کینورین فقط در ساختار شیمیایی داپتومایسین شناخته شده است. تریپتوفان موجود در دم خارج حلقه، به یک اسید چرب ده کربنه (اسید دکانوئیک) متصل می‌باشد. بیوسنتز این دارو در قارچ، با اتصال اسید دکانوئیک به N - ترمینال تریپتوفان شروع شده و با اتصال بقیه اسیدهای آمینه توسط یک پپتید سنتتاز غیرریبوزومی (NRPS) ادامه می‌یابد. در پایان حلقوی شدن رخ می‌دهد که این عمل توسط آنزیم تیواستراز کاتالیز می‌شود. ساختار شیمیایی داپتومایسین در شکل ۲ نشان داده شده است.

است که در درمان بعضی از عفونت‌های ایجاد شده با اورگانوسم‌های گرم مثبت به کار می‌رود. این دارو علیه باکتری‌های گرم منفی فعال نمی‌باشد زیرا قادر به نفوذ از غشاء خارجی باکتری‌های گرم منفی نمی‌باشد.

داپتومایسین یک ماده طبیعی است که از استریتومیسیس *roseosporus* جدا شده است. مکانیسم اثر متفاوت آن گویای این واقعیت است که این دارو می‌تواند در درمان عفونت‌های ناشی باکتری‌های مقاوم به داروهای متعدد (*multi-resistant bacteria*) سودمند باشد. این دارو در آمریکا با نام تجاری Cubicin وارد بازار مصرف شده است.

داپتومایسین یک آنتی‌بیوتیک اسیدی با ساختار لیپوپپتیدی حلقوی است. ساختار شیمیایی آن شامل ۱۳ اسید آمینه است که ده تا از این



شکل ۲ - ساختار شیمیایی داپتومایسین

■ فارماکوکینتیکس داپتومايسين

داپتومايسين با دوز 4mg/kg پس از حدود ۵۰ دقیقه غلظت حداکثر $57/8$ میکروگرم در میلی‌لیتر ایجاد می‌کند. ۹۲ درصد دارو در خون به پروتئین متصل شده و حجم توزیع آن حدود $0/1\text{ L/kg}$ می‌باشد. ۷۸ درصد داپتومايسين از طریق ادرار و قسمتی از آن از طریق مدفوع دفع می‌شود که عمدتاً به صورت دست نخورده می‌باشد. متابولیسم این دارو در کبد انجام نمی‌شود و احتمالاً متابولیسم کلیوی دارد. نیمه عمر داپتومايسين ۸ ساعت است.

■ دوز و فرم دارویی

دوز معمول دارو برای عفونت‌های پوستی و بافت‌های ضمیمه پوست و بافت‌های نرم 4mg/kg یک بار در روز از راه داخل وریدی است که این دوز ۷ تا ۱۴ روز تکرار می‌شود. برای باکتری استافیلوکوکوس اورئوس یا آندوکاردیت قلب راست، دوز تایید شده 6mg/kg یک بار در روز از راه داخل وریدی است. در افراد بالای ۷۵ سال که کلیه سالم داشته باشند و در افراد چاق نیازی به تعدیل دوز دارو نمی‌باشد. در افرادی که کلیرنس کره‌آنتی‌نین کلیه آن‌ها کمتر از ۳۰ میلی‌لیتر در دقیقه است دوز دارو باید به 4mg/kg در ۴۸ ساعت کاهش داده شود. سالم بودن دارو در بیماران کمتر از ۱۸ سال تایید نشده است. دوز دارو در بیماران تحت همودیالیز و تحت درمان با داپتومايسين، 4mg/kg هر ۴۸ ساعت پس از دیالیز در روزهای دیالیز است. در بیماران تحت دیالیز صفاقی و تحت درمان با این دارو، دوز 4mg/kg هر ۴۸ ساعت است.

مکانیسم اثر داپتومايسين متفاوت با مکانیسم اثر سایر داروهای ضدباکتری موجود است به طوری که این دارو با اتصال به غشاء باکتری باعث دیپولاریزاسیون سریع غشاء شده و منجر به از بین رفتن اختلاف پتانسیل غشاء می‌شود که باعث مهار سنتز پروتئین، RNA, DNA شده و نهایتاً موجب مرگ باکتری می‌شود. اثر ضدباکتری داپتومايسين وابسته به غلظت است و در خارج از بدن ایجاد سینرژیسیم با آنتی‌بیوتیک‌های بتا - لاکتام می‌کند.

از لحاظ طیف فعالیت ضدباکتری، داپتومايسين فقط روی باکتری‌های گرم مثبت موثر است. مطالعات در آزمایشگاه نشان داده که علیه استافیلوکوک‌ها (از جمله استافیلوکوک‌های مقاوم به متی‌سیلین)، استرپتوکوک‌ها مثل استرپتوکوک پیورن، استرپتوکوک آگالاکتیا و استرپتوکوک دیس‌گلایلاکتیه و آنتروکوک‌ها مثل آنتروکوکوس فکالیس (در ضمن روی آنتروکوک‌های مقاوم به گلیکوپپتیدها (GRE) و بالاخره کورینوباکتری‌ها موثر است.

موارد مصرف بالینی داپتومايسين شامل عفونت‌های پوستی و بافت‌های مجاور پوست ناشی از باکتری‌های گرم مثبت، باکتری ناشی از استافیلوکوک طلایی و آندوکاردیت (التهاب عفونی پوشش داخلی قلب) ناشی از گرم مثبت‌ها می‌باشد. اثر سودمند دارو در آندوکاردیت طرف راست بهتر از طرف چپ می‌باشد. داپتومايسين توسط سورفکتانت‌های ریوی غیرفعال می‌شود و به این جهت برای درمان پنومونیا از این دارو استفاده نمی‌شود.

■ تداخل اثر داپتومايسين با داروهای دیگر و عوارض جانبی دارو

۱ - به نظر نمی‌رسد که داپتومايسين باعث مهار یا القا ایزوفرم‌های سیتوکرم P450 شود و لذا با داروهایی که توسط این سیستم آنزیمی متابولیزه می‌شوند احتمالاً تداخل اثر ایجاد نمی‌کند.

۲ - مصرف همزمان داروهای مهارکننده HMG CoA-ردوکتاز (استاتین‌ها) و داپتومايسين ممکن است باعث افزایش خطر میوپاتی می‌شود. گزارش شده که در بیمارانی که این دو دارو را همزمان مصرف می‌کنند میوپاتی و رابدومیولایزیز اتفاق می‌افتد، ولی مشخص نیست که این عارضه کلاً مربوط به استاتین بوده و یا داپتومايسين این اثر استاتین‌ها را تشدید می‌کند. توصیه شده که در بیماران تحت درمان با داپتومايسين مصرف استاتین‌ها مه‌طور موقت قطع شود.

۳ - فعالیت ضدانعقادی وارفارین بهتر است در چند روز اول درمان با داپتومايسين زیرنظر باشد (گرچه تداخلی از مصرف همزمان این دو دارو گزارش نشده است).

عوارض جانبی داپتومايسين می‌تواند شامل هیپوتانسیون، هیپرتانسیون، خیز، نارسایی قلبی، تاکیکاردی دهلیزی، سردرد، بی‌خوابی، سرگیجه اضطراب، پارسنتزی، عوارض پوستی مثل بثورات خارش و اگزما، هیپوکالمی، هیپرگلیسمی، افزایش

بیکربنات پلاسما و اختلالات الکترولیتی دیگر عوارض گوارشی (یبوست، اسهال، تهوع و استفراغ، سوء هاضمه، درد شکم، کاهش اشتها و نفخ)، عوارض خونی (کم‌خونی، لوکوسیتوز ترومبوسیتوپنی)، بعضی عوارض کبدی، عضلات اسکلتی، کلیوی (عفونت‌های ادراری)، تنفسی و واکنش در ناحیه تزریق و آلرژی باشد.

داپتومايسين به صورت cake لیوفیلیزه ۵۰۰ میلی‌گرمی به رنگ زرد کم رنگ یا قهوه‌ای روشن عاری از پره‌زروایتو ساخته شده که بایستی قبل از تزریق در سالیان (کلرید سدیم ۰/۹ درصد) حل شود.

منابع

1. Baltz RH. Natural products to drugs: daptomycin and related lipopeptide antibiotic. Nat Prod Rep. 2005.
2. Brogden RN. Teicoplanin. Drugs 1999; 47: 823-855.
3. Fowler VG. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis causes by staphylococcus aureus. N Engl J Med 2006; 355(7): 353-365.
4. Steenbergen JN. Daptomycin: a lipopeptide antibiotic- for the treatment of serious Gram-positive infections. J Antimicrob Chemother 2005; 55(3): 283-288.
5. <http://en.wikipedia.org/wiki/cubicin>
6. <http://en.wikipedia.org/wiki/teicoplanin>

