



# فیداکسومایسین

## آنتیبیوتیک ماکروسیکلیک

### برای عفونت‌های کلستریدیوم دیفیسایل

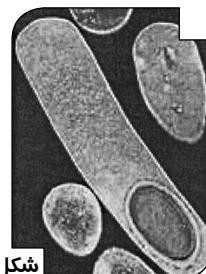
دکتر مرتضی ثمینی

استاد فارماکولوژی

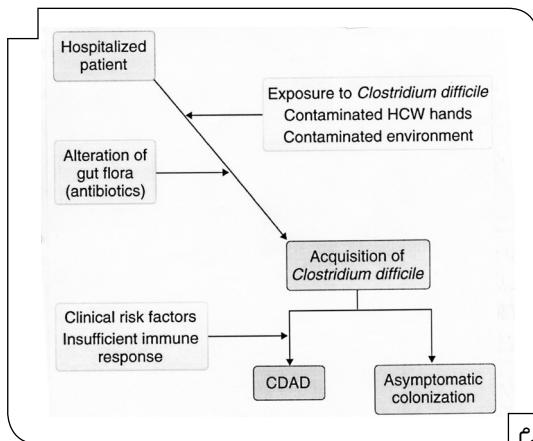
شدید و کولیت می‌شود. این باکتری‌ها از باسیل‌های بی‌هوایی و اسپورساز هستند (شکل ۱). کلستریدیوم دیفیسایل علت اصلی اسهال ناشی از آنتیبیوتیک یا AAD (Antibiotic-Associated Diarrhea) بوده و می‌تواند باعث ایجاد کولیت پسودومابرانوس (عفونت شدید کولون) شود. در درصد کمی از افراد بزرگسال، کلستریدیوم دیفیسایل به طور طبیعی در روده وجود دارد. افراد دیگر می‌توانند از راه خوراکی با اسپورهای باکتری آلوده شوند. در کولونی که فلور طبیعی (normal gut flora) آن توسط آنتیبیوتیک‌های طیف گسترده از بین رفته باشد روده مورد تهاجم کلستریدیوم دیفیسایل قرار گرفته و این باکتری با

#### ■ مقدمه

کلستریدیوم دیفیسایل (*Clostridium difficile*) نوعی از باکتری‌های گرم مشتمل گروه کلستریدیوم است که وقتی باکتری‌های رقیب در فلور روده توسط آنتیبیوتیک‌ها از بین بروند باعث ایجاد اسهال



شکل ۱ - کلستریدیوم دیفیسایل



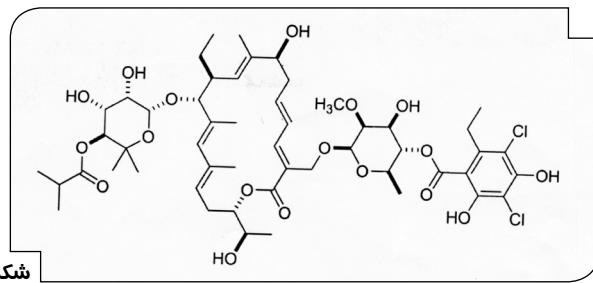
شکل ۲ - روش‌های ایجاد اسهال مربوط به کلستریدیوم دیفیسایل  
HCW hands = health care worker hands  
CDAD = clostridium difficile-associated diarrhea

(شکل ۲) شستشوی دست‌ها با آب گرم و صابون می‌باشد.

**■ فیداکسومایسین (Fidaxomicine)**  
فیداکسومایسین یک آنتی‌بیوتیک ماکروسیکلیک با ساختار شیمیایی ۱۸ ضلعی (شکل ۳) است که در علیه CDI بسیار موثرتر از ونکومایسین بوده که در سال ۲۰۱۱، توسط FDA برای درمان این مورد تایید شده است. این آنتی‌بیوتیک اخیراً توسط optimer pharmaceuticals که یک کمپانی بیوفارماسوتیکال می‌باشد، وارد بازار مصرف شده و فرآورده‌های ضدغونت تولید می‌کند.  
فیداکسومایسین که قبلاً به نام OPT-80 نامیده می‌شد، اولین داروی یک گروه از آنتی‌بیوتیک‌های جدید موسوم به ماکروسیکلیک‌ها است که از طریق مهار آنزیم RNA پلی‌مراز باکتری باعث مرگ

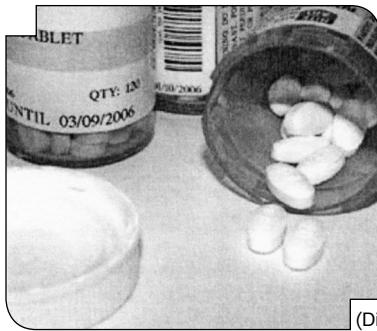
آزاد کردن سmomی که باعث ایجاد نفخ و اسهال توازن با شکم درد شده و در نهایت، منجر به کولیت پسودومامبرانوس می‌شود که در موارد نادری منجر به toxic megacolon (مگاکولون سمی) شده و می‌تواند تهدیدکننده زندگی بیمار باشد. در موارد خفیف عفونت کلستریدیوم دیفیسایل (CDI) قطع مصرف آنتی‌بیوتیک مسبب، باعث بهبودی می‌گردد. در موارد شدید، درمان با مترونیدازول و در مرحله دوم ونکومایسین می‌تواند عفونت را درمان کند ولی در بیشتر از ۲۰ درصد موارد، CDI عود می‌کند که امروزه با کشف فیداکسومایسین این مشکل حل شده است. میزان وقوع و شدت این نوع عفونت در حال افزایش است که علت آن ظهور سویه‌های هیپروبرولانت کلستریدیوم دیفیسایل می‌باشد. بهترین راه پیشگیری از ابتلاء به CDI یا اسهال مربوط به کلستریدیوم دیفیسایل

شکل ۳ – ساختار شیمیایی فیداکسومایسین



مطالعه، ۵۴۸ بیمار بزرگسال که عالیم حد CDI را داشته و آزمون توکسین در مدفوع آن‌ها مثبت بوده به صورت تصادفی در دو گروه توسط فیداکسومایسین (۲۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز همراه غذا یا بدون غذا) و نکومایسین (۱۲۵ میلی‌گرم چهار بار در روز) از راه خوراکی و به مدت ۱۰ روز درمان شده‌اند و هر دو دارو تقریباً یکسان موثر بوده ولی میزان عود CDI در گروه تحت درمان با فیداکسومایسین بسیار کمتر از نکومایسین بوده است. در مطالعات میکروبیولوژیک در آزمایشگاه نشان داده شده که فیداکسومایسین، مترونیدازول و نکومایسین فعالیت خوبی علیه همه انواع کلستریدیوم دیفیسایل دارند ولی حداقل غلظت مهاری (MIC) برای فیداکسومایسین پایین‌تر می‌باشد. مطالعات فارماکوکیتیکس نشان داده که با مصرف فیداکسومایسین غلظت آن در پلاسمای بسیار کم ولی غلظت آن در مدفوع بسیار بالا بوده و اثر آن بیشتر از ۲۴ ساعت می‌باشد postantibiotic که همه این خصیت‌ها مزیتی برای این دارو در درمان عفونت ناشی از کلستریدیوم دیفیسایل می‌باشد. بنابراین، مزایای فیداکسومایسین نسبت به دیگر داروهای موثر در CDI، اثر قوی‌تر آن، عود کمتر عفونت، میزان مقاومت کمتر و در

کلستریدیوم دیفیسایل می‌شود. فیداکسومایسین یک آنتی بیوتیک طیف باریک است که علیه باکتری‌های هوایی و بی‌هوایی گرم مثبت از جمله کلستریدیوم دیفیسایل موثر بوده ولی قادر اثربخشی پاتوژن‌های گرم منفی می‌باشد و به این جهت باعث می‌شود که فلور طبیعی روده زنده بماند و این خاصیت باعث می‌گردد که در کولون شرایط فیزیولوژیک طبیعی برقرار شده و احتمال عود CDI کاهش یابد. امروزه CDI در بیمارستان‌ها و در جوامع به صورت یک مشکل رو به رشد درآمده (شکل ۲) که با توکسین‌های تولید شده از کلستریدیوم دیفیسایل باعث التهاب در کولون اسهال شدید و در موارد شدید باعث مرگ بیمار می‌گردد. به طوری که اشاره شد CDI معمولاً از مصرف آنتی بیوتیک‌های طیف گسترده‌ای که باعث تخریب فلور طبیعی روده می‌شوند، ایجاد شده و باعث رشد و تکثیر بیشتر کلستریدیوم دیفیسایل می‌گردد. اهمیت فیداکسومایسین در درمان CDI از این جهت است که با درمان‌های مرسوم یعنی مترونیدازول و نکومایسین خوراکی پس از قطع درمان در ۲۰ تا ۳۰ درصد موارد عود بالینی (clinical recurrence) وجود دارد. در یک



شکل ۴- قرص‌های فیلم کوتده ۲۰۰ میلی‌گرم فیداکسومایسین (Difidicid)

و با دوز ۲۰۰ میلی‌گرم هر ۱۲ ساعت به مدت ۱۰ روز توصیه شده است. سالم بودن آن در بیماران کمتر از ۱۸ سال مطالعه نشده است.

### ■ نتیجه‌گیری

فیداکسومایسین آنتی‌بیوتیک جدید با طیف اثر باریک است که به طور انتخابی باعث ریشه‌کن شدن کلستریدیوم دیفیسایل شده و حداقل اثر را روی فلور طبیعی روده می‌گذارد و به این جهت امکان برگشت شرایط فیزیولوژیک طبیعی در کولون را فراهم کرده و باعث کاهش عود بیماری CDI می‌شود. دوره درمان CDI با این دارو، ده روز می‌باشد.

### منابع

1. Clabots CR. Acquisition of clostridium difficile by hospitalized patients: evidence for colonized new admissions as a source of infection. J Infect Dis 1992; 166: 561.
2. Katz DA. Clinical prediction rules to optimize cytotoxin testing for C. difficile in hospitalized patients with diarrhea. Am J Med 1996; 100(5): 487-495.
3. Sullivan KM. Fidaxomicin: A macrocyclic antibiotic for the management of clostridium difficile infection. <http://www.theannals.com/cgi/content/abstract/aph>
4. <http://www.drugs.com/difidicid.html>

ضمون، حداقل بودن جذب سیستمیک و کمی اثر آن روی فلور طبیعی روده می‌باشد. با کشف فیداکسومایسین، فرکانس عود CDI که مشکل بزرگی به حساب می‌آمد، کاهش یافته است. هزینه درمان با فیداکسومایسین بیشتر از هزینه درمان با ونکومایسین می‌باشد. قرص فیداکسومایسین امروزه با نام برنده Difidicid وارد بازار مصرف شده است (شکل ۴). این دارو محصول فرماناتاسیون یک نوع آکتینومیسیت به نام Dactylosporangium aurantiacum می‌باشد که اصطلاحاً یک آنتی‌بیوتیک غیرسیستمیک می‌باشد به این معنی که خیلی کم جذب و وارد جریان عمومی خون می‌شود. برای کاهش بروز باکتری‌های مقاوم و حفظ سودمندی فیداکسومایسین توصیه شده که فقط برای درمان عفونت‌هایی به کار رود که اطمینان حاصل شده باشد و عامل آن کلستریدیوم دیفیسایل می‌باشد. فیداکسومایسین روی هم رفته خوب تحمل می‌شود. مهم‌ترین عارضه‌های جانبی فیداکسومایسین، تهوع، استفراغ، سرد درد شکم درد، خونریزی دستگاه گوارش و کم‌خونی می‌باشند. فیداکسومایسین به صورت قرص‌های ۲۰۰ میلی‌گرمی فیلم کوتده ساخته شده (شکل ۴)