



# دانستنی‌هایی درباره کارباپنم‌ها و تپی‌پنم پیووکسیل (کارباپنم خوراکی)

دکتر مرتضی شمینی

استاد فارماکولوژی

کارباپنم‌ها هنوز در درمان عفونت‌ها نقش مهمی دارند و بیش از ۲۰ سال است که این داروها نقش سودمند در درمان عفونت‌های ناشی از سودوموناس آئروژینوزا دارند. با پیدایش پاتوژن‌های مقاوم، امروزه نیاز به استفاده از مقادیر مصرف بیش‌تر کارباپنم‌ها می‌باشد که هم هزینه درمان و هم وقوع عوارض ناشی از این داروها را افزایش می‌دهد. متاسفانه، باکتری‌های گرم منفی سودوموناس آئروژینوزا، انواع آسینوباکترها، آنتروباکتریاسه‌ها مثل کلبسیلاها و اشیشیاکلی و باکتری‌های گرم مثبت مثل انواع استافیلوکوک‌ها، استروپتوکوک‌ها و آنتروکوکسی‌ها و نوکاردیها در حال مقاوم شدن به کارباپنم‌ها هستند.

۳- کارباپنم‌ها ساختار شیمیایی مشابه پنی‌سیلین‌ها را دارند به این معنی که در کنار حلقه

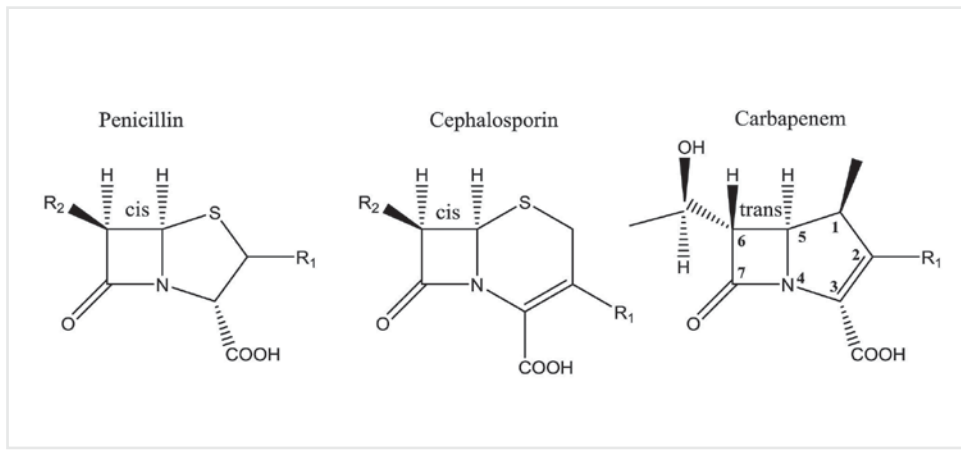
۱- کارباپنم‌ها (Carbapenems) گروهی از آنتی‌بیوتیک‌های بتا-لاکتام هستند که وسیع‌ترین طیف ضدباکتری و بیشترین قدرت علیه باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی را دارند و از اسلحه‌های مهم انسان برای درمان عفونت‌های شدید می‌باشند. این داروهای ضدباکتری، غالباً به‌عنوان آخرین اقدام (Last resort or last line) در بیمارانی مصرف می‌شوند که عفونت شدید داشته و یا مطلقاً به آلودگی با باکتری‌های مقاوم هستند.

۲- کارباپنم‌ها در برابر هیدرولیز توسط اغلب بتا لاکتامازها پایدار هستند ولی ظهور پاتوژن‌های MDR (مقاوم به چند دارو) سودمندی این داروهای نجات‌بخش (life saving) را تهدید می‌کند. علی‌رغم پیدا شدن اورگانیزم‌های مولد ESBLs (Extend - spectrum beta - lactamase)

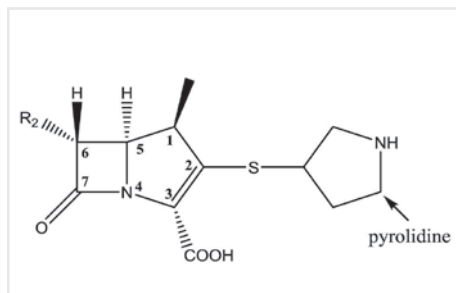
پورین‌های موجود در غشای خارجی (OMP) این اورگانوسم‌ها وارد ساختار باکتری‌ها می‌شوند. PBPs آنزیم‌های کاتالیزکننده تولید پپتید و گلی‌کان در سل‌وال (دیواره سلولی) باکتری‌ها هستند که آنتی‌بیوتیک‌های بتا-لاکتام پس از رسیدن به حریم داخل باکتری باعث استیله شدن PBPs می‌شوند.

۵- کارباپنمازها (Carbapenemases) بتا لاکتامازهای ویژه‌ای هستند که توانایی هیدرولیز کردن کارباپنم‌ها را دارند و به نظر می‌رسد که

۴ ضلعی بتا-لاکتام خود، یک حلقه پنج ضلعی دارند، با این تفاوت که بین کربن‌های شماره ۲ و ۳ کارباپنم‌ها یک پیوند مضاعف وجود داشته و در موقعیت ۱ مولکول کارباپنم‌ها به جای گوگرد در پنی‌سیلین‌ها، کربن جایگزین شده است (شکل ۱). در کارباپنم‌ها وجود trans configuration بین کربن‌های شماره ۵ و ۶ وجود هیدروکسی اتیل در موقعیت ۸ باعث افزایش قدرت کارباپنم در مقایسه با پنی‌سیلین و سفالوسپورین‌ها می‌شود (شکل ۱).



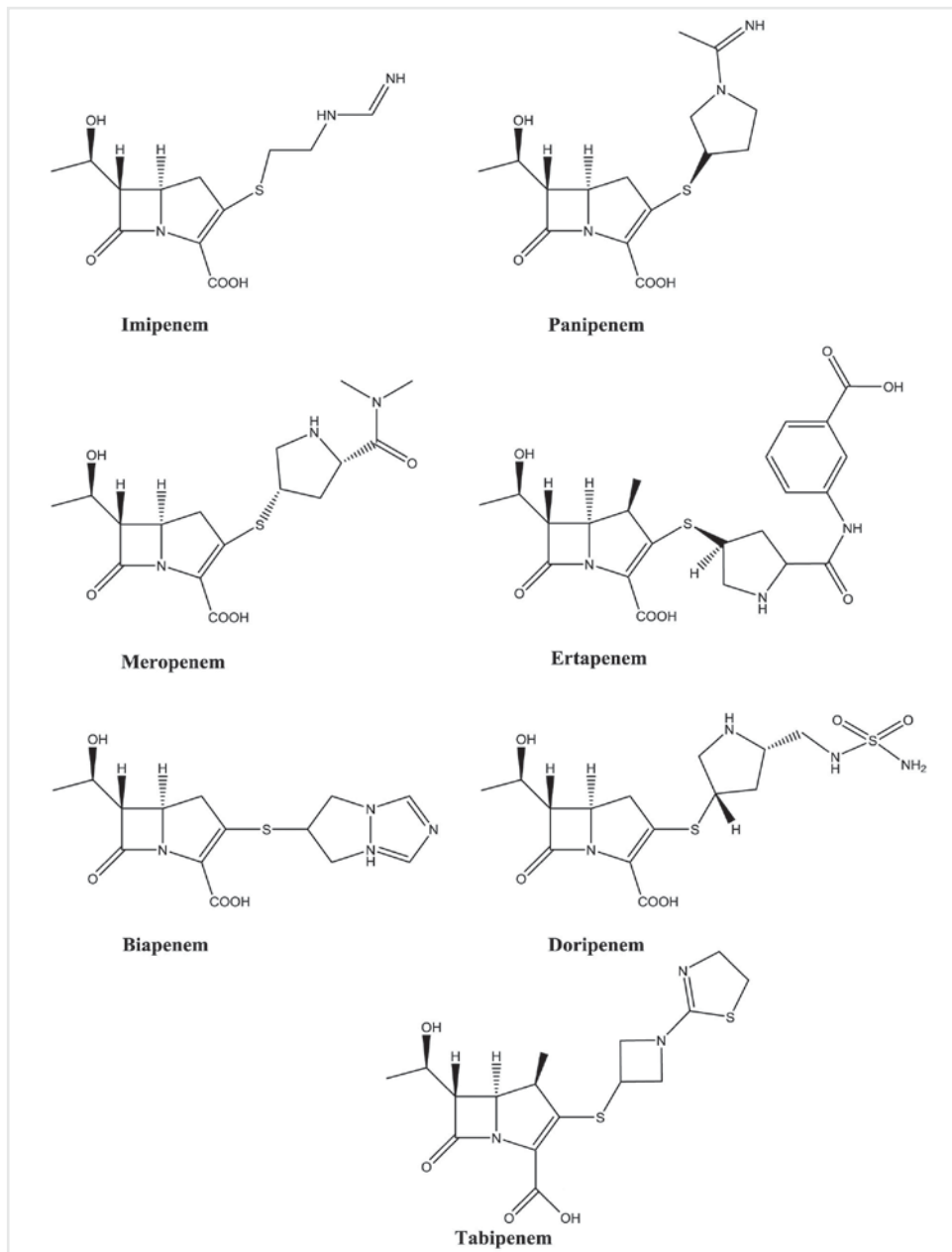
شکل ۱- مقایسه ساختار شیمیایی پنی‌سیلین‌ها، سفالوسپورین‌ها و کارباپنم‌ها



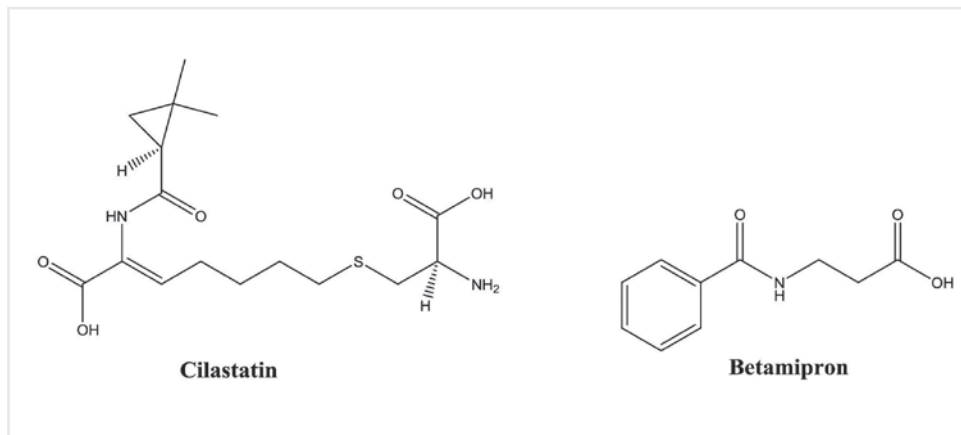
شکل ۲- نشان دادن حلقه پیرولیدین در موقعیت ۲

وجود حلقه پیرولیدین در زنجیر استخلاف شده روی کربن شماره ۲ کارباپنم‌ها (شکل ۲) باعث افزایش پایداری و گسترده‌تر شدن طیف آن‌ها شده است.

۴- مکانیسم‌های بروز مقاومت به کارباپنم‌ها شامل تولید بتا لاکتامازها، تولید پمپ Efflux و موتاسیون که منجر به تغییر در عمل کرد پورین‌ها و PBPs می‌شود. توضیح این که کارباپنم‌ها برای تأثیر در باکتری‌های گرم منفی از طریق



شکل ۳- ساختار شیمیایی بعضی از ضدباکتری‌های کاربام



شکل ۴- ساختار شیمیایی دو داروی مهارکننده دهیدروپیتیداز ۱

تنها کارباینم قابل مصرف از راه خوراکی است (شکل‌های ۳ و ۵).

۷- ایمی پنم و پانی پنم از لحاظ شیمیایی ناپایدار بوده و توسط آنزیم دهیدروپیتیداز ۱ کلیه هیدرولیز شده و به متابولیت‌های بدون خاصیت ضدباکتری و سمی برای کلیه تبدیل می‌شوند. به این جهت آن‌ها همراه با یک مهارکننده دهیدروپیتیداز ۱ مصرف می‌شوند. ایمی پنم همراه هم وزن خود سیلاستاتین مصرف می‌شود. مثلاً در ویال ۵۰۰ میلی گرمی آن، ۵۰۰ میلی گرم نیز سیلاستاتین وجود دارد. پانی پنم نیز همراه یک مهارکننده دهیدروپیتیداز به نام بتامی پرون (شکل ۴) مصرف می‌شود.

مروپنم و دوری پنم در موقعیت ۱ خود دارای یک متیل در حالت بتا (شکل ۳) هستند که باعث پایدار شدن آن‌ها در برابر دهیدروپیتیداز ۱ می‌شود و بنابراین، این کارباینم‌ها بدون سیلاستاتین یا بتامی پرون مصرف می‌شوند.

۸- اغلب کارباینم‌های موجود در بازار از راه

مکانیسم اصلی برای بروز مقاومت به کارباینم‌ها باشند. در سال‌های اخیر انواع آنزیم‌های کارباینماز A، کارباینماز B (متالوبتالاکتاماز)، کارباینمازهای گروه D شناسایی شده‌اند. همچنین تولید انواع مختلف کارباینمازهای گروه C، به‌ویژه موقعی که همراه با مکانیسم‌های دیگر مقاومت مثل تغییر در پورین‌ها باشند، می‌توانند ایجاد مقاومت به کارباینم‌ها شوند. بتا- لاکتامازهای گروه A، C و D برای هیدرولیز کردن پیوند بتا- لاکتام‌ها، از سرین استفاده کرده ولی گروه B برای غیرفعال کردن بتالاکتام‌ها از زینک استفاده می‌کند. آنزیم‌های بتا- لاکتاماز، آنزیم‌های periplasmic هستند که با هیدرولیز بتا لاکتام‌ها، از رسیدن آن‌ها به هدف PBP جلوگیری می‌کنند.

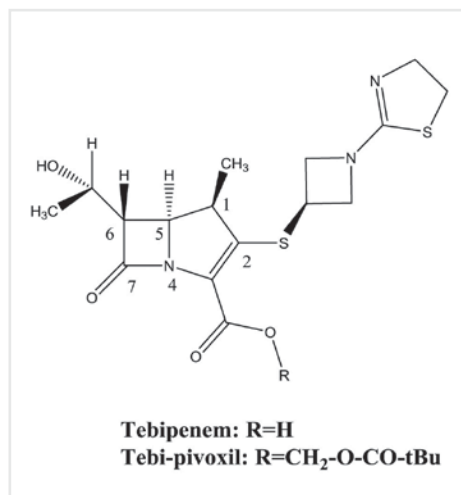
۶- کارباینم‌های مختلف موجود در بازار مصرف

شامل ایمی پنم، پانی پنم، ارتاپنم، مروپنم، بیاپنم، دوری پنم، رازوپنم، توموپنم و تبی پنم هستند که تبی پنم به‌صورت استریفیه شده (تبی پنم Pivoxil)

بومانی (*Acintobacter baumannii*) مؤثرتر از مروپنم هستند. میکوباکتریوم توپر کلوزیس به علت تولید یک نوع بتا لاکتاماز خیلی فعال اصولاً به بتالاکتام‌ها حساس نیست ولی مصرف مروپنم با اسید کلاوولانیک علیه این باکتری بسیار مؤثر بوده است.

**۱۱- دوری پنم (شکل ۳)** در برابر هیدرولیز توسط کاربائیم‌ها مقاومتر بوده و MIC آن علیه سودوموناس آئروژینوزا و آسینتوباکتر بومانی کوچک‌تر از ایم‌پنم و مروپنم می‌باشد یعنی این باکتری‌ها به دوری پنم حساس‌تر می‌باشند. اتصال محکم دوری پنم به PBP‌های ۲ و ۳ سودوموناس آئروژینوزا باعث تأثیر بهتر آن علیه این باکتری می‌شود.

**۱۲- کاربائیم‌ها** غالباً همراه با یک آنتی‌بیوتیک مؤثر بر باکتری‌های گرم مثبت کسب شده از بیمارستان (nosocomial) مصرف می‌شوند.



شکل ۵- ساختار شیمیایی تی‌پنم پیووکسیل

**خوراکی غیرفعال هستند** و بنابراین، انحصاراً از راه تزریقی مصرف می‌شوند. علت مؤثر نبودن این داروها از راه خوراکی عمدتاً به خاصیت هیدروفیلیک آن‌ها مربوط می‌شود که باعث می‌شود از اپی تلیوم روده جذب غیرفعال نداشته باشند. با توجه به این که برای درمان عفونت در بیماران سرپایی توسط کاربائیم‌ها نیاز به وجود انواع خوراکی کاربائیم‌ها هست، امروزه اقدام به تهیه Prodrugs (پیش داروهای) کاربائیم‌ها شده که بهره دهی بیولوژیک بهتری دارند. عقیده بر این است که بهره دهی کم کاربائیم‌ها عمدتاً مربوط به حالیت در چربی کم (low lipo- philicity) آن‌ها است. دلایل دیگری نیز برای بهره دهی کم آن‌ها ذکر شده است مثل وجود سیستم ترشح کننده در غشای سلول‌های اپی تلیوم روده یا ناپایداری کاربائیم‌ها در pH معده.

**۹- مروپنم** از دهه ۹۰ به عنوان یک کاربائیم تزریقی وارد بازار مصرف شده است. این دارو در برابر دهیدروپیتیداز 1 کلیوی، کاملاً پایدار است. گرچه تولید کاربائیم‌ها توسط بعضی از باکتری‌ها، کارایی مروپنم را به مخاطره می‌اندازد ولی این کاربائیم به علت عوارض جانبی کم و وسیعاً در درمان عفونت‌های شدید در بزرگسالان و پدیاتریک مصرف می‌شود. امروز سعی برای اتصال مولکول‌های لیپوفیلیک به عامل کربوکسیل موقعیت ۳، برای ساختن پیش داروهای مروپنم موفقیت آمیز بوده و احتمالاً در آینده به صورت کاربائیم‌های خوراکی وارد بازار مصرف خواهند شد.

**۱۰- مروپنم و ایم‌پنم** علیه سودوموناس آئروژینوزا مؤثر هستند ولی ارتاپنم بر این باکتری بی‌اثر است. ایم‌پنم و دوری پنم علیه آسینتوباکتر

به‌عنوان مثال، ایمی‌پنم یا دوری‌پنم همراه ونکومایسین و تیکوپلاتین برای تأثیر بر MRSA و همراه لینه زولید برای تأثیر MRSA و VRSA مصرف می‌شوند.

**۱۳- تبی‌پنم پیووکسیل** یک کارباپنم خوراکی است که ابتدا در فایزر آمریکا کشف و سپس در ژاپن تولید شده و در ۲۰۰۹ مورد تأیید قرار گرفته است. تبی‌پنم مثل سایر آنتی‌بیوتیک‌های بتا لاکتام به PBP متصل شده و بنابراین، سنتز سل وال را مهار می‌کند.

در مولکول تبی‌پنم در موقعیت ۳ (شکل ۱ و ۳) عامل COOH- وجود دارد که وقتی به‌صورت استر پیووکسیل تهیه می‌شود یعنی به جای هیدروژن COOH-، مولکول  $\text{CH}_2\text{O CO C}(\text{CH}_3)_3$  قرار داده می‌شود که این استر به خوبی از روده جذب می‌گردد (شکل ۵).

جذب تبی‌پنم پیووکسیل هم از طریق جذب غیرفعال و هم با استفاده از ترانسپورتر influx (انتقال‌دهنده به درون سلول‌های اپی تلیال روده) است. پیوند استری تبی‌پنم پیووکسیل پس از وارد شدن به داخل سلول‌های اپی تلیال روده، شکسته شده و تبی‌پنم فعال وارد جریان خون می‌شود. تبی‌پنم پیووکسیل یک ضدباکتری طیف گسترده است و علیه اغلب باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی اثر ضدباکتری قوی‌تر از پنی‌سیلین‌ها و سفالوسپورین‌ها دارد. در یک بررسی آزمایشگاهی مؤثر بودن آن علیه MRSA، MRSE، استرپتوکوک پیوژن، آنتروکوکوس فکالیس، اشریشیاکلی، کلبسیلا پنومونیا، آنتروباکترئوز، سودوموناس آئروژینوزا در اکثر Clinical isolates نشان داده

شده ولی امروزه معمولاً برای درمان عفونت‌های گوش میانی، حنجره و قسمت‌های فوقانی دستگاه تنفس ناشی از استرپتوکوک‌های نومونیای (مقاوم به پنی‌سیلین) و هموفیلوس آنفولانزا به‌ویژه در بچه‌ها مورد مصرف دارد. این دارو کارایی درمانی بیشتر از ایمی‌پنم، آموکسی‌سیلین و لوپلوکسازین دارد. احتمالاً در آینده این دارو برای درمان Bacterial Sepsis (وارد شدن چرک از منابع مختلف به داخل خون) به کار خواهد رفت.

**۱۴- برای استفاده بهینه از کارباپنم‌ها باید در** حین مصرف آن‌ها از ابتکارهایی مثل به‌کارگیری مقدار مصرف‌های اپتیمال، مصرف آن‌ها همراه با آنتی‌بیوتیک‌های دیگر، استفاده از ضدباکتری‌های جانشین با اثرات مطلوب‌تر و عوارض کمتر و استفاده از کارباپنم‌های جدیدتر که مقاومت باکتریایی به آن‌ها کمتر است استفاده شود. دوری‌پنم دارای طیف وسیع‌تر علیه باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی از جمله آنتروباکتریاسه‌های مولد ESBLs و AmPC و پاتوژن‌های بی‌هوازی دارد و یک داروی با ارزش و مناسب برای انفوزیون طولانی مدت می‌باشد.

**۱۵- تشنج زا بودن یکی از عوارض جانبی اکثر کارباپنم‌ها است.** فقط دوری‌پنم عاری از این عارضه جانبی می‌باشد. این واقعیت هم *in vitro* و هم *in vivo* ثابت شده است. به‌طوری که در هوموژنات مغز موش سوری، دوری‌پنم اتصال موسیمول (آنتاگونیست قوی و انتخابی گیرنده‌های  $\text{GABA}_A$ ) را مهار نکرده، در حالی که کارباپنم‌های دیگر اثر موسیمول را آنتاگونیزه کرده اند. در ضمن، تزریق داخل بطن مغز دوری‌پنم ایجاد تشنج نکرده، در حالی که تزریق داخل بطنی بقیه کارباپنم‌ها

و به قدری شایع است که مصرف این دو در ژاپن ممنوع اعلام شده است. از مصرف تی‌پنم با اسیدوالپروویک نیز باید اجتناب شود.

ایجاد تشنج کرده است.

۱۶- تداخل اثر کارباپنم‌ها با اسیدوالپروویک: تداخل اثر کارباپنم‌ها با اسیدوالپروویک از طریق مهار هیدرولیز اسیدوالپروویک در کبد ناشی می‌شود

#### منابع

1. Breilh D. Texier Maugein J. Carbapenems. J Chemother 2013; 25: 1-17.
2. Kato K. Shirasaka Y. Intestinal absorption mechanism of tebipenem pivoxil, a novel oral Carbapenem. Mol Pharmaceutics 2010; 7(5): 1747-1756.
3. Kijima K. Saton N. Pharmacokinetics analysis of tebipenem pivoxil in a phase II clinical trial in otolaryngological infections. JPN J Antibiot 2009; 62(2): 143-154.
4. Krisztina M. Endimiani A. Carbapenems past, present and future. Antimicrob Agent Chemother 2011; 4943-4960.
5. Saito T. Sawazaki R. et al. Possible factors involved in oral inactivity of meropenem, a carbapenem antibiotic. Pharmacol Pharm 2013; 3: 201-206.
6. Yao Q. Wang T. Antibacterial Properties of Tebipenem pivoxil Tablet, a new oral carbapenem preparation against a variety of pathogenic bacteria in vitro and in vivo. Molecules 2016; 21, doi: 10. 3390.