



# دانستنی‌هایی درباره کلیستین و علت بازگشت آن به عرصه درمان

دکتر مرتضی شمینی

استاد فارماکولوژی

۱- امروزه افزایش باکتری‌های گرم منفی مقاوم به چند دارو (MDR) به‌ویژه سودوموناس آئروژینوزا، آسینتوباکتر بومانی و کلبسیلا پنومونیا یک مشکل جدی در درمان بیماری‌های عفونی هستند و این مشکل باعث شده که کلیستین (colistin) دوباره به عرصه درمان برگردد.

۲- کلیستین، یک آنتی‌بیوتیک پلی‌پپتیدی است که در سال ۱۹۴۹ در ژاپن از نوعی باسیلوس پلی‌میکسا تهیه شد و در سال ۱۹۵۰ در ژاپن و اروپا به‌صورت کلیستین سولفات از طریق موضعی در کلینیک مصرف شد. در سال ۱۹۵۹، به‌صورت کولیستیم‌تات از طریق تزریقی مصرف شد. از سال ۱۹۸۰ با گزارش‌هایی دال بر ایجاد عوارض کلیوی، مصرف کلیستین (پلی‌میکسین E) محدود و مصرف آن منحصر به درمان عفونت‌های ریوی ناشی از باکتری‌های گرم منفی MDR در بیماران مبتلا به

۳- فیروز کیستیک شد.

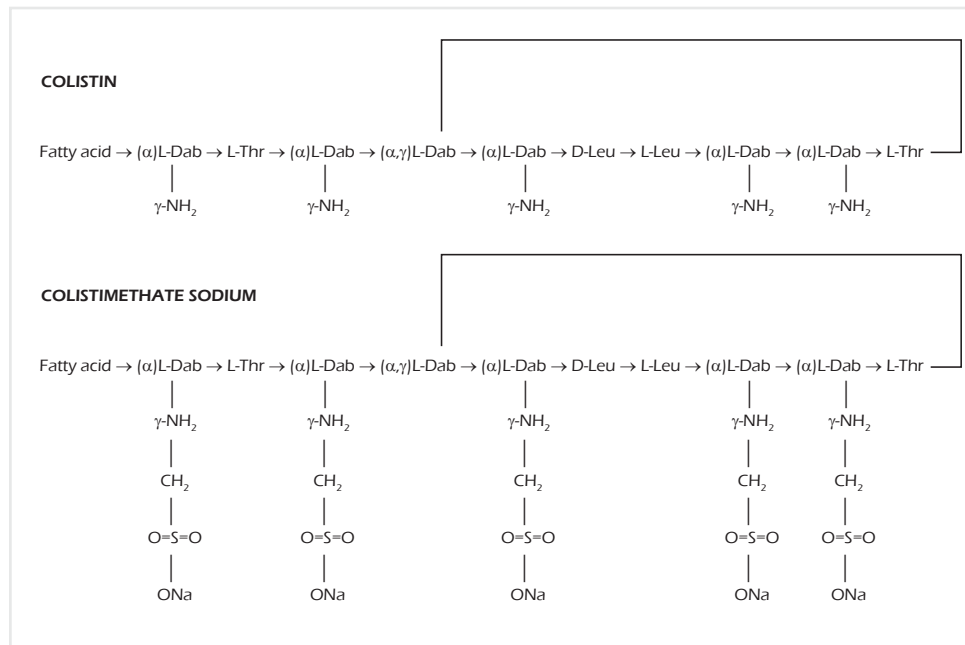
۳- فیروز کیستیک یک بیماری ارثی است که عمدتاً ریه، پانکراس، کبد، کلیه و روده را تحت تأثیر قرار می‌دهد. در این بیماری بدن موکوس و عرق زیاد و غلیظ تولید می‌کند که باعث مسدود شدن بعضی مجاری در بدن می‌شود. این بیماری در استرالیا، شایع‌ترین بیماری ژنتیکی است و در آمریکا تعداد افراد مبتلا به این بیماری را ۳۰۰۰۰ نفر حدس می‌زنند. فیروز کیستیک احتمالاً مربوط به وجود یک اختلال در کانال‌های کلر است که باعث می‌شود مقدار یون کلر در عرق زیاد باشد. در این بیماران به‌علت ترشح موکوس غلیظ و زیاد ابتدا به بیماری‌های عفونی مزمن ریوی زیاد است.

۴- شروع مجدد مصرف کلیستین بعد از یک دوره طولانی به فراموشی سپرده شدن آن، به‌علت ظهور باکتری‌های گرم منفی MDR و افزایش

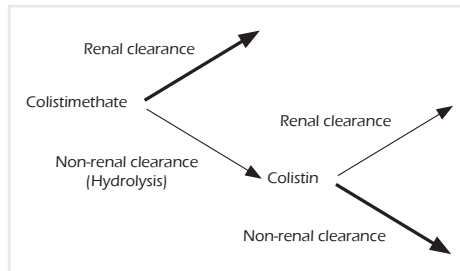
۳۳۳ بی‌دری ۳۱۲۶۰

۵- ساختار شیمیایی کلیستین در شکل (۱) نشان داده شده است. فرآورده‌های کلیستین حاوی دو نوع کلیستین A و B هستند و نسبت آن‌ها حتی در فرآورده‌های یک کارخانه نیز ثابت نمی‌باشد. به طوری که در شکل (۱) ملاحظه می‌شود کلیستین یک دکاپتید حلقوی کاتیونیک است که به یک اسید چرب متصل شده است. در کلیستین A اسید چرب متصل شده، ۶- متیل اوکتانویک اسید و در کلیستین B اسید چرب متصل شده، ۶- متیل هپتانویک اسید می‌باشد. در ساختار کولیستیم‌تات سدیم پنج عامل گاما- آمینو آزاد موجود در آلفا- گاما- دی‌امینوبوتیریک اسید به  $\text{CH}_2\text{-SO}_3\text{Na}$  متصل شده است.

ایجاد مرگ‌ومیر توسط این باکتری‌ها، عدم وجود آنتی‌بیوتیک مختلف مؤثر بر این نوع باکتری‌ها و پیدایش باکتری‌های مولد بتالاکتامازهای طیف گسترده (ESBL) می‌باشد. کلیستین برای درمان عفونت‌های ناشی از این نوع باکتری‌ها مؤثر است. گزارشات قدیمی درباره سمیت زیاد کلیستین مربوط به استفاده از مقادیر مصرف زیاد دارو و استفاده از دوره‌های درمان طولانی بوده و در ضمن گزارشاتی دال بر نفوذ کم کلیستین به ریه، استخوان و مایع مغزی نخاعی (CSF) مربوط به به پیش‌رفته نبودن تکنولوژی‌های مربوط به مطالعه‌های فارماکوکینتیکی آن زمان است.



شکل ۱- ساختار شیمیایی کلیستین و کولیستیم‌تات سدیم (Dab: دی‌امینوبوتیریک اسید، Thr: ترئونین، Leu: لوسین)



شکل ۲ - تبدیل شدن کولیستیم تات به کلیستین در بدن و تفاوت در اندازه دفع کلیوی و غیرکلیوی این دو در بدن

## ۶- فارماکوکینتیکس کلیستین و کولیستیم تات:

کولیستیم تات سدیم یک مولکول پلی‌آنیونی است در حالی که کلیستین سولفات یک مولکول پلی‌کاتیونی است. کولیستیم تات در بدن (پلاسما) و خارج بدن پایدار نبوده و به کلیستین و یک سری مشتقات متان سولفونیت هیدرولیز می‌شود. کلیستین سولفات و کولیستیم تات سدیم از دستگاه گوارش جذب نمی‌شوند. کلیستین سولفات به‌صورت قرص و شربت از راه خوراکی جهت bowei decontamination و به‌صورت موضعی برای درمان عفونت‌های باکتریایی پوست، چشم و گوش مصرف می‌شود. کولیستیم تات سدیم، به‌صورت ویال حاوی پودر برای تهیه محلول تزریقی وریدی یا عضلانی و یا برای مصرف از طریق استنشاقی (nebulization) مصرف می‌شود.

۷- کولیستیم تات یک پیش‌دارو است و اثر ضدباکتری ندارد و اثر ضدباکتری آن پس از تبدیل شدن به کلیستین در بدن ظاهر می‌شود. برای تزریق، سمیت کولیستیم تات کمتر از کلیستین سولفات است. کولیستیم تات عمدتاً از طریق فیلتراسیون گلومرولی دفع می‌شود ولی کلیستین از لوله‌های کلیوی باز جذب شدید داشته و دفع غیرکلیوی دارد (شکل ۲).

۸- روش‌های اندازه‌گیری میکروبیولوژیک که سابقاً برای اندازه‌گیری کلیستین، کولیستیم تات به کار می‌رفته فاقد توانایی برای متمایز کردن این دو بوده است. روش‌های جدید سنجش HPLC قادر به اندازه‌گیری آن‌ها در مایعات بیولوژیک می‌باشد. کولیستیم تات سدیم در pHهای پایین‌تر از ۶ نسبتاً پایدار است ولی در pH بالاتر از ۶ ناپایدار می‌باشد.

۹- نیمه عمر کلیستین ۵ تا ۶ ساعت و نیمه عمر کولیستیم تات ۲/۵ تا ۳ ساعت است.

۱۰- از فرآورده‌های برند کولیستیم تات می‌توان به Colomycin و Coly-mycin اشاره کرد. Colomycin به‌صورت ویال‌های ۵۰۰/۰۰۰، ۱۰۰۰/۰۰۰ و ۲/۰۰۰/۰۰۰ واحدی هستند که به‌ترتیب معادل ۴۰، ۸۰ و ۱۶۰ میلی‌گرم دارو می‌باشند (یک میلی‌گرم معادل ۱۲۵۰۰ واحد بین‌المللی است). Coly-mycin به‌صورت ویال‌های ۴۰۰ میلی‌گرمی ارائه می‌شود که معادل ۵ میلیون واحد می‌باشد.

۱۱- مکانیسم اثر کلیستین: برای کلیستین ناحیه هدف در باکتری‌های گرم منفی، غشاء خارجی (Outer membrane) و غشاء سیتوپلاسمی هستند. در غشاء خارجی، با ساختار کاتیونی خود با مولکول‌های لیپیدپلی‌ساکارید (LPS) آنیونی موجود در غشاء ترکیب شده و باعث جابه‌جا شدن کاتیون‌های  $Ca^{++}$  و  $Mg^{++}$  موجود در غشاء و در نتیجه، ناپایداری و اختلال در غشاء خارجی می‌شود. کلیستین به غشاء سیتوپلاسمی غشاء نیز آسیب زده

باکتری‌های گرم منفی مقاوم به سایر آنتی‌بیوتیک‌ها مصرف می‌شود. کلیستین در درمان عفونت‌های حساس به آن در بیماران مبتلا به فیروز کیستیک از طریق استنشاقی نیز قابل مصرف است. کلیستین سولفات از راه خوراکی برای درمان آلودگی‌های روده ناشی از باکتری‌های حساس به آن و نیز از طریق موضعی مصرف می‌شود. در گزارش‌های قبلی، نفوذ کلیستین به CSF کم گزارش شده بود ولی به موجب گزارشات جدید، این دارو با مقدار مصرف ۱ میلیون واحد هر ۸ ساعت، در درمان مننژیت ناشی از اسینتوباکتر بومانی، با ایجاد غلظت معادل ۲۵ درصد غلظت پلاسما می‌دارد CSF وارد شده و باعث بهبودی بیماری شده است.

۱۶ - مقدار مصرف کلیستین (کلیستیم تات) معمولاً ۵ تا ۱۰ میلی‌گرم برای هر کیلوگرم وزن بدن در روز است که این مقدار مصرف در ۳ قسمت (هر ۸ ساعت) از راه تزریق وریدی و یا به صورت آنفوزیون وریدی ۲۴ ساعته مصرف می‌شود. تزریق عضلانی کلیستین معمولاً همراه با درد شدید در ناحیه تزریق است و به این جهت همراه یک بی‌حس‌کننده موضعی تزریق می‌شود.

۱۷ - عوارض جانبی کلیستین: اثر جانبی اصلی کلیستین سمیت کلیوی (ایجاد نکروز حاد لوله‌ای) و سمیت عصبی (سرگیجه، ضعف عمومی، پارستزی، اختلال‌های بینایی، آتاکسی، نارسایی تنفسی) مربوط به بلاک NMJ می‌باشند. به طوری که اشاره شد عوارض گزارش شده در سال‌های گذشته بیشتر ناشی از استفاده از مقادیر مصرفی زیاد دارو و عدم دسترسی به اطلاعات فارماکوکینتیکی دارو بوده است. مطالعه‌های جدید نشان داده که اگر کلیستین

و باعث می‌شود که مواد ضروری موجود در درون سیتوپلاسم باکتری به بیرون نشت کرده و باکتری مواد مورد نیاز خود را از دست بدهد. کلیستین همچنین با اتصال به آندوتوکسین باکتری‌های گرم منفی، اثر آن‌ها را خنثی می‌کند. کلیستین اثر باکتری‌سیدی وابسته به غلظت دارد.

۱۲ - بروز مقاومت به کلیستین: باکتری‌های گرم منفی با روش‌هایی مثل ایجاد تغییر در ساختار غشاء خارجی خود و یا ایجاد یک efflux pump می‌توانند به کلیستین مقاوم شوند ولی ایجاد مقاومت از طریق تولید یک آنزیم غیرفعال‌کننده کلیستین گزارش نشده است.

۱۳ - کلیستین در دوران حاملگی و شیردهی: کلیستین از لحاظ خطر در دوران حاملگی در گروه C قرار دارد. کلیستین به شیر مادر وارد می‌شود و بنابراین، مصرف آن در مادرهای شیرده باید با احتیاط انجام شود.

۱۴ - طیف فعالیت ضدباکتری کلیستین: کلیستین علیه اکثر باسیل‌های گرم منفی هوازی از جمله انواع اسینتوباکتر بومانی، سود و موناس آئروزینوزا، انواع کلسیلا، انواع آنتروباکتر، اش‌ریشیا کلی، انواع سالمونلا، انواع شیگلا، انواع سیتروباکتر، مورگانلامورگانی و هموفیلوس آنفلوانزا به خوبی مؤثر است.

کلیستین علیه کوکسی‌های هوازی گرم مثبت و گرم منفی، باسیل‌های گرم مثبت هوازی و میکرواورگانیزم‌های بی‌هوازی بی‌اثر می‌باشد.

۱۵ - موارد مصرف کلیستین: کولیستیم تاب سدیم در صورت تأیید susceptibility در آزمایشگاه از راه داخل وریدی برای درمان عفونت‌های ناشی از

که مقدار مصرف معمول کلیستین ۱۶۰ میلی‌گرم (۲ میلیون واحد) هر ۸ ساعت می‌باشد. در عفونت‌های تهدیدکننده زندگی این مقدار مصرف می‌تواند به ۲۴۰ میلی‌گرم (۳ میلیون واحد) هر ۸ ساعت افزایش پیدا کند. دوره درمان بستگی به نوع عفونت داشته و می‌تواند در مواردی مثل پنوموئا یا باکتری، ۱۴ روز باشد. پیشنهاد شده که در حین درمان با کلیستین با اندازه‌گیری غلظت کره‌آتی‌نین در پلاسما هر ۲ روز یک بار، عملکرد کلیه‌های بیمار زیر نظر باشد و پزشکان با آگاهی از عوارض جانبی دارو و بویژه سمیت کلیوی و عصبی آن را تجویز کنند.

#### منابع

1. Biswas S. Brunel JM. Colistin: An update on the antibiotic of the 21st century. *Expert Rev Ant Infect Ther* 2012; 10(8): 917-934.
2. Falagas ME. Kasiakou SK. Colistin: The revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram - negative bacterial infections. *Clin Infect Dis* 2005; 40(9): 1333-1341.
3. Li J. Nation RL. Turnidge JD. Colistin: The re-emerging antibiotic for multidrug - resistant gram - negative bacterial infections. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 589-601.
4. Volkov T. Roberts KD. Nation RL. Pharmacology of polymyxins: New insights into an old class of antibiotics. *Future Microbiol* 2013; 8(6): 10.2217/fmb.13.39.
5. Yu Z. Qin W. Antibacterial mechanisms of polymyxin and bacterial resistance. *Bio Med Res Int* 2015; 679109: 1-11.

با مقدار مصرف ۱۶۰ میلی‌گرم هر ۸ ساعت در بیمار با کلیه‌های سالم مصرف شود سمیت آن به شدت عوارض گزارش‌های قبلی نمی‌باشد.

### ۱۸ - مصرف هم‌زمان کلیستین با آنتی‌بیوتیک‌های دیگر:

**الف -** در درمان عفونت‌های ناشی از سودوموناس آئروژینوزای MDR، مصرف کلیستین همراه با آنتی‌بیوتیک‌های ضدسودوموناس دیگر مثل آزلوسیلین، پی‌پراسیلین، سفتازیدیم، ای‌می‌پنم، سیپروفلوکساسین و موکسی‌فلوکساسین، مؤثرتر از منوترایی با کلیستین بوده است (سینرژسم آنتی‌بیوتیکی).

**ب -** سینرژسم بین کلیستین و ریفامپین علیه آسینتوباکتر بومانی MDR گزارش شده است.

**ج -** مصرف هم‌زمان کولیسیتیم‌تات و آمیکاسین در درمان مننژیت ناشی از آسینتوباکتر بومانی MDR و سودوموناس آئروژینوزای MDR موفق‌تر از منوترایی بوده است.

### نتیجه‌گیری

امروزه برای درمان عفونت‌های ناشی از باسیل‌های گرم منفی MDR، مجدداً از کلیستین استفاده می‌شود و در مقالات به کلیستین، آنتی‌بیوتیک re-emerged یا reintroduced اطلاق می‌شود. با توجه به مطالعه‌های جدید، پیشنهاد شده