توسعه داروهای جدید بر علیه مایکوباکتریوم توبرکلوزیس گذشته، حال و آینده

• دکتر رضا قوطاسلو
استاد میکروب شناسی، گروه میکروب شناسی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز
rzgottaslo@yahoo.com

• آیدین لله زاده
دانشجوی کارشناسی ارشد میکروب شناسی، گروه میکروب‌شناسی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

چکیده

بیماری سل حدود ۵ هزار سال پیش بر اساس شواهد به دست آمده مشخص شده است که از بیماری‌های عفونی مرتبط با نژاد اولیه انسان نماها می‌باشد. عامل ایجاد این بیماری مایکوباکتریوم توبرکلوزیس می‌باشد و یکی از عوامل مرگ و میر در کشورهای در حال توسعه به دلایل مختلف از جمله امکانات آزمایشگاهی و بهداشتی پایین می‌باشد و همچنین شیوع سل مقاوم به درمان در طی دهه‌های اخیر باعث ایجاد مشکلاتی در زمینه کنترل و مهار بیماری گردیده است. درمان فعلی برای این بیماری طولانی مدت بوده و همچنین دارای عوارض جانبی زیاد و اثرات درمانی پایین می‌باشد. در این رابطه برای درمان بیماری فوق برخی از داروها مورد آزمایش قرار گرفته که برخی از آن‌ها در طی سال‌های اخیر تأییدیه مصرف دریافت نموده‌اند و برخی نیز در مرحله کارآزمایی بالینی می‌باشند، که در این بررسی ما پیشینه کوتاهی از بیماری و رشد مقاومت دارو در مقابل آن و نیز داروهای جدید را بررسی خواهیم کرد.

کلیدواژه‌ها: مایکوباکتریوم توبرکلوزیس، سل، داروهای جدید، مقاومت دارویی

مقدمه

قدمت بیماری عفونی سل را بیش از ۶ هزار سال تخمین زده‌اند و بر اساس اطلاعات باستان شناسی از جمله مطالعه‌ای که Gutieerez و همکارانش در شرق آفریقا انجام داده‌اند قدمت این بیماری را بیش از ۳ میلیون سال تخمین زده‌اند که احتمال می‌دهند نژادهای اولیه انسانی نیز با این بیماری آلوده شده باشد. این بیماری توسط دکتر کخ در سال ۱۸۸۲ کشف گردید که در آن زمان در آمریکا و اروپا عامل مرگ یک نفر از هر هفت نفر محسوب می‌شد و این کشف مهم‌ترین نقش را در جهت کنترل و از بین بردن این بیماری ایفا می‌کرد، در سال ۱۹۹۷ برآورد شده است که یک سوم جمعیت جهان آلوده به این بیماری باشد. سل ریه بر اثر استنشاق قطرات تنفسی آلوده در هوا انتشار می‌یابد. این باکتری به عنوان یک انگل درون سلولی می‌باشد که قادر به آلوده سازی سلول‌های بیگانه خوار تک هسته‌ای انسان می‌باشد و می‌تواند سالیان دراز بدون علائم در بدن میزبان نهفته باقی بماند و زمانی که سیستم ایمنی میزبان ضعیف گردد به فرم فعال خود تبدیل شود.

طبق بررسی جهانی بیماران مبتلا به سل و ایدز بالاترین مقام را در رتبه بندی موارد منجر به مرگ و میر فزاینده دارند. در سال ۲۰۱۴ چهارصد هزار نفر مرگ ناشی از بیماری سل در بین افراد مبتلا به ایدز از کل یک میلیون دویست هزار نفر رخ داد و همچنین پیدایش شکل‌های مقاوم به درمان این عفونت و تشدید آن با عفونت ایدز ماهیت مسری بودنش را تحریک و تقویت می‌نماید. این بیماری سالیانه ۳۰۰ هزار نفر در هندوستان را به کام مرگ کشانده است و همچنین پیدایش سویه‌های مقاوم به درمان هزینه‌های درمانی را ۱۰ تا ۱۰۰ برابر افزایش می‌دهد به طوری که ۳۰٪ از بودجه صرف ۳٪ از بیماران مبتلا به فرم مقاوم می‌گردد. آمارها نشان می‌دهد که در هندوستان ۳۰۰

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-07-30]

میلیون هندی آلوده به بیماری سل هستند و این امر اثبات می‌نماید که هندوستان کشوری با حداکثر میزان سل در جهان می‌باشد.

داروهای مؤثر بر سل

اکثر داروهای ترکیبی (مانند ایزونیازید، ریفامپین و اتامبوتول و پیرازینامید) برای درمان در دهه ۵۰ کشف و معرفی شده‌اند که در طی سال‌های اخیر با پیدایش سویه‌های مقاوم به درمان نیاز فوری به توسعه داروهای جدید با اثرات جانبی پایین و دوره درمانی کوتاه احساس می‌شود که در این بررسی ما توسعه داروهای جدید در مقابل بیماری سل در حال و آینده را مورد بررسی قرار می‌دهیم.

در اینجا به شرح داروهای حال حاضر می‌پردازیم که به تازگی توسط FDA مورد تائید قرار گرفته است.

الف) 67683 -(delamanid): delamanid **OPC** مشتق dihydroimidazooazde بوده و در مقابل فرم‌های مقاوم به درمان سل دارای فعالیت بسیار خوبی است. این دارو توسط FDA از ماه آوریل ۲۰۱۴ تأیید شده و از نظر مکانیسم به عنوان یک بازدارنده بیو سنتز اسید مایکولیک مطرح شده است. در جریان فعالیت‌های متابولیسم باکتری، اسید نیتریک آزاد شده و این ماده باعث تخریب باکتری می‌گردد. در بیماران مبتلا به HIV که به طور همزمان به سل نیز مبتلا می‌باشند که به سبب نیمه عمر بالا و در غلظت‌های نسبتاً پایین برای درمان عفونت سل در این بیماران بسیار مؤثر می‌باشد. تلفیق این دارو با ریفامپین و پیرازین آمید در طول دو ماه باعث حذف تمامی باکتری‌ها در ریه می‌گردد. مقاومت به این دارو در اثر جهش در ژن R3547 در شرایط آزمایشگاهی مورد بررسی قرار گرفت که نشان دهنده نقش این دارو در آغاز مصرف است.

ب) TMC2076 (bedaguiline): فعالیت بسیار بالایی در بدن میزبان بر علیه باکتری به ویژه سویه‌های MDR/XDR بدون مقاومت متقابل با داروهای خط اول درمان می‌باشد. عملکرد این دارو در ارتباط با واحد فرعی C از آنزیم ATP سنتاز می‌باشد که باعث مهار فعالیت این آنزیم می‌گردد در نتیجه سنتز ATP متوقف و رشد و تکثیر باکتری مهار می‌شود و تلفیق این دارو با پیرازین آمید دارای اثر مضاعف بوده و باعث از بین بردن کامل بیماری در مدل‌های آزمایشگاهی گردیده است. نام تجاری Sirturo، مقاومت به این دارو در بررسی‌های آزمایشگاهی در اثر جهش در ارتباط با ژن atp E می‌باشد که این جهش باعث کاهش تمایل آنزیم به مولکول هدف می‌گردد. علاوه بر جهش در ارتباط با سایر مکانیسم‌ها نیز می‌باشد که هم اکنون در حال بررسی است.

حال می‌پردازیم به موارد ارزیابی شده‌ای که اخیراً مورد ارزیابی قرار گرفته است.

الف) گاتی فلوکساسین و موکسی فلوکساسین: این داروهای متعلق به خانواده فلورکینلون ها در حال حاضر در مرحله سوم آزمایش بالینی برای درمان می‌باشند. عملکرد آن‌ها توسط موسسه Bayer، Newbury، UK در حال بررسی است. این دارو برای درمان بیماران حساس به داروهای رده اول و همچنین برای درمان MDR-TB مورد آزمایش قرار گرفته و دارای نتایج مطلوبی بوده است و مصرف آن توسط سازمان CDC تأیید شده است.

ب) لینزولید: این دارو در ابتدا برای درمان باکتری‌های گرم مثبت استفاده می‌شد. بررسی‌های انجام یافته نشان از تأثیر این دارو در ارتباط با سویه‌های MDR-TB می‌باشد. این دارو باعث مهار پروتئین سازی در نتیجه برهمکنش واحد 50S ریبوزومی می‌گردد. البته استفاده از این دارو به دلیل اثرات سمی بالا متوقف گردیده است.

پ) PA-824 (Pretomanid): مکملی از نیترو ایمیدازول می‌باشد که با فعالیت آنزیمی نیترو ردوکتاز از ادغام پروتئین و لیپیدهای دیواره سلولی جلوگیری می‌کند. مکانیسم مقاومت به این دارو در بررسی‌های انجام یافته ناشی از عدم وجود گلوکز ۶ فسفات دهیدروژناز باشد.

ت) SQ109(Ethylenediamine): بیش از ۱۵ سال زمان در جهت تولید و توسعه این دارو صرف شده است و از نظر ترکیبی مشابه اتامبوتول می‌باشد. در شرایط آزمایشگاهی و در بافت‌های زنده دارای اثر بخشی بالا و طول درمانی کوتاه می‌باشد. این دارو با دخالت در اسید مایکولیک دیواره سلولی منجر به تولید مونومایکولات ترهالوز می‌گردد و هنوز در مراحل ارزیابی‌های بالینی به

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-07-30]

منظور تولید و مصرف می‌باشد.

ث)**Sutezolid (PNO-100480)**: از آنتی بیوتیک های خانواده اگزازولیدن می‌باشد. این دارو مشابه لینزولید بوده و بر اساس بررسی‌های آزمایشگاهی در مدل‌های موش قدرت باکتری کشی آن دو برابر لینزولید می‌باشد و از طرفی عوارض جانبی آن در مقایسه با لینزولید بسیار پایین بوده و می‌تواند به عنوان یک پروفایل مطمئن در درمان بیماری سل در آینده مورد استفاده قرار گیرد. این دارو در ایالات متحده و اتحادیه اروپا تأییدیه دریافت کرده است.

ح) **CPZEN-45, (Caprazene-45)**: امید بخش‌ترین داروی توبرکلوزیس براساس بررسی از پیوند ساختاری بوده و به سبب جذب بالای ترکیب توسط دستگاه گوارش و دوز مصرفی پایین مطرح می‌باشند و فعالیت بسیار مناسبی در مقابل سویه‌های MDR در آزمایشگاه از خود نشان می‌دهند و تاکنون سویه‌های مقاوم در برابر این دارو گزارش نشده است.

خ) **SQ609(dipiperidine)**: این دارو دارای مکانیسم عملکرد متفاوت از سایر داروها و فعالیت بالا در ارتباط با سویه‌های مقاوم به دارو می‌باشد این دارو قادر به مهار نمودن ۹۰ درصد از باسیل‌های موجود در درون ماکروفاژهای آلوده در شرایط آزمایشگاهی بدون دارا بودن اثرات جانبی می‌باشد و در حال حاضر در مطالعات پیش بالین در حال بررسی است.

چ) **DC159a**: این دارو رده جدیدی از ترکیبات برای درمان سویه‌های MDR-TB می‌باشد که مشتق کینولون‌ها است و باعث مهار همانندسازی DNA می‌گردد. در بررسی‌های انجام یافته در مدل‌های آزمایشگاهی و بافت‌های زنده فعالیت خوبی در مقابل سویه‌های XDR نیز از خود نشان داده و می‌تواند به عنوان داروی جایگزین مناسب برای داروی درمان باشد که هم اکنون این مطالعات در حال بررسی و پیشرفت می‌باشد.

س) **Q-203 (ایمیدازوپیریدین)**: رده جدیدی از داروها مشتق شده از ایمیدازوپریمیدین می‌باشد و کمپلکس bc1 سیتوکروم تنفسی را مهار می‌نماید که برای حفظ گرادیان پروتون و سنتز ATP بسیار مهم می‌باشد. در نتیجه رشد مایکوباکتریوم مهار می‌گردد. این دارو دارای اهداف و عملکرد مشابهی چون bedaguiline که مانع از سنتز ATP در شرایط هوازی می‌گردد. این دارو دارای فعالیت بالا در مقابل سویه‌های MDR و XDR می‌باشد و داده‌های حاصل از مدل‌های موشی آزمایشگاهی نشان از کاهش شکل گیری گرانولوم را می‌باشند.

نتیجه گیری

با توجه به این مطالعه داروهای آنتی توبرکلوزیس رده اول و رده دوم به طور گسترده‌ای استفاده می‌شوند. علیرغم موفقیت‌های کسب شده در رشد و افزایش داروهای جدید آنتی توبرکلوزیس در گذشته، سویه‌های XDR-TB، MDR-TB، DR-TB و TDR-TB شیوع یافته‌اند. برای حل این مسائل، نیاز فوری به رشد و توسعه داروهای جدید آنتی TB وجود دارد. با در نظرگیری مسائل فوق، delamanid و bedaquiline توسط FDA برای فعالیت قوی در مقابل MDR-TB و کاربرد مؤثر در مقابل درمان TB تصویب شده‌اند. داروهای آنتی TB جدیدی در حال توسعه هستند که برای این بیماری از دیدگاه‌های عطف شده به مسائل مواجه شده توسط بیماران کاملاً مؤثر هستند. یک تهدید جهانی با توسعه مقاومت در مقابل داروهای آنتی TB موجود شده است. از این رو نیاز فوری به کشف داروهای جدید آنتی TB وجود دارد که مکانیسم عملکردی تازه‌ای در مقابل باکتری TB دارند و باید به کوتاه کردن دوره درمان TB کمک نمایند.

References

1- Indian-journal of tuberculosis/ journal homepage: http://www.journals.elsevier.com/

2- http://www.cdc.gov/tb/events/worldtbday/

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2025-07-30]