



دانشگاه علوم پزشکی شیراز
دانشکده پزشکی - بخش فارماکولوژی

داروهای ضد میکروبی ۲

داروهای موثر بر غشاء سلولی باکتری ها
مهارکننده های ساخت پروتئین در باکتری ها

(آخرین بازنگری: خرداد ۱۳۹۵)

تهیه و تدوین:
دکتر حسین میرخانی
استاد فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی شیراز
Website: www.h-mirkhani.ir
Email: mirkhanh@sums.ac.ir

به نام، هستی، بخش

قطره دانش که بخشدی ز پیش
مصل کردان به دریاهای خویش

من پیش رو ابداه صورت شهابی ضبط و سپس برای پیاده سازی و تایپ در اختیار دانشجوین پزشکی ورودی مهر ۱۳۸۶ قرار
گرفت و در نهایت توسط اینجانب بازبینی و تدوین شد. دانشجوینی که در پیاده سازی و تایپ این متن، همکاری داشتند به قرار زیر
بودند:

خانم ها: الهام آسیایی، فرزانه یوری، لیلا عزیزی، نیلوفر نازی، شمر توانا، گلناز نازی، مساعیتق
و آقای: ایمان احراری

بر خود لازم می دانم که از همکاری، علاقمندی، پشتکار و احساس مسؤلیت ایشان صمیمانه تشکر کنم. برای ایشان و تمام جوانان این مرز
و بوم آرزوی موفقیت و سعادت دارم.

حسین میرخانی

مهر ۱۳۸۹

۴	مقدمه و اهداف کلی
۵	داروهای موثر بر غشاء سلولی باکتری ها
۵	پلی میکسین ها: پلی میکسین B و کولیستین
۵	لیپوپپتیدها: داپتومايسين
۶	مهارگرهای ساخت پروتئین
۶	آمینوگلیکوزیدها
۷	مکانیسم عمل آمینوگلیکوزیدها
۸	مکانیسم مقاومت به آمینوگلیکوزیدها
۸	فارماکوکینتیک آمینوگلیکوزیدها
۱۰	طیف ضد میکروبی آمینوگلیکوزیدها
۱۱	موارد مصرف آمینوگلیکوزیدها
۱۲	عوارض جانبی آمینوگلیکوزیدها
۱۴	تتراسایکلین ها
۱۴	مکانیسم عمل تتراسایکلین ها
۱۵	فارماکوکینتیک تتراسایکلین ها
۱۵	طیف ضد میکروبی تتراسایکلین ها
۱۵	موارد مصرف تتراسایکلین ها
۱۶	عوارض جانبی تتراسایکلین ها
۱۸	ماکرولید ها
۱۸	مکانیسم عمل ماکرولید ها
۱۸	مکانیسم های مقاومت به ماکرولید ها
۱۹	فارماکوکینتیک ماکرولید ها
۱۹	طیف ضد میکروبی ماکرولیدها
۲۰	موارد مصرف ماکرولید ها
۲۲	عوارض جانبی ماکرولید ها
۲۳	کلیندامایسین
۲۴	طیف ضد میکروبی کلیندامایسین
۲۴	موارد مصرف کلیندامایسین
۲۵	عوارض جانبی کلیندامایسین
۲۵	لینزولید
۲۶	کلرامفنیکل
۲۶	عوارض جانبی کلرامفنیکل
۲۷	بررسی میزان یادگیری
۲۹	خودآزمایی

داروهای موثر بر غشاء سلولی و مهارکننده های ساخت پروتئین در باکتری ها

مقدمه و اهداف کلی

غشاء سلولی باکتری ها تشابه زیادی با غشاء سلول های یوکاریوتیک دارد و تلاش برای کشف داروهایی با سمیت انتخابی بالا در این زمینه جز در موارد استثنایی موفقیت آمیز نبوده است. با این حال همچنان که خواهد آمد ظهور مقاومت های میکروبی به داروهای دیگر، در پاره ای از موارد استفاده از این دسته داروها را اجتناب ناپذیر کرده است.

ریبوزوم های باکتری ها از نظر ساختار با ریبوزوم سلول های انسانی متفاوت هستند از این رو آنتی بیوتیک هایی که بر عملکرد ریبوزوم ها و ساخت پروتئین ها در باکتری ها اثر مهاری بجا می گذارند، عموماً سمیت انتخابی قابل قبولی دارند و برای انسان عوارض چندانی ندارند. از این گروه از آنتی بیوتیک ها می توان به آمینوگلیکوزید ها، تتراسیکلین ها، ماکرولید ها، کلیندامایسین، لینزولید و کلرامفنیکل اشاره کرد. به غیر از آمینوگلیکوزیدها که باکتریسید هستند بقیه گروه ها بر روی اکثر باکتری ها اثر استاتیک دارند. همچنین تعدادی از این آنتی بیوتیک ها علاوه بر اثر ضد باکتریایی، قابلیت مهار بعضی از پروتوزواها را نیز دارند.

در این فصل با مکانیسم عمل این داروها، طیف ضد باکتری، وجوه مهم فارماکوکینتیکی، موارد مصرف و عوارض جانبی مهم آنها آشنا خواهید شد.

پس از مطالعه این فصل دانشجو باید بتواند :

- مکانیسم عمل پلی میکسین ها و لیپوپپتیدها و موارد مصرف آنها را بیان کند.
- مکانیسم اثر ضد باکتری آمینوگلیکوزید ها را توضیح دهد.
- نقش "کشندگی وابسته به غلظت" و "اثر پس آنتی بیوتیکی" آمینوگلیکوزید ها را در دوزبندی آنها بیان نماید.
- طیف اثر آمینوگلیکوزید ها، ویژگیهای فارماکوکینتیکی که دارای اهمیت بالینی هستند و موارد مصرف مهم و برجسته آنها را توضیح دهد.
- عوارض جانبی آمینوگلیکوزید ها، عوامل خطر برای بروز این عوارض و نحوه پیش و مقابله با آنها را توضیح دهد.
- مکانیسم اثر ضد باکتری تتراسایکلین ها و مکانیسم مقاومت باکتری ها به آنها را توضیح دهد.
- طیف اثر تتراسایکلین ها، ویژگی های فارماکوکینتیکی که دارای اهمیت بالینی هستند و موارد مصرف مهم و برجسته آنها را توضیح دهد.
- عوارض جانبی تتراسایکلین ها و نکات لازم برای احتراز و یا مقابله با آنها را توضیح دهد.
- مکانیسم اثر ضد باکتری ماکرولید ها و مکانیسم های مقاومت باکتری ها به آنها را توضیح دهد و نقش انواع مقاومت در بروز یا عدم بروز مقاومت متقاطع به داروهای دیگر را شرح دهد.
- طیف اثر ماکرولیدها، ویژگیهای فارماکوکینتیکی که دارای اهمیت بالینی هستند و موارد مصرف مهم و برجسته آنها را توضیح دهد.
- عوارض جانبی و تداخلات دارویی مهم ماکرولیدها و نکات لازم برای احتراز و یا مقابله با آنها را توضیح دهد.
- مکانیسم اثر ضد باکتری کلیندامایسین را توضیح دهد.
- طیف ضد باکتری، موارد مصرف و عوارض جانبی کلیندامایسین را بیان کند.
- مکانیسم اثر، طیف ضد باکتری، موارد مصرف و عوارض جانبی مهم لینزولید را بیان کند.
- مکانیسم اثر، طیف ضد باکتری، موارد مصرف و عوارض جانبی مهم کلرامفنیکل را بیان کند.

داروهای موثر بر غشاء سلولی باکتری ها

پلی میکسین ها (Polymixins): پلی میکسین B و کولیستین

پلی میکسین ها دسته ای از ترکیبات شبیه به هم هستند که از باکتری باسیلوس پلی میکسا به دست می آیند. از این ترکیبات در حال حاضر پلی میکسین B و پلی میکسین E که نام دیگر آن کولیستین (colistin) است کاربرد درمانی دارند.

پلی میکسین ها، ترکیبات فعال سطحی هستند. این داروها بعد از اتصال به لیپوپلی ساکارید غشاء خارجی باکتری های گرم منفی، سازمان دهی فسفولیپید غشاء سلول را به هم می زنند و غشاء خارجی و داخلی را تخریب می کنند و باکتری را می کشند. پلی میکسین ها فقط بر علیه باکتری های گرم منفی موثرند. پلی میکسین ها جذب گوارشی ندارند.

پلی میکسین B به صورت قطره گوشه و چشمی در عفونت های گوش خارجی و زخم قرنیه ناشی از باکتری های گرم منفی خصوصاً سودوموناس آئروژینوزا کاربرد دارد. در شکل موضعی دارو عموماً به خوبی تحمل می شود. کولیستین دارویی است تزریقی که بیش از پنجاه سال پیش وارد درمان شد اما به دلیل ایجاد سمیت کلیوی و عصبی و کشف داروهای ایمن تر از فهرست های دارویی کنار گذاشته شد. ظهور مقاومت های چند دارویی باسیل های گرم منفی خصوصاً به کرباپنم ها، موجب استفاده مجدد از این دارو در درمان عفونت های بیمارستانی ناشی از باسیل های گرم منفی شده است. گرچه بر اساس پژوهش های انجام شده در دانشگاه علوم پزشکی شیراز، تا به حال مقاومتی در بین باکتری های جدا شده مشاهده نشده است^۱ اما گزارش ظهور و پخش ژن های مقاومت به این دارو در بین E. coli ها و کلبسیلا ها در کشور چین در اواخر سال ۲۰۱۵ نگرانی زیادی را برانگیخته است^۲.

لیپوپتیدها (Lipopeptides): داپتومايسين

داپتومايسين دارویی است تزریقی که ظاهراً با دپلاریزه کردن غشاء و به هم زدن پتانسیل آن، باکتری را می کشد. داپتومايسين فقط بر روی باکتری های گرم مثبت هوازی اثر دارد. مهمترین مصرف داپتومايسين، درمان عفونت های استافیلوککی و استرپتوککی مقاوم به ونکومايسين است. اگر چه مدت زیادی از ورود داپتومايسين به درمان نمی گذرد، متأسفانه مقاومت به آن به شکل فزاینده ای رو به گسترش است. دارو معمولاً به خوبی تحمل می شود.

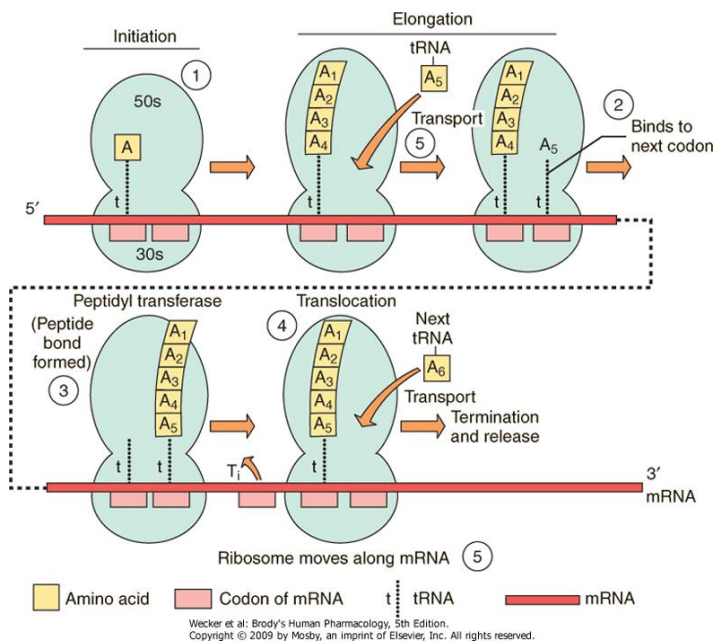
^۱ <http://alborzicmrc.sums.ac.ir/en/research/guidelines.html>

^۲ http://h-mirkhani.ir/images/Selected_articles/Gene_that_makes_bacteria_resistant_to_last-resort_antibiotics_found_in_China_-_Science_-_ABC_News_Australian_Broadcasting_Corporation.pdf

مهارگرهای ساخت پروتئین

ساخت پروتئین ها با تشکیل کمپلکس اولیه آغاز می شود. ریبوزوم ها به صورت پلی زوم درآمده و بر روی mRNA قرار می گیرند و بر اساس یک کدون اولیه پروتئین سازی شروع می شود. در هر مرحله اسید آمینه مربوطه به صورت متصل به tRNA بر روی A site قرار می گیرد. در مرحله طولیل شدن زنجیره پلی پپتیدی که در P site قرار گرفته است توسط آنزیمی به نام پپتیدیل ترانسفراز به اسید آمینه جدید که در A site قرار گرفته است متصل می شود. بعد از این مرحله قسمت P site خالی و قسمت A site اشغال شده است. در مرحله بعد جابجایی (translocation) رخ می دهد و ریبوزوم به اندازه یک کدون بر روی mRNA حرکت می کند. به این ترتیب A site خالی و P site اشغال می شود و A site برای اتصال اسید آمینه ی بعدی و تکرار مراحل پیش گفته آماده می شود (شکل ۱). در پایان با خوانده شدن کدون پایان دهنده، فرآیند تطویل پروتئین متوقف و پروتئین ساخته شده جهت آماده سازی به دیگر اندامک های درون سلولی منتقل می شود.

آنتی بیوتیک های مهار گر ساخت پروتئین سازی در یک یا چند مرحله از پروتئین سازی اختلال ایجاد می کنند (شکل ۱). آمینوگلیکوزیدها، تتراسیکلین ها، ماکرولید ها، کلیندامایسین و کلرامفنیکل مهمترین این داروها هستند. به غیر از آمینوگلیکوزیدها که باکتریسید هستند، بقیه مهار گرهای ساخت پروتئین ها بر روی اکثر باکتری ها اثر استاتیک دارند.

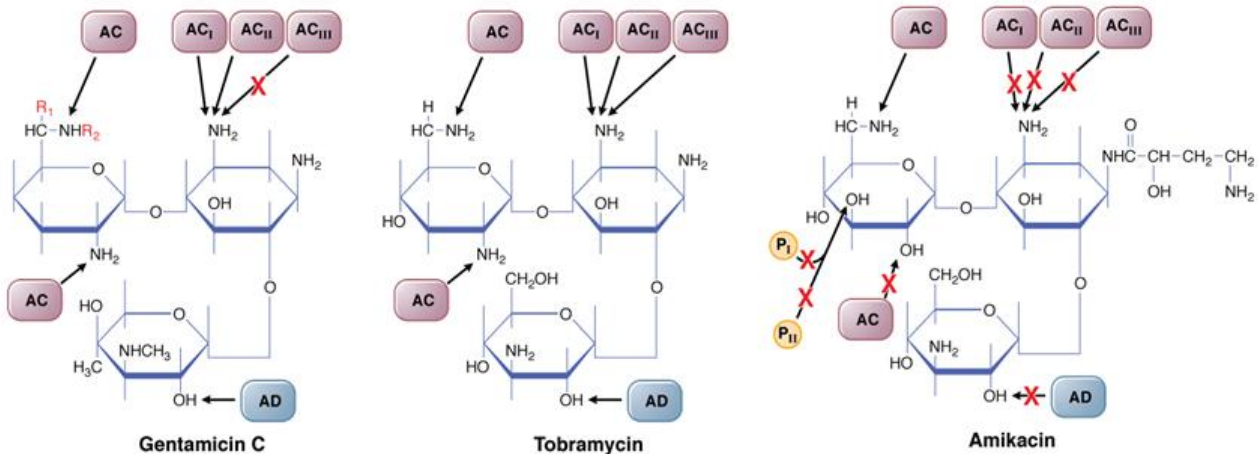


شکل ۱- مراحل ساخت پروتئین. (۱) شروع پروتئین سازی. آمینوگلیکوزیدها می توانند این مرحله را متوقف کنند (۲) تطویل شدن زنجیره پلی پپتیدی. تتراسیکلین ها از اتصال tRNA به mRNA جلوگیری میکنند و مرحله تطویل سازی را در ابتدای آن مهار می کنند (۳) تشکیل اتصال پپتیدی توسط پپتیدیل ترانسفراز. ماکرولید ها، کلیندامایسین و کلرامفنیکل این مرحله را مهار می کنند (۴) حرکت ریبوزوم بر mRNA و خواندن کدون جدید. این مرحله توسط ماکرولید ها و کلرامفنیکل مهار می شود (۵) آمینوگلیکوزیدها ممکن است باعث اشتباه خوانده شدن mRNA و قرار گیری اسید آمینه اشتباه در پروتئین شوند. همچنین این داروها ممکن است موجب پایان زودرس پروتئین سازی و تولید پروتئین ناقص شوند.

آمینوگلیکوزیدها (Aminoglycosides)

آمینو گلیکوزیدها ترکیبات شیمیایی هستند که در آنها قند های آمینه از طریق پیوند گلیکوزیدی به یک آمینوسیکلیتول متصل شده اند (شکل ۲). سیکلیتول ها سیکلو آلکان هایی هستند که بر روی سه و یا تعداد بیشتری از کربن های آنها گروه هیدروکسیل قرار گرفته باشد. وقتی بر روی آنها گروه آمین هم قرار بگیرد، آمینوسیکلیتول نام می گیرند. همچنان که در شکل ۲ مشخص است آمینوگلیکوزیدها ملکول های بزرگی هستند که به واسطه دارا بودن گروه های متعدد قطبی، به شدت

آب دوست هستند. این مسئله در فارماکوکینتیک آنها نقش بارزی دارد (به قسمت فارماکوکینتیک آمینوگلیکوزیدها مراجعه شود). از این خانواده در ایران ۴ داروی جنتامایسین (gentamicin)، آمیکاسین (amikacin)، تورامایسین (tobramycin)، و استرپتومایسین (streptomycin) موجودند. دو داروی اول پر مصرف تر و مهم ترند. نئومایسین (neomycin) آمینوگلیکوزیدی است که به صورت موضعی استفاده می شود هر چند که کارایی آن در پیشگیری و درمان عفونت های جلدی ثابت نشده است.

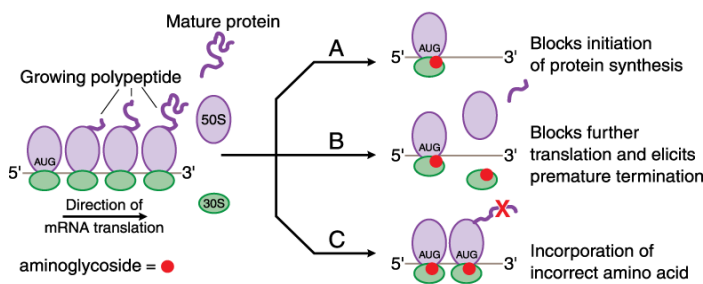


شکل ۲- ساختمان شیمیایی چند آمینوگلیکوزید. در شکل همچنین مکان حمله آنزیم های مخرب که از باکتری های مقاوم آزاد می شوند نشان داده شده است. مکان هایی که با ضربدر نشان داده شده اند نشان دهنده آن است که آن آنزیم خاص، توانایی حمله در آن ناحیه از آمینوگلیکوزید مزبور را ندارد. همچنان که در شکل مشخص است گروه های در دسترس برای حمله آنزیم ها در ملکول آمیکاسین از دو آمینوگلیکوزید دیگر کمتر است.

مکانیسم عمل آمینوگلیکوزیدها

آمینوگلیکوزیدها به زیر واحد 30S ریبوزومی متصل می شوند و فرآیندهای زیر را موجب می شوند (شکل ۳):

- ۱- مهار شروع پروتئین سازی
- ۲- پایان بی موقع پروتئین سازی و تولید پروتئین ناقص
- ۳- ترجمه اشتباه mRNA و قرارگیری اسید آمینه اشتباه در ساختمان پروتئین



شکل ۳- اثرات آمینوگلیکوزیدها بر پروتئین سازی در باکتری ها

آمینوگلیکوزیدها برخلاف بسیاری از مهارگرهای سنتز پروتئین باکتریسید هستند. در توجیه این ویژگی عده ای معتقدند که آمینوگلیکوزیدها با مهار ساخت پروتئین های غشایی که گرادیان غلظتی و ولتاژی غشاء را حفظ می کنند موجبات مرگ باکتری را فراهم می کنند.

آمینوگلیکوزیدها عملکرد وابسته به غلظت دارند و زمان اثر پس آنتی بیوتیکی آنها طولانی است. این ویژگی ها موجب شده که بر خلاف گذشته که توصیه می شد این داروها هر ۸ ساعت یکبار مصرف شوند امروزه مصرف ۲۴ ساعت یکبار یا

"تک دوز روزانه" (SDD; single daily dose) آنها با دوز های بالاتر رویه مورد پذیرش اکثر مراجع برای اکثر موارد مصرف آمینوگلیکوزید ها باشد. (به قسمت فارماکوکینتیک آمینوگلیکوزید ها مراجعه شود).

مکانیسم مقاومت به آمینوگلیکوزیدها

شایع ترین راه مقاومت به آمینوگلیکوزیدها آنزیم هایی هستند که توسط باکتری ها آزاد می شوند. انواع آنزیم های فسفوترانسفراز، آدنوزیل ترانسفراز و استیل ترانسفراز به ترتیب با فسفریله، آدنوزیله و استیله کردن آمینوگلیکوزید ها موجب تغییر ملکول و عدم اتصال آن به ریبوزوم می شوند (شکل ۲).

در بین آمینوگلیکوزیدها آمیکاسین در برابر آنزیم های مخرب پایداری بیشتری دارد. به همین دلیل در مواردی که مقاومت در باکتری ها شایع تر است -به خصوص در عفونت های بیمارستانی- آمینوگلیکوزید انتخابی به شمار می آید.

فارماکوکینتیک آمینوگلیکوزیدها

آمینوگلیکوزیدها ملکول هایی آب دوست هستند. به همین دلیل جذب خوراکی ندارند و فقط باید تزریق شوند. لازم به ذکر است که در بعضی کشورها نئومایسین به صورت قرص خوراکی موجود است. مصرف دارو به این شکل برای کم کردن بار میکروبی روده و آماده کردن روده برای جراحی های دستگاه گوارش صورت می پذیرد. به عبارت دیگر دارو به صورت موضعی اثر می کند.

آمینوگلیکوزیدها از سد خونی-مغزی نمی گذرند از این رو برای ریشه کنی باکتری ها در سیستم اعصاب مرکزی کاربردی ندارند (به جز در مننژیت نوزادان چون سد خونی-مغزی در این گروه کامل نیست). با این حال باید توجه داشت مصرف آمینوگلیکوزیدها در بعضی از مننژیت ها که منشأ خونی دارند به منظور ریشه کنی منبع محیطی میکروب به شرط حساس بودن به آمینوگلیکوزید امری رایج است. بدیهی است که برای درمان درگیری سیستم اعصاب مرکزی باید از داروی موثر دیگری نیز سود جست.

اگر چه از نظر نفوذ بافتی، آمینوگلیکوزیدها با یکدیگر تفاوت هایی دارند اما به طور کلی همه آنها نفوذ بافتی کمی دارند و عمدتاً در مایعات خارج سلولی غلظت های موثر ایجاد می کنند. با این حال در گوش داخلی و کورتکس کلیه ظاهراً به دلیل وجود مکانیسم های جذب و برداشت اختصاصی، تغلیظ و متمرکز می شوند. به دلیل همین خاصیت، سمیت شنوایی و کلیوی مهمترین عوارضی هستند که در مصرف آمینوگلیکوزیدها باید مد نظر باشند.

آمینوگلیکوزیدها به شکل دست نخورده از طریق پالایش گلومرولی دفع می شوند. آمینوگلیکوزیدها پنجره درمانی باریکی دارند. به همین دلیل در مصرف دوز مناسب از آنها باید دقت کرد. دوز آنها در نارسایی کلیه حتماً باید تعدیل شود (جدول ۱).

Algorithm for Dose Reduction of Aminoglycosides Based on Calculated Creatinine Clearance

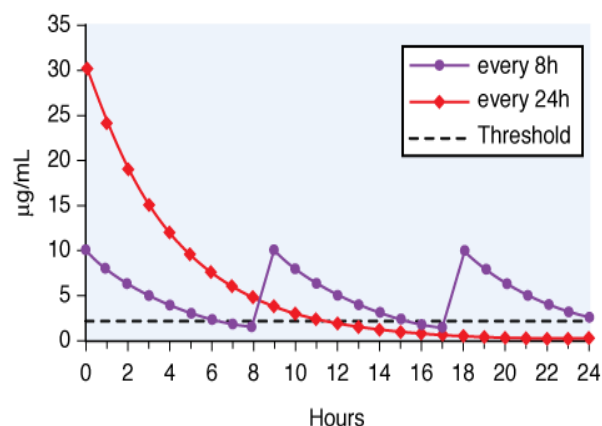
Creatinine Clearance, mL/min	% of Maximum Daily Dose*	Frequency of Dosing
100	100	Every 24 hours
75	75	
50	50	
25	25	
20	80	Every 48 hours
10	60	
<10	40	

جدول ۱- تصحیح دوز آمینوگلیکوزیدها بر اساس کلیرانس کراتینین

*The maximum adult daily dose for amikacin, kanamycin, and streptomycin is 15 mg/kg; for gentamicin and tobramycin, 5.5 mg/kg; and for netilmicin, 6.5 mg/kg.

همانطور که قبلاً ذکر شد به دلیل عملکرد وابسته به غلظت آمینوگلیکوزیدها و اثر پس آنتی بیوتیکی طولانی، توصیه می شود که به جای مصرف ۸ ساعت یکبار آمینوگلیکوزیدها (۳ بار در روز) دوز مصرف آنها ۳ برابر شده و مصرف آنها به یک بار در روز کاهش داده شود. در این روش بیمار تزریق های کمتری را متحمل میشود و اگر وضعیت خطیری نداشته باشد، می تواند به صورت سرپایی و در خارج از بیمارستان درمان را ادامه دهد. از دیگر مزایای تزریق تک دوز روزانه، کاهش سمیت کلیوی و شنوایی دارو است. به نظر می رسد این سمیت ها نه با غلظت بیشینه آمینوگلیکوزیدها بلکه با غلظت های کمینه آنها در ارتباطند.

همچنان که در شکل ۴ ملاحظه می شود در مواردی که حتی دوز بزرگی از دارو تجویز می شود، پس از ۱۶-۱۴ ساعت عملاً غلظت های بسیار ناچیز (حتی صفر) از دارو در پلاسما وجود دارد. به طور نظری این روش ۲ مزیت دارد. اولاً به دلیل بالا بودن غلظت پلاسمایی، اثر درمانی دارو بیشتر می شود (چون عملکرد دارو وابسته به غلظت است). دوم، به دلیل اینکه دارو برای ۶-۸ ساعت در پلاسما وجود ندارد امکان انتشار معکوس دارو از کلیه و گوش به درون پلاسما وجود دارد و احتمال سمیت شنوایی و کلیوی کاهش می یابد. در تزریق دوز های کوچک اما متعدد اگرچه غلظت بیشینه کاهش می یابد اما همچنان که در شکل ۴ مشخص است همیشه غلظتی از دارو در خون وجود دارد و این امر روند انتشار معکوس را مشکل می کند. عده ای معتقدند که برداشت آمینوگلیکوزیدها توسط سلول های حسی گوش و کورتکس کلیه توسط حامل انجام می گیرد و هنگامی که دوز دارو افزایش می یابد، این حامل ها اشباع می شوند و در نهایت مقدار تام دارویی که امکان نفوذ به گوش و کلیه را پیدا می کند کمتر از مواقعی است که دوز کوچکتر اما متعدد است.



شکل ۴- مقایسه غلظت خونی جنتامایسین در تزریق ۸ ساعت یک بار و دوز معمولی با تزریق ۲۴ ساعت یکبار و دوز ۳ برابر. خط مقطع افقی بیانگر مرز غلظت خونی است که در صورت تداوم سمیت ناشی از دارو را در پی دارد.

کم شدن سمیت ناشی از آمینوگلیکوزیدها در مصرف تک دوز روزانه هم در مطالعات حیوانی و هم در مطالعات انسانی به اثبات رسیده است. همچنین در مورد کارایی دارو در ریشه کنی عفونت، این روش در اکثر مطالعات حیوانی نتایج بهتری را نشان داده است اما در مطالعات انسانی نتایج ضد و نقیض بوده است. با این حال در هیچ مطالعه ای نشان داده نشده که مصرف دارو به صورت تک دوز روزانه، کارایی کمتری در مقایسه با روش مرسوم مصرف ۳ بار در روز داشته باشد. از این رو با توجه به مزایای فوق امروزه برای اکثر موارد مصرف، تزریق دارو به صورت تک دوز روزانه توصیه شده است. تنها موردی که توصیه می شود آمینوگلیکوزیدها به صورت ۳ بار در روز مصرف شوند، اندوکاردیت باکتریال است چون به نظر می آید حضور مداوم دارو در خون برای نفوذ به وژتاسیون هایی که باکتری را در بر گرفته الزامی است.

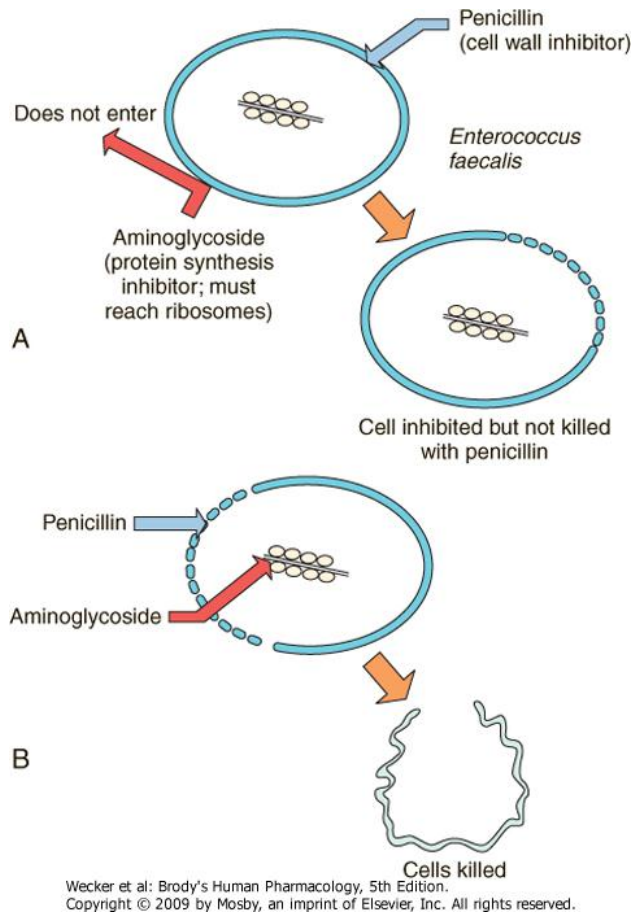
طیف ضد میکروبی آمینوگلیکوزیدها

اثر عمده آمینوگلیکوزیدها بر روی باسیل های گرم منفی است. اشرشیا کولی، پروتئوس، کلبسیلا، انتروباکتر، سراشیا، سودوموناس و آسینتوباکتر از مهمترین این باکتری ها به شمار می روند. با اینکه این باکتری ها تا حدی در مقابل آمینوگلیکوزیدها مقاوم شده اند اما هنوز شیوع مقاومت خیلی زیاد نیست و این داروها در درمان عفونت های ناشی از عوامل فوق کاربرد دارند. در این بین همچنان که قبلاً اشاره شد احتمال مقاومت به آمیکاسین کمتر است و این دارو در درمان عفونت های بیمارستانی، آمینوگلیکوزید انتخابی به شمار می رود. اگر چه توبرامایسین *in vitro* اثر بیشتری بر سودوموناس نشان داده اما در مطالعات بالینی اثر بیشتری بر عفونت های ناشی از این میکروب نداشته است.

اثر آمینوگلیکوزیدها بر باکتری های گرم مثبت بسیار محدود است و در بین آمینوگلیکوزیدها نیز یکسان نیست. در بین استرپتوکوک ها، فقط استرپتوکوک های ویریدانس و انتروکوک ها حساسند در حالی که نوموکوک و استرپتوکوک پیوژنس به شکل ذاتی به آنها مقاومند. استافیلوکوک ها نیز به آمینوگلیکوزیدها حساسند. با این حال باید متذکر شد در مصرف آمینوگلیکوزیدها به تنهایی علیه باکتری های گرم مثبت، مقاومت خیلی سریع و حتی در طی درمان ایجاد می شود از این رو مصرف آنها به این شکل به هیچ وجه جایز نیست. نکته مهم اینکه از نظر اثر بر روی گرم مثبت ها، جنتامایسین بهتر از توبرامایسین و هر دو خیلی بهتر از آمیکاسین هستند. به این ترتیب در مقایسه بین جنتامایسین و آمیکاسین، در درمان عفونت های باسیلی گرم منفی خصوصاً وقتی بیم مقاومت می رود (نظیر عفونت های بیمارستانی) آمیکاسین ارجح است ولی در درمان عفونت های گرم مثبت که لازم است علاوه بر داروهای موثر بر دیواره سلولی از یک آمینوگلیکوزید هم استفاده شود (به ادامه بحث مراجعه شود)، جنتامایسین ترجیح داده می شود.

نکته بسیار مهم که باید در استفاده بالینی از آمینوگلیکوزیدها در درمان عفونت های گرم مثبت مد نظر باشد این است که در عفونت های ناشی از استرپتوکوک های ویریدانس و استافیلوکوک ها باید از یک داروی مهارگر ساخت دیواره سلولی استفاده کرد. در این موارد اضافه کردن جنتامایسین به رژیم درمانی اختیاری است و فقط طول دوره درمان را کوتاه می کند. اما در مورد انتروکوک چنانچه نیاز به اثر سیدال وجود دارد (مثل اندوکاردیت انتروکوک)، استفاده از آمینوگلیکوزیدها همراه با یک مهارگر ساخت دیواره سلولی (پنی سیلین G، آمپی سیلین، وانکومایسین؛ سفالوسپورین ها اثری ندارند) الزامی است. اهمیت این ترکیب دارویی که نمونه ای واضح از سینرژسم بالینی (تقویت اثر دو دارو در کنار یکدیگر) دو دارو به شمار می رود در شکل ۵ مشخص است.

همچنان که در شکل ۵ ملاحظه می شود پنی سیلین بر انتروکوک اثر استاتیک دارد و آمینوگلیکوزید قدرت نفوذ به باکتری را ندارد. اما وقتی دو دارو همزمان مصرف شوند، به واسطه عملکرد پنی سیلین بر غشاء، نفوذ آمینوگلیکوزید به باکتری افزایش می یابد و در نهایت باکتری را می کشد.



شکل ۵- سینرژیسم پنی سیلین و آمینوگلیکوزید بر علیه انتروکوک.

A: آمینوگلیکوزید توانایی ورود به سلول را ندارد. پنی سیلین تکثیر را متوقف می کند اما باکتری را نمی کشد.

B: در مصرف همزمان پنی سیلین و آمینوگلیکوزید، نفوذپذیری باکتری افزایش می یابد و در نهایت به واسطه عملکرد آمینوگلیکوزید کشته می شود.

آمینوگلیکوزیدها بر باکتری های بی هوازی اثری ندارند. از این رو در عفونت های مختلط ناشی از باسیل های گرم منفی هوازی و باکتری های بی هوازی (مانند آبسه های شکمی) لازم است همراه آنها از یک داروی ضد بی هوازی خوب نظیر مترونیدازول یا کلیندامایسین استفاده کرد.

موارد مصرف آمینوگلیکوزیدها

اندوکاردیت باکتریایی: در این عفونت ها، جنتامایسین همراه با یک مهارگر ساخت دیواره سلولی به کار می رود. در اندوکاردیت استرپتوکوکی و استافیلوکوکی، استفاده از جنتامایسین اختیاری است و فقط طول دوره درمان را کوتاه می کند اما در درمان اندوکاردیت انتروکوکی، مصرف آن برای ریشه کنی باکتری الزامی است (به قسمت بالا مراجعه شود).

عفونت های بیمارستانی شامل سپسیس، عفونت دستگاه ادراری، نومونیا: در این عفونت ها از آمیکاسین همراه با داروهایی نظیر پپراسیلین-تازوباکتام، سفالوسپورین های نسل ۳ و ۴، ایمپنم و یا مروپنم (بسته به الگوی مقاومت باسیل های گرم منفی به این داروها) استفاده می شود.

تب مالت (بروسلوز): تب مالت با گزارش ابتلاء حدود ۱۸۰۰۰ مورد در سال در ایران یکی از بیماری های مهم محسوب می شود. استفاده از داکسی سیکلین به مدت حداقل ۶ تا ۸ هفته به همراه جنتامایسین برای ۵-۷ روز ابتدای درمان از رایج

ترین رژیم ها به حساب می آید. به جای جنتامایسین می توان از ریفامپین برای کل دوره درمان استفاده کرد. کوتریموکسازول و سیپروفلوکساسین (با یا بدون ریفامپین یا استرپتومایسین) از دیگر داروهای مناسب برای درمان تب مالت به حساب می آیند و در مواردی که مصرف داکسی سیکلین ممنوع است کاربرد دارند.

دیگر بیماری های عفونی: استرپتومایسین یکی از داروهای خط اول در درمان سل است. آمیکاسین در درمان سل های مقاوم و عفونت های ناشی از میکوباکتریوم آویوم-کمپلکس (Mycobacterium avium complex; MAC) به همراه دیگر داروهای موثر به کار می رود.

از استرپتومایسین همراه با داکسی سیکلین برای درمان طاعون استفاده می شود.

به غیر از عفونت های ادراری که معمولاً به دلیل غلظت بالای آمینوگلیکوزیدها در کلیه، گهگاه این داروها به تنهایی به کار می روند، در تمام موارد مصرف دیگر، آمینوگلیکوزیدها باید همراه با آنتی بیوتیک های دیگر مصرف شوند. جلوگیری از وقوع مقاومت و سینرژیسیم دارویی دلیل این امر است.

مواردی از کری مادرزادی به دنبال مصرف آمینوگلیکوزیدها توسط خانم های باردار گزارش شده است. از این رو مصرف آمینوگلیکوزیدها در دوران بارداری ممنوع است مگر اینکه داروی جایگزینی وجود نداشته باشد و نوع و شدت بیماری به گونه ای باشد که حیات مادر و به تبع آن جنین را تهدید کند.

عوارض جانبی آمینوگلیکوزیدها

همچنان که در قسمت فارماکوکینتیک ذکر شد، آمینوگلیکوزیدها در گوش داخلی و کورتکس کلیه تجمع می کنند. از این رو سمیت شنوایی (ototoxicity) و سمیت کلیوی (nephrotoxicity) دو عارضه مهم آنهاست.

سمیت شنوایی: در گوش داخلی این داروها می توانند سلول های مویی (hair cells) را تخریب کنند و موجب ضعف شنوایی یا تعادل بیمار و یا هر دو شوند.

ضعف شنوایی با علائمی نظیر احساس پری گوش، وز وز گوش، سنگینی گوش و گاه کری کامل ظهور می کند. معمولاً در ابتدا درک فرکانس های زیر که عموماً خارج از فرکانس های معمول محاوره هستند دچار اشکال می شود. از این رو ممکن است بیمار در ابتدا متوجه سمیت نشود. به مرور فرد در شنیدن اصوات عادی پیرامون خود که فرکانس های پایینی دارند (بم هستند) نیز دچار مشکل می شود. تشخیص سریع عارضه فقط با شنوایی سنجی میسر است.

تظاهرات اختلال تعادل عبارت است از سردرد، تهوع، استفراغ، سرگیجه و عدم توانایی حفظ تعادل. معمولاً حتی به دنبال اختلال شدید تعادل، وضعیت بیمار به مرور رو به بهبودی می رود چون بقیه نقاط مغز و به خصوص حس بینایی می توانند تعادل فرد را حفظ کنند. البته فرد در انجام کارهای سریع یا فعالیت هایی که نیاز به حرکات ظریف و هماهنگ شده دارد کماکان دچار اشکال خواهد بود.

میزان شیوع دقیق سمیت شنوایی مشخص نیست اما برآورد ها از تاثیر پذیری ۵ تا ۲۵٪ بیماران حکایت دارد. معمولاً آسیب سلول های مویی حاصل از مصرف آمینوگلیکوزیدها به دنبال مصرف ۳ تا ۵ روزه این داروها قابل برگشت است اما در مصرف این داروها به مدت طولانی تر آسیب وارده برگشت پذیر نیست و امکان بهبودی وجود ندارد.

عوامل خطر برای سمیت شنوایی عبارتند از:

۱- غلظت های بالای دارو خصوصاً مقدار کمینه آن بدین معنی که اگر حداقل غلظت دارو در پلاسما از حدی بالاتر باشد، انتشار معکوس دارو از گوش مشکل خواهد بود و سلول های حسی به طور دائم با دارو در تماس هستند و میزان تخریب آنها افزایش می یابد.

۲- در سنین بالا سمیت شنوایی شدیدتر و احتمال غیرقابل برگشت بودن آن بیشتر است.

۳- اختلال زمینه ای در حس شنوایی و تشکیلات وستیبولار، فرد را در معرض خطر افزون تر قرار می دهد.

۴- استفاده همزمان از داروهای اتوتوکسیک دیگر مانند مدرهای لوپ (اتاکرینیک اسید، فوروسماید) و گاهی ونکومایسین می تواند خطر سمیت شنوایی را افزایش دهد.

۵- در نارسایی کلیه، در صورت عدم تصحیح دوز آمینوگلیکوزید، غلظت پلاسمایی دارو افزایش می یابد و به طور ثانویه خطر اتوتوکسیسیتی فزونی می یابد.

علاوه بر موارد فوق، به نظر می آید زمینه ژنتیکی در بروز این عارضه نقش دارد.

دقت در دوزبندی آمینوگلیکوزیدها خصوصاً در زمینه کاهش کارکرد کلیه از احتمال سمیت شنوایی می کاهد. مصرف آمینوگلیکوزید به صورت تک دوز روزانه نیز این خطر را کاهش می دهد. در صورت بروز علائم سمیت شنوایی باید بلافاصله به مصرف دارو خاتمه داد.

سمیت کلیوی: آمینوگلیکوزیدها در توبول های پروکسیمال در کورتکس کلیه تجمع می یابند. در ابتدا دارو ظاهراً با کاهش تولید پروستاگلاندین های وازودیلاتور، پالایش گومرولی را کاهش می دهد و متعاقب آن کراتینین سرم را افزایش می دهد. در حالت های شدیدتر نکرور توبولار حاد همراه با پروتئین اوری، تولید کست، و نارسایی کلیه رخ می دهد. آسیب کلیه در ۵ تا ۲۵٪ بیماران که آمینوگلیکوزیدها را برای مدت بیش از ۳ روز مصرف می کنند روی می دهد اما عوارض شدید کلیوی در درصد ناچیزی از بیماران دیده می شود.

سلول های توبولار کلیه برخلاف سلول های شنوایی پس از قطع مصرف دارو قابل ترمیم هستند. از این رو نفروتوکسیسیتی حاصل از آمینوگلیکوزیدها در اکثر موارد برگشت پذیر است و حتی در مواردی که کلیه دچار نارسایی حاد شده و بیمار مجبور به دیالیز است، پیش آگهی عموماً خوب بوده و امکان برگشت به حالت طبیعی یا نزدیک به حالت طبیعی برای بیمار وجود دارد.

مهمترین مشکل نفروتوکسیسیتی، ایجاد یک چرخه معیوب است، به این صورت که متعاقب آن پالایش گومرولی آمینوگلیکوزیدها کاهش می یابد و غلظت دارو در خون افزایش می یابد که هم نفروتوکسیسیتی و هم اتوتوکسیسیتی را تشدید می کند. تشدید نفروتوکسیسیتی دفع دارو را باز هم کمتر می کند و این چرخه در صورت عدم تشخیص رو به وخامت می رود.

سن بالا، زمینه نارسایی کلیوی، کاهش جریان خون کلیه در زمینه شوک و نارسایی قلبی و مصرف دیگر داروهای نفروتوکسیک از جمله آمفوتریسین B، سیکلوسپورین، مدر های لوپ و ونکومایسین از عوامل خطر برای نفروتوکسیسیتی ناشی از آمینوگلیکوزیدها هستند.

در مصرف آمینوگلیکوزیدها بیش از ۵ تا ۷ روز، برای پیشگیری از نفروتوکسیسیتی علاوه بر دقت در دوز بندی باید BUN و کراتینین بیمار مد نظر باشد. چنانچه کراتینین به طور مداوم بیش از ۱/۸ میلی گرم در صد باشد توصیه می شود که

مصرف آمینوگلیکوزیدها قطع شود. در مواردی که کار کلیه بیمار در نوسان است (مثلاً در زمینه شوک) باید غلظت خونی دارو اندازه گیری شود و هر دوز از دارو بر اساس نتیجه آزمایش تعیین و تزریق شود.

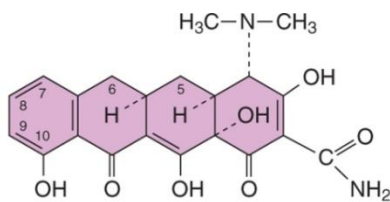
انسداد عصب-عضله: آمینوگلیکوزیدها آزادی استیل کولین از اعصاب سوماتیک و پاسخ دهی گیرنده های نیکوتینی عضلانی را کاهش می دهند. در افراد طبیعی حاشیه امنیت انتقال پیام در سیناپس عصب-عضله بسیار بالاست و این داروها نمی توانند اختلالی ایجاد کنند اما در بیماران دچار میاستنیا گراویس که در اثر مکانیسم های خود ایمنی گیرنده های نیکوتینی عضلانی تخریب شده، این اثر آمینوگلیکوزیدها می تواند شلی عضلانی را تشدید کند از این رو در این بیماران نباید از آمینوگلیکوزیدها استفاده کرد. همچنین در بیمارانی که برای اعمال جراحی آنها از شل کننده های عضلانی استفاده شده، تا موقعی که اثر داروهای شل کننده پایان نیافته است، استفاده از آمینوگلیکوزیدها ممنوع است. برای برگشت شلی عضلانی ناشی از آمینوگلیکوزیدها، تزریق کلسیم گلوکونات درمان انتخابی است.

تتراسایکلین ها (Tetracyclines)

تتراسایکلین ها دسته ای از آنتی بیوتیک ها هستند که از چهار حلقه تشکیل شده اند (شکل ۶). بر اساس گروه های روی حلقه ها، تتراسایکلین های متفاوتی وجود دارد. تتراسایکلین، داکسی سایکلین، دمکلو سایکلین و مینوسایکلین مهمترین تتراسایکلین ها هستند. در ایران دو داروی اول موجودند. به دلایلی که بعداً ذکر خواهد شد داکسی سایکلین هم در ایران و هم در کشور های دیگر، پرمصرف ترین تتراسایکلین به حساب می آید.

مکانیسم عمل تتراسایکلین ها

تتراسایکلین ها به زیر واحد 30S ریبوزوم در باکتری ها متصل می شوند و از اتصال tRNA- آمینواسید به A site جلوگیری می کنند. به این ترتیب پروتئین سازی در همان مراحل اولیه مهار می شود (شکل ۱). تتراسایکلین ها در غالب موارد باکتریواستاتیک هستند. پمپ کردن دارو به خارج سلول، مهمترین راه مقاومت به تتراسایکلین ها است.



Ring position substitutions

	5	6	7
Chlortetracycline	— H	— CH ₃ ; — OH	— Cl
Oxytetracycline	— OH	— CH ₃ ; — OH	— H
Tetracycline	— H	— CH ₃ ; — OH	— H
Demeclocycline	— H	— OH	— Cl
Doxycycline	— OH	— CH ₃	— H
Minocycline	— H	— H	— N(CH ₃) ₂

شکل ۶- ساختار شیمیایی تتراسایکلین ها

فارماکوکینتیک تتراسایکلین ها

جذب گوارشی تتراسایکلین ها در مصرف هم زمان با کاتیون های دو و سه ظرفیتی مانند آهن، کلسیم، بیسموت، روی، آلومینیوم و منیزیم کاهش پیدا می کند. این کاتیون ها هم به صورت دارویی موجودند و هم بعضی از آنها مثل کلسیم در مواد غذایی (مثل لبنیات) موجودند. برای جلوگیری از این تداخل، توصیه می شود در صورت مصرف تتراسایکلین، کاتیون های فوق حداقل یک ساعت بعد مصرف شوند. همچنین در صورت مصرف کاتیون ها، تتراسایکلین حداقل ۳ تا ۴ ساعت بعد مصرف شود. به این ترتیب این ترکیبات با یکدیگر مجاور نمی شوند و کمپلکس غیر قابل جذب تولید نمی شود. تداخل دارویی فوق در مورد تمام تتراسایکلین ها صادق است اما از دیگر جنبه های فارماکوکینتیک، داکسی سایکلین مزایای بارزی بر دیگر تتراسایکلین ها خصوصاً تتراسایکلین دارد. این جنبه ها عبارتند از:

۱- جذب داکسی سایکلین تقریباً کامل است (حدود ۹۵٪) و تحت تاثیر غذا قرار نمی گیرد (به شرطی که شامل لبنیات نباشد) از این رو مصرف آن با شکم پر به منظور کاهش تحریک معده مجاز است. جذب تتراسایکلین ناقص و حدود ۴۰-۵۰٪ است. مصرف این دارو با غذا جذب را باز هم بیشتر کاهش میدهد از این رو توصیه می شود در صورت امکان با شکم خالی مصرف شود. با توجه به جذب بهتر داکسی سایکلین، اسهال ناشی از به هم خوردن فلورنرمال روده در مصرف آن کمتر روی می دهد.

۲- نیمه عمر داکسی سایکلین طولانی است و به طور معمول یک تا دو بار در روز تجویز می شود در صورتی که تتراسایکلین را باید چهار بار در روز مصرف کرد. مجموع این ویژگی ها باعث شده داکسی سایکلین بسیار پر مصرف تر باشد.

طیف ضد میکروبی تتراسایکلین ها

در زمان کشف، تتراسایکلین ها طیف ضد میکروبی وسیعی داشتند. به گونه ای که بسیاری از باکتری ها از جمله استافیلوکوک ها، استرپتوکوک ها، گونوکوک و ... را می توانستند مهار کنند اما به مرور زمان بسیاری از باکتری ها به آنها مقاوم شدند. با این حال علی رغم گذشت بیش از ۶۰ سال از کشف آن ها هنوز هم داروهای موثری بر تعدادی از باکتری های بیماری زای مهم به حساب می آیند. بروسلا (مولد تب مالت)، ویبریوکلرا (مولد وبا)، مایکوپلاسما نومونیه، کلامیدیا نومونیه، لژیونلا (هر سه مولد نومونیا های آتیپیک)، کلامیدیا تراکوماتیس (عامل تراخم، اورتریت/سرویسیت، بیماری التهابی لگن)، یوراپلاسما یورالییتیکوم (*Ureaplasma urealyticum*؛ مولد اورتریت/سرویسیت)، پروپیونوباکتریوم آکنه (عامل آکنه)، هلیکو باکتر پیلوری، باسیلوس آنتراسیس، ریکتزیا ها، بسیاری از اسپیروکت ها از جمله تروپونما پالیدوم، یرسینیا پستیس (عامل طاعون)، و تعدادی از پروتوزوا ها از جمله پلاسمودیوم ها از این جمله اند. بسیاری از بی هوازی ها به داکسی سایکلین (ولی نه الزاماً به دیگر تتراسایکلین ها) حساسند.

موارد مصرف تتراسایکلین ها

تب مالت: داکسی سایکلین به همراه جنتامایسین و یا ریفامپین، درمان انتخابی تب مالت به حساب می آید (به موارد مصرف آمینوگلیکوزید ها مراجعه شود).

وبا: جبران مایعات گام اول در درمان بیمار مبتلا به وبا است. استفاده از آنتی بیوتیک طول مدت اسهال را کاهش می دهد. داکسی سایکلین در درمان وبا انتخاب اول است. در صورت مقاومت باکتری و یا منع مصرف دارو، می توان از فلوروکینولون هایی مانند سیپروفلوکساسین استفاده کرد.

بیماری های منتقله از طریق تماس جنسی: داکسی سایکلین اثر خوبی بر اورتریت/ سرویسیت ناشی از کلامیدیا تراکوماتیس و یوراپلازما دارد اما بسیاری از گونوکوک ها نسبت به آن مقاوم شده اند. رژیم درمانی پیشنهادی برای درمان این عفونت مصرف تک دوز سف تریاکسون برای ریشه کنی گونوکک (به مبحث سفالوسپورین ها مراجعه شود) و مصرف داکسی سایکلین به مدت ۷ روز برای مهار دو باکتری فوق الذکر است. همچنان که در قسمت های بعد عنوان خواهد شد ماکرولید ها و کینولون ها داروهای جایگزین برای ریشه کنی کلامیدیا هستند. در صورتی که عفونت به قسمت های فوقانی دستگاه تناسلی منتشر شده باشد (بیماری التهابی لگن) دوره درمان طولانی تر خواهد بود.

پنی سیلین G داروی انتخابی برای درمان سیفلیس است اما در صورت حساسیت به پنی سیلین، می توان از داکسی سایکلین استفاده کرد.

نومونیای کسب شده در اجتماع: اکثر نوموکک ها به تتراسیکلین ها مقاوم شده اند اما این داروها اثر خوبی بر عوامل آتیپیک دارند. از این رو برای درمان این عفونت، در کنار استفاده از یک داروی موثر بر نوموکک های مقاوم (سف تریاکسون یا ونکومایسین) از داکسی سایکلین نیز استفاده می شود. ماکرولید ها و فلوروکینولون ها جایگزین های مناسبی برای درمان عوامل آتیپیک به شمار می آیند.

تراخم: آزیترومایسین (از ماکرولید ها) به شکل تک دوز خوراکی، داروی انتخابی برای تراخم به شمار می رود. داکسی سایکلین به مدت ۱۴ روز نیز در این بیماری موثر است اما با توجه به اینکه این بیماری در دوران کودکی اهمیت زیادی دارد و مصرف تتراسیکلین ها در اطفال زیر ۸ سال ممنوع است عملاً کاربرد وسیعی ندارد. مصرف پماد چشمی تتراسایکلین در کودکان مجاز است اما لزوم استفاده از دارو به صورت دو بار در روز برای ۶ هفته از معایب مهم آن است.

زخم گوارشی: داکسی سایکلین در کنار داروهایی مانند مترونیدازول، آموکسی سیلین، سیپروفلوکساسین، کلاریترومایسین و فورازولیدون در رژیمهای ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری به کار می رود.

دیگر بیماری های عفونی: داکسی سایکلین از جمله داروهایی است که در پیشگیری و درمان پلاسمودیوم فالسیپاروم مقاوم به کلروکین استفاده می شود. در پیشگیری، دارو به تنهایی استفاده می شود ولی در درمان، داکسی سایکلین همراه با داروهای دیگر (در ایران همراه با کینین) مورد مصرف قرار می گیرد.

در درمان آکنه، در مواقعی که داروهای موضعی (بنزویل پروکساید، کلیندامایسین، رتین-آ) اثر مطلوب به جا نگذارند می توان از داکسی سایکلین خوراکی همراه با داروهای موضعی استفاده کرد.

عوارض جانبی تتراسایکلین ها

عوارض گوارشی: تتراسایکلین ها خاصیت اسیدی دارند و چنانچه کپسول آنها در مری باز شود با ایجاد آروزیون و ندرتاً اولسر منجر به ازوفازیت می شوند^۱. این عارضه با دیسفاژی و بلع بسیار دردناک آب و غذا همراه است. برای پیشگیری از این

عارضه توصیه می شود که دارو با آب کافی مصرف شود. در مورد داکسی سایکلین که جذب آن تحت تاثیر غذا کم نمی شود، توصیه می شود همراه با غذا مصرف شود. در هر حال بیمار تا نیم ساعت پس از مصرف دارو باید در وضعیت قائم باشد و دراز نکشد تا دارو به مری برگشت نکند.

تتراسایکلین ها معده را نیز تحریک می کنند اما با توجه به سد دفاعی مخاطی قوی، عارضه ای مشابه آنچه که در مری ذکر شد، در این نقطه روی نمی دهد. با این حال، کسر قابل توجهی از بیماران از دل آشوبه ناشی از دارو شکایت می کنند و عده ای از آن ها بر اثر مصرف دارو دچار تهوع و در مواقع معدود، استفراغ می شوند. در چنین مواردی توصیه به بیمار مبنی بر مصرف دارو همراه با غذا می تواند عارضه را تخفیف دهد. با توجه به این که جذب داکسی سایکلین همراه با غذا کم نمی شود، داکسی سایکلین از این نظر انتخاب بسیار مناسبی به حساب می آید.

عارضه دیگر تتراسایکلین ها اسهال و ندرتاً کولیت با غشاء کاذب است. با توجه به این که این داروها اثر ضد بی هوازی خوبی دارند، در مصرف آنها اسهال شایع است. با این حال با توجه به جذب بهتر داکسی سایکلین نسبت به تتراسایکلین، به هم خوردن فلور نرمال و اسهال ناشی از آن شیوع کمتری دارد.

هیپاتوتوکسیسیته: دوز های سمی از تتراسایکلین ها هیپاتوتوکسیک است. کبد زنان باردار به دلایل نامشخص به شدت به تتراسایکلین ها حساس است و این داروها حتی با دوز های درمانی ممکن است در این گروه موجب آزردهی کبد شوند. هم به این دلیل و هم به دلیل اثر سوء تتراسایکلین ها بر روی جنین (به قسمت پایین مراجعه شود) مصرف این داروها در دوران بارداری ممنوع است. مصرف تتراسایکلین ها در بیماران دچار نارسایی مزمن کبدی نیز ممنوع است.

هیپاتوتوکسیسیته ناشی از تتراسایکلین ها معمولاً با قطع دارو به تدریج بهبود می یابد اما گزارش هایی در خصوص بیماری مرحله پایانی کبد و در نهایت مرگ بیمار انتشار یافته است.

تغییر رنگ دندان در اطفال و کودکان: تتراسایکلین ها ظاهراً به دلیل تشکیل کمپلکس رنگی با کلسیم و نشست در مینای دندان در روند نضج گیری دندان ها، موجب تغییر رنگ دندان در اطفال و کودکان می شود. دندان ها در ابتدا رنگ زرد فسفری و به مرور زمان رنگ تیره به خود می گیرند. مصرف دارو در مادر باردار و چند ماه اول دوره نوزادی، تغییر رنگ دندان های شیری را در پی دارد. مصرف دارو از ۵-۶ ماهگی تا ۵ سالگی دندان های دائمی را رنگی خواهد کرد. شدت تغییر رنگ بستگی به مقدار تام داروی مصرف شده در این دوران دارد. تغییر رنگ ناشی از تتراسایکلین ها برگشت پذیر نیست و با اقداماتی نظیر جرم گیری دندان نمی توان آن ها را برطرف کرد. برای احتراز از این عارضه، مصرف تتراسایکلین ها در دوران حاملگی و کودکان تا سن ۸ سال ممنوع است.

سمیت ناشی از نور (phototoxicity): تتراسایکلین ها به همه ی نقاط بدن از جمله پوست انتشار پیدا می کنند. ثابت شده است که اشعه ی UV آفتاب، باعث تغییر هم آرایی مولکول تتراسایکلین ها و تبدیل آنها به مولکول های سمی برای پوست می شود. تظاهر بالینی این عارضه اریتم خفیف تا شدید پوست و در مواردی تاول و بروز ضایعات خونریزی دهنده در مناطقی از پوست است که در معرض نور آفتاب قرار گرفته اند.^۱

افرادی که پوست روشن دارند، از دوزهای بالای تتراسایکلین ها و به مدت طولانی تر استفاده می کنند و در معرض نور آفتاب قرار می گیرند، بیشتر در معرض خطر هستند. برای پیشگیری از این عارضه توصیه می شود که افراد حتی الامکان در معرض نور آفتاب به خصوص در فصول گرم سال و به خصوص ساعات میانی روز قرار نگیرند. از لباس های بسته، کلاه، دستکش، پیراهن یقه بسته استفاده کنند و در مواقعی که ناگزیر هستند در محیط خارج قرار بگیرند حتماً کرم های ضد آفتاب با SPF حداقل ۳۰ را مورد استفاده قرار دهند.

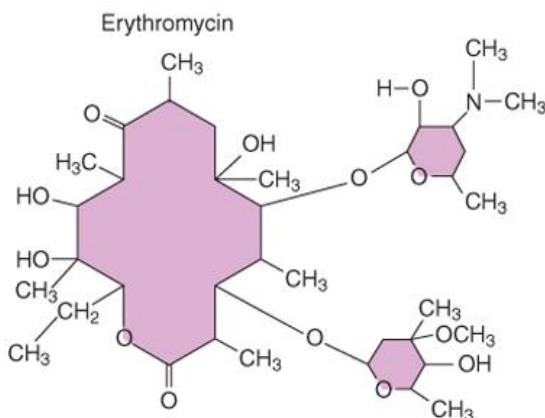
نفروتوکسیسیته: تتراسایکلین ها ممکن است آزوتمی ناشی از نارسایی کلیه را تشدید کنند. به نظر می رسد داکسیسایکلین از این جنبه ایمن تر است.

تتراسایکلین های تاریخ مصرف گذشته ظاهراً به دلیل تخریب دارو و تشکیل مواد سمی می توانند منجر به سندرم فانکونی با علائمی نظیر تهوع، استفراغ، پلی اوری، پلی دیپسی، پروتئین اوری و اسیدوز بشوند.

دمکلوسایکلین، یک عارضه اختصاصی دارد. این دارو می تواند موجب دیابت بی مزه نفروژنیک در بیماران عادی شود. به دلیل همین اثر گهگاه از این دارو در کنترل سندرم ترشح بی رویه ADH استفاده می شود. این دارو در ایران موجود نیست.

ماکروئید ها (Macrolides)

ماکروئید به لاکتون های (استر حلقوی) با حلقه بزرگ (معمولاً تشکیل شده از ۱۲ اتم یا بیشتر) اطلاق می شود. در بین آنتی بیوتیک ها، سه داروی اریترومایسین، کلاریترومایسین و آزیترومایسین دارای این ساختار هستند و در این خانواده قرار می گیرند (شکل ۷).



شکل ۷- ساختار شیمیایی اریترومایسین (یک ماکروئید)

مکانیسم عمل ماکروئید ها

ماکروئیدها به زیر واحد ۵۰S ریبوزوم متصل می شوند و از طولانی شدن زنجیره ی پپتیدی (با مهار ترانس پپتیداز) و یا حرکت ریبوزوم بر روی mRNA جلوگیری می کنند (شکل ۱). ماکروئیدها، باکتریواستاتیک هستند.

مکانیسم های مقاومت به ماکروئید ها

مهمترین راه های مقاومت به ماکروئید ها عبارت است از تغییر ساختار ریبوزوم و به خارج راندن دارو توسط پمپ. تغییر ریبوزوم به واسطه آنزیم متیلازی که توسط پلاسمید کد می شود صورت می گیرد. ژن این آنزیم erm (erythromycin ribosome methylation) نام دارد و آنزیم حاصل از آن باعث متیله شدن ریبوزوم می شود.

فنونتیپ حاصل از این مقاومت MLS_B (macrolide-lincosamide-streptogramin B) نام دارد زیرا این مسیر علاوه بر ایجاد مقاومت متقاطع در بین ماکرولید ها، مقاومت متقاطع با کلیندامایسین (یک لینکوزاماید) و کوئینوپریستین (استرپتوگرامین B) را نیز در پی دارد. اریترومایسین و کلیندامایسین هر دو القاگر این آنزیم هستند اما اریترومایسین قوی تر است. به این ترتیب امکان مقاومت به هر دو دارو در طی یک دوره درمان وجود دارد. این مشکل در درمان استافیلوکوک های مقاوم به متی سیلین در حالی که آزمایشگاه میکروب را به کلیندامایسین حساس اعلام کرده بوده مشاهده شده است. فنونتیپ MLS_B ابتدا در استافیلوکوک ها مشاهده شد اما ظاهراً از طریق تبادل پلاسمید به استرپتوکوک های نظیر نوموکوک و استرپتوکوک پیوژنس منتقل شده است.

راه دوم مقاومت یعنی بیرون راندن دارو از سلول توسط ژن *mef* کد می شود و فنونتیپ آن M نام دارد زیرا فقط مقاومت به ماکرولید ها را موجب می شود. این فنونتیپ بیشتر در استرپتوکوک ها و گهگاه در استافیلوکوک ها مشاهده می شود. با توجه به مطالب فوق، اگر چه آزیترومایسین و کلاریترومایسین طیف اثر وسیع تری نسبت به اریترومایسین دارند اما در صورت مقاوم شدن باکتری به یکی از این ترکیبات، مقاومت به دیگر اعضای گروه کاملاً محتمل است.

فارماکوکینتیک ماکرولید ها

جذب خوراکی آزیترومایسین با شکم خالی بهتر است. غذا تاثیری بر جذب کلاریترومایسین و اریترومایسین اتیل سوکسینات (نمک اریترومایسین موجود در ایران) ندارد.

نیمه عمر آزیترومایسین و کلاریترومایسین بیشتر از اریترومایسین است. به همین دلیل اریترومایسین ۴ بار در شبانه روز مصرف می شود اما مصرف کلاریترومایسین ۲ بار و آزیترومایسین یکبار در شبانه روز کافی است. ویژگی مهم دیگر آزیترومایسین و به میزان کمتر کلاریترومایسین در مقایسه با اریترومایسین، بقاء آنها در بافت ها به مدت طولانی است به گونه ای که ممکن است دارو در خون وجود نداشته باشد اما در نسوج بدن کماکان غلظت های موثری داشته باشد. معمولاً اثر آزیترومایسین بسته به دوز مصرفی ۳ تا ۵ روز بعد از قطع دارو باقی می ماند. این ویژگی باعث شده که دوره درمان بسیاری از عفونت ها با آزیترومایسین کمتر از آنتی بیوتیک های دیگر باشد.

طیف ضد میکروبی ماکرولیدها

اریترومایسین بر روی استرپتوکوک های بتا همولیتیک گروه A و استرپتوکوک های ویریدانس اثر خوبی دارد اما مقاومت این باکتری ها به شکل نگران کننده ای رو به افزایش است. نوموکوک های حساس به پنی سیلین عموماً به اریترومایسین نیز حساسند و سویه های مقاوم به پنی سیلین عموماً به اریترومایسین مقاومند.

بسیاری از استافیلوکوک های حساس به متی سیلین به اریترومایسین حساسند اما MRS ها به آن مقاومند. اریترومایسین بر بوردتلا پرتوسیسی کاملاً موثر است و برای درمان سیاه سرفه داروی انتخابی است. اریترومایسین بر ضد مایکوپلازما، لژیونلا و کلامیدیا نومونیه (مولدین نومونیا آتیپیک) اثر خوبی دارد. دارو در عفونت های ادراری-تناسلی ناشی از کلامیدیا تراکوماتیس و یوراپلازما یورالیتیکوم اثر خوبی دارد اما اثر آن بر گونوکوک قابل اعتماد نیست.

خانواده ی انتروباکتریاسه به اریترومایسین مقاومند.

آزیترومایسین و کلاریترومایسین کلیه ی ویژگی های اریترومایسین از نظر طیف ضد میکروبی را دارند. علاوه بر این، این دو دارو بر ضد هموفیلوس انفلوانزا، موراکسلا کاتارالیس و میکوباکتریوم آویوم کمپلکس (MAC) موثر هستند.

از نظر طیف ضد میکروبی، کلاریترومایسین و آزیترومایسین تفاوت هایی با یکدیگر دارند. کلاریترومایسین اثر بسیار خوبی بر ضد هلیکوباکتر پیلوری دارد هر چند که مقاومت به آن از جمله در ایران به شکل نگران کننده ای رو به افزایش است. آزیترومایسین هم بر ضد این باکتری موثر است ولی میزان ریشه کنی باکتری توسط آزیترومایسین به شکل قابل توجهی کمتر از کلاریترومایسین بوده است. در طرف مقابل آزیترومایسین اثر بسیار خوبی بر ضد شیگلا، سالمونلا و نایسریا گونوره (گونوکوک) دارد. همچنین اثر آزیترومایسین بر بی هوازی ها از دو داروی دیگر بهتر است.

موارد مصرف ماکرولید ها

فارنژیت استرپتوککی: ماکرولید ها در این بیماری موثرند و جایگزین های مناسبی برای پنی سیلین ها و سفالوسپورین ها در بیمارانی که نمی توانند بتا لاکتام هارا تحمل کنند به شمار می روند. با این حال باید یادآور شد بر خلاف بتالاکتام ها که هیچ مقاومتی در نزد این گونه استرپتوکوک ها به آن ها گزارش نشده است، متأسفانه مقاومت به اریترومایسین به میزان پایین (حدود ۱۲-۶٪) ولی رو به فزونی در بسیاری از نقاط دنیا گزارش شده است. باتوجه به مقاومت متقاطع بین ماکرولید ها، نمی توان انتظار داشت که آزیترومایسین از این جنبه بر اریترومایسین برتر باشد.

در حالی که به غیر از پنی سیلین G بنزاتین که در درمان این عفونت به صورت تک دوز به کار می رود، تمام درمان های جایگزین (پنی سیلین V، آموکسی سیلین، سفالکسین) در حال حاضر ۱۰ روزه هستند، آزیترومایسین باتوجه به فارماکوکینتیکی که ذکر آن آمد برای درمان این عفونت به مدت ۵ روز به کار رفته و موثر بوده است. با توجه به اینکه دارو فقط یکبار در روز استفاده می شود، مصرف آن در این عفونت رو به تزاید است.

عفونت های دهان-دندان: ماکرولید ها به مانند پنی سیلین ها و به خصوص آموکسی سیلین در عفونت های دهان و دندان نیز کاربرد دارند و جایگزین نسبتاً مناسبی برای بتالاکتام ها به حساب می آیند. با این حال باید مجدداً متذکر شد که استرپتوکوک های گروه ویریدانس که از شایع ترین میکروارگانیزم های هوازی مولد عفونت های دهان و دندان هستند، نسبت به ماکرولیدها میزان مقاومت بالاتری را در مقایسه با پنی سیلین ها نشان می دهند.

در دندانپزشکی، آزیترومایسین و کلاریترومایسین از داروهایی هستند که برای پیشگیری از اندوکاردیت به صورت تک دوز، یک ساعت پیش از عمل دندانپزشکی مورد استفاده قرار می گیرند هر چند که جایگاه آنها برای این مصرف در رتبه پایین تری نسبت به آموکسی سیلین و سفالکسین قرار دارد. اریترومایسین با توجه به اینکه جذب متغیر تری دارد، دیگر برای این مورد توصیه نمی شود.

نومونیای کسب شده در اجتماع: با توجه به شیوع مقاومت نوموکک ها به ماکرولید ها، ماکرولیدها در بیماران بدحال کاربرد ندارند. در چنین مواردی سفالوسپورین های نسل سوم داروی انتخابی به حساب می آیند. اگر نسبت به درگیری عوامل آتیپیک شک وجود دارد می توان ماکرولید ها را به رژیم درمانی افزود.

در مواردی که بیمار وضعیت پایدار دارد ماکرولید ها داروهای بسیار مناسبی برای درمان نومونیا به حساب می آیند. اگرچه امکان مقاومت نومو کک ها به ماکرولیدها زیاد است اما ظاهراً به دلیل غلظت بالای این داروها در مایع موجود بر روی سلول

های اپی تلیال ریه (حدوداً ۴۰ برابر غلظت پلاسمایی) احتمال عدم ریشه کنی نوموкок با این داروها، حداقل در زمان حاضر، زیاد نیست. علاوه بر این اثر این داروها بر عوامل آنتیپیک بسیار خوب است و به این ترتیب می توان با استفاده از یک دارو، پوشش مناسبی بر علیه عوامل موجد نومونیای کسب شده در اجتماع ایجاد کرد. با توجه به موثر بودن دوره ۵ روزه آزیترومایسین بر این بیماری، این دارو بهترین ماکرولید به حساب می آید.

اوتیت مدیا و سینوزیت: اریترومایسین به دلیل نفوذ کم و عدم اثر قابل قبول بر هموفیلوس در این عفونت ها کاربردی ندارد. اما دو داروی دیگر به خصوص آزیترومایسین اثر خوبی بر این دو عفونت دارند. در حال حاضر درمان های ۵ و حتی ۳ روزه با آزیترومایسین برای اوتیت مدیا توصیه می شود (در اطفال، روز اول ۱۰ میلی گرم/کیلوگرم، روزهای بعد ۵ میلی گرم/کیلوگرم). این در حالی است که تمام درمان های دیگر دوره های ۷ تا ۱۰ روزه دارند. آزیترومایسین به مدت ۵ روز (روز اول ۵۰۰ میلی گرم، روزهای بعد ۲۵۰ میلی گرم) در درمان سینوزیت نیز موثر بوده است هر چند که هنوز مصرف آن برای این مورد توسط تمام مراجع مورد تصویب قرار نگرفته است. دیگر داروهای موثر بر سینوزیت باکتریال عموماً باید برای ۱۰ تا ۱۴ روز مصرف شوند.

شیوع رو به افزایش مقاومت نوموкок ها و هموفیلوس آنفلوآنزا به ماکرولیدها موجب شده است که تعدادی از مراجع علمی غربی در راهنماهای درمانی که در سال های ۲۰۱۳ و ۲۰۱۴ برای درمان اوتیت مدیا منتشر کرده اند، آزیترومایسین را از فهرست داروهای موثر حذف کنند.

سیاه سرفه: ماکرولیدها داروهای انتخابی برای درمان سیاه سرفه هستند. این دارو ها هر قدر زودتر مصرف شوند، اثر بهتری از نظر شدت سرفه و دوره آن خواهند داشت.

تراخم: تک دوز آزیترومایسین با دوز ۲۰ میلیگرم/کیلوگرم، درمان انتخابی برای این عفونت است. در این بیماری تتراسایکلین ها جایگزین های نه چندان مناسب برای این دارو به شمار می روند.

اورتریت/سرویسیت: اریترومایسین، ۴ بار در روز برای مدت ۷ روز، اورتریت/سرویسیت ناشی از کلامیدیا و یوراپلازما را درمان می کند. برای درمان گونوкок باید همزمان از تک دوز سفالوسپورین های نسل ۳ (ترجیحاً سفتریاکسون) استفاده کرد. اثر آزیترومایسین مانند اریترومایسین است اما مصرف آن به صورت تک دوز و به میزان ۱ گرم (۴ کپسول) برای ریشه کنی این دو باکتری کافی است. آزیترومایسین به صورت تک دوز و به میزان ۲ گرم (۸ کپسول) اثر خوبی بر تمام بیماری های حاصل از گونوкок داشته است اما این دوزها عوارض شدید گوارشی را (دل آشوبه، تهوع و استفراغ) در کسر قابل توجهی از بیماران به جا می گذارد. این رژیم درمانی در درمان بیمارانی که به سفالوسپورین ها حساسند توصیه شده است. با توجه به گسترش مقاومت گونوкок به سفتریاکسون در سال ۲۰۱۳، اخیراً رژیم های درمانی موثری نظیر آزیترومایسین+جمیفلوکساسین و آزیترومایسین+جنتامایسین معرفی شده اند و ادعا شده است که در حال حاضر بر روی ۱۰۰٪ موارد اثر داشته اند.

ماکرولید ها به مانند تتراسایکلین ها در درمان بیماری التهابی لگن نیز کاربرد دارند. در چنین مواردی دوره درمان ممکن است به ۲۱-۱۴ روز افزایش پیدا کند.

زخم گوارشی: مهمترین مصرف کلاریترومایسین، ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری در بیماران دچار زخم گوارشی است. متاسفانه مقاومت این باکتری رو به افزایش است.

شیگلوز: درمان های معمول برای شیگلوز عبارتند از نالیدیکسیک اسید، سفیکسیم و فلوروکینولون هایی نظیر سیپروفلوکساسین. آزیترومایسین در درمان بیماری که نمی توانند و یا نباید این دارو ها را مصرف کنند به کار می رود و در بعضی از مطالعات نتایج بهتری نسبت به بعضی از این داروها نشان داده است.

تیفویید: فلوروکینولون ها داروی انتخابی برای درمان عفونت های سالمونلایی به حساب می آیند. آزیترومایسین و سفالوسپورین های نسل ۳ داروهای جایگزین به حساب می آیند.

عفونت های ناشی از میکوباکتریوم آویوم کمپلکس: آزیترومایسین به شکل داروی منفرد برای پیشگیری به کار می رود. برای درمان، مجموعه آزیترومایسین یا کلاریترومایسین + ریفامپین یا ریفابوتین + اتامبوتول بهترین نتایج را در مقایسه با رژیم های توصیه شده دیگر داشته است.

مصرف ماکرولیدها در کودکان و در خانم های باردار مجاز است.

عوارض جانبی ماکرولید ها

عوارض گوارشی و تداخلات دارویی مهم ترین مواردی هستند که در مصرف ماکرولیدها بایستی مد نظر باشند.

عوارض گوارشی: ماکرولیدها محرک دستگاه گوارش هستند. ماکرولیدها خاصیت بازی دارند از این رو به شکل وابسته به دوز می توانند معده را تحریک کنند. مصرف دارو با غذا می تواند این تحریک را کاهش دهد. علاوه بر این اریترومایسین و با تمایل کمتر، کلاریترومایسین آگونیست گیرنده موتیلین (motilin) هستند. موتیلین پلی پپتیدی است که به طور طبیعی در دستگاه گوارش تولید می شود و بعد از غذا خوردن با تحریک گیرنده های خود، معده و دئودنوم را منقبض می کند و غذا را به سمت پایین می راند. تحریک بیش از حد گیرنده این پلی پپتید، باعث ایجاد حالت تهوع، دل آشوبه و دل درد در فرد می شود. آزیترومایسین آگونیست این گیرنده نیست.

با توجه به مطالب فوق به شکل قابل پیش بینی عوارض گوارشی در نزد اریترومایسین شایع تر و شدیدتر و در نزد آزیترومایسین کمتر و خفیف تر است. کلاریترومایسین در بین دو داروی فوق قرار می گیرد. کودکان و نوجوانان بیشترین حساسیت به این عارضه جانبی را دارند و گاه ممکن است به دلیل عدم تحمل دارو، مصرف آن را کنار بگذارند. در یک مطالعه که در کودکان و به منظور مقایسه عوارض گوارشی آنتی بیوتیک های خوراکی انجام شده است، اریترومایسین بدترین دارو بوده است. مصرف دارو با غذا، این عارضه را تخفیف نمی دهد زیرا تحریک این گیرنده ها به واسطه دارویی که از طریق خون به گیرنده ها می رسد انجام می گیرد. عارضه گوارشی در مصرف دوز های معمول از آزیترومایسین خفیف و کاملاً قابل تحمل است اما در مواردی مانند درمان عفونت های کلامیدیایی یا گونوککی که دوز های بالا به کار می رود می تواند شدید باشد.

اسهال ناشی از به هم خوردن فلور طبیعی روده، با آزیترومایسین شایع تر از دو داروی دیگر است.

تداخلات دارویی: اریترومایسین و کلاریترومایسین مهارگر آنزیم های سیتوکروم P450 از خانواده 3A4 (CYP 3A4) در کبد هستند. اثر آزیترومایسین بر روی این سیستم آنزیمی ناچیز است.

CYP 3A4 مسئول متابولیسم بیش از ۶۰٪ داروهاست و از این جنبه در بین آنزیم های میکروزومال کبدی، مهمترین است. به همین دلیل مهار آن می تواند غلظت بسیاری از دارو ها را افزایش دهد. طبیعتاً افزایش غلظت برای داروهایی مهم تر است که پنجره درمانی باریک دارند. از مهمترین داروهایی که غلظت آنها توسط اریترومایسین و کلاریترومایسین افزایش

می یابد می توان به فنی توین، کرپامازپین، والپروئیک اسید (هرسه، ضد صرع)، تئوفیلین (ضد آسم)، وارفارین (ضد انعقاد)، ترفنادین (آنتی هیستامین غیر خواب آور)، سیکلوسپورین (سرکوب کننده سیستم ایمنی)، استاتین ها (داروهای کاهنده ی کلسترول)، ارگوتامین (ضد میگرن)، دیازپام و تریازولام (هر دو، خواب آور)، مسددهای کانال کلسیم (ضد فشارخون) اشاره کرد. این تداخلات دارویی را نباید به هیچ وجه دست کم گرفت. از جمله اخیراً در ایالات متحده افت شدید فشارخون که در چند مورد منجر به نارسایی کلیوی و مرگ شده، گزارش شده است و ثابت شده که علت این عارضه مصرف همزمان کلاریترومایسین و مسددهای کانال کلسیم بوده است.

برای پیشگیری از تداخل دارویی بهتر است حتی المقدور از مصرف یکی از داروها چشم پوشی کرد. در صورتی که میسر است، داروی هدفی که غلظت آن تحت تأثیر قرار می گیرد را باید به طور موقت کنار گذاشت و یا به جای آن از داروی موثر دیگری استفاده کرد که با اریترومایسین و کلاریترومایسین تداخل نداشته باشد. اگر میسر نیست بهتر است از مصرف اریترومایسین و کلاریترومایسین خودداری شود. در موارد خاص اگر مصرف هر دو دارو غیر قابل اجتناب باشد باید دوز داروی هدف به میزان مقتضی - که گاه تعیین آن ساده نیست - کاهش یابد.

آزیترومایسین از نظر احتمال تداخل دارویی برتری قابل توجهی بر اریترومایسین و کلاریترومایسین دارد. در مطالعات بالینی متعدد، در مصرف آزیترومایسین تداخل دارویی که از لحاظ بالینی اهمیت داشته باشد مشاهده نشده است. با این حال بعضی از کتب توصیه می کنند که در مصرف این دارو نیز نباید جانب احتیاط را رها کرد و چنانچه بیمار در حین درمان عارضه جدیدی را نشان داد، بایستی امکان بروز تداخل دارویی مد نظر باشد.

عوارض دیگر: هیپاتیت کولستاتیک در مصرف نمک اریترومایسین استولات گزارش شده است. این نمک در ایران وجود ندارد. دوزهای بالای اریترومایسین (خصوصاً در تزریق وریدی) گهگاه آریتمی های قلبی و مشکلات شنوایی را در پی داشته است. مصرف اریترومایسین به صورت تزریقی معمول نیست از این رو این عوارض اهمیت چندانی ندارند. اخیراً گزارشاتی مبنی بر افزایش در مرگ و میرهای قلبی (احتمالاً به دلیل آریتمی) با مصرف آزیترومایسین انتشار یافته است. از این رو توصیه می شود که مصرف آزیترومایسین در افراد دارای عوامل خطر برای بیماری های قلبی با احتیاط کامل و فقط در صورت ضرورت انجام گیرد^۱.

کلیندامایسین (Clindamycin)

کلیندامایسین تنها عضو خانواده لینکوزامیدها (lincosamides) است که در حال حاضر کاربرد بالینی دارد. کلیندامایسین در اشکال کپسول، ویال تزریقی، ژل موضعی و کرم واژینال در دسترس است. مکانیسم عمل کلیندامایسین مشابه ماکرولید هاست ولی احتمال مقاومت نسبت به آن کمتر است (به قسمت مقاومت به ماکرولید ها مراجعه شود). کلیندامایسین باکتریواستاتیک است.

از نظر فارماکو کینتیک، دارو جذب گوارشی خوب و پخش گسترده دارد. غلظت بالای آن در استخوان از ویژگی هایی است که باعث مصرف آن در استئومیلیت شده است. با این حال غلظت دارو در CSF و بافت مغزی کم است. از این رو دارو در مننژیت و آبسه های مغزی کاربردی ندارد اما گهگاه برای درمان انسفالیت توکسوپلاسمایی (به صورت همراه) به کار می رود.

طیف ضد میکروبی کلیندامایسین

کلیندامایسین اثر خوبی بر استرپتوکوک ها دارد اما بر روی انتروکوک ها فاقد اثر است. کسری از نوموکک های مقاوم به پنی سیلین، خصوصاً آنها که دارای مقاومت بالا هستند، به کلیندامایسین نیز مقاومند.

کلیندامایسین بر ضد استافیلوکک های حساس به متی سیلین اثر خوبی دارد اما درصد قابل توجهی از MRS ها به آن مقاوم هستند ضمن اینکه بعضی از سویه های حساس ممکن است در طی درمان مقاوم شوند.

مهمترین ویژگی کلیندامایسین اثر عالی آن بر ضد بسیاری از باکتری های بی هوازی است با این حال دارو اثری بر کلستریدیوم دیفیسیل ندارد. همین مسئله موجب شده که کلیندامایسین یکی از داروهای اصلی در ایجاد کولیت با غشای کاذب باشد. متأسفانه مقاومت در بین باکتری های بی هوازی خصوصاً باکترئیدس فراژیلیس رو به فزونی است.

علاوه بر باکتری ها، کلیندامایسین بر ضد پلاسمودیوم و توکسوپلازما نیز اثر دارد.

موارد مصرف کلیندامایسین

مهم ترین مورد مصرف کلیندامایسین عفونت های مختلط هوازی- بی هوازی است. آبسه های لگنی، شکمی و ریوی و عفونت پای دیابتی از مهم ترین این موارد هستند. با توجه به اینکه در اکثر این عفونت ها باکتری های هوازی که به کلیندامایسین حساس نیستند نیز دخیلند (کلامیدیا، گونوکک، باسیل های انتریک) معمولاً همراه با آن از یک دارو یا داروهای ضد میکروب های هوازی دیگر نیز استفاده می شود (به عنوان مثال فلوروکینولون ها، سفالوسپورین ها، ایمپنم، آمینوگلیکوزید ها).

در دندانپزشکی، کلیندامایسین گهگاه در درمان عفونت های دندانی ناشی از بی هوازی ها به کار می رود هرچند که معمولاً مصرف مترونیدازول بر آن ترجیح داده می شود.

کلیندامایسین هم به شکل خوراکی و هم واژینال برای درمان واژینوز باکتریال که در اثر گاردنرلا واژینالیس (*Gardnerella vaginalis*) و دیگر بی هوازی ها رخ می دهد به کار می رود. به دلیل عوارض کمتر، شکل واژینال ارجح است.

کلیندامایسین در درمان عفونت های استافیلوککی خصوصاً در مواردی که درگیری استخوان وجود دارد، داروی خوبی است. با این حال احتمال شکست درمان در اثر MRS ها باید مد نظر باشد. در عفونت های استافیلوککی غیر استخوانی مزیت خاصی بر سفالوسپورین های نسل ۱ و ونکومایسین ندارد. ضمن اینکه مصرف آن در اندوکاردیت های استافیلوککی به دلیل آنکه اثر سیدال ندارد ممنوع است.

کلیندامایسین بر روی استرپتوکوک ها اثر خوبی دارد اما به دلیل عوارض گوارشی، مصرف گسترده ای ندارد. در دندانپزشکی به صورت تک دوز در پیشگیری از اندوکاردیت استرپتوککی به کار می رود هر چند که بتا لاکتام ها در مرتبه بالاتری قرار دارند. در درمان عفونت های شدید و خطرناک ناشی از استرپتوکک پیوژنس مانند فاسیت نکروزه کننده

(necrotizing fasciitis) و سندرم شوک توکسیک (toxic shock syndrome) مصرف آن همراه با پنی سیلین ها رشد باکتری و ترشح توکسین را کاهش داده و منجر به نتایجی بهتر از مصرف پنی سیلین به صورت تنها شده است. کلیندامایسین پروپیونو باکتریوم آکنه را از بین می برد و به صورت ژل موضعی برای درمان آکنه به کار می رود. در مالاریای فالسیپارم مقاوم به کلروکین، می توان در کنار کینین از کلیندامایسین (به مدت ۵ روز) سود جست و دوره درمان با کینین که داروی پر عارضه ای است را از ۷ روز به سه روز تقلیل داد. درمان انتخابی برای انسفالیت توکسوپلاسمایی، ترکیب سولفادیازین + پیریمتامین است اما چنانچه بیمار به سولفونامید ها حساسیت داشته باشد می توان به جای سولفادیازین از کلیندامایسین تزریقی استفاده کرد.

عوارض جانبی کلیندامایسین

شایع ترین عارضه ی جانبی کلیندامایسین اسهال است که در ۲۵-۱۵٪ افراد مشاهده می شود. کسر قابل توجهی از فلور طبیعی روده را باکتری های بی هوازی و به خصوص بی هوازی های مفید تشکیل می دهند. کلیندامایسین این باکتری ها را از بین می برد در حالی که بر روی کلستریدیوم دیفیسیل و باسیل های انتریک اثری ندارد. تحریک روده ناشی از متابولیسم و مواد مترشح از این باکتری ها اسهال را در پی دارد. کلستریدیوم دیفیسیل گهگاه ممکن است با ترشح سم آزدگی روده و کولیت با غشاء کاذب را در پی داشته باشد. به این عارضه در قسمت عوارض جانبی پنی سیلین ها پرداخته شده است. کلیندامایسین در ۸ تا ۱۰ درصد بیماران راش های ماکولوپاپولر ایجاد می کند. این عارضه خوش خیم است و فقط آزار دهنده است. آنتی هیستامین ها گهگاه در تخفیف عارضه و خارش موثرند. در صورت عدم تحمل بیمار، باید به مصرف دارو خاتمه داد.

لینزولید (Linezolid)

این دارو که از خانواده اکسازولیدینون ها (oxazolidinones) است با مهار تشکیل کمپلکس آغاز کننده، ساخت پروتئین ها را مهار می کند. طیف اثر لینزولید باریک است و عمدتاً باکتری های گرم مثبت را شامل می شود. مهمترین این باکتری ها عبارتند از: استافیلوکوک ها (از جمله MRS ها و مقاوم به ونکومایسین) انتروکوک ها (از جمله مقاوم ها به پنی سیلین و ونکومایسین) و استرپتوکوک ها. دارو بر روی استافیلوکوک ها و انتروکوک ها اثر استاتیک و بر روی بقیه استرپتوکوک ها اثر سیدال دارد. لینزولید به صورت خوراکی و تزریقی برای درمان عفونت های ناشی از باکتری های مذکور خصوصاً آنها که به ونکومایسین مقاوم هستند به کار می رود. قیمت دارو بسیار گران است (۱۰۰ دلار به ازاء هر قرص) و علی رغم آنکه مدت زیادی از معرفی و مصرف آن نمی گذرد مقاومت به آن که به دلیل جهش در RNA ریبوزومی روی می دهد گزارش شده است (به پانویس های شماره ۲ و ۳ در صفحه ۳۶ از "داروهای ضد میکروبی ۱" مراجعه شود).

لینزولید معمولاً به خوبی تحمل می شود اما در صورت مصرف طولانی (بیش از دو هفته) می تواند موجب سرکوب مغز استخوان، نوروپاتی محیطی، نوریت بینایی و اسیدوز لاکتیک شود.

کلرامفنیکل (Chloramphenicol)

کلرامفنیکل اگر چه در گذشته های دور داروی پر مصرفی بوده است اما به دلیل ترس از عارضه کشنده آن یعنی آنمی آپلاستیک، در حال حاضر مصرف بسیار کمی دارد.

کلرامفنیکل به زیر واحد S 50 ریوزوم متصل می شود و آنزیم پپتیدیل ترانسفراز را مهار می کند (شکل ۱). دارو وسیع الطیف است و بر ضد استرپتوکوک ها، استافیلوکوک ها، مننگوکوک ها، هموفیلوس آنفلوانزا، سالمونلا، شیگلا، بروسلا، ویبریوکلا، ریکتزیا، کلامدیا، مایکوپلاسما و بسیاری از بی هوازی ها موثر است. با این حال تعدادی از استرپتوکوک ها به خصوص نوموکک های مقاوم به پنی سیلین، MRS ها و سالمونلا نسبت به آن مقاومت نشان می دهند.

کلرامفنیکل برای هیچ عفونتی انتخاب اول به شمار نمی رود. در حال حاضر مننژیت ناشی از هموفیلوس آنفلوانزا و مننگوکوک و بروسلاز مهمترین موارد مصرف دارو هستند.

عوارض جانبی کلرامفنیکل

مهم ترین عارضه ی جانبی کلرامفنیکل آنمی آپلاستیک است. عارضه با سرکوب مغز استخوان و مهار ساخت تمام رده های سلول های خونی مشخص می شود. علت آن مشخص نیست و نسبتی با دوز دارو ندارد. شیوع این عارضه در مصرف کلرامفنیکل ۱ در ۳۰/۰۰۰ نفر است (وقوع طبیعی این عارضه ۱ در ۴۰۰/۰۰۰ است). با این حال به دلیل اینکه این عارضه کشنده است و در افراد نجات یافته لوکمی حاد رخ می دهد مصرف دارو بسیار محدود شده است.

دوز های بالا از کلرامفنیکل نیز مغز استخوان را سرکوب می کند اما این عارضه با قطع دارو بر می گردد و باید از مورد قبل تمایز داده شود.

سندرم بچه ی خاکستری (gray baby syndrome) عارضه دیگر کلرامفنیکل است که در صورت عدم توجه به دوز صحیح دارو، در نوزادان رخ می دهد. متابولیسم کلرامفنیکل در کبد از طریق کانژوگاسیون با گلوکورونیک اسید و عملکرد گلوکورونیل ترانسفراز انجام می گیرد. در نوزادان و به خصوص نوزادان پیش رس فقر این آنزیم وجود دارد لذا در صورت عدم تصحیح دوز، غلظت کلرامفنیکل به مقادیر سمی می رسد و موجب این سندرم می شود. عارضه با عدم توانایی شیر خوردن، اسهال، باد کردن شکم، تنفس سریع و نامنظم و متعاقباً شل شدن عضلات، سیانوز، هیپوترمی، کما و مرگ تظاهر می کند. برای پیشگیری از این عارضه دوزهای توصیه شده از کلرامفنیکل برای دوهفته تا یک ماه بعد از تولد، نصف دوز اطفال با سن بالاتر است (۲۵ میلی گرم/کیلوگرم در برابر ۵۰ میلی گرم / کیلوگرم).

مهارکننده های ساخت پروتئین در باکتری ها

بررسی میزان یادگیری

در صورتی که مطلب مربوط به هر مورد را آموخته اید، در مقابل آن علامت بزنید. در غیر این صورت مجدداً

قسمت مربوطه را مطالعه نمایید.

- پلی میکسین ها: نام داروهای موجود
- مکانیسم عمل پلی میکسین ها
- طیف ضد باکتری و موارد مصرف پلی میکسین B و کولیستین
- لیپوپتیدها: نام داروی موجود
- مکانیسم عمل داپتوماپسین
- طیف ضد باکتری و موارد مصرف داپتوماپسین
- آمینوگلیکوزید ها: علت نامگذاری
- نحوه ورود آمینوگلیکوزید ها به باکتری ها و مکانیسم عمل ضد باکتری آنها
- مکانیسم های مقاومت میکروبی به آمینوگلیکوزید ها و شایع ترین راه آن و اینکه آیا امکان مقاومت متقاطع وجود دارد؟
- ویژگی های مهم فارماکوکینتیکی آمینوگلیکوزیدها و اهمیت بالینی آنها
- اهمیت و نقش "کشندگی وابسته به غلظت" و "اثر پس آنتی بیوتیکی" آمینوگلیکوزید ها در کارایی، دوزبندی و عوارض جانبی آنها
- طیف ضد میکروبی آمینوگلیکوزید ها و تفاوت های آنها با یکدیگر از این جنبه
- نقش آمینوگلیکوزیدها در کنار مهارگر های ساخت دیواره سلولی در درمان عفونت های ناشی از کوکسی های گرم مثبت
- موارد مصرف آمینوگلیکوزید ها
- عوارض جانبی مهم آمینوگلیکوزید ها، عوامل خطر برای بروز این عوارض و نحوه پایش و مقابله با آنها
- تتراسایکلین ها: علت نامگذاری
- مکانیسم عمل تتراسایکلین ها
- مکانیسم مقاومت به تتراسایکلین ها
- ویژگی های مهم فارماکوکینتیکی تتراسایکلین ها و اهمیت بالینی آنها و توصیه های لازم به بیمار

- طیف ضد میکروبی تتراسایکلین ها
- موارد مصرف تتراسایکلین ها
- عوارض جانبی تتراسایکلین ها و نکات لازم برای احتراز و یا مقابله با آنها
- ماکرولیدها: علت نامگذاری
- مکانیسم عمل ماکرولیدها
- مکانیسم های مقاومت به ماکرولیدها و اینکه آیا امکان مقاومت متقاطع بین اعضای خانواده ماکرولیدها با یکدیگر و با خانواده های دیگر وجود دارد؟
- ویژگی های مهم فارماکوکینتیکی ماکرولیدها، مقایسه اعضا خانواده از این جنبه با یکدیگر
- طیف ضد میکروبی ماکرولیدها، مقایسه اعضا خانواده از این جنبه با یکدیگر
- موارد مصرف ماکرولیدها، مقایسه اعضا خانواده از این جنبه با یکدیگر
- عوارض جانبی و تداخلات دارویی مهم ماکرولیدها و نکات لازم برای احتراز و یا مقابله با آنها، مقایسه اعضا خانواده از این جنبه با یکدیگر
- مکانیسم عمل کلیندامایسین
- مکانیسم مقاومت به کلیندامایسین
- ویژگی های مهم فارماکوکینتیکی کلیندامایسین
- طیف ضد میکروبی کلیندامایسین
- موارد مصرف کلیندامایسین
- عوارض جانبی کلیندامایسین
- مکانیسم عمل لینزولید
- طیف ضد میکروبی و موارد مصرف لینزولید
- عوارض جانبی مهم لینزولید
- علت کاهش مصرف کلرامفنیکل
- مکانیسم عمل کلرامفنیکل
- طیف ضد میکروبی کلرامفنیکل
- موارد مصرف فعلی کلرامفنیکل
- عوارض جانبی مهم کلرامفنیکل

مهارکننده های ساخت پروتئین در باکتری ها

خودآزمایی

- ۱- با توجه به ساختمان شیمیایی آمینوگلیکوزیدها، ویژگی های فارماکوکینتیکی این داروها را چگونه توجیه می کنید؟
- ۲- امروزه برای درمان بسیاری از عفونت ها توصیه می شود که آمینوگلیکوزیدها به جای مصرف ۳ بار در روز، به صورت یکبار در روز و با دوز ۳ برابر مصرف شوند. این روش چه مزایایی را در پی دارد؟ چرا توصیه نمی شود که همین عمل مثلاً در مورد آمپی سیلین انجام شود و به جای ۵۰۰ میلی گرم هر ۶ ساعت یکبار، دارو یکبار در روز و با دوز ۲ گرم مصرف شود؟
- ۳- آیا طیف اثر همه آمینوگلیکوزیدها یکسان است؟
- ۴- چرا آمینوگلیکوزیدها بر روی باکتری های بی هوازی اثر ندارند؟
- ۵- در بیمارستان ها، خصوصاً در بخش های سوختگی و ICU، مصرف آمیکاسین شایع تر از جنتامایسین است. چرا؟
- ۶- برای مقابله با عوارض جانبی آمینوگلیکوزیدها در یک بیمار، پیش از تجویز و حین مصرف این داروها چه نکاتی را مد نظر قرار می دهید؟ در صورت بروز عوارض جانبی چه می کنید؟ در صورت بروز عوارض، پیش از آنکه چگونه است؟
- ۷- در بین تتراسایکلین ها، چرا داکسی سایکلین مصرف بسیار بیشتری دارد؟
- ۸- تغییر رنگ دندان ناشی از تتراسایکلین ها فقط در سنین زیر ۸ سال امکان وقوع دارد در حالیکه حساسیت به نور ناشی از آنها در تمام سنین می تواند روی دهد. چرا؟
- ۹- آزیترومایسین از نظر طیف اثر و فارماکوکینتیک چه تفاوت هایی با اریترومایسین دارد؟ چرا دوره درمان با آزیترومایسین عموماً کوتاه تر از اریترومایسین است؟
- ۱۰- در ایران بعد از ورود کلاریترومایسین و استفاده از آن برای ریشه کنی *H. pylori*، در همان ابتدا مقاومت باکتریایی در حد ۱۵-۱۰٪ گزارش شد. با توجه به اینکه این دارو پیش از آن مصرف نشده بود، این درصد را چگونه توجیه می کنید؟
- ۱۱- سوال ۲۱ در مبحث مهارگرهای ساخت دیواره سلولی به شرح زیر بود:
" اندوکاردیت عفونی می تواند توسط استرپتوکوک های ویریدانس، استافیلوکوک ها و انتروکوک ها رخ دهد. برای هریک از موارد فوق کدامیک از داروهای مهارکننده سنتز دیواره سلولی را توصیه می کنید. (جواب را در هر دو حالتی که سوپه ها حساس یا مقاوم هستند بیان کنید)"
پاسخ های خود را مجدداً مرور کنید. آیا در کنار داروهای فوق از آمینوگلیکوزیدها استفاده می کنید؟ توضیح دهید چه مواردی را در تصمیم گیری خود مد نظر قرار می دهید. در صورت لزوم، کدام آمینوگلیکوزید را ترجیح می دهید؟
- ۱۲- مردی ۲۳ ساله به دنبال تماس جنسی دچار اورتریت شده است. درمان های دارویی که برای وی مطرح است چیست؟ در انتخاب داروها چه مواردی را مورد نظر و مقایسه قرار می دهید؟ برای مصرف صحیح دارو و جلوگیری از عوارض جانبی، به بیمار خود چه توصیه هایی می کنید؟ اگر بیمار خانمی باردار بود آیا توجه خاصی لازم داشت؟
- ۱۳- بیماری که دچار فارنژیت استرپتوکوکی شده، اظهار می دارد که با مصرف پنی سیلین در ۱ سال قبل دچار ورم پلک و لب شده است. دریچه میترا ل بیمار ۳ سال پیش عوض شده است و بیمار هر روز وارفارین مصرف می کند. برای درمان وی چه می کنید؟
- ۱۴- کلیندامایسین به اشکال کپسول، ویال تزریقی، ژل موضعی و کرم واژینال در دسترس است. موارد مصرف کلیندامایسین را بر شمارید و عنوان کنید که کدام شکل دارو برای آن مورد بهتر است.
- ۱۵- لینزولید چه نقاط قوت و چه نقاط ضعفی دارد؟ اهمیت هر یک از این نکات را در درمان عفونت ها شرح دهید.