



دانشگاه علوم پزشکی شیراز
دانشکده پزشکی - بخش فارماکولوژی

داروهای ضد میکروبی ۳

داروهای موثر بر عملکرد ژن در باکتری ها

(آخرین بازنگری: تیر ۱۳۹۲)

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
متصل کردن به دریا های خویش

متن پیش رو ابتداء صورت شعایی ضبط و سپس برای پیاده سازی و تایپ در اختیار دانشجویان پزشکی ورودی مهر ۱۳۸۶ قرار گرفت و در نهایت توسط اینجانب بازبینی و تدوین شد. دانشجویانی که در پیاده سازی و تایپ این متن همکاری داشتند به قرار زیر بودند:

خانم ها: الهام آسیایی، فرزانه یآوری، لیلی اعزیزی، نیلو فرغانزی، شمر توانا، گلناز غازی، مهسا عتیق
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

فهرست

۴.....	مقدمه و اهداف کلی.....
۵.....	سولفونامید ها.....
۵.....	مکانیسم عمل کوتریموکسازول.....
۷.....	فارماکوکینتیک کوتریموکسازول.....
۷.....	طیف ضد میکروبی کوتریموکسازول.....
۸.....	موارد مصرف کوتریموکسازول.....
۸.....	هم خانواده های سولفامتوکسازول و تری متوپریم.....
۹.....	عوارض جانبی کوتریموکسازول و سولفونامیدها.....
۹.....	کینولون ها.....
۱۰.....	طبقه بندی کینولون ها.....
۱۰.....	مکانیسم عمل کینولون ها.....
۱۱.....	فارماکوکینتیک کینولون ها.....
۱۱.....	طیف ضد میکروبی کینولون ها.....
۱۲.....	موارد مصرف کینولون ها.....
۱۳.....	عوارض جانبی کینولون ها.....
۱۴.....	نیترو فورانتوئین.....
۱۵.....	مترونیدازول.....
۱۶.....	طیف ضد میکروبی مترونیدازول.....
۱۶.....	موارد مصرف مترونیدازول.....
۱۷.....	عوارض جانبی مترونیدازول.....
۱۸.....	بررسی میزان یادگیری.....
۲۰.....	خودآزمایی.....

داروهای موثر بر عملکرد ژن در باکتری ها

مقدمه و اهداف کلی

مانند تمام موجودات زنده، همانند سازی DNA و نسخه برداری از آن برای تکثیر و بقای باکتری الزامی است. کشف اهدافی در باکتری ها که یا در انسان وجود ندارند و یا با ما به ازای آن در سلول انسانی تفاوت ساختاری دارند موجب کشف داروهایی شده است که سمیت انتخابی قابل قبولی دارند و عموماً توسط انسان به خوبی تحمل می شوند. در این فصل با اهم این دارو ها یعنی سولفونامید ها، تری متوپریم، کینولون ها، نیترو فورانتوئین و مترونیدازول آشنا خواهید شد و مانند فصول قبل مکانیزم عمل آنها، طیف ضد باکتری، وجوه مهم فارماکوکینتیکی، موارد مصرف و عوارض جانبی مهم مورد بحث قرار خواهد گرفت.

پس از مطالعه این فصل دانشجو باید بتواند :

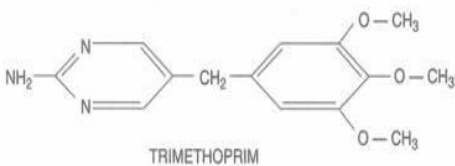
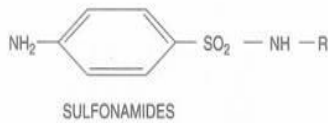
- مکانیسم اثر سولفونامید ها و تری متوپریم ، علت سمیت انتخابی آنها و مزیت استفاده همزمان از آنها را بیان کند.
- مکانیسم های مقاومت باکتری ها به سولفونامید ها و تری متوپریم را شرح دهد.
- طیف اثر سولفونامید ها و تری متوپریم، ویژگی های فارماکوکینتیکی که دارای اهمیت بالینی هستند و موارد مصرف مهم و برجسته آنها را توضیح دهد.
- عوارض جانبی مهم سولفونامید ها و تری متوپریم را توضیح دهد.
- طبقه بندی کینولون ها را توضیح دهد و داروهای مهم در هر دسته را نام ببرد.
- مکانیسم اثر کینولون ها و راه مقاومت باکتری ها به آنها را شرح دهد.
- طیف اثر نسل های مختلف کینولون ها، ویژگی های فارماکوکینتیکی که دارای اهمیت بالینی هستند و موارد مصرف مهم و برجسته هر نسل را برشمارد.
- عوارض جانبی و تداخلات دارویی مهم کینولون ها را بیان کند.
- مکانیسم عمل و طیف ضد باکتری نیتروفورانتوئین را شرح دهد.
- ویژگی های فارماکوکینتیکی مهم که دارای اهمیت بالینی هستند، موارد مصرف و عوارض جانبی نیترو فورانتوئین را توضیح دهد.
- مکانیزم اثر مترونیدازول را بیان کند.
- طیف ضد میکروبی و موارد مصرف ضد باکتریایی و ضد پروتوزوایی مترونیدازول را توضیح دهد و عوارض جانبی مهم آن را بر شمارد.

چهارمین هدفی که تعدادی از آنتی بیوتیک ها به شکل مستقیم یا غیر مستقیم بر آن عمل می کنند DNA میکروب ها است. سولفونامیدها، تری متوپریم، کینولون ها، نیتروفورانتوین و مترونیدازول از این جمله اند.

سولفونامید ها (Sulfonamides)

ساختار شیمیایی سولفونامید ها در شکل ۱ نشان داده شده است. اتصال گروه های مختلف در موقعیت N₁ موجب تولید سولفونامیدهای مختلفی شده است که عمدتاً از جنبه فارماکوکینتیکی و ندرتاً از نظر طیف ضد میکروبی تفاوت هایی با یکدیگر دارند.

1



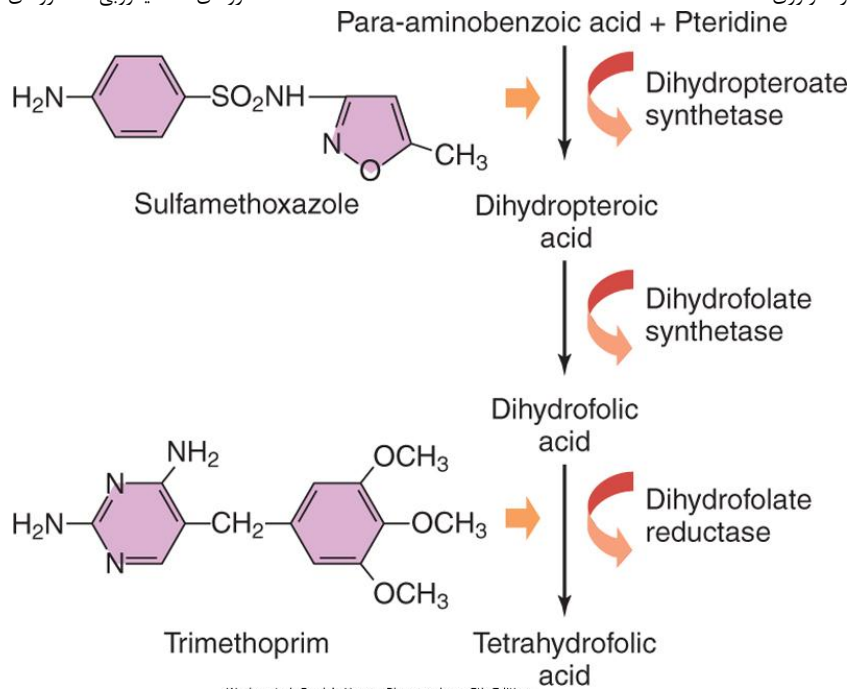
Trimethoprim (2,4-diamino-5-(3',4',5'-trimethoxybenzyl) pyrimidine)

شکل ۱- ساختار شیمیایی سولفونامیدها، پارا-آمینو بنزوئیک اسید و تری متوپریم

پر مصرف ترین سولفونامید، سولفومتوکسازول است. این دارو به تنهایی موجود نیست و همراه با یک داروی دیگر به نام تری متوپریم که از خانواده ی سولفونامیدها نیست ولی با سولفونامیدها اثر سینرژستیک دارد مخلوط شده و به صورت قرص، سوسپانسیون و ویال تزریقی در دسترس است. این مخلوط در بعضی از کشورها از جمله ایران کوتریموکسازول (co-trimaxazole) نام دارد اما در بعضی از کشور ها نام کامل فرآورده (تری متوپریم-سولفامتوکسازول) رایج است و آن را با نام اختصاری TMP-SMZ می نویسند.

مکانیسم عمل کوتریموکسازول

سولفونامیدها ساخت فولیک اسید را مختل می کنند. در مرحله ی اول ساخت فولیک اسید، پارا-آمینوبنزوئیک اسید (PABA) با پتریدین مزدوج می شود و دی هیدروپتروئیک اسید را تولید می کند. دی هیدرو پتروات سنتاز این واکنش را کاتالیز می کند(شکل ۲). در مرحله بعد گلوتامات به دی هیدروپتروئیک اسید اضافه و دی هیدروفولیک اسید تولید می شود. سولفومتوکسازول و همه ی سولفونامیدها مهارگر دی هیدروپتروات سنتاز هستند. این ترکیبات شبیه به PABA هستند و با اتصال به آنزیم، آن را مهار می کنند(شکل های ۱ و ۲).



Wecker et al: Brody's Human Pharmacology, 5th Edition.
Copyright © 2009 by Mosby, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

شکل ۲- مراحل ساخت دی هیدرو- و تتراهیدروفولیک اسید و محل اثر سولفا متوکسازول و تری متوپریم

در مرحله ی بعد برای آن که دی هیدروفولیک اسید بتواند در تولید بازهای آلی و ساخت DNA شرکت کند، باید احیا و تبدیل به تتراهیدروفولیک اسید شود. این واکنش توسط آنزیم دی هیدروفولات ردوکتاز کاتالیز می شود. تری متوپریم این آنزیم را مهار می کند (شکل ۲).

سولفامتوکسازول و تری متوپریم به تنهایی بر روی اکثر میکروب ها اثر استاتیک دارند اما در کنار هم اثر سینرژستیک نشان می دهند و بر روی اکثر باکتری ها اثر سیدال دارند.

با توجه به اینکه انسان قادر به ساخت فولیک اسید نیست، سولفونامیدها سمیت انتخابی بالایی دارند. در طرف مقابل احیای فولیک اسید و تبدیل شدن دی هیدروفولیک اسید به تتراهیدروفولیک اسید توسط دی هیدروفولات ردوکتاز واکنش گسترده و همه جایی است که از باکتری و قارچ و تک یاخته گرفته تا سلول های انسان برای ساخت DNA به آن نیازمندند. با این حال خوشبختانه علی رغم عملکرد یکسان این آنزیم در گستره ی وسیعی از موجودات، ساختار آن از نظر تکاملی یکسان نیست. به همین دلیل داروهای وجود دارند که به طور انتخابی می توانند آنزیم را در موجودات پست تر مهار کنند. تری متوپریم به شکل انتخابی آنزیم را در باکتری ها و در بعضی از قارچ ها مهار می کند.

به نظر می آید بهترین نسبت غلظت پلاسمایی دو دارو برای ایجاد سینرژسیم، ۲۰ به ۱ (سولفامتوکسازول به تری متوپریم) است. برای حصول این غلظت ها در پلاسمای، نسبت این دو دارو در فرآورده باید ۵ به ۱ باشد. این نسبت در تمام اشکال دارویی موجود از کوتریموکسازول رعایت شده است.

تغییر در ساختار آنزیم های دی هیدرو پتروات سنتاز، دی هیدرو فولات ردوکتاز، راندن دارو به خارج از سلول توسط پمپ و تولید بیش از حد PABA، مهمترین راه های مقاومت میکروب ها به سولفونامید ها و تری متوپریم هستند.

فارماکوکینتیک کوتریموکسازول

کوتریموکسازول جذب گوارشی بسیار خوبی دارد به گونه ای که غلظت های حاصل از آن در تزریق و در مصرف خوراکی قابل مقایسه اند. نفوذ این دارو به تمام بافت ها بسیار خوب و به سیستم اعصاب مرکزی خوب است. در بین سولفونامیدها، بیشترین غلظت در CSF با سولفادیازین حاصل می شود.

سولفونامیدها اتصال پروتئینی بالایی دارند و می توانند با رقابت با بیلی روبین و بعضی از داروها، آنها را از آلبومین جدا کنند. تعدادی از تداخلات دارویی سولفونامیدها به همین دلیل روی می دهند. علاوه بر این مصرف سولفونامیدها در هفته آخر بارداری و یک ماهه اول نوزادی به دلیل احتمال ایجاد زردی و "کرن ایکترس" (Kernicterus) ممنوع است زیرا کبد نوزادان، خصوصاً پیش رس ها توانایی کانژوگه کردن بار اضافی بیلی روبین جابجا شده را ندارد. بعضی از منابع برای احتیاط بیشتر این ممنوعیت را تا ۲ ماه اول تولد ذکر می کنند.

عمده ترین راه متابولیسم سولفونامیدها، استیلاسیون آنها در کبد است. نکته ی بسیار مهم اینکه بر خلاف انتظار و رویه معمول عملکرد کبد، این متابولیت ها در آب حلالیت کمتری نسبت به ملکول مادر دارند. با توجه به دفع کلیوی این متابولیت ها و غلظت بالای آنها در ادرار، امکان اشباع شدن ادرار و رسوب متابولیت ها در توبول ها و ایجاد کریستالوری به خصوص در مواردی که فرد آب نیاشامد، تعریق زیاد داشته باشد و یا دارو با دوز بالا مصرف شود، وجود دارد.

طیف ضد میکروبی کوتریموکسازول

در گذشته کوتریموکسازول داروی وسیع الطیفی بود و مصرف بسیار زیادی داشت. در سال های اخیر مقاومت بر علیه این دارو به شدت گسترش یافته و موارد مصرف آن بسیار محدود شده است.

کوتریموکسازول همچنان اثر خوبی بر ضد لیستریا و بروسلا دارد. کوتریموکسازول داروی انتخابی بر علیه نوموسیستیس ژيرووتسی (*Pneumocystis jiroveci*) است. این قارچ که قبلاً با نام نوموسیستیس کارینی (*P. carinii*) خوانده می شد، موجب نومونیا می شود و شایع ترین عامل ایجاد عفونت در بیماران مبتلا به ایدز است.

کوتریموکسازول بر ضد استرپتوکک پیوژنس و بر ضد استرپتوکک های ویریدانس مؤثر است. با این حال باید در نظر داشت که دارو قابلیت ریشه کن کردن استرپتوکک پیوژنس از گلو را ندارد. به همین دلیل در حالی که دارو برای پیشگیری از عفونت های ناشی از این میکروارگانیسم کاربرد دارد، برای درمان آن توصیه نمی شود. دارو بر ضد نوموکک نیز مؤثر است اما نوموکک های مقاوم به پنی سیلین عموماً به آن مقاومند. استافیلوکک ها به این دارو حساسند. در بین استافیلوکک ها، کسر قابل توجهی از MSS ها حساسند. در طرف مقابل، کسر قابل توجهی از MRS ها به آن مقاومند.

در حالی که در گذشته در اکثر موارد هموفیلوس آنفلوانزا، موراکسلا کاتارالیس، اشرشیا کولی، پروتئوس، سالمونلا و شیگلا به کوتریموکسازول حساس بودند و به همین دلیل کوتریموکسازول بسیار پر مصرف بود،

امروزه کسر بالایی از این میکروب ها مقاومند به گونه ای که درمان تجربی با این دارو مجاز نیست و فقط در صورتی که حساسیت میکروب توسط آزمایشگاه اثبات شده باشد، می توان آن را تجویز کرد.

موارد مصرف کوتریموکسازول

کوتریموکسازول داروی جایگزین انتخابی برای درمان مننژیت لیستریایی در بیمارانی است که به پنی سیلین ها حساسیت دارند. آمپی سیلین با یا بدون جنتامایسین، درمان انتخابی این عفونت است.

در مواردی که برای درمان تب مالت به هر دلیل نتوان از داکسی سایکلین یا فلوروکینولون ها استفاده کرد، کوتریموکسازول داروی جایگزین مناسبی به شمار می آید.

کوتریموکسازول داروی انتخابی برای پیشگیری و درمان نومونیای ناشی از نوموسیستیس ژيرووتسی است. در این بیماری دوز دارو خصوصاً وقتی برای درمان به کار می رود بالاست و به همان نسبت عوارض جانبی زیادی ایجاد می کند.

به دلیل ظهور مقاومت، استفاده تجربی از کوتریموکسازول در درمان عفونت های ادراری، پروستاتیت، سینوزیت، اوتیت مدیا، تیفوئید و شیگلوز مجاز نیست.

هم خانواده های سولفامتوکسازول و تری متوپریم

سولفا دیازین (sulfadiazine) غلظت بالایی در مغز ایجاد می کند و همراه با پیریمتامین (هم خانواده تری متوپریم) برای درمان توکسوپلاسموز به کار می رود.

سیلور سولفادیازین به شکل کرم و به روش موضعی برای پیشگیری از عفونت های پوستی به دنبال سوختگی ها به کار می رود. اثر خوب این فراورده بر ضد باکتری ها و قارچ ها را بیشتر به واسطه نقره موجود در آن می دانند تا سولفادیازین.

سولفادوکسین (sulfadoxin) سولفونامید طولانی اثری است که همراه با پیریمتامین در یک قرص با نام تجاری فنسیدار (fansidar) قرار داده شده و در درمان مالاریای فالسی پاروم مقاوم به کلروکین کاربرد دارد.

سولفاستامید (sulfacetamide) سولفونامیدی است که کمتر محرک است و به همین دلیل به شکل قطره چشمی در درمان عفونت های چشم به کار می رود.

سولفاسالازین (sulfasalazine) ملکولی است حاصل از مزدوج شدن سولفا پیریدین و ۵-آمینوسالیسیلیک اسید. دارو از روده جذب نمی شود و پس از رسیدن به کولون توسط باکتری ها شکسته می شود. ۵-آمینوسالیسیلیک اسید آزاد شده به صورت موضعی باعث بهبود التهاب می شود. سولفاپیریدین حاصله جذب سیستمیک دارد و موجب عوارض جانبی می شود. سولفاسالازین برای کنترل اشکال خفیف تا متوسط کولیت اولسراتیو تجویز می شود.

پیریمتامین (pyrimethamine) هم خانواده تری متوپریم است و تمایل زیادی برای مهار دی هیدروفولات ردوکتاز پروتوزوایی دارد و همچنان که در بالا ذکر شد همراه با سولفونامید ها در درمان مالاریا و توکسوپلاسموز کاربرد دارد.

متوترکسیت (methotrexate) دی هیدرو فولات ردوکتاز را در انسان مهار می کند و در سرطان و بعضی از بیماری های روماتولوژیک به کار می رود.

عوارض جانبی کوتریموکسازول و سولفونامیدها

عوارض پوستی، شایع ترین عوارض سولفونامیدها هستند. علاوه بر این در بین آنتی بیوتیک ها، بیشترین آنتی بیوتیک هایی که باعث عوارض جلدی می شوند سولفونامیدها هستند. این عوارض عبارتند از کهیر، پورپورا، درماتیت پوسته پوسته شونده، اریتما نودوزوم، اریتما مولتی فرم، سندرم استیونس-جانسون و نکروز توکسیک اپیدرم. خطر این عوارض یکسان نیست. بعضی از آنها مانند کهیر کم خطر اما آزار دهنده هستند و بعضی مانند نکروز توکسیک اپیدرم می توانند حتی بیمار را از پا در آورند. شیوع و شدت این عوارض در مصرف دوزهای بالا (مثلاً مصرف کو تریموکسازول برای درمان نومونیای ناشی از نوموسیستیس) و سولفونامید های طولانی اثر (مانند سولفادوکسین) بیشتر است.

در صورت بروز هر یک از عوارض فوق باید بلافاصله به مصرف سولفونامید خاتمه داد و بسته به نوع عارضه اقدام مقتضی را انجام داد. در موارد خفیف و کم اهمیت، اطمینان دادن به بیمار و درمان های حمایتی کافی است اما در عوارض شدید پوستی، بیمار را باید بلافاصله به متخصصین ارجاع داد. سولفونامیدها می توانند بی اشتهایی، تهوع و استفراغ را به وجود بیاورند اما معمولاً این عوارض شدید نیست.

همچنان که در فارماکوکینتیک کوتریموکسازول ذکر شد، سولفونامیدها می توانند موجب کریستالوری شوند. برای پیشگیری از این عارضه مصرف آب توسط بیمار باید در حدی باشد که میزان ادرار ۲۴ ساعته وی حداقل ۱۲۰۰ تا ۱۵۰۰ میلی لیتر باشد.

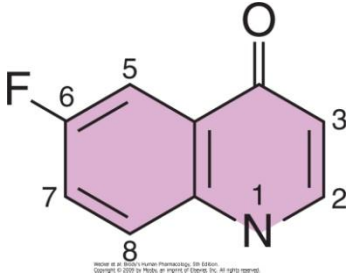
سولفونامیدها اکسیدان های متوسطی هستند و در بیمارانی که کمبود آنزیم G6PD دارند ممکن است آنمی همولیتیک ایجاد کنند. از مصرف آنها در این بیماران باید خودداری کرد. به دلیل خطر کرن ایکتروس، مصرف سولفونامیدها در هفته آخر بارداری و نوزادان تا ۲ ماه بعد از تولد توصیه نمی شود.

سولفونامیدها غلظت وارفارین و سولفونیل اوره های کاهنده قند خون (مانند گلی بنکلامید) را افزایش می دهند.

در بیمارانی که فقر فولیک اسید دارند، مصرف تری متوپریم ممکن است وضعیت را وخیم تر کند.

کینولون ها (Quinolones)

نام این گروه از آنتی بیوتیک ها نیز از ساختار شیمیایی آنها گرفته شده است (شکل ۳).



شکل ۳- ساختار شیمیایی کینولون ها. در فلوروکینولون ها در موقعیت ۶، اتم فلورین قرار دارد. این استخلاف طیف ضد میکروبی را بسیار وسیع کرده است. استخلاف بر روی دیگر اتم های دو حلقه، تفات در فارماکوکینتیک و اثر متفاوت بر بعضی از میکروب ها را در پی داشته است.

طبقه بندی کینولون ها

کینولون ها را می توان در ۴ نسل طبقه بندی کرد.

نسل اول آنها شامل یک داروی قدیمی به نام نالیدیکسیک اسید (nalidixic acid) است. این دارو طیف ضد میکروبی باریک دارد و مقاومت به آن بالا است. این دارو در ایران موجود است اما از فهرست دارویی بسیاری از کشورها خارج شده است.

نسل دوم شامل دو داروی مهم به نام های سیپروفلوکساسین (ciprofloxacin) و اوفلوکساسین (ofloxacin) است. این دو دارو در ایران موجودند. طیف اثر این نسل بسیار وسیع تر از نالیدیکسیک اسید است.

نسل سوم شامل داروهایی نظیر لووفلوکساسین (levofloxacin) و جمیفلوکساسین (gemifloxacin) است. مهمترین ویژگی این نسل نسبت به نسل ۲، اثر بهتر بر ضد نوموкок است. به دلیل این اثر، گاهی از این نسل با نام کینولون های تنفسی (respiratory quinolones) یاد می شود.

موکسی فلوکساسین (moxifloxacin) از نسل چهارم کینولون هاست. این دارو علاوه بر ویژگی های نسل ۳، اثر خوبی بر ضد بی هوازی ها و بسیاری از مایکوباکتریوم ها دارد. نسل های دوم، سوم و چهارم کینولون ها را فلوروکینولون می نامند زیرا در ملکول آنها اتم فلورین وجود دارد (شکل ۳). اضافه کردن اتم فلورین طیف ضد میکروبی کینولون ها را به شدت گسترده کرده است از این رو در حال حاضر تمام کینولون های موجود و در حال بررسی دارای این اتم هستند. نام تمام فلوروکینولون ها به پسوند -فلوکساسین ختم می شود.

نکته ی بسیار مهم این که با حذف نالیدیکسیک اسید از بازار دارویی بسیاری از کشورها، امروزه نام های کینولون و فلوروکینولون مترادف یکدیگرند و هر جا که سخن از کینولون به میان بیاید، باید نظر خواننده متوجه نسل دوم و سوم کینولون ها یا همان فلوروکینولون ها بشود. در متون علمی چنانچه لازم باشد ذکر از نالیدیکسیک اسید به میان بیاید از نام خود دارو استفاده می کنند و اشاره ای به خانواده آن نمی کنند.

مکانیسم عمل کینولون ها

کینولون ها آنزیم های توپوایزومراز II (که در باکتری ها DNA ژیراز نام دارد) و توپوایزومراز IV را مهار می کنند. مولکول DNA از دو زنجیره ی به هم تابیده و مارپیچ تشکیل شده که در هنگام همانند سازی و نسخه برداری بایستی از یکدیگر باز شوند. اما گشوده شدن دو زنجیره باعث تابیده شدن بیش از حد در نقاط پایین بازشدگی می شود که این مسئله عملاً مانع باز شدن دو زنجیره می شود. توپوایزومرازها با پاره کردن زنجیره ی DNA و رد کردن یک زنجیره از زیر دیگری و جوش دادن مجدد پارگی امکان باز شدن دو زنجیره از یکدیگر به منظور همانند سازی را فراهم می کنند. کینولون ها با مهار این آنزیم ها به سرعت همانند سازی DNA را مختل می کنند. این داروها باکتریسید هستند.

غلظت های لازم از کینولون ها برای مهار توپوایزومرازهای انسانی ۱۰۰ تا ۱۰۰۰۰ برابر مقدار لازم برای مهار آنزیم باکتریایی است. از این رو کینولون ها سمیت انتخابی خوبی دارند. باید متذکر شد که مهارگرهای توپوایزومراز انسانی نیز کشف شده اند و در درمان سرطان به کار می روند.

مهمترین راه مقاومت به کینولون ها، تغییرات جهشی در ساختار توپوایزومراز است.

فارماکوکینتیک کینولون ها

فلوروکینولون ها جذب گوارشی بسیار خوبی دارند و غلظت آنها در مصرف خوراکی قابل مقایسه با غلظت حاصل از تزریق آنهاست. با این حال باید در نظر داشت که جذب خوراکی فلوروکینولون ها توسط کاتیون های ۲ و ۳ ظرفیتی مختل می شود (مشابه با آنچه که در مورد تتراسایکلین ها ذکر شد).

نفوذ فلوروکینولون ها به بافت های مختلف از جمله پروستات و CNS خوب است. اکثر فلوروکینولون ها، از جمله انواع موجود در ایران از طریق کلیه دفع می شوند و در موارد نارسایی شدید کلیه نیاز به تصحیح دوز دارند.

بر خلاف فلوروکینولون ها، نالیدیکسیک اسید غلظت بافتی مناسبی ایجاد نمی کند. دارو بعد از جذب به سرعت از طریق کلیه دفع می شود و فقط غلظت بالایی در ادرار ایجاد می کند.

طیف ضد میکروبی کینولون ها

نالیدیکسیک اسید فقط بر روی دو باکتری مهم اثر دارد: اشرشیا کولی و شیگلا. مقاومت در بین اشرشیا ها زیاد است. فلوروکینولون ها طیف اثر بسیار وسیعی دارند. با این حال به دلیل وفور مصرف، مقاومت به آنها به شکل نگران کننده ای رو به افزایش است.

خانواده ی انتروباکتریاسه (E.coli، پروتئوس، کلبسیلا، سالمونلا، شیگلا، سراشیا، انتروباکتر ...) به فلوروکینولون ها حساسند. با این حال گزارش های متعددی از مقاومت این باکتری ها خصوصاً اشرشیا منتشر شده است.

فلوروکینولون ها تنها آنتی بیوتیک های خوراکی هستند که سودوموناس آئروژینوزا را از بین می برند. در بین داروهای موجود سیپروفلوکساسین از همه بهتر است. با این حال بسیاری از سویه های این باکتری مخصوصاً در بیمارستان ها مقاوم شده اند.

فلوروکینولون ها اثر بسیار خوبی بر ضد هموفیلوس و موراکسلا دارند. اثر این داروها بر ویبریو کلرا، بروسلا، کامپیلوباکتر، مننگوکک، نوموکک، میکوباکتریوم توبر کولوزیس و اشکال آتیپیک میکوباکتری ها، هلیکوباکتر پیلوری و باسیلوس آنتراسیس خوب است.

فلوروکینولون ها اثر بسیار خوبی بر میکوپلازما، کلامیدیا نومونیه و لژیونلا (میکروب های مولد نومونیای آتیپیک) دارند. اثر این داروها بر کلامیدیا تراکوماتیس نیز خوب است اما بهترین دارو در بین آنها، اوفلوکساسین است.

در زمان ورود فلوروکینولون ها به بازار دارویی، این داروها اثر خوبی بر ضد استافیلوکک ها، هم MSS ها و هم MRS ها، داشتند. در حال حاضر قریب به اتفاق MRS ها به آنها مقاومند اما MSS ها هنوز حساسند.

کینولون های نسل ۲ (سیپروفلوکساسین، اوفلوکساسین) اثر قابل اطمینانی بر استرپتو کک ها و از همه مهمتر، نوموکک ندارند. مهمترین ویژگی نسل سوم کینولون ها، اثر خوب بر استرپتو کک ها است. نکته مهم اینکه نوموکک های

مقاوم به پنی سیلین، به بسیاری از آنتی بیوتیکهای دیگر از جمله تتراسایکلین ها، ماکرولید ها، کلرامفنیکل و تا حدی کلیندامایسین مقاومت نشان می دهند. اما این امر در مورد کینولون های نسل سوم صادق نیست و عملاً ارتباط مشخصی بین مقاومت به بتالاکتام ها و مقاومت به فلوروکینولون ها در بین نوموкок ها دیده نشده است. اثر اکثر کینولون های موجود بر ضد باکتری های بی هوازی ناچیز است. در این بین موکسی فلوکساسین با اثر خوب خود بر ضد بی‌هوازی‌ها یک استثنا محسوب می شود.

موارد مصرف کینولون ها

نالیدیکسیک / اسید: این دارو در درمان شیگلوز و سیستیت (به شرط اطمینان از حساسیت باکتری) به کار می رود. به دلیل عدم نفوذ دارو به نسج، این دارو در پیلونفریت حتی در صورتی که باکتری حساس باشد موثر نیست.

فلوروکینولون ها:

عفونت های ادراری: سیپروفلوکساسین پر مصرف ترین کینولون هم در عفونت تحتانی (سیستیت) و هم فوقانی (پیلونفریت) دستگاه ادراری است. اگر چه مقاومت E. coli به فلوروکینولون ها رو به افزایش است اما این داروها در کنار سفیکسیم همچنان داروهای انتخابی برای درمان تجربی عفونت های ادراری به شمار می روند. فلوروکینولون ها با توجه به نفوذ بسیار خوبی که به پروستات دارند داروهای انتخابی در درمان پروستاتیت هستند. پروستاتیت منتقله از طریق تماس جنسی به وسیله گونوکوک و در موارد غیر مرتبط با تماس جنسی، به واسطه عوامل موجد عفونت ادراری به خصوص E. coli روی می دهد.

اورتریت / سرویسیت: تک دوز سیپروفلوکساسین و اوفلوکساسین گونوکوک را ریشه کن می کند. با این حال بر طبق گزارشات منتشره از ایالات متحده، مقاومت گونوکوک به فلوروکینولون ها به شدت رو به افزایش است از این رو توصیه می شود برای ریشه کنی گونوکوک از سفالوسپورین های نسل سوم استفاده شود و فلوروکینولون ها داروی جایگزین باشند. استفاده از فلوروکینولون ها و به خصوص اوفلوکساسین به مدت ۷ روز اورتریت / سرویسیت ناشی از کلامیدیا تراکوماتیس را درمان می کند. دیگر داروهایی که بر این عفونت موثرند عبارتند از: داکسی سایکلین، اریترومایسین و آزیترومایسین. اوفلوکساسین همراه با یک داروی ضد بی‌هوازی خوب نظیر مترونیدازول و کلیندامایسین از رژیم های معمول در درمان بیماری التهابی لگن به شمار می رود.

عفونت های دستگاه گوارشی: سیپروفلوکساسین از جمله داروهایی است که برای ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری به کار می رود. فلوروکینولون ها در درمان اسهال های مسافرتی که عموماً به دلیل باکتری E. coli رخ می دهد، در شیگلوز، گاستروانتریت کامپیلوباکتری، وبا و تیفوئید بسیار موثر هستند. موکسی فلوکساسین با توجه به اثر خوب ضد آنایروب خود برای درمان عفونت های مختلط هوازی-بی‌هوازی حفره شکم به کار می‌رود.

اوتیت مدیا، سینوزیت و عفونت دستگاه تنفس: کینولون های تنفسی (لووفلوکساسین، جمیفلوکساسین) اثر خوبی بر نوموкок، هموفیلوس، موراکسلا، عوامل موجد نومونیای آتیپیک و بسیاری از باسیل های گرم منفی دارند از این رو در بسیاری از عفونت های تنفسی می توانند به کار بروند. از مصرف سیپروفلوکساسین برای درمان عفونت های نومووککی باید احتراز کرد زیرا دارو بر این باکتری اثر قابل اعتمادی ندارد و گزارش هایی از مصرف سیپروفلوکساسین برای درمان نومونیای نومووککی انتشار یافته که به دلیل عدم ریشه کنی باکتری، بیمار دچار مننژیت نومووککی شده است.

دیگر عفونت های میکروبی: مصرف تک دوز سیپروفلوکساسین (۵۰۰ میلی گرم) درمان انتخابی برای ریشه کنی مننگوکک کولونیزه شده در حلق و پیشگیری از مننژیت مننگوککی در افرادی است که تماس نزدیک با بیماران دچار مننژیت مننگوککی داشته اند. تک دوز سف تریاکسون و مصرف ریفامپین برای ۴ دوز (هر روز ۲ بار، برای دو روز) دیگر رژیم های موثر هستند.

با توجه به اثر خوب بر ضد استافیلوکوک و باسیل های گرم منفی، فلوروکینولون ها در درمان عفونت های استخوان، مفاصل و بافت نرم کاربرد دارند.

از این داروها در عفونت پای دیابتی نیز استفاده می شود. در پای دیابتی، این داروها می توانند باسیل های گرم منفی هوازی و استافیلوکوک را پوشش دهند اما اثر ضد بی هوازی خوبی ندارند لذا همراه با آنها از مترونیدازول و یا کلیندامایسین نیز باید استفاده کرد.

فلوروکینولون ها (خصوصاً موکسی فلوکساسین) در سل مقاوم به چند دارو و همچنین عفونت های مایکوباکتریایی آتپیک نیز به کار می روند.

سیپروفلوکساسین داروی انتخابی برای درمان عفونت های سودومونایی در بیماران مبتلا به فیبروز سیستیک است. در یک جمع بندی کلی در مورد فلوروکینولون ها، موکسی فلوکساسین در درمان بی هوازی ها و مایکو باکتریوم ها، کینولون های تنفسی در عفونت های ناشی از نوموکک و اوفلوکساسین در درمان عفونت های کلامیدیا تراکوماتیس برتر هستند. در موارد دیگر (عفونت ادراری، تب مالت، حصبه، شیگلوز و ...) سیپروفلوکساسین کاملاً موثر است و کفایت می کند.

عوارض جانبی کینولون ها

نالیدیکسیک / اسید: این دارو معده را تحریک می کند و باید با غذا مصرف شود. نالیدیکسیک اسید، اکسیدان نسبتاً قوی ای است و در افراد دچار فقر G6PD منع مصرف دارد. موارد نادری از افزایش فشار داخل جمجمه و سودوتومور سربری در مصرف دوز های بالا از نالیدیکسیک اسید در اطفال گزارش یافته است. با این حال مصرف دارو در کودکان و خانم های باردار مجاز است.

فلوروکینولون ها: فلوروکینولون ها معمولاً خیلی خوب تحمل می شوند. عوارض گوارشی آنها خفیف و ناشایع است. بر خلاف نالیدیکسیک اسید، در افراد دچار کمبود G6PD منع مصرف ندارند.

فلوروکینولون ها گهگاه ممکن است موجب سردرد خفیف و به شکل نادر سردرد شدید، سرگیجه و گاهی توهم، هذیان و تشنج شوند. این عوارض نادر هستند و به نظر می آید موارد گزارش شده مربوط به تداخل دارویی سیپروفلوکساسین با تتوفیلین بوده است (به ادامه بحث مراجعه شود).

فلوروکینولون ها (و نه نالیدیکسیک اسید) در بیماران خردسال و در سنین رشد (تا ۱۲ سال) ممکن است غضروف مفاصل (خصوصاً زانو و پاشنه پا) را تخریب و آرتروپاتی ایجاد کنند. شیوع این عارضه بسیار کم است (کمتر از ۰.۱٪) و با قطع دارو بر طرف می گردد هرچند که ممکن است برای کاهش درد مصرف داروهای ضد درد لازم باشد. با توجه به این عارضه توصیه می شود که از مصرف فلوروکینولون ها در کودکان کمتر از ۱۲ سال خودداری شود. با این حال مصرف این

داروها در این گروه سنی در صورتی که درمان دیگری وجود نداشته باشد به شرط آنکه والدین کودک آموزش لازم را دریافت کرده باشند (قطع سریع دارو در صورت درد، ورم و التهاب هر مفصل و مراجعه سریع به پزشک) مجاز است. عارضه بسیار نادر دیگر که با فلوروکینولون ها (و نه نالیدیکسیک اسید) گزارش شده تاندونیت (tendonitis) است. بیشترین گزارشات مربوط به درگیری تاندون آشیل است.^۱ عارضه با نازکی و یا پارگی تاندون به وجود می آید و ورم، درد، کاهش یا عدم توانایی حرکت عضو از علائم آن هستند. سن بالا و مصرف همزمان گلوکوکورتیکوئیدها از عوامل خطر آن هستند. در صورتی که تشخیص کلینیکی و پاراکلینیکی شک به نقش دارو در به وجود آوردن عارضه را مطرح کنند، باید به مصرف فلوروکینولون خاتمه داد و بیمار را پایش کرد. اقدامات معمول حمایتی (بی حرکت نگاهداشتن عضو، داروهای ضد درد و ...) عارضه را بهبود می دهد.

با توجه به مصرف زیاد فلوروکینولون ها اخیراً عوارض نادر دیگری چون آریتمی^۲ و جداسدگی شبکیه^۳ در کسانی که در حال مصرف آنها هستند (و نه بیمارانی که در گذشته آنها را مصرف کرده اند) مشاهده شده است. میزان بروز این عوارض در حدی نیست که پزشکان را نگران کند اما لزوم دقت و بررسی ضرورت مصرف این آنتی بیوتیک ها را در بیماران دارای خطر بالای بروز این بیماری ها پیش کشیده است.

از نظر تداخلات دارویی توصیه می شود که کلیه کینولون ها هم زمان با کاتیون های دو و سه ظرفیتی استفاده نشوند و فاصله زمانی مناسب (۱ ساعت قبل و سه ساعت بعد از مصرف کاتیون) رعایت شود.

سیپروفلوکساسین (و نه ۴ فلوروکینولون دیگر) متابولیسم تتوفیلین و کافئین را کاهش می دهد. افزایش غلظت تتوفیلین، عوارض قلبی نظیر تاکی کاردی، فیبریلاسیون دهلیزی و آریتمی های دیگر و در صورت وجود زمینه بیماری کرونر، آنژین قفسه صدی ایجاد می کند. همچنین افزایش غلظت تتوفیلین موجب تحریک عصبی با علائمی نظیر بی خوابی، تحریک پذیری، عصبانیت، لرزش و حتی تشنج می شود.^۴ افزایش غلظت کافئین نیز همین عوارض را اما با شدت کمتر در پی دارد. از این رو در صورتی که بیماری تتوفیلین مصرف می کند، بهتر است به جای سیپروفلوکساسین، برای وی اوفلوکساسین تجویز شود. همچنین به بیماران مصرف کننده سیپروفلوکساسین باید توصیه کرد که از مصرف بیش از حد نوشیدنی های کافئین دار از جمله قهوه خودداری کنند.

نیترو فورانتوئین (Nitrofurantoin)

نیتروفورانئوئین در باکتری های حساس توسط آنزیمی به نام نیترو ردوکتاز احیاء و تبدیل به ملکولی فعال می شود که به DNA باکتری ها حمله می کند و در نهایت باکتری را از بین می برد.

دارو خیلی سریع از طریق کلیه دفع می شود و غلظت های موثر آن بر باکتری ها فقط در ادرار حاصل می شود. به همین دلیل از آن به عنوان یک آنتی سبتیک ادراری یاد می شود.

^۱ <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMicm061227>

^۲ <http://cid.oxfordjournals.org/content/early/2012/09/17/cid.cis664>

^۳ <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1148331>

^۴ <http://fdo.behdasht.gov.ir/index.aspx?siteid=114&pageid=32109&siteid=114>، اطلاعیه شماره ۵۱

E. coli، انتروکوک، استافیلوکوک، کلبسیلا و پروتئوس از جمله باکتری های حساس به آن هستند. اما دارو در عمل فقط وقتی موثر است که این میکروب ها سیستیت ایجاد کرده باشند. نکته مهم اینکه به نظر می آید مقاومت به نیتروفورانئوتین بسیار سخت به وجود می آید و در بین باکتری های حساس به دارو در طی سالیان، مقاومت گسترش زیادی پیدا نکرده است.

از این دارو برای پیشگیری و درمان سیستیت استفاده می شود. دارو در بارداری ایمن است و در درمان باکتری اوری بی علامت (*asymptomatic bacteriuria*) در خانم های باردار به کار می رود.

علی رغم اثر خوب نیتروفورانئوتین در سیستیت، تعدد دفعات مصرف (۴ بار در روز) و عوارض جانبی از مهمترین معایب این دارو به شمار می روند.

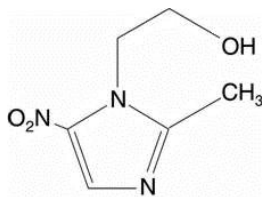
بی اشتها، دل آشوبه، تهوع شدید و استفراغ شایع ترین عوارض این دارو هستند. برای تخفیف این عوارض توصیه می شود دوز های دارو همراه با سه وعده غذایی و در هنگام خواب مصرف شود. با این حال گاهی شدت این عوارض به حدی است که بیمار از مصرف دارو سر باز می زند و ناگزیر باید داروی دیگری تجویز شود. راش های جلدی با مصرف این دارو مشاهده می شود.

نیتروفورانئوتین اکسیدان قوی ای است و در افراد دچار فقر G6PD منع مصرف دارد. با توجه به غلظت بالای دارو در ادرار، ممکن است رنگ ادرار کمی تیره مایل به قهوه ای شود. این عارضه، یک پدیده معمولی است و باید نسبت به بی خطر بودن آن به بیمار اطمینان داد.

از عوارض نادر ولی جدی نیتروفورانئوتین باید به هیپاتوتوکسیسیتی، نوروکسیسیتی و سمیت تنفسی اشاره کرد. این عوارض معمولاً با قطع دارو بهبود می یابند اما مواردی از آسیب برگشت ناپذیر و حتی مرگ را نیز در پی داشته اند.

مترونیدازول (Metronidazole)

مترونیدازول از خانواده نیتروایمیدازول ها است (شکل ۴).



شکل ۴- ساختار شیمیایی مترونیدازول (یک نیتروایمیدازول)

دارو توسط آنزیمی که در تعدادی از پروتوزواها و باکتری های بی هوازی اجباری و میکروآئروفیلیک وجود دارد احیاء و فعال می شود و با حمله به DNA، میکرو ارگانسیم را می کشد.

مترونیدازول به صورت قرص خوراکی، شیاف و قرص واژینال و ویال تزریقی در دسترس است. فراهمی زیستی مترونیدازول ۱۰۰٪ است. دارو پخش گسترده ای در بدن از جمله به CNS دارد.

طیف ضد میکروبی مترونیدازول

در بین پروتوزوآها، تریکوموناس واژینالیس، ژیا ردیا لامبلیا و آنتاموبا هیستولیتیکا به مترونیدازول حساسند. در بین باکتری ها، تقریباً تمام بی هوازی ها به غیر از باسیل های گرم مثبت غیر اسپور گذار (پاتوژن هایی مانند آکتینومیسس و پروپیونوباکتریوم و باکتری های مفیدی مانند لاکتوباسیلوس) به مترونیدازول حساسند. از مهمترین باکتری های حساس به مترونیدازول می توان به بی هوازی های موجود در دهان، کلستریدیوم دیفیسیل، هلیکوباکتر پیلوری و باکترویدس فراژیلیس اشاره کرد.

مترونیدازول بر میکروارگانیسم های هوازی اثری ندارد.

مقاومت به مترونیدازول در نزد تریکوموناس، باکترویدس فراژیلیس و هلیکوباکتر پیلوری رو به گسترش است. با این حال به نظر می رسد میزان مقاومت باکتری های بی هوازی به مترونیدازول کمتر از کلیندامایسین (دیگر داروی مهم ضد بی هوازی ها) باشد.

موارد مصرف مترونیدازول

واژینیت تریکومونیایی: مترونیدازول به میزان ۵۰۰ میلی گرم، دو بار در روز برای ۷ روز، داروی انتخابی و تنها داروی موجود برای درمان این بیماری عفونی بسیار شایع است.

برای درمان این بیماری باید حتماً دارو به صورت خوراکی مصرف شود (مصرف واژینال عفونت را درمان نمی کند) و همسر فرد نیز حتی اگر بدون علامت است دوره درمان را کامل کند تا عاملی برای ظهور مجدد عفونت نباشد. در صورت عدم درمان و یا عود عفونت، در صورت اطمینان از مصرف دارو توسط همسر باید نسبت به مقاوم بودن تریکوموناس شک کرد. استفاده از دوزهای بالاتر و به مدت طولانی تر و استفاده همزمان از فراورده واژینال از جمله راه های پیشنهاد شده برای درمان اینگونه موارد است.

ژیاردیازیس و دیسانتری آمیبی: مترونیدازول داروی انتخابی برای درمان این بیماری ها است. دوز دارو و مدت درمان در دیسانتری آمیبی بیشتر است ضمن اینکه در این مورد همراه با مترونیدازول باید از یک آمیبیسید لومینال نظیر یدوکیلنول و یا پارومومایسین نیز استفاده کرد تا سیستم های داخل روده نیز از بین بروند (مترونیدازول بیشتر یک آمیبیسید نسجی است و ممکن است به دلیل جذب خوب، غلظت درمانی در لومن ایجاد نکند).

واژینوز باکتریایی: باکتری های بی هوازی عامل این بیماری هستند. برای درمان آن می توان از هر یک از دو شکل خوراکی و واژینال مترونیدازول استفاده کرد. طبیعتاً به دلیل عوارض جانبی کمتر در اغلب موارد مصرف قرص واژینال بر قرص خوراکی ارجح است. در این بیماری نیازی به درمان همسر فرد وجود ندارد (مگر در موارد عود مکرر).

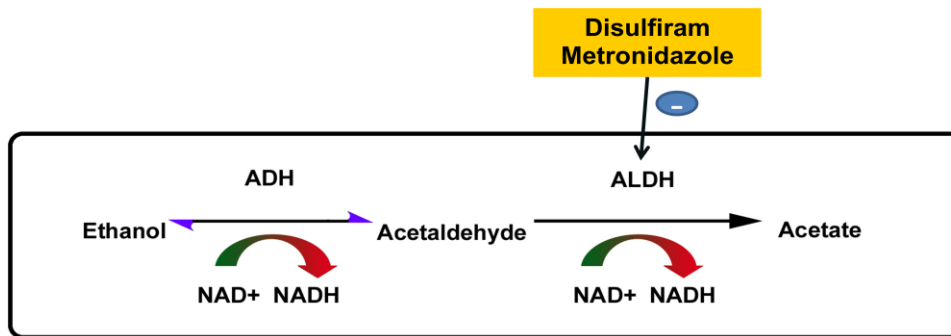
دیگر عفونت های میکروبی: مترونیدازول در درمان آبسه های لگنی، شکمی، ریوی و مغزی، بیماری التهابی لگن، پای دیابتی، بعضی از عفونت های دهانی-دندانی، ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری و کولیت با غشاء کاذب به کار می رود. مصرف دارو بسته به نوع و شدت بیماری ممکن است خوراکی یا تزریقی باشد. در مواردی که عفونت، مختلط است (هوازی-بی هوازی) باید در کنار مترونیدازول از یک داروی موثر بر ضد عوامل هوازی نیز استفاده کرد.

عوارض جانبی مترونیدازول

دل آشوبه و تهوع، سردرد، خشکی دهان و احساس مزه ی فلزی شایع ترین عوارض جانبی مترونیدازول هستند. مصرف دارو با غذا، تحریک معده و دل آشوبه را کاهش می دهد. مزه ی فلزی ناشی از دارو که بسیاری از بیماران از آن شکایت دارند به دلیل حضور دارو در خون و تحریک گیرنده های چشایی توسط آن روی می دهد. برای کاهش خشکی دهان و بهبود مزه ی فلزی می توان از آدامس و یا آب نبات استفاده کرد.

استفراغ، اسهال، کاندیدیاز دهان و گاهی اوقات عوارض عصبی نظیر بی خوابی، ضعف و پارستزی از عوارضی هستند که شیوع کمتری دارند.

مصرف الکل در طی دوره درمان با مترونیدازول می تواند منجر به سندرم شبه دی سولفیرام (disulfiram-like syndrome) شود. دی سولفیرام دارویی است که برای ترک اعتیاد به الکل به کار می رود. در بدن اتانول به استالدهید و سپس توسط آلدئید دِهیدروژناز به استات تبدیل می شود. دی سولفیرام این آنزیم را مهار می کند و باعث تجمع استالدهید در بدن می شود (شکل ۵).



شکل ۵- اثر دی سولفیرام و مترونیدازول بر متابولیسم الکل.

ADH= alcohol dehydrogenase
ALDH= aldehyde dehydrogenase

تجمع استالدهید منجر به تهوع، استفراغ، دل پیچه، دل درد، اسهال، افت فشار خون و برافروختگی می شود. این عوارض منجر به تنفر از الکل و کاهش وابستگی روحی فرد به آن می شود. مترونیدازول اثری مشابه با دی سولفیرام البته با شدت کمتر به جا می گذارد. به بیماران مصرف کننده الکل باید توصیه کرد که حداقل در طی دوره درمان با مترونیدازول مصرف الکل را کنار بگذارند.

ایمنی مصرف مترونیدازول در دوران بارداری همچنان مورد مناقشه است. با آن که تعدادی از منابع علمی جدید بر بی خطری آن در دوران بارداری تاکید دارند اما به نظر می رسد معقول تر است که حتی المقدور از مصرف اشکال سیستمیک آن در ۳ ماه اول بارداری خودداری شود.

داروهای موثر بر عملکرد ژن 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.

سولفونامیدها: علت نامگذاری

داروهای موجود در ترکیب کوتریموکسازول و علت تولید دارو به این شکل

مکانیسم عمل کوتریموکسازول

علت سمیت انتخابی سولفونامیدها و تری متوپریم

مکانیسم مقاومت به کوتریموکسازول

ویژگی های مهم فارماکوکینتیکی کوتریموکسازول (میزان جذب گوارشی و پخش، نقش متابولیسم کبدی در حلالیت و اهمیت بالینی آن، اتصال پروتئینی و اهمیت بالینی آن)

طیف ضد میکروبی کوتریموکسازول

موارد مصرف مهم کوتریموکسازول

هم خانواده های سولفامتوکسازول و موارد مصرف آنها (سولفادیازین، سیلور سولفادیازین، سولفادوکسین، سولفاستامید، سولفاسالازین)

هم خانواده های تری متوپریم و موارد مصرف آنها (پیریمتامین، متوترکسیت)

عوارض جانبی مهم و تداخلات دارویی کوتریموکسازول و روش پیشگیری و مقابله با آنها

کینولونها: علت نامگذاری

طبقه بندی کینولونها

تفاوت کینولون با فلوروکینولون

مکانیسم عمل کینولونها

مکانیسم مقاومت به کینولونها

فارماکوکینتیک کینولونها (جذب، پخش، دفع) و مقایسه فلوروکینولونها با نالیدیکسیک اسید

طیف ضد میکروبی نالیدیکسیک اسید

طیف ضد میکروبی فلوروکینولونها

- مقایسه طیف ضد میکروبی کینولون های نسل ۲، نسل ۳ و نسل ۴
- موارد مصرف نالیدیکسیک اسید
- موارد مصرف فلوروکینولون ها، مقایسه موارد مصرف کینولون های نسل ۲، نسل ۳ و نسل ۴
- عوارض جانبی نالیدیکسیک اسید
- عوارض جانبی و تداخلات دارویی فلوروکینولون ها و روش پیشگیری و مقابله با آنها
- مکانیسم عمل نیتروفورانئوئین
- طیف ضد باکتری و موارد مصرف نیتروفورانئوئین
- عوارض جانبی نیتروفورانئوئین
- مکانیسم عمل مترونیدازول
- طیف ضد میکروبی مترونیدازول
- موارد مصرف مترونیدازول و شکل دارویی مناسب برای آن
- عوارض جانبی مترونیدازول و روش پیشگیری و مقابله با آنها

داروهای موثر بر عملکرد ژن در باکتری ها

خودآزمایی

- ۱- چرا مصرف همزمان سولفامتوکسازول با تری متوپریم، سینترژیسم را در پی دارد؟
- ۲- چرا برای درمان انسفالیت توکسوپلاسمایی از سولفادیازین استفاده می شود؟
- ۳- چرا در مصرف کوتریموکسازول، بایستی آشامیدن آب را افزایش داد؟
- ۴- مصرف کوتریموکسازول در هفته های آخر بارداری و در نوزادان تا یک ماه پس از تولد ممنوع است. چرا؟
- ۵- نالیدیکسیک اسید که از نسل اول کینولون ها است چه تفاوت هایی با نسل دوم و سوم کینولون ها (فلوروکینولون ها) دارد؟
- ۶- چرا مصرف فلوروکینولونها در سنین زیر ۱۲ سال توصیه نمی شود؟
- ۷- خانم ۸۱ ساله ای که برای درمان برونشیت حاد لووفلوکساسین را مصرف کرده است، از یک هفته پیش به طور ناگهانی دچار درد شدید در ناحیه پاشنه پا شده است. آیا این مسئله ممکن است ارتباطی با مصرف دارو داشته باشد؟
- ۸- با کینولون های نسل ۲ چه عفونت هایی را می توانید درمان کنید؟ با کینولون های نسل ۳ چه عفونتهای دیگری قابل درمان هستند؟ با کینولون های نسل ۴ چه عفونتهای دیگری قابل درمان هستند؟
- ۹- خانمی با شکایت از تکرر ادرار، اضطراب و دیزوری به شما مراجعه کرده است. وی از درد مبهم پهلو شکایت دارد و در معاینه متوجه می شوید که تب دارد. بررسی آزمایشگاهی نشان از وجود *E. coli* دارد. باکتری به نیتروفورانئوئین، نالیدیکسیک اسید، سفیکسیم و سیپروفلوکساسین حساس است. برای انتخاب بهترین دارو چه معیار هایی را در نظر می گیرید؟
- ۱۰- مترونیدازول و کلیندامایسین اثر خوبی بر ضد بی هوازی ها دارند. با این حال از نظر طیف اثر و موارد مصرف تفاوت هایی با یکدیگر دارند. این تفاوت ها را بیان کنید.
- ۱۱- در قسمت عوارض جانبی کینولون ها به عوارض جانبی مهم ولی نادری چون آریمی های قلبی و جداسدگی شبکیه که اخیراً کشف شده، اشاره شده است. به نظر شما پژوهشگران چگونه به ارتباط این عوارض با مصرف کینولون ها پی برده اند؟