



دانشگاه علوم پزشکی شیراز
دانشکده پزشکی - بخش فارماکولوژی

داروهای ضد میکروبی ۱

- مقدمه

- مهارکننده های ساخت دیواره سلولی 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، تخیلی ز پیش
متصل کردان به دریا های خویش

متن پیش رو ابتداء به 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، لیلا عزیزی، نیلوفر نازی، شمر توانا، گلناز نازی، مسما عتیق
و آقای: ایمان احراری

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

حسین میرخانی

مهر ۱۳۸۹

فهرست

۵	مقدمه و اهداف کلی
۷	کلیات
۷	تعریف آنتی بیوتیک
۷	مقاومت میکروارگانیسم ها به آنتی بیوتیک ها
۹	واژه های مهم
۹	طیف اثر
۹	باکتریسید و باکتریواستاتیک
۹	MBC و MIC
۱۰	عملکرد وابسته به زمان و عملکرد وابسته به غلظت
۱۰	اثر پس آنتی بیوتیکی
۱۱	طبقه بندی آنتی بیوتیک ها
۱۱	مهار گره های ساخت دیواره سلولی
۱۲	بتا لاکتام ها
۱۲	مکانیسم عمل بتا لاکتام ها
۱۴	مقاومت به بتالاکتام ها
۱۵	پنی سیلین ها
۱۵	مکانیسم عمل پنی سیلین ها
۱۵	فارماکوکینتیک پنی سیلین ها
۱۶	پنی سیلین G و پنی سیلین V
۱۶	طیف ضد میکروبی پنی سیلین G و V
۱۷	شکل های دارویی موجود از پنی سیلین G و V
۱۹	موارد مصرف پنی سیلین G و پنی سیلین V
۲۰	کلوکساسیلین ، نف سیلین
۲۰	موارد مصرف کلوکساسیلین و نف سیلین
۲۱	آمینو پنی سیلین ها: آموکسی سیلین، آمپی سیلین
۲۱	فارماکوکینتیک آموکسی سیلین و آمپی سیلین
۲۲	موارد مصرف آموکسی سیلین و آمپی سیلین
۲۲	کو-آموکسی کلاو
۲۳	اورئیدو پنی سیلین ها: پیراسیلین
۲۴	عوارض جانبی پنی سیلین ها

۲۴.....	عوارض حساسیتی
۲۶.....	عوارض غیر حساسیتی
۲۸.....	سفالوسپورین ها
۲۸.....	طبقه بندی سفالوسپورین ها
۲۹.....	نسل ۱
۳۰.....	موارد مصرف نسل ۱
۳۰.....	نسل ۲
۳۰.....	موارد مصرف سفوروکسیم
۳۰.....	نسل ۳
۳۱.....	موارد مصرف سفالوسپورین های نسل ۳
۳۲.....	نسل ۴
۳۳.....	نسل ۵
۳۳.....	عوارض جانبی سفالوسپورین ها
۳۴.....	کرباپنم ها
۳۵.....	گلیکوپپتیدها
۳۵.....	مکانیسم عمل ونکومايسين
۳۷.....	فارماکوکینتیک ونکومايسين
۳۷.....	طیف ضد میکروبی ونکومايسين
۳۷.....	موارد مصرف ونکومايسين
۳۸.....	عوارض جانبی ونکومايسين
۳۹.....	بررسی میزان یادگیری
۴۲.....	خودآزمایی

مقدمه - مهارکننده های ساخت دیواره سلولی باکتری ها

مقدمه و اهداف کلی

به کلیه ترکیباتی که منشاء طبیعی دارند و می توانند حیات سلولی را تحت تاثیر قرار دهند، آنتی بیوتیک گفته می شود.

کشف آنتی بیوتیک ها، از مهمترین پیشرفت های علم در کاهش عوارض و مرگ و میر ناشی از بیماری ها در انسان به شمار می رود. با این حال مصرف گسترده و بعضاً غیر منطقی آنتی بیوتیک ها موجب گسترش مقاومت های میکروبی شده است و کارایی آنتی بیوتیک ها را مورد تهدید قرار داده است. نگرانی از این امر آنچنان است که سازمان بهداشت جهانی، سال ۲۰۱۱ را، سال مبارزه جهانی با مقاومت های میکروبی نام گذاشت. مبارزه با مقاومت های میکروبی ابعاد گوناگونی دارد اما بدون شک یکی از رئوس مهم آن ارتقاء سطح دانش پزشکان در تشخیص بیماری های عفونی و استفاده صحیح از آنتی بیوتیک ها برای درمان آنها است.

آنتی بیوتیک ها به طور کلی بر روی ۴ هدف عمده در سلول ها اثر می کنند:

۱- دیواره سلولی ۲- غشاء سلولی ۳- پروتئین سازی ۴- همانند سازی DNA و نسخه برداری از آن

بتا لاکتام ها (پنی سیلین ها، سفالوسپورین ها، کرباپنم ها) و گلیکوپپتید ها (ونکومایسین) آنتی بیوتیک هایی هستند که ساخت دیواره سلولی باکتری را مهار می کنند. این داروها باکتریوسید هستند و کاربرد وسیع و مهمی در درمان عفونت ها دارند با این حال ظهور مقاومت های میکروبی با مکانیزم های گوناگون و در بین باکتری های متعدد اثر بخشی آنها را در درمان بعضی از عفونت ها منتفی کرده و در درمان بعضی از عفونت ها مورد تهدید قرار داده است. در این فصل در ابتدا با مفاهیم کلی در مورد آنتی بیوتیک ها آشنا خواهید شد. سپس مکانیزم عمل مهارگرهای ساخت دیواره سلولی، طیف ضد باکتری، وجوه مهم فارماکوکینتیک، موارد مصرف و عوارض جانبی مهم آنها مورد بحث قرار خواهد گرفت.

پس از مطالعه این فصل دانشجو باید بتواند :

- لغات آنتی بیوتیک و آنتی میکروبیال را تعریف کند.
- مکانیسم های کلی اثر ضد میکروبی داروهای موجود را توضیح دهد.
- اهمیت مقاومت میکروبی و مکانیسم های ایجاد مقاومت را شرح دهد.
- واژه های: طیف اثر، باکتریوسید و باکتریواستاتیک، MIC و MBC، عملکرد وابسته به زمان و عملکرد وابسته به غلظت و اثر پس آنتی بیوتیکی را شرح دهد.

- علل نامگذاری خانواده بتالاکتام ها به این نام را بیان کند.
- طبقه بندی بتالاکتام ها را بیان کند.
- مکانیسم اثر ضد باکتری بتالاکتام ها را توضیح دهد.
- مکانیسم های مقاومت باکتریها به بتالاکتام ها را شرح دهد.
- طبقه بندی پنی سیلین ها را بیان کند و داروهای موجود در هر طبقه را نام ببرد.
- طیف اثر پنی سیلین های موجود ، ویژگی های فارماکوکینتیکی که دارای اهمیت بالینی هستند و موارد مصرف مهم و برجسته آنها را توضیح دهد.
- عوارض جانبی حساسیتی و غیر حساسیتی پنی سیلین ها را توضیح دهد.
- طبقه بندی سفالوسپورین ها را بیان کند و برای هر طبقه داروهای مهم را نام ببرد.
- طیف اثر، نکات فارماکوکینتیکی مهم و کاربرد بالینی سفالوسپورین ها را توضیح دهد.
- عوارض جانبی مهم سفالوسپورین ها را شرح دهد.
- طیف اثر، کاربرد بالینی و عوارض جانبی مهم کربا پنم ها را به اختصار شرح دهد.
- مکانیسم اثر و طیف اثر ونکومايسين را شرح دهد.
- مکانیسم مقاومت به ونکومايسين و اهمیت بالینی آن را توضیح دهد.
- کاربرد بالینی و عوارض جانبی مهم وانکومايسين را شرح دهد.

کلیات

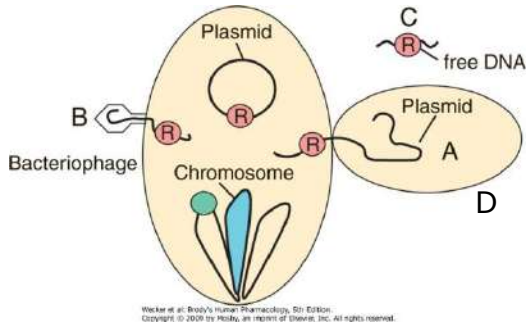
تعریف آنتی بیوتیک

به کلیه ترکیباتی که منشاء طبیعی دارند و می توانند حیات سلولی را تحت تاثیر قرار دهند، آنتی بیوتیک گفته می شود. امروزه ترکیباتی در دسترس است که یا نیمه صنعتی و یا کاملاً صنعتی هستند. اگر چه بعضی از مراجع به همین دلیل سعی می کنند از واژه هایی نظیر ضد میکروبی، ضد قارچ، ضد ویروس و ... استفاده کنند اما به کار بردن عنوان آنتی بیوتیک حتی برای ترکیبات تمام صنعتی نیز امری پذیرفته است. بایستی توجه داشت که گر چه لغت آنتی بیوتیک به طور معمول به ترکیبات موثر بر ضد میکروارگانیسم ها اطلاق می شود اما ترکیبات ضد سلول های یوکاریوتیک، چنانچه منشاء طبیعی داشته باشند نیز آنتی بیوتیک محسوب می شوند. از این رو مشاهده عنوان آنتی بیوتیک برای بعضی از داروهای ضد سرطان نباید عجیب باشد.

مقاومت میکروارگانیسم ها به آنتی بیوتیک ها

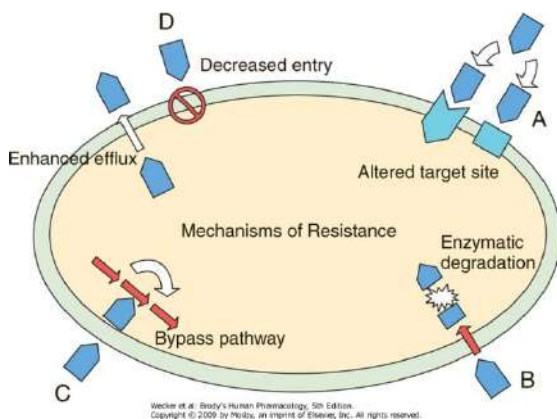
مانند تمام دسته جات دارویی، آنتی بیوتیک ها نیز باید به شیوه ی منطقی مورد استفاده قرار گیرند زیرا مانند همه داروهای دیگر، آنتی بیوتیک ها نیز می توانند عوارض جانبی خفیف تا - بر خلاف باور بسیاری از پزشکان - خطرناک و حتی کشنده را موجب شوند. در متون پیش رو سعی شده است عوارض جانبی که به طور معمول در درس نامه های فارماکولوژی مطرح شده اند آورده شود اما با مراجعه به موتور های جستجوی مقالات علمی می توان مقالات متعدد در مورد ارتباط عوارض نادر ولی خطرناک با مصرف آنتی بیوتیک های معمول و بسیار پر مصرف (نظیر آزیترومایسین، سیپروفلوکساسین، لووفلوکساسین و ...) را مشاهده کرد. اگر چه این عوارض نباید سدی در راه مصرف آنتی بیوتیک ها تلقی شود اما اطمینان پزشک در لزوم مصرف آنتی بیوتیک توسط یک بیمار را مورد تاکید قرار می دهد. امکان ظهور مقاومت های میکروبی دلیل دیگری است که موجب شده مصرف منطقی آنتی بیوتیک ها در مقایسه با بقیه داروها مورد تاکید بیشتری باشد. در مورد سایر داروها، در استفاده نابجا تنها بیمار متضرر می شود؛ اما در مصرف نابجای آنتی بیوتیک ها، علاوه بر تحمیل ضررهای جسمی و اقتصادی به بیمار (آنتی بیوتیک ها داروهای گرانی هستند)، کل اجتماع نیز تاثیر می پذیرد و به مرور زمان میکروارگانیسمی که به یک آنتی بیوتیک ساده تر، ارزان تر و کم ضررتر حساس بوده دیگر به داروهای قدیمی جواب نمی دهد. به این ترتیب پزشک ناگزیر از تجویز داروهای جدیدتر و گران تر خواهد بود که آنها نیز با شیوع مصرف سرنوشتی مانند داروی قدیمی تر پیدا خواهند کرد. در مورد بعضی از میکروارگانیسم های مقاوم هم درمان قاطعی در دست نیست.

عمل انتقال مقاومت از طریق رمزهای موجود بر روی پلاسمید و یا کروموزوم باکتری صورت می گیرد. مقاومت های پلاسمیدی از طریق تشکیل پل های جنسی (کانژوگاسیون)، انتقال ژن از طریق فاژها (ترانسدوکسیون) و آزاد شدن کپی ژن در محیط و کسب آن توسط باکتری دیگر (ترانسفورماسیون) انجام می گیرد (شکل ۱). کانژوگاسیون شایعترین راه انتقال مقاومت است. مقاومت های پلاسمیدی علاوه بر انتقال مقاومت از یک نسل به نسل دیگر (مقاومت طولی) انتقال مقاومت بین باکتری های هم نسل (مقاومت عرضی) را نیز باعث می شود. جهش (موتاسیون) موجب مقاومت های کروموزومی می شود که مقاومت طولی باکتری ها را در پی دارد.



شکل ۱- کانزوگاسیون: انتقال ژن مقاومت از طریق پل های جنسی (A)، ترانسدوکسیون: انتقال ژن مقاومت از طریق اتصال ویروس (فاژ) به باکتری (B)، ترانسفورماسیون: آزاد سازی ژن در محیط و برداشت آن توسط باکتری دیگر (C) و موتاسیون (D)

پروتئین های حاصل از ژن مقاومت در نهایت به روش هایی که در شکل ۲ نشان داده شده، باکتری را در مقابل دارو مقاوم می کنند. توانایی مقاومت در نزد باکتری های مختلف و در برابر داروهای مختلف یکسان نیست.



شکل ۲- باکتری ها از طریق تغییر در گیرنده آنتی بیوتیک (A)، تخریب دارو توسط آنزیم (B)، استفاده از راه های متابولیک جایگزین (C) و کاهش نفوذ پذیری دیواره سلولی و یا پمپ کردن آنتی بیوتیک به خارج از سلول (D) می توانند به یک آنتی بیوتیک مقاوم شوند.

مقاومت های میکروبی ممکن است ساختاری (constitutive) و یا القا پذیر (inducible) باشند. در حالت اول ژن موجود در باکتری به طور مداوم مکانیسم دخیل در مقاومت را پایدار نگاه می دارد. در حالت دوم، ژن و به تبع آن دستگاه پروتئین سازی در عدم حضور آنتی بیوتیک خاموشند اما به محض حضور آنتی بیوتیک در مجاورت باکتری، این وضعیت توسط باکتری حس شده و باکتری، ساز و کار ایجاد مقاومت را فعال می کند. مقاومت های القایی در پاره ای از موارد موجب می شوند که آزمایشگاه، باکتری را به یک آنتی بیوتیک حساس گزارش کند اما در عمل بعد از چند وعده مصرف آنتی بیوتیک توسط بیمار، باکتری های موجود در بدن مقاوم شوند و درمان با شکست مواجه شود.

مقاوم شدن میکرو ارگانیسم ها به آنتی بیوتیک ها در پاره ای از موارد همزمان منجر به کم شدن مقاومت آنها در برابر شرایط نامساعد محیطی و یا بیماری زایی آنها می شود اما در مورد بسیاری از میکرو ارگانیسم ها متاسفانه چنین روندی مشاهده نمی شود. مکانیسم مقاومت هر چه که باشد در نهایت در حضور آنتی بیوتیک منجر به انتخاب طبیعی باکتری های مقاوم و تکثیر و گسترش آنها در بدن انسان و محیط می شود. استفاده به جا و منطقی از آنتی بیوتیک ها این روند را قطع و یا حداقل آهسته می کند.

استعداد میکروارگانیسم ها برای مقاوم شدن به آنتی بیوتیک ها یکسان نیست. بعضی به سختی و در مقابل تعداد محدودی از آنتی بیوتیک ها مقاوم می شوند و بعضی به راحتی و در طی زمانی کوتاه، خصیصه مقاومت به چند آنتی بیوتیک از خانواده های مختلف و با مکانیسم های عمل گوناگون را کسب می کنند.

بهترین راه مقابله با مقاومت میکروبی رعایت بهداشت و انجام مراقبت های لازم به منظور کاهش انتقال و شیوع بیماری های عفونی است. شستشوی دست ها، پوشش مناسب، تمیز کردن سطوح و وسایل و یا بسته به مورد استریل کردن آنها و در موارد خاص، ایزوله کردن بیمار از جمله این مراقبت ها هستند.

واژه های مهم

طیف اثر

به گستره اثر آنتی بیوتیک ها بر روی میکرو ارگانیسم های مختلف طیف اثر آن آنتی بیوتیک گفته می شود. دارویی با طیف اثر باریک، گستره محدودی از میکرو ارگانیسم ها را تحت تاثیر قرار میدهد اما دارویی با طیف اثر وسیع میکروارگانیسمهای متعددی را می تواند مهار کند. در مواقعی که عامل یک عفونت مشخص است داروی با طیف اثر باریک بهتر است زیرا فلور نرمال بدن را کمتر تحت تاثیر قرار می دهد. زمانی که عفونت، حاصل چند نوع میکروارگانیسم متعدد است (عفونت مختلط) و یا بیمار وضعیت خطیری دارد طوری که باید کلیه میکرو ارگانیسم های احتمالی تا زمان دریافت جواب از آزمایشگاه پوشش داده شوند از داروهای وسیع الطیف استفاده می شود.

باکتریسید و باکتریواستاتیک

باکتریسید ها داروهایی هستند که موجب مرگ باکتری می شوند. باکتریواستاتیک ها رشد و تکثیر سریع باکتری ها را متوقف می کنند و فرصت ریشه کنی آنها توسط سیستم ایمنی را فراهم می کنند. در افراد عادی و برای عفونت های معمول کارایی این دو دسته یکسان است اما در افراد دچار نقص سیستم ایمنی (مانند بیماران نوتروپنیک و مبتلایان به ایدز) و در عفونت هایی که سیستم ایمنی برای حمله به باکتری کارایی ندارد (مانند مننژیت و اندوکاردیت) داروهای باکتریسید بهترند. باید در نظر داشت که یک دارو بر روی یک باکتری ممکن است اثر سیدال و بر روی دیگری اثر مهار دهنده رشد داشته باشد. در طبقه بندی داروها به سیدال و استاتیک، اثر غالب آنها مد نظر قرار می گیرد.

MIC و MBC

حداقل غلظت مهار کننده تکثیر باکتری را MIC (minimal inhibitory concentration) آن دارو در نظر می گیرند. در کلینیک برای اندازه گیری این مقدار، غلظت های کاهنده از دارو را در مقابل باکتری آزمایش می کنند و حداقل غلظت متوقف کننده تکثیر قابل مشاهده باکتری پس از گذشت ۱۸ تا ۲۴ ساعت از انکوباسیون را MIC آن دارو بر علیه باکتری تحت آزمایش در نظر می گیرند. هر قدر MIC کوچکتر باشد، باکتری حساستر است. MIC یک دارو بر علیه باکتری های مختلف، متفاوت است. چنانچه این مقدار آنقدر بالا باشد که فراهم کردن غلظت مناسب از دارو در خون بیمار، عوارض غیر قابل قبول به جا بگذارد، باکتری را نسبت به آن دارو مقاوم در نظر می گیرند. مقدار MIC برای تعیین مرز حساسیت و مقاومت یک باکتری به یک دارو توسط یک کمیته بین المللی تعیین می شود. امروزه برای تعیین سریع تر و راحت تر MIC از روشی به نام E-test استفاده می شود. در این روش نواری که غلظت دارو به تدریج بر روی آن کاهش می یابد را بر روی تشتک حاوی آگار و باکتری قرار می دهند و در ناحیه ای که هاله عدم رشد با نوار تلاقی می کند، غلظت آنتی بیوتیک موجود بر روی نوار را می خوانند و آن را معادل MIC در نظر می گیرند.

حداقل غلظتی که باعث مرگ ۹۹/۹٪ باکتری ها پس از گذشت ۱۸-۲۴ ساعت از انکوباسیون می شود را MBC (minimal bactericidal concentration) می گویند. این معیار به ندرت مورد سنجش قرار می گیرد.

عملکرد وابسته به زمان و عملکرد وابسته به غلظت

با مطالعه بر روی تعدادی از آنتی بیوتیک های رایج مشخص شده که رابطه بین غلظت دارو ها و میزان اثر آنها بر روی باکتری ها یکسان نیست.

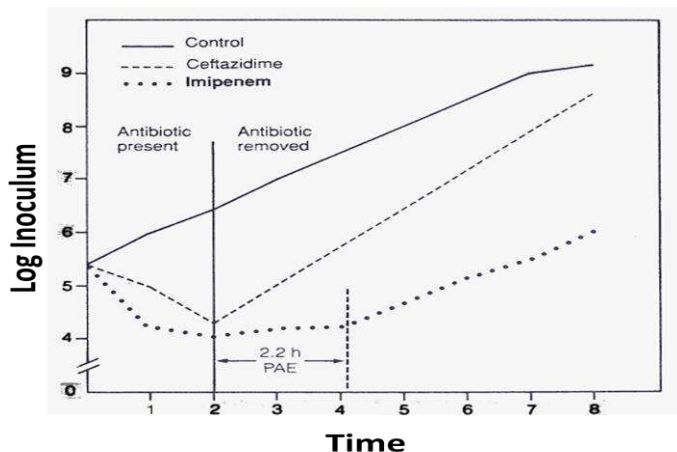
داروهایی وجود دارند که وقتی غلظت آنها به حدود ۳ تا ۴ برابر MIC می رسد حداکثر اثر خود را نشان می دهند و افزایش بیشتر، تاثیری بر کارایی آنها ندارد. این دارو ها را دارای عملکرد وابسته به زمان (time dependent-action) نام نهاده اند. به عبارت دیگر در مورد این داروها مدت مجاورت با باکتری اهمیت دارد اما غلظت آنها وقتی از حدی معین فراتر رود، تاثیری بر کارایی دارو نخواهد داشت. تمام مهار گرهای ساخت دیواره سلولی از جمله پنی سیلین ها در این گروه قرار می گیرند. ارتباط دوز دارو و عملکرد وابسته به زمان، نباید با جنبه های فارماکوکینتیک دارو اشتباه شود. در مورد این داروها مانند هر داروی دیگر هر قدر دوز بیشتر باشد، مدت حضور دارو در خون و فواصل تجویز طولانی تر می شود اما اثر ضد باکتری دارو پس از گذر غلظت دارو از حد معین، افزایش بارزی نخواهد داشت.

در طرف مقابل، در مورد بعضی از آنتی بیوتیک ها (نظیر آمینوگلیکوزیدها و کینولون ها) هر قدر بتوان غلظت را بالاتر برد (تا حدی که موجب عوارض جانبی غیر قابل قبول نشود) سرعت حذف باکتری ها و به تبع آن سرعت بهبودی بیمار افزایش می یابد. به این دسته، داروهای دارای عملکرد وابسته به غلظت (concentration-dependent action) اطلاق می شود.

اثر پس آنتی بیوتیکی

به باقی ماندن تاثیر یک آنتی بیوتیک بر روی یک باکتری بعد از عدم حضور آنتی بیوتیک در محیط، اثر پس آنتی بیوتیکی (post-antibiotic effect) گفته می شود. این اثر را برحسب زمان بیان می کنند. اثر پس آنتی بیوتیکی یک دارو بر علیه باکتری های مختلف ممکن است متفاوت باشد. به طور معمول این اثر بر ضد باکتری های گرم مثبت نسبت به باکتری های گرم منفی طولانی تر است.

در شکل ۳ دو داروی سفنازیدیم و ایمپی پنم مورد مقایسه قرار گرفته اند. مشاهده می شود که باکتری های باقیمانده بلافاصله بعد از برداشت سفنازیدیم از محیط سریعاً تکثیر یافته اند. در حالی که باکتری هایی که با ایمپی پنم مجاور بوده اند تا حدود



شکل ۳- مقایسه اثر پس آنتی بیوتیکی سفنازیدیم و ایمپی پنم

۲/۲ ساعت پس از برداشت دارو از تکثیر عاجز بوده اند.

مکانیسم اثر پس آنتی بیوتیکی کاملاً روشن نیست اما فرضیاتی مانند اتصال قوی دارو به اجزای داخل سلول باکتری و یا آسیب دیدن طولانی روندهای بیولوژیک مهم (پروتئین سازی، همانند سازی DNA) در مواجهه قبلی با آنتی بیوتیک مطرح شده است.

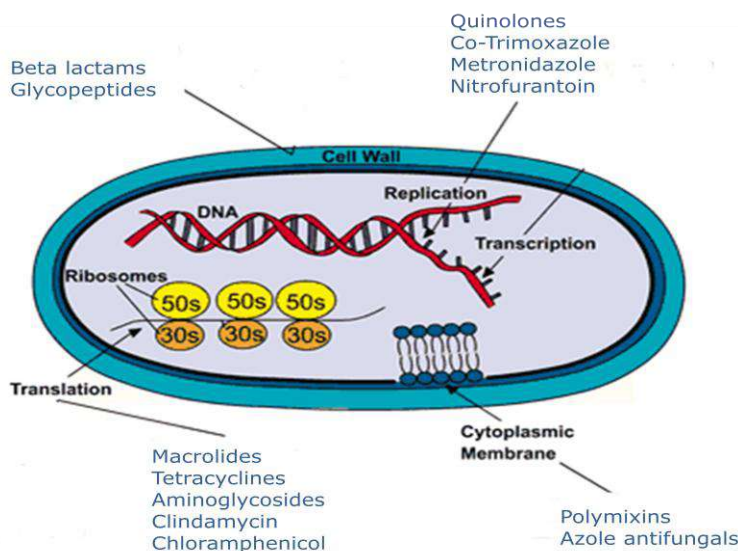
داروهای دارای عملکرد وابسته به غلظت عموماً اثر پس آنتی بیوتیکی قابل توجهی دارند که این زمان با افزایش غلظت دارو افزایش می یابد. اثر پس آنتی بیوتیکی داروهای دارای اثر وابسته به زمان ممکن است کوتاه یا طولانی باشد. بر مصرف منظم و به موقع دارو در مورد آنتی بیوتیک هایی که اثر پس آنتی بیوتیکی کوتاهی دارند باید تاکید کرد چرا که به محض کاهش غلظت آنتی بیوتیک به زیر حداقل غلظت موثره، باکتری هایی که با دوز قبلی از بین نرفته اند می توانند مجدداً رشد را از سر بگیرند. اما در مورد آنتی بیوتیک هایی که اثر پس آنتی بیوتیکی طولانی مدت دارند، می توان دوز بندی را با تساهل بیشتری انجام داد زیرا ممکن است دارو برای چندین ساعت در خون وجود نداشته باشد ولی باکتری هایی که باقی مانده اند نتوانند مجدداً رشد کنند. به این ترتیب با فاصله گذاری بیشتر بین دو دوز، استفاده از آنتی بیوتیک برای بیمار راحت تر خواهد بود.

طبقه بندی آنتی بیوتیک ها

آنتی بیوتیک ها را بر اساس مکان اثر آنها در میکروارگانیسم ها به ۴ گروه تقسیم می کنند (شکل ۴):

۱- مهارگرهای ساخت دیواره سلولی ۲- داروهای تخریب کننده غشا سلولی ۳- مهارگرهای ساخت پروتئین ها ۴-

داروهای موثر بر ساخت DNA و نسخه برداری از آن



شکل ۴- محل اثر آنتی بیوتیک های رایج

مهار گرهای ساخت دیواره سلولی

مهار گرهای ساخت دیواره سلولی شامل دو دسته بتا لاکتام ها و گلیکوپپتید ها می شوند. در خانواده بتالاکتام ها تعداد زیادی از داروها وجود دارند اما در خانواده گلیکوپپتیدها فقط دو دارو به نام های ونکومایسین و تئیکوپلانین وجود دارند.

بتا لاکتام ها (BETA-LACTAMS)

بتالاکتام ها شامل ۴ گروه هستند:

۱- پنی سیلین ها (pencillins)

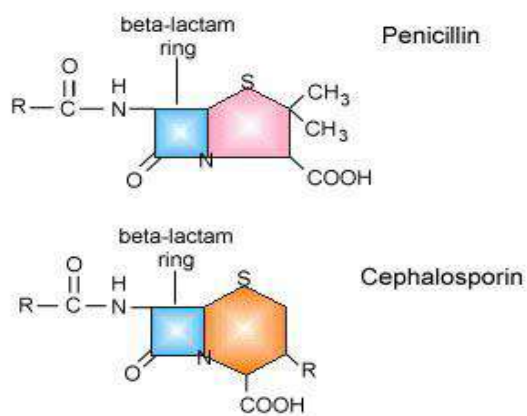
۲- سفالوسپورین ها (cephalosporines)

۳- کرباپنم ها (carbapenems)

۴- مونوباکتام ها (monobactams)

در ایران (و بسیاری از کشورها) از گروه چهارم (مونوباکتام ها) دارویی موجود نیست.

علت نامگذاری این خانواده به بتا لاکتام، وجود حلقه ای به همین نام در ساختار آنهاست (شکل ۵).



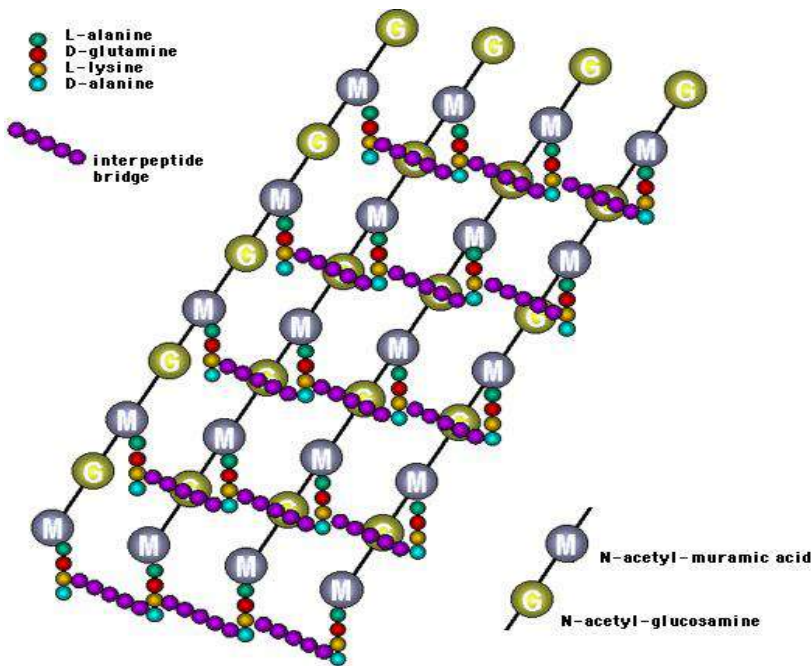
شکل ۵- ساختمان شیمیایی پنی سیلین ها و سفالوسپورین ها و حلقه بتا لاکتام موجود در آنها

اگر حلقه بتالاکتام وجود نداشته باشد و یا شکسته شود دارو فاقد اثر است. با این حال وجود حلقه بتالاکتام به تنهایی برای عملکرد آنتی بیوتیک کفایت نمی کند. به عبارت دیگر وجود حلقه ی بتالاکتام شرط لازم است اما کافی نیست. همانطور که در شکل ۵ مشاهده می شود، آنتی بیوتیک های خانواده ی بتالاکتام علاوه بر حلقه بتالاکتام یک زنجیره جانبی (R) هم دارند. وجود این زنجیره از نظر طیف ضد میکروبی (میزان گذر دارو از سطح خارجی دیواره سلولی، هم آرایی مناسب برای اتصال به گیرنده) اهمیت دارد. این زنجیره همچنین در حساسیت یا مقاومت دارو به آنزیم های مخرب حلقه بتا لاکتام یعنی بتالاکتامازها و نیز در فارماکوکینتیک دارو نقش دارد.

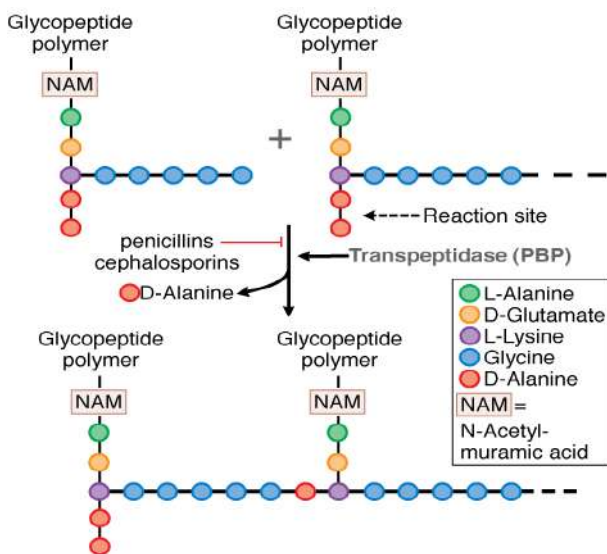
مکانیسم عمل بتا لاکتام ها

پپتیدو گلیکان ماکروملکولی است که در دیواره سلولی باکتری ها وجود دارد. در ساختار پپتید و گلیکان زنجیره های پلی ساکاریدی N- استیل گلوکوزآمین و N- استیل مورامیک اسید وجود دارد. به N- استیل مورامیک اسید یک سری از اسیدهای آمینه اتصال پیدا کرده و به اسیدهای آمینه ی سوم آنها که لیزین می باشد ۵ عدد گلیسین چسبیده است. آخرین مرحله ساخت پپتیدوگلیکان ساخت پل های عرضی است به این ترتیب که گلیسین پنجم به اسید آمینه ی چهارم زنجیره ی کناری که D-آلانین هست حمله می کند و اسید آمینه ی پنجم زنجیره ی جانبی که آن نیز D-آلانین است را خارج می سازد. این واکنش توسط آنزیمی به نام ترانس پپتیداز کاتالیز می شود (شکل های ۶ و ۷). تشکیل پل های عرضی سبب قوام و استحکام پپتیدوگلیکان می شود.

گیرنده های بتالاکتام ها در دیواره سلولی باکتری ها "پروتئین های متصل کننده ی پنی سیلین ها" (penicillin Binding proteins) و یا به اختصار PBP ها نام دارند. PBP ها در ساخت پپتیدوگلیکان نقش محوری دارند. انواع PBP ها در باکتری های مختلف متفاوت اند. در باکتری های مختلف بین ۴ تا ۷ نوع PBP تشخیص داده شده است و بر اساس وزن ملکولی آنها را شماره گذاری می کنند. با این حال باید به یاد داشت که دو PBP با شماره یکسان در دو باکتری مختلف، ساختار الزاماً مشابهی ندارند. بتا لاکتام ها با اتصال به PBP ها از طریق حلقه بتا لاکتام باعث وقفه در کار آن ها می شوند. ترانس پپتیدازها از PBP ها هستند و به نظر می رسد از نظر عملکرد بتا لاکتام ها، مهمترین آنها هستند زیرا مهار آنها باعث تلاشی باکتری می شود در حالی که مهار PBP های دیگر باعث تغییر شکل و یا مهار رشد باکتری می شود بی آنکه مرگ سریع باکتری را در پی داشته باشد.



شکل ۶- ساختمان پپتیدو گلیکان



شکل ۷- تشکیل پل های عرضی پپتیدوگلیکان توسط ترانس پپتیداز

در مورد اینکه چگونه مهار ساخت پل های عرضی پپتیدوگلیکان منجر به مرگ باکتری می شود اتفاق نظر وجود ندارد. یکی از فرضیات، عدم استحکام کافی پپتیدوگلیکان و ترکیدن سلول به دلیل فشار اسمزی زیاد داخل آن است. فرضیه دیگر که مقبولیت بیشتری دارد تولید اتولیزین و تلاشی باکتری به دنبال عدم ساخت صحیح پپتیدوگلیکان را مطرح می کند.

ممکن است این سوال مطرح شود در حالی که مکانیسم عمل همه بتا لاکتام ها یکسان است چگونه است که بتالاکتام های مختلف طیف اثر ضد میکروبی بسیار متفاوتی دارند؟ پاسخ را می توان در بقیه ساختار شیمیایی ملکول جستجو کرد. به علت تفاوت ساختار ممکن است میزان نفوذ دارو به دیواره سلولی و یا هم آرای می مناسب برای اتصال حلقه بتالاکتام به ترانس پپتیداز در بین داروهای مختلف بر روی باکتری های مختلف کاملاً متفاوت باشد.

بتا لاکتام ها باکتریسید هستند. اثر آنها وابسته به زمان است و اثر پس آنتی بیوتیکی کوتاه مدت دارند.

مقاومت به بتالاکتام ها

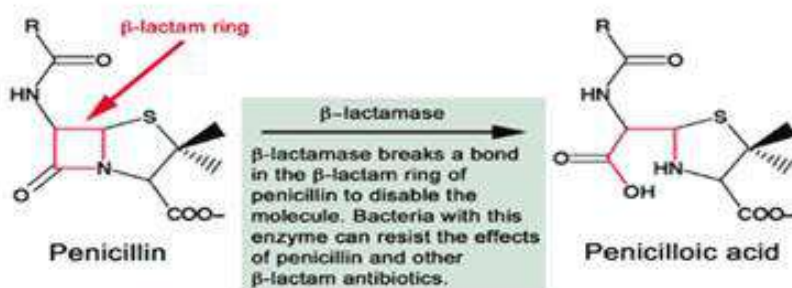
برای مقاوم شدن باکتری به بتالاکتام ها سه راه عمده وجود دارد:

۱- ترشح بتالاکتاماز

۲- تغییر PBP

۳- کاهش نفوذپذیری باکتری نسبت به دارو و یا خارج کردن دارو از باکتری توسط پمپ ها

ترشح بتالاکتاماز شایع ترین راه مقاومت باکتری ها به بتالاکتام هاست. همچنان که در شکل ۸ مشاهده می شود این آنزیم موجب شکستن حلقه بتا لاکتام و بی اثری دارو می شود.



شکل ۸- شکستن حلقه بتا لاکتام توسط بتالاکتاماز

نکته بسیار مهم این که تا پایان سال ۲۰۰۹ بیش از ۸۹۰ نوع بتالاکتاماز شناسایی شده که مکانیسم عمل همه آنها یکسان است اما ساختار آنزیم و طبیعتاً سوبسترای آن که می تواند بتالاکتام های مختلف باشد، متفاوت است. یک باکتری ممکن است بتالاکتامازی را ترشح کند که فقط بتواند معدودی از بتالاکتام ها را از بین ببرد و یا آنزیمی را ترشح کند که بسیار وسیع الطیف باشد (Extended-Spectrum Beta-Lactamase؛ ESBL) و انعطاف لازم برای اتصال به سوبستراهای مختلف و از بین بردن بسیاری از بتالاکتام ها را داشته باشد. ESBL ها تقریباً تمام پنی سیلین ها و سفالوسپورین ها را تخریب می کنند و فقط کرباپنم ها در برابر آنها تاب می آورند. در طرف مقابل امروزه داروهایی را داریم که مهارگر بتالاکتاماز هستند. به این معنی که می توانند به این آنزیم متصل شوند و آنتی بیوتیک را از گزند آنزیم مخرب محافظت کنند. اما این داروها قابلیت اتصال به تمام بتالاکتامازها را ندارند. ترشح بتالاکتاماز مهمترین حربه باکتری های گرم منفی در مقابله با بتا لاکتام ها است هرچند که بعضی از باکتری های گرم مثبت نیز (نظیر استافیلوکوک ها) از این طریق به بعضی از بتالاکتام ها مقاوم شده اند.

مقاومت باکتری ها از طریق تغییر PBP شیوعی کمتر از راه اول (ترشح بتالاکتاماز) دارد، اما اهمیتش به هیچ وجه کمتر نیست. تعدادی از باکتری هایی که به طور شایع باعث بیماری های عفونی می شوند، از جمله نوموکک ها و استافیلوکوک ها از

همین طریق مقاوم شده اند. در این باکتری ها تمایل اتصال دارو به PBP یا کم می شود و یا کاملاً از بین می رود. در صورتی که میل اتصال بتالاکتام ها کم شود ناگزیر باید دوز دارو افزایش یابد. اگر میزان تمایل بسیار کم شود، دوزی ایمن از دارو برای مصرف در بیمار وجود ندارد و باید از مصرف آن چشم پوشی کرد. تغییر در PBP عموماً در نزد باکتری های گرم مثبت دیده می شود.

بتا لاکتام ها قابلیت گذر از غشا خارجی باکتری های گرم منفی را ندارند اما بعضی از آنها با توجه به اندازه ملکول و ساختار شیمیایی می توانند از طریق کانال های پورین به درون باکتری نفوذ کنند. بعضی از باکتری ها با تغییر ساختار پروتئینی کانال، نفوذ دارو از این مسیر را کاهش می دهند. پمپ کردن بتا لاکتام به خارج سلول در بعضی از باکتری ها مشاهده شده است. در مورد بتا لاکتام ها مقاومت هایی که با این مکانیسم رخ می دهند چندان شایع نیستند و در صورت وقوع نیز مقاومت بالایی را ایجاد نمی کنند مگر اینکه باکتری همراه با این مکانیسم، راه های دیگر مقاومت را نیز اعمال کند. تنها استثناء مهم خانواده کرباپنم ها (خانواده سوم بتا لاکتام ها) هستند که تعدادی از باسیل های گرم منفی (از جمله سودوموناس) با کسب خصیصه فوق نسبت به آنها مقاومت بالایی کسب کرده اند.

پنی سیلین ها

پنی سیلین ها به چهار گروه تقسیم می شوند:

۱- پنی سیلین G و پنی سیلین V

۲- پنی سیلین های مقاوم به بتالاکتاماز ترشح شده از استافیلوکوک: کلوکساسیلین (cloxacillin)، نف سیلین (nafcillin)

۳- آمینو پنی سیلین ها: آموکسی سیلین، آمپی سیلین

۴- اورئیدو پنی سیلین ها (ureidopenicillins) یا پنی سیلین های ضد سودوموناس: پپراسیلین (piperacillin)

مکانیسم عمل پنی سیلین ها

پنی سیلین ها بتا لاکتام هستند و مکانیسم آنها قبلاً توضیح داده شد.

فارماکوکینتیک پنی سیلین ها

پنی سیلین ها پنجره ی درمانی بسیار وسیعی دارند، به عبارت دیگر داروهای بسیار ایمنی هستند.

پنی سیلین ها جذب خوراکی متفاوتی دارند. بعضی از آن ها (مانند آموکسی سیلین) جذب خوراکی قابل قبول و خوبی دارند و بعضی جذب خوراکی قابل قبولی ندارند و باید تزریق شوند. جذب پنی سیلین های خوراکی در مصرف توام با غذا کاهش می یابد اما مهم ترین استثنا در این زمینه آموکسی سیلین است که جذب آن تحت تاثیر غذا قرار نمی گیرد. جذب پنی سیلین V نیز توسط غذا کاهش می یابد اما میزان این کاهش قابل چشم پوشی است.

پنی سیلین ها پخش گسترده ای در داخل بدن دارند و به خیلی از قسمت ها از جمله مایع پروستات، مایع مفصلی و حبابچه های ریوی نفوذ می کنند اما گذر آنها از سد خونی- مغزی و نفوذ آنها به CNS ناچیز است. حتی در بیماری مننژیت که سد خونی- مغزی مقداری ضعیف می می شود غلظت آن ها در CSF فقط ۵٪ غلظت آن ها در داخل پلاسما است. از این

رو دوز پنی سیلین ها برای درمان مننژیت بسیار زیاد است تا با فراهم کردن غلظت های بسیار بالا در خون، کسری که به CNS وارد می شود توانایی ریشه کنی باکتری را داشته باشد.

دفع پنی سیلین ها عموماً به شکل تغییر نیافته و از طریق پالایش و ترشح کلیوی صورت می گیرد. از این رو در نارسایی کلیه (خصوصاً اگر شدید باشد و دوز معمول دارو نیز زیاد باشد) نیاز به تصحیح دوز دارند. مهمترین استثنا ها کلوکساسیلین و پیپراسیلین هستند که هم متابولیزه می شوند و هم مقداری دفع صفراوی دارند. مصرف این دو دارو در نارسایی کلیه نیازی به تعدیل دوز ندارد.

نیمه عمر پنی سیلین ها، کوتاه و بین ۷۰-۳۰ دقیقه است.

پنی سیلین G و پنی سیلین V

خانواده ی اول پنی سیلین ها دارای دو داروی پنی سیلین G و پنی سیلین V است. این دو دارو گاهی با اسم شیمیایی خود یعنی بنزیل پنی سیلین (benzyl penicillin) و فنوکسی متیل پنی سیلین (phenoxymethyl penicillin) نیز خوانده می شوند.

طیف ضد میکروبی پنی سیلین G و V

ککسی های گرم مثبت

پنی سیلین های G و V اثر بسیار خوبی بر استرپتوکوک پیوجنس یا همان استرپتوکوک بتا همولیتیک گروه A (عامل فارتیزیت استرپتوکوک، مخملک، ...) دارند و هنوز موردی از مقاومت در نزد این باکتری گزارش نشده است.

این داروها بر روی گروه B یا استرپتوکوکس آگالاکتیه (عامل سپسیس و مننژیت در نوزادان) نیز اثر خوبی دارند. بر روی استرپتوکوک های گروه ویریدانس که جزء فلور نرمال دهان هستند و گاهی از اوقات می توانند عفونت های دهانی و دندانی و در صورت دست اندازی به خون اندوکاردیت عفونی ایجاد کنند، اثر خوبی دارند. با این حال باید متذکر شد مقاومت این باکتری ها که از طریق تغییر در PBP اتفاق می افتد به شکل نگران کننده ای رو به گسترش است.

از استرپتوکوک های مهم دیگر نوموکک (عامل اصلی نومونیا و مننژیت کسب شده در اجتماع) و انتروکوک (عامل اندوکاردیت و گاهی در افراد مسن، عفونت ادراری) قابل ذکر است. در حال حاضر متأسفانه در صد بسیار بالایی از نوموکک ها از طریق تغییر PBP به پنی سیلین G و V مقاوم شده اند، به گونه ای که امروزه در مواردی که عفونت های ناشی از این باکتری شدید باشد (اغلب موارد اینگونه است) استفاده از پنی سیلین G و V به صورت تجربی جایی ندارد مگر آنکه حساسیت باکتری به آن ها با روش های آزمایشگاهی به اثبات رسیده باشد. در نزد انتروکوک ها شرایطی مشابه با نوموکک ها حاکم است.

بیش از نود درصد سویه های دو استافیلوکوک مهم یعنی استافیلوکوک اورئوس و اپیدرمیدیس با ترشح بتا لاکتاماز به پنی سیلین G و V مقاوم شده اند (در نزد پنی سیلین ها فقط کلوکساسیلین در برابر این آنزیم پایدار است).

باسیل های گرم مثبت

این داروها بر علیه باسیلوس آنتراسیس (عامل سیاه زخم)، کورینه باکتریوم دیفتریه و لیستریا (عامل باکتری می و مننژیت در نوزادان و افراد دچار نقص سیستم ایمنی) هنوز اثر خوبی دارند ولی در پاره ای از نقاط دنیا مقاومت در نزد باسیلوس آنتراسیس گزارش شده است.

ککسی های گرم منفی

پنی سیلین V بر ضد این ککسی ها اثری ندارد. پنی سیلین G اثر خوبی بر ضد نایسریا مننژتیدیس یا مننگوکک (یکی از عوامل مننژیت کسب شده در اجتماع) دارد. در حالی که در گذشته پنی سیلین G داروی انتخابی برای درمان اورتریت گونوکی بود، امروزه این باکتری از طریق ترشح بتالاکتاماز مقاوم شده و پنی سیلین G کاربردی در این بیماری ندارد.

باسیل های گرم منفی

باسیل های گرم منفی به طور ذاتی به پنی سیلین G و V مقاوم هستند زیرا این دو دارو نمی توانند به این باکتری ها نفوذ کنند.

اسپیروکت ها

تروپونما پالیدوم (عامل سیفلیس) و لپتوسپیرا (عامل بیماری لپتوسپیروز) همچنان به پنی سیلین G حساسند.

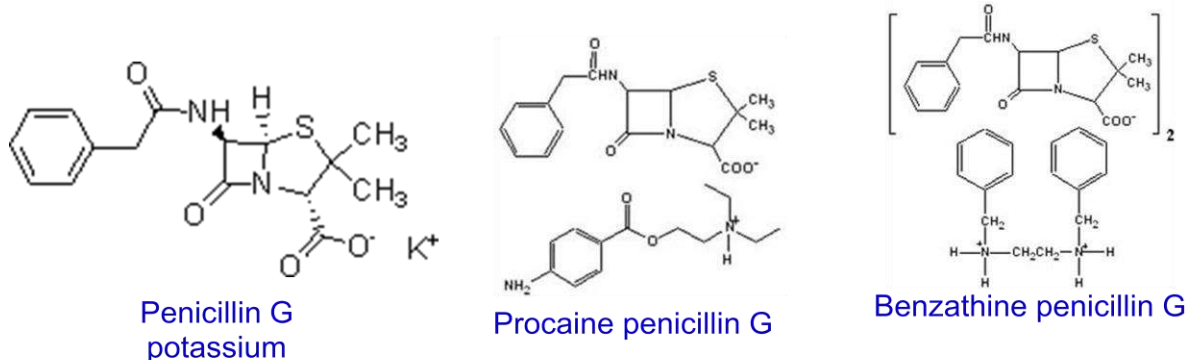
بی هوازی ها

بسیاری از بی هوازی ها (از جمله کلستریدیا ها) به این دو پنی سیلین حساسند. با این حال مقاومت در نزد بعضی از آنایروب های پاتوژن از جمله پریوتلا (عامل بعضی از عفونت های دندان و دهان) و باکتروئیدس فراژیلیس (عامل بعضی از عفونت های شکم و لگن) از طریق ترشح بتا لاکتاماز قابل توجه است.

شکل های دارویی موجود از پنی سیلین G و V

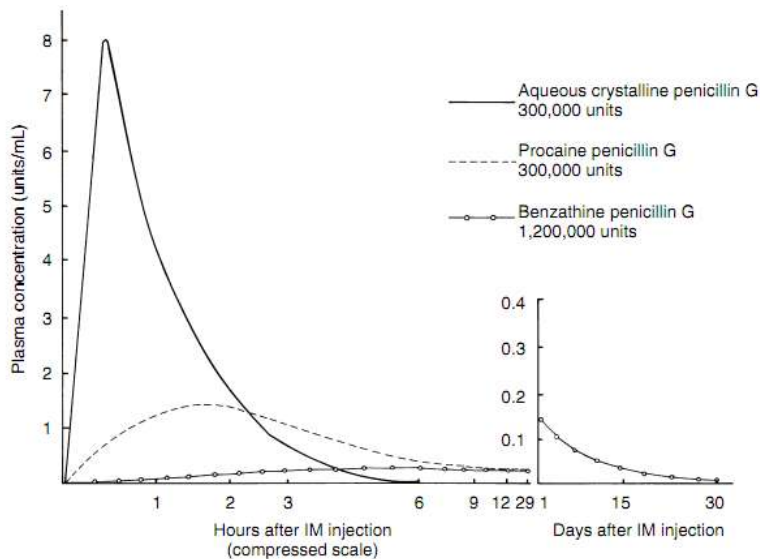
پنی سیلین V فقط به شکل خوراکی موجود است. این دارو هم به فرم جامد (کپسول یا قرص) و هم به صورت مایع (پودر برای تهیه شربت) در دسترس است و برای مواردی مصرف می شود که غلظت های خفیف تا متوسط از پنی سیلین برای درمان عفونت کفایت کند.

پنی سیلین G توسط اسید معده تخریب می شود از این رو فقط به صورت تزریقی موجود است. باتوجه به اینکه در پنی سیلین G عامل اسیدی کربوکسیلیک وجود دارد، با افزودن ملکول های بازی متفاوت، نمک های مختلفی از این دارو را تهیه کرده اند (شکل ۹).



شکل ۹- نمک های پتاسیم، پروکائین و بنزاتین پنی سیلین G

پنی سیلین G کریستال و یا آبی (aqueous) یکی از این اشکال است. این نوع از پنی سیلین G به صورت نمک سدیم (۵ میلیون واحد) و پتاسیم (۱ و ۵ میلیون واحد) تولید می شود. این نمک ها در آب کاملاً محلول هستند و می توان آنها را هم در ورید و هم در عضله تزریق کرد. با تزریق پنی سیلین G کریستال غلظت بالایی از دارو در خون ایجاد می شود اما به دلیل نیمه عمر کوتاه پنی سیلین، مدت حضور دارو در خون کوتاه است (حدوداً ۲-۳ ساعت؛ شکل ۱۰) و اگر به غلظت ثابتی از دارو در خون نیاز باشد یا باید دارو به طور مکرر تزریق شود و یا ترجیحاً به طور ممتد به داخل ورید انفوزیون شود. از این نمک پنی سیلین G در مواردی مانند مننژیت و یا قانقاریای کلستریدیومی که به غلظت بالا از دارو نیاز هست استفاده می شود.



شکل ۱۰- منحنی زمان-غلظت حاصل از تزریق عضلانی نمک های مختلف پنی سیلین G

پنی سیلین G پروکائین، نمک دیگر پنی سیلین G است. پروکائین یک داروی بی حس کننده است و خاصیت بازی دارد. در بازار دارویی ایران این فرآورده به صورت ۴۰۰/۰۰۰ واحد (۳۰۰/۰۰۰ واحد پنی سیلین پروکائین و ۱۰۰/۰۰۰ واحد پنی سیلین کریستال) و ۸۰۰/۰۰۰ واحد (۶۰۰/۰۰۰ واحد پنی سیلین پروکائین و ۲۰۰/۰۰۰ واحد پنی سیلین کریستال) موجود است. برخلاف پنی سیلین کریستال، پنی سیلین پروکائین در آب حل نمی شود و تولید سوسپانسیون می کند از این رو فقط در عضله تزریق می شود. بعد از تزریق، پنی سیلین G به تدریج از نمک آزاد و در آب میان بافتی پخش می شود و با جریان خون عضله شسته شده و به تمام بدن می رود. این نمک به طور معمول غلظت های درمانی از پنی سیلین را برای مدت ۱۲ الی ۲۴ ساعت از طریق عضله به خون تحویل می دهد (شکل ۱۰). بنابراین تزریق پنی سیلین G پروکائین به طور معمول ۲۴ ساعت یک بار و در مواردی که نیاز به غلظت های بالاتر است هر ۱۲ ساعت یک بار انجام می شود. تولید این نمک به این منظور انجام شده که دفعات تزریق کاهش پیدا کند و بیمار از این نظر راحت تر باشد. طبیعتاً این نمک برای مواقعی به کار می رود که غلظت های مورد نیاز خیلی بالا نباشد. نومونیا و اندوکاردیت نمونه هایی از موارد مصرف این نمک به شمار می آیند. بی درد بودن تزریق، از مزایای پنی سیلین G پروکائین است.

نمک دیگر پنی سیلین G، پنی سیلین G بنزاتین با نام تجاری پنادر است. این پنی سیلین به شکل ویال های ۱/۲۰۰/۰۰۰ واحد تولید می شود. پنی سیلین G بنزاتین حلالیت بسیار کمی در آب دارد بنابر این وقتی به داخل عضله تزریق می شود (طبیعتاً تزریق دارو در داخل ورید ممنوع است) به مدت طولانی در آن باقی می ماند و پنی سیلین به تدریج

و در زمانی طولانی وارد جریان خون می شود. با توجه به شکل ۱۰، مشخص است که غلظت های حاصله از تزریق پنی سیلین G بنزاتین بسیار پایین ولی بسیار ثابت و دیرپا است به طوری که در طی ۳-۴ هفته، وجود پنی سیلین در خون قابل سنجش است. این غلظت های پایین فقط قابلیت ریشه کنی دو باکتری فوق العاده حساس به پنی سیلین ها و عفونت های حاصل از آنها را دارد:

۱- پیشگیری و درمان فارنژیت ناشی از استرپتوکوک های بتا همولیتیک گروه A

۲- پیشگیری و درمان سیفلیس (ناشی از تروپونما پالیدوم)

شکل دیگری از پنی سیلین G که در ایران موجود است، پنی سیلین ۳-۳-۶ است. این دارو مخلوطی از نمک های پنی سیلین G است و حاوی ۶۰۰/۰۰۰ واحد از پنی سیلین G بنزاتین، ۳۰۰/۰۰۰ واحد از پنی سیلین G پروکائین و ۳۰۰/۰۰۰ واحد از پنی سیلین G کریستال است. برای این دارو نمی توان مصرف مشخصی عنوان کرد زیرا هر یک از محتویات آن به شکل مجزا موجود است و بسته به نوع بیماری می توان از آنها استفاده کرد. شاید تنها مورد مصرفی که بتوان برای پنی سیلین ۳-۳-۶ بیان کرد، استفاده از تک دوز آن در درمان فارنژیت چرکی در کودکان با وزن کمتر از ۲۷ کیلوگرم است. در این افراد مصرف ۶۰۰/۰۰۰ واحد از پنی سیلین G بنزاتین کفایت می کند که این مقدار در یک ویال از پنی سیلین ۳-۳-۶ موجود است. علاوه بر آن وجود پروکائین در این فرآورده، درد ناشی از تزریق بنزاتین را به میزان قابل توجهی کاهش می دهد.

در موارد مصرف پنی سیلین G و V (به قسمت بعد مراجعه شود) باید به تفاوت های اشکال موجود از پنی سیلین V و پنی سیلین G دقت کرد. طبیعتاً در مورد عفونت های غیر خطیر، چنانچه بیمار تمایل به استفاده از شکل تزریقی نداشته باشد می توان از پنی سیلین V استفاده کرد. در استفاده تزریقی از پنی سیلین G باید تفاوت غلظت های حاصله از نمک های مختلف و تناسب آن با عفونت تحت درمان مد نظر قرار گیرد.

موارد مصرف پنی سیلین G و پنی سیلین V

فارنژیت استرپتوکوکی و مخملک: پنی سیلین G و V داروی انتخابی برای درمان این بیماری ها هستند. برای این منظور می توان از اشکال خوراکی پنی سیلین V دو تا سه بار در روز برای ده روز، تزریق پنی سیلین G پروکائین روزی یکبار برای ۱۰ روز و یا ترجیحاً تزریق دوز منفرد پنی سیلین G بنزاتین استفاده کرد. در صورت حساسیت، می توان از سفالوسپورین ها (به شرطی که حساسیت از نوع زودرس نباشد)، ماکرولیدها و کلیندامایسین استفاده کرد.

عفونت های دهان و دندان: از این دو پنی سیلین برای درمان این عفونت ها استفاده می شود اما ظهور مقاومت در نزد استرپتوکوک های گروه ویریدانس و تعدادی از بی هوازی های موجود در دهان در پاره ای از موارد شکست درمان را در پی داشته است.

نومونیا: با توجه به شیوع مقاومت در بین نوموکوک ها، این داروها مصرفی در نومونیای نوموکوکی ندارند مگر آن که آزمایشگاه حساسیت را تأیید کرده باشد. دیگر عوامل ایجاد نومونیا عموماً به این داروها پاسخ نمی دهند.

اندوکاردیت عفونی: پنی سیلین G در اندوکاردیت تحت حاد که توسط استرپتوکوک های ویریدانس ایجاد می شود موثر است هرچند که گسترش مقاومت در نزد این باکتری نگران کننده است. دیگر عوامل موجد اندوکاردیت عفونی یا به طور ذاتی و یا اکتسابی به این دارو مقاوم هستند.

مننژیت: در بین عوامل موجد مننژیت، پنی سیلین G فقط بر روی مننگوکک و لیستریا اثر خوبی دارد. با توجه به اینکه عوامل دیگر نظیر نوموکک و هموفیلوس آنفلوآنزا به این دارو جواب نمی دهند، مصرف آن به شکل تجربی جایز نیست و فقط منحصر به مواردی است که جواب آزمایشگاه میکرو ارگانیسم مسئول و حساسیت آن به این دارو را تأیید کرده باشد.

سیفلیس: پنی سیلین G بنزاتین (۲/۴ میلیون واحد، یک تا سه دوز هفته ای یکبار) داروی انتخابی برای درمان سفلیس است. در موارد خطیر نظیر سفلیس عصبی و یا درگیری قلب و عروق از دوزهای بالای پنی سیلین G پتاسیم (۲۰ میلیون واحد در روز برای ۱۰ روز) استفاده می شود.

استفاده پیشگیرانه: برای پیشگیری از سفلیس، تب روماتیسمی و عفونت های استرپتوککی می توان از پنی سیلین G و V استفاده کرد.

پنی سیلین های مقاوم به بتالاکتاماز ترشح شده از استافیلوکک: کلوکساسیلین ، نف سیلین

کلوکساسیلین اشکال جامد و مایع خوراکی (پودر برای تهیه سوسپانسیون) و شکل تزریقی دارد اما نف سیلین فقط به شکل تزریقی موجود است از این رو کلوکساسیلین داروی پر مصرف تر و مهم تری محسوب می شود. داروهایی نظیر اکساسیلین و دیکلوکساسیلین که در بعضی از کشور های غربی موجودند نیز از همین خانواده اند. اولین عضو این خانواده متی سیلین بوده است که به دلیل ایجاد عوارض کلیوی در تمام دنیا جمع آوری شده اما هنوز نام آن برای تقسیم بندی استافیلوکک ها به انواع حساس و مقاوم به کار میرود (به ادامه مطلب مراجعه شود).

مهمترین ویژگی این گروه، مقاومت آنها به بتالاکتاماز مترشحه از استافیلوکک است. این بتالاکتاماز که در بیش از ۹۰٪ گونه های اورئوس و اپیدرمیدیس وجود دارد می تواند حلقه ی بتالاکتام در پنی سیلین G و V و پنی سیلین های خانواده های دیگر از جمله آمپی سیلین، آموکسی سیلین و پیپراسیلین را بشکند. اما به دلیل زنجیره ی جانبی حجیمی که بر روی کلوکساسیلین و دیگر اعضای این خانواده وجود دارد، بتالاکتاماز قابلیت عمل بر روی این سوبسترا را ندارد؛ بنابراین داروهای این دسته می توانند استافیلوکک ها را از پای در آورند.

این خانواده از نظر اثر بر بقیه باکتری های گرم مثبت کم و بیش شبیه به پنی سیلین V هستند اما قدرت آنها بر علیه این میکرو ارگانیسم ها ۲ تا ۴ برابر کمتر است. این خانواده هیچ اثری بر ضد باکتری های گرم منفی ندارند.

موارد مصرف کلوکساسیلین و نف سیلین

این داروها در عفونت های ناشی از عفونت های استافیلوککی حساس به متی سیلین کاربرد دارند. از جمله این عفونت ها می توان به موارد زیر اشاره کرد:

سلولیت: که التهاب پوست و بافت های زیرین آن را شامل می شود و در موارد برش یا ترومای پوست روی می دهد.

اندوکاردیت استافیلوککی: که بعضاً در معتادان تزریقی که تزریق را به شکل غیر استریل انجام می دهند و یا افرادی که دستکاری بر روی پوست انجام می دهند (مانند تلاش برای تخلیه غیر استریل کورک) دیده می شود.

عفونت های ناحیه جراحی (surgical site infection) و عفونت های ادراری استافیلوککی (در موارد عفونت های پیچیده) از دیگر موارد مصرف این داروها است.

در مورد طبقه بندی استافیلوکوک ها به حساسی به متی سیلین (MSS: methicillin sensitive staphylococci) و مقاوم به متی سیلین (MRS: methicillin resistant staphylococci) توضیح مختصری لازم است. MSS ها همان استافیلوکوک های کلاسیکی هستند که از طریق ترشح بتالاکتاماز پنی سیلین ها را تخریب می کنند و همچنان که گفته شد کلوکساسیلین و بقیه ی داروهای هم دسته می توانند این گونه استافیلوکوک ها را از بین ببرند. اما مشکلی که به طور روز افزون در جوامع مختلف دیده می شود ظهور اشکال MRS است. در این استافیلوکوک ها علاوه بر ترشح بتالاکتاماز، PBP نیز به شکل شدیدی تغییر یافته، به گونه ای که هیچ بتا لاکتامی (به استثناء یکی از سفالوسپورین هایی که اخیراً کشف شده) نمی تواند آنها را از بین ببرد. به طور معمول MSS ها در اجتماع و MRS ها در بیمارستان ها بیش تر دیده می شوند اما متأسفانه در سال های اخیر گزارش های متعدد از عفونت های حاصل از MRS ها در اجتماع منتشر شده است^۱. گسترش عفونت های MRS خطری جدی برای درمان عفونت های میکروبی به شمار می رود. مجدداً تاکید می گردد که کلوکساسیلین و داروهای هم خانواده اش فقط بر ضد MSS ها موثر هستند و برای عمل بر ضد MRS ها باید از داروهای موثر دیگر استفاده کرد. در حال حاضر در ایران تنها داروی مهم و موثر بر ضد MRS ها ونکومایسین (از خانواده ی گلیکوپپتیدها) است.

آمینو پنی سیلین ها: آموکسی سیلین، آمپی سیلین

آموکسی سیلین و آمپی سیلین از نظر طیف اثر تقریباً مشابه پنی سیلین G هستند و همان نقاط قوت و ضعف پنی سیلین G را دارند با این تفاوت که بر علیه بعضی از باسیل های گرم منفی اثر دارند (پنی سیلین های G و V بر علیه باسیل های گرم منفی اثری نداشتند).

مهم ترین باسیل های گرم منفی که توسط آموکسی سیلین و آمپی سیلین از بین می روند عبارتند از: اشرشیا کولی، پروتئوس، سالمونلا، شیگلا و هموفیلوس آنفلوآنزا. متأسفانه در حال حاضر درصد بالایی از این باسیل های گرم منفی از طریق ترشح بتالاکتاماز به آمپی سیلین و آموکسی سیلین مقاوم شده اند و شاید در آینده نزدیک فقط فارماکوکینتیک مناسب آموکسی سیلین باشد که این دارو را مورد توجه قرار می دهد و نه طیف اثر آن!

فارماکوکینتیک آموکسی سیلین و آمپی سیلین

از نظر فارماکوکینتیک، آموکسی سیلین در تمام جنبه ها بر آمپی سیلین برتری دارد:

- ۱- آموکسی سیلین جذب خوراکی بهتری دارد یعنی در حدود ۷۵٪- ۷۰٪ آن جذب می شود در صورتی که در نزد آمپی سیلین این میزان حدود ۵۰٪ - ۴۰٪ است. به همین دلیل احتمال به هم خوردن فلور طبیعی روده و میزان بروز و شدت اسهال با آمپی سیلین بیشتر است. علاوه بر این جذب آموکسی سیلین تحت تأثیر غذا قرار نمی گیرد، در صورتی که جذب ناقص آمپی سیلین در حضور غذا باز هم بیش تر کاهش می یابد.
- ۲- آموکسی سیلین غلظت خونی بالاتری ایجاد می کند.

۳- آموکسی سیلین طول اثر بیش تری دارد. بنابراین آموکسی سیلین به طور معمول ۳ بار در روز و آمپی سیلین به طور معمول ۴ بار در روز استفاده می شود. در حال حاضر برای درمان بسیاری از عفونت های حساس، مصرف آموکسی سیلین دو بار در روز کافی است.

۴- آموکسی سیلین نفوذ بسیار بهتری به بافت ها، از جمله سینوس ها، گوش میانی و پروستات دارد. تنها مزیت آمپی سیلین، وجود شکل تزریقی از آن است. آموکسی سیلین شکل تزریقی ندارد. در یک جمع بندی، برای مصرف خوراکی، آموکسی سیلین داروی بسیار بهتری است اما در صورت نیاز به تزریق، پزشک ناگزیر از تجویز آمپی سیلین است.

موارد مصرف آموکسی سیلین و آمپی سیلین

تمام موارد مصرف گفته شده در مورد پنی سیلین G و پنی سیلین V، در مورد آموکسی سیلین و آمپی سیلین نیز صادق است. از این جنبه شاید فارماکوکینتیک بهتر آموکسی سیلین نسبت به پنی سیلین V و آمپی سیلین موجب ترجیح این دارو شود. طبیعتاً چنانچه نیاز به تزریق وجود دارد (مثلاً در مننژیت و اندوکاردیت) بایستی از آمپی سیلین استفاده کرد. دیگر موارد مصرف بالقوه این دو دارو عبارتند از:

سینوزیت و اوتیت مدیا: عوامل این دو بیماری به ترتیب شیوع عبارتند از نوموکک، هموفیلوس آنفلوآنزا و موراکسلا کاتارالیس. اگر چه شیوع مقاومت در بین نوموکک ها زیاد است اما با توجه به نفوذ بسیار خوب آموکسی سیلین به سینوس و گوش میانی، مصرف دوز های بالا از آموکسی سیلین (دو برابر میزان معمول) می تواند این عفونت را ریشه کن کند. چهل تا ۶۰ درصد هموفیلوس ها از طریق ترشح بتا لاکتاماز مقاوم شده اند. در صورتی که عامل عفونت اشکال مقاوم این باکتری باشد ممکن است درمان با آموکسی سیلین شکست بخورد. با توجه به این مطلب بعضی از مراجع مصرف داروهای دیگر را از همان ابتدا توصیه می کنند (خصوصاً برای اطفال با سن پائین) و بعضی از مراجع مصرف آموکسی سیلین برای ۴۸ ساعت و بررسی پاسخ بیمار را برای ادامه درمان یا تغییر آن مطرح کرده اند. موراکسلا ها بین ۷۰ تا ۹۰ درصد موارد مقاوم شده اند اما عفونت با این باکتری بسیار کمتر دیده می شود و در غالب موارد خود بخود خوب می شود.

عفونت های ادراری: با توجه به شیوع مقاومت در نزد اشرشیا کولی و دیگر باسیل های گرم منفی، آموکسی سیلین و آمپی سیلین فقط در مواقعی کاربرد دارند که حساس بودن میکروب توسط آزمایشگاه به اثبات رسیده باشد. استافیلوکک ساپروفیتیکوس که گهگاه عامل عفونت های ادراری خصوصاً در دختران جوان است به این دو دارو کاملاً حساس است. پیشگیری از اندوکاردیت: آموکسی سیلین داروی انتخابی برای پیشگیری از اندوکاردیت تحت حاد باکتریایی در افراد پر خطری است که تحت اعمال دندانپزشکی دارای خطر باکتری می گیرند. برای این منظور یک ساعت پیش از اعمال دندانپزشکی ۲ گرم آموکسی سیلین یکجا (در کودکان ۵۰ میلی گرم/کیلوگرم) مصرف می شود. در افراد دچار تهوع و استفراغ می توان آمپی سیلین را با همان دوز های فوق تزریق کرد.

کو-آموکسی کلاو (Co-amoxiclav)

این ترکیب دارویی مخلوطی است از آموکسی سیلین و یک مهار گر بتالاکتاماز به نام کلاوولانیک اسید (clavulanic acid). این ترکیب با مقادیر متعدد به اشکال خوراکی جامد و مایع (پودر برای تهیه سوسپانسیون) موجود است.

کلاوونیک اسید و دو هم خانواده اش به نام های سولباکتام (که مخلوط آن با آمپی سیلین برای تزریق موجود است) و تازوباکتام (که با پیپراسیلین که در قسمت بعد مطرح می گردد مخلوط شده) مهارگر تعدادی از بتالاکتاماز هایی هستند که توسط پلاسمیدها کد می شوند و بر بتالاکتامازهایی که توسط کروموزوم ها کد میشوند (بجز در موارد نادر) اثری ندارند. این داروها سوبسترای مهارکننده و برگشت ناپذیر آنزیم هستند بدین معنی که آنزیم با حمله به این ملکول ها بدون آنکه توانایی تخریب آنها را داشته باشد قفل می شود و دیگر قادر به حمله به بتا لاکتام نیست. اگرچه کلاوونیک اسید بتالاکتاماز تعداد قابل توجهی از باکتری های مقاوم را مهار می کند اما این ویژگی موجب نشده که کو-آموکسی کلاو برای تمام عفونت های ناشی از این باکتری های مقاوم کاربرد داشته باشد زیرا برای بعضی از این عفونت ها داروهای مناسب دیگری در دسترس است. علاوه بر این باید توجه داشت که کو-آموکسی کلاو داروی نسبتاً گرانی است، عوارض گوارشی (دل آشوبه و تهوع، طعم بد دهان) ناشی از کلاوونیک اسید شایع و در بعضی از موارد غیر قابل تحمل است و نکته مهم اینکه با شیوع مصرف این دارو، بعضی از باکتری ها توانسته اند بتالاکتاماز جدیدی بسازند که توسط کلاوونیک اسید مهار نشود و نسبت به این ترکیب مقاوم شده اند.

در حال حاضر مهمترین مورد مصرف کو-آموکسی کلاو، اوتیت مدیا و سینوزیت در مواردی است که به علت شیوع بالای هموفیلوس های مولد بتا لاکتاماز به اثر بخشی آموکسی سیلین اطمینان وجود ندارد. درمان این دو عفونت به طور معمول به صورت تجربی انجام می گیرد و در مورد میکروب مولد عفونت نمی توان مطمئن بود (نمونه گیری از سینوس و گوش میانی، روش های تهاجمی هستند). در این دو عفونت برای پوشش نوموкок که ممکن است آنها مقاوم شده باشد (با تغییر PBP)، باید آموکسی سیلین را با دوز بالا تجویز کرد (به موارد مصرف آموکسی سیلین مراجعه شود) لذا معمولاً همراه با کو-آموکسی کلاو، آموکسی سیلین هم تجویز می شود تا بدون تغییر در مقدار کلاوونیک اسید، بتوان غلظت های بالاتری از آموکسی سیلین را فراهم نمود. علت عدم استفاده از دوز بالای کو-آموکسی کلاو احتراز از عوارض گوارشی شدید ناشی از کلاوونیک اسید است. درمان عفونت ناشی از گاز گرفتگی های سگ و گربه (عامل شایع پاستورلا است که معمولاً بتا لاکتاماز نیز تولید می کند) و انسان و همچنین نومونیای کسب شده در اجتماع به شرطی که بیمار بد حال نباشد و نیاز به تزریق پیدا نکند (کو-آموکسی کلاو فقط به صورت خوراکی موجود است) از دیگر موارد مصرف کمتر شایع این دارو است.

اورئیدو پنی سیلین ها: پیپراسیلین

اورئیدو پنی سیلین ها را پنی سیلین های ضد سودوموناس نیز خوانده اند زیرا تنها پنی سیلین هایی هستند که بر علیه این میکروب اثر دارند. در ایران از این خانواده فقط پیپراسیلین موجود است اما در بعضی از کشورها داروی دیگری از این خانواده به نام مزلوسیلین (mezlocillin) نیز در دسترس است. در بین پنی سیلین ها این خانواده گسترده ترین اثر را علیه باسیل های گرم منفی نظیر سودوموناس و انتروباکتریاسه دارد. با توجه به اینکه این باکتری ها بیشتر در عفونت های بیمارستانی دخیل هستند، مورد مصرف اصلی پیپراسیلین درمان عفونت های بیمارستانی است. اثر این گروه بر باکتری های گرم مثبت از پنی سیلین G ضعیف تر است.

علی رغم طیف اثر گسترده، پیپراسیلین به بتالاکتامازها بسیار حساس است. چون بسیاری از باکتری های گرم منفی ذکر شده مولد بتالاکتاماز هستند پیپراسیلین را همراه با یک داروی مهارگر بتالاکتاماز به نام تازوباکتام که اثری مشابه با کلاوونیک اسید دارد در یک ویال تزریقی قرار داده اند تا باکتری هایی که از این طریق مقاوم شده اند را از بین ببرند. با این

حال به مانند کلاوونیک اسید، تازوباکتام نیز فقط انواع پلاسمیدی بتالاکتامازها را مهار می کند و بر باکتری هایی که با ترشح بتا لاکتاماز کروموزومی مقاوم شده اند اثری ندارد.

عوارض جانبی پنی سیلین ها

عوارض جانبی پنی سیلین ها را می توان به دو دسته حساسیتی و غیر حساسیتی تقسیم کرد.

عوارض حساسیتی

این ها عوارضی هستند که دخالت سیستم ایمنی با مکانیسم های شناخته و ناشناخته در بروز آنها مشخص است. راش های ماکولوپاپولر، کهیر، تب، بیماری سرم، درماتیت پوسته پوسته شونده (exfoliative)، اریتم مالتی فرم، سندرم استیونس-جانسون و عوارض حساسیتی زودرس شامل کهیر سریع الظهور، آنژیوادم و واکنش های آنافیلاکتیک از این جمله اند^۱. عوارض فوق الذکر بر اساس شیوع ظهور مرتب شده اند. به عنوان مثال راش های ماکولوپاپولر در ۳ تا ۵ درصد بیماران قابل مشاهده است اما شیوع عوارض حساسیتی زودرس ۴-۱ نفر در ۱۰۰۰۰ دفعه مصرف پنی سیلین است.

مکانیسم بروز این عوارض در پاره ای از موارد مشخص است و در قالب همان ۴ دسته کلاسیک واکنش های حساسیتی قرار می گیرد اما در بعضی از موارد مکانیسم روشن نیست. واکنش های حساسیتی زودرس از چندثانیه تا ۴۵-۳۰ دقیقه پس از مصرف ظهور می کنند. با این حال گهگاه آنژیوادم با تاخیر ظهور به میزان ۲۴ تا ۴۸ ساعت نیز گزارش شده است. معمولاً واکنش های حساسیتی زودرس هر چقدر سریع تر رخ بدهند شدت و به همان نسبت خطر بیشتری دارند. دیگر واکنش های حساسیتی عموماً بعد از ۳-۵ روز و گاهی بعد از یک هفته از شروع درمان بروز می کنند.

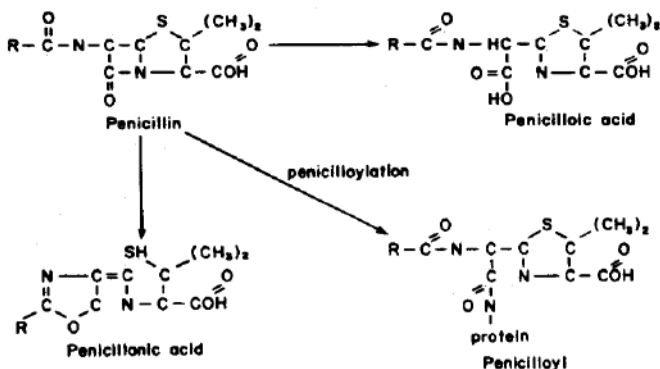
اهمیت این عوارض از نظر بالینی کاملاً متفاوت است. بعضی از این عوارض مانند راش ماکولو پاپولر، تب و کهیر دیر رس (۳ تا ۵ روز پس از شروع درمان) بی خطرند و فقط موجب ناراحتی و آزردهی بیمار می شوند. در این موارد توصیه می شود دارو قطع شود و در صورت لزوم از درمان های حمایتی نظیر داروهای کاهنده خارش و ضد تب استفاده شود. در مورد عوارض جلدی جدی تر مانند درماتیت پوسته پوسته شونده، اریتم مالتی فرم و سندرم استیونس-جانسون علاوه بر قطع فوری دارو باید بیمار را سریعاً به به متخصصان داخلی و یا پوست ارجاع داد. در صورت وخامت حال بیمار و مشاهده عوارض سیستمیک بیمار باید بستری شود. باید توجه داشت که راش های ماکولو پاپولر در بعضی موارد پیش در آمد عوارض جلدی خطرناکی نظیر سندرم استیونس-جانسون هستند. بنابراین در صورت بروز این عارضه علاوه بر درمان حمایتی باید به بیمار تذکر داد که اگر عوارض پیشرفت کرد یا ضایعات جلدی تغییر شکل داد و در کنار آن عوارض سیستمیک نظیر کسالت، بی حالی و تب عارض شد، حتماً به پزشک مراجعه کند. در مورد عوارض حساسیتی زودرس (کهیرسریع الظهور، آنافیلاکسی، آنژیوادم) باید بلافاصله اقدام کرد. کهیر در صورتی که ۳ تا ۵ روز بعد از شروع درمان ظهور کند عموماً خوش خیم است اما اگر ظرف مدت کوتاهی پس از مصرف دارو ظهور کند می تواند پیش در آمد عوارض خطرناک حساسیت زودرس باشد و کنترل آن یک فوریت محسوب می شود. در صورتی که آنژیوادم خفیف است و یا در قسمت های غیر حساس نظیر لب و پلک چشم روی داده است می توان از تزریق گلوکوکورتیکوئیدها استفاده کرد ولی تا زمانی که علائم برطرف نشده بیمار باید تحت نظر باشد زیرا در

^۱ <http://www.medscape.com/features/slideshow/drug-reactions>

بعضی موارد عوارض پیشرونده است. در صورتی که آنژیوادم در زبان و حلق روی دهد می تواند بیمار را خفه کند. در اینگونه موارد و همچنین واکنش های آنافیلاکتیک و کهیر سریع الظهور تزریق زیر جلدی آدرنالین نجات بخش است. آدرنالین با تنگ کردن عروق و کم کردن تراوایی آنها، افزایش فشار خون و باز کردن راههای هوایی می تواند عوارضی نظیر ادم قسمت های فوقانی بدن و راه های هوایی، برونکو اسپاسم، و افت فشار خون را جبران کند. با توجه به طول اثر کوتاه آدرنالین، در کنار آن می توان از گلوکورتیکوئید ها نیز استفاده کرد تا احتمال برگشت علائم کاهش یابد. در صورت لزوم باید از اکسیژن نیز استفاده کرد. در صورت ایست قلبی تنفسی، باید بیمار را سریعاً احیاء کرد. بیمار با هر شدت از علائم تا زمان اطمینان از کنترل کامل واکنش باید تحت نظر باشد. بیشترین شیوع واکنش های حساسیتی زودرس در پی مصرف پنی سیلین در گروه سنی میانسال (۲۰-۴۹ سال) مشاهده می شود. این واکنش ها در کودکان بسیار نادر و در افراد مسن ندرتاً مشاهده شده است. با این حال این عارضه در افراد مسن خطرناک تر است، زیرا در این گروه سیستم قلب و عروق و همودینامیسم بدن، انعطاف افراد جوانتر را ندارد. اگرچه واکنش های حساسیتی زودرس در تزریق پنی سیلین ها شایع تر است اما گزارشات متعدد از این عارضه به دنبال مصرف خوراکی پنی سیلین ها انتشار یافته است.

بروز واکنش حساسیتی به یک پنی سیلین به منزله حساسیت به همه پنی سیلین ها است از این رو در چنین مواردی جایگزینی یک پنی سیلین با پنی سیلین دیگر اشتباه است.

واکنش های حساسیتی به دلیل تحریک سیستم ایمنی هم توسط ملکول پنی سیلین و هم ترکیبات حاصل از آن روی می دهد (شکل ۱۱). در حدود ۷۵٪ موارد، آنتی بادی تشکیل شده بر علیه ملکول پنی سلوییل ساخته می شود از این رو از این ملکول با نام "شاخص اصلی" (major determinant) یاد می شود. در ۲۵٪ موارد آنتی بادی ها بر علیه ملکول های دیگر (از جمله ملکول دست نخورده پنی سیلین) ساخته می شود. به مجموعه این ملکول ها، "شاخص های فرعی" (minor determinants) گفته می شود.



شکل ۱۱- پنی سیلین و ملکول های ایمونوژن حاصل از آن

باید توجه داشت که واژه های اصلی و فرعی فقط به ایمونوژن بودن ملکول دلالت دارند و ارتباطی با شدت عوارض ندارند. مشاهده شده است که در اکثر بیماران دچار واکنش های آنافیلاکتیک سیستم ایمنی توسط شاخص های فرعی فعال شده است.

امروزه انجام تست پنی سیلین به غیر از مواردی که ناگزیر از مصرف پنی سیلین هستند و نسبت به حساس بودن بیمار شک وجود دارد توصیه نمی شود زیرا روند انجام صحیح آن وقت گیر است. برای انجام صحیح تست باید حساسیت هم به

شاخص های اصلی و هم شاخص های فرعی را مد نظر قرار داد. با توجه به اینکه بعضی از این شاخص ها در ایران (و خیلی از کشورها) در دسترس نیست امکان منفی کاذب شدن تست وجود دارد. تست پنی سیلین حتی اگر به صورت صحیح انجام شود فقط وقوع واکنش های حساسیتی زودرس را قابل پیش بینی می کند. انجام تست به روش غلط (مانند روش معمول آماده کردن ویال با افزودن آب مقطر به آن و تزریق مقداری از فرآورده آماده شده به داخل پوست بدون رقیق کردن) در افراد حساس می تواند واکنش های خطرناک را در پی داشته باشد. در واقع بیشترین گزارش ها از واکنش های آنافیلاکتیک مربوط به همان مرحله تست دارو و پیش از تزریق تمام مقدار آن بوده است.

بهترین راه برای پیش گیری از عوارض حساسیتی پنی سیلین ها گرفتن تاریخچه از بیمار و رعایت احتیاط ها است. اگر بیمار اظهار کند که در مصرف قبلی پنی سیلین دچار هر گونه عارضه ای شده که موجب شک درمانگر به ارتباط آن با حساسیت می شود، باید از تجویز پنی سیلین خودداری کرد. اگر چه برای وقوع واکنش های حساسیتی باید سیستم ایمنی بیمار با دارو مواجهه قبلی داشته باشد، اما عدم مصرف قبلی پنی سیلین به معنی ایمن بودن بیمار نیست. بیمار ممکن است سابقه مصرف پنی سیلین را فراموش کرده باشد و یا از طریق دریافت پنی سیلین از محیط اطراف (از طریق زنجیره غذایی یا از طریق تنفس قارچ های مولد پنی سیلین) به آن حساس شده باشد. در طرف دیگر بیمار ممکن است بارها پنی سیلین ها را بدون هیچ مشکلی مصرف کرده باشد اما ممکن است فقط در بار آخر سیستم ایمنی فعال شده باشد و مصرف بعدی پنی سیلین برای وی عوارض به جا بگذارد. با توجه به مطالب فوق رعایت توصیه های زیر برای پیشگیری و کنترل عوارض حساسیتی ناشی از پنی سیلین ها الزامی است:

۱- مصرف پنی سیلین در فردی که اظهار می دارد در مصرف قبلی پنی سیلین دچار عارضه از هر نوعی شده است ممنوع است. اگر چه ممکن است عارضه بی ارتباط بوده باشد و یا حتی ارتباط داشته اما در گذر زمان تخفیف یا خاموش شده باشد، بایستی جانب احتیاط را رعایت و از تجویز پنی سیلینها خود داری کرد و از داروهای خانواده های دیگر سود جست.

۲- در فردی که اظهار می کند که قبلاً پنی سیلین استفاده نکرده و یا استفاده کرده و عارضه ای نداشته می توان از پنی سیلین ها استفاده کرد اما هم فرد درمانگر باید محتاط باشد و هم آموزش های لازم به بیمار برای مقابله با هر عارضه غیر معمول داده شده باشد.

۳- در صورتی که تزریق پنی سیلین واکنشی در پی نداشته باشد، تزریق بعدی تا یک هفته بعد از تزریق اول ایمن در نظر گرفته می شود (بعضی از مراجع این زمان را فقط ۴۸ ساعت در نظر می گیرند). چنین فرض شده که اگر تزریق اول فقط حساس کننده باشد، یک هفته طول خواهد کشید تا تیترا Ige به حدی برسد که در مواجهه بعدی بیمار را دچار عارضه کند.

۴- تزریق پنی سیلین ها حتماً باید در یک مرکز درمانی که در آن قابلیت رسیدگی به بیمار وجود دارد انجام گیرد. در این مرکز باید پرسنل آموزش دیده برای تشخیص و تسهیلات لازم برای اقدام مقتضی تا سطح احیای قلبی-تنفسی، آدرنالین، گلوکوکورتیکوئید، آنتی هیستامین و اکسیژن به راحتی در دسترس باشند.

عوارض غیر حساسیتی

۱- پنی سیلین های خوراکی می توانند موجب دل آشوبه، گهگاه تهوع و ندرتاً استفراغ شوند. برای کاهش این عوارض می توان به بیمار توصیه کرد که دارو را با غذا مصرف کند. آموکسی سیلین از این نظر که جذب آن در مصرف توام با غذا کاهش نمی یابد، داروی مطلوبی است.

۲- اختلالات الکترولیتی در دوزهای بالا: این مورد در مصرف پنی سیلین G پتاسیم و سدیم ممکن است روی دهد. در مواردی که به دوز بالا از این دارو نیاز وجود دارد (مثلاً مننژیت) همراه با هر ملکول پنی سیلین، یک اتم پتاسیم و یا سدیم نیز وارد خون می شود. بار اضافه پتاسیم در فردی که کلیه سالم دارد مشکلی ایجاد نمی کند اما در بیماران کلیوی ممکن است موجب هیپرکالمی شود. همچنین بار اضافی سدیم در افراد مستعد می تواند موجب افزایش فشار خون، ادم عمومی و یا ادم ریوی شود. بیماران مستعد در مواقعی که دوز بالا از این دارو تزریق می شود از نظر الکترولیت های خون باید تحت نظر باشند.

۳- درد محل تزریق عضلانی: برای کاهش این عارضه می توان مقدار کمی از لیدوکائین را همراه دارو تزریق کرد. بر خلاف باور عمومی رقیق کردن بیش از حد فرآورده نه تنها کمکی نمی کند بلکه باعث تشدید درد می شود.

۴- ترومبو فل بیت: به مانند بسیاری از داروهای محرک که خاصیت اسیدی یا بازی دارند، در انفوزیون ممتد پنی سیلین ها امکان تحریک ورید در محل خروج دارو از ست تزریقی وجود دارد. رعایت سرعت تزریق، استفاده از ورید های بزرگ و تعویض محل تزریق بهترین راه ها برای پیشگیری از این عارضه دردناک هستند.

۵- به هم خوردن فلور نرمال بدن در دهان، دستگاه گوارش، ناحیه پرینه و دستگاه تناسلی: این عارضه در مصرف بسیاری از آنتی بیوتیک ها قابل مشاهده است. هر قدر آنتی بیوتیکی طیف اثر وسیع تری داشته باشد و با دوز بالاتر و به مدت بیشتری مصرف شود بیشتر فلور نرمال بدن را به هم می زند. با از بین رفتن باکتری های رقیب و مفید، زمینه برای تکثیر بی رویه میکروارگانیسم های مضر فراهم می شود و بسته به مورد ممکن است عوارض خفیف و کم اهمیت تا عوارض شدید و مهم گریبانگیر بیمار شود. بهم خوردن قوام مدفوع و یا بروز اسهال عارضه شایعی است که بسیاری از بیماران آن را تجربه می کنند. عارضه دیگر ولی باشیوع کمتر کاندیدیاز است که هم در دهان و هم در واژن می تواند رخ دهد و نیاز به درمان ضد قارچ دارد. یکی از عوارض نادر ولی بسیار مهم و بعضاً خطرناک ناشی از به هم خوردن فلور نرمال روده، کولیت با غشاء کاذب (pseudomembranouse colitis) است. این عارضه توسط یک باکتری بی هوازی به نام کلستری دیوم دیفیسیل روی می دهد.^۱ در اشکال خفیف، باکتری فقط باعث تحریک روده و اسهال گذرا می شود اما در اشکال شدید باکتری با ترشح سم باعث تخریب سلول های اپی تلیال روده و تولید غشا های کاذب (لایه های کرم رنگ حاصل از اگزودا و باقیمانده تلاشی سلول ها)، مرگ سلول های عضلات صاف و فلج روده (مگاکولون توکسیک) و گهگاه پرفوراسیون روده و پیریتونیت می شود. اکثر بیماران دچار اسهال بسیار شدید، تب، درد شکم و حساسیت آن به لمس می شوند و در مدفوع آنها خون و مخاط قابل مشاهده است. در تشخیص افتراقی اسهالی که بیش از یک هفته طول کشیده، کولیت با غشاء کاذب باید مد نظر باشد. مصرف اخیر آنتی بیوتیک (از یک ماه قبل تا زمان حال) شک را تقویت می کند. برای تشخیص قطعی، باید مدفوع کشت داده شود و وجود توکسین در آن مورد بررسی قرار گیرد. کولونوسکوپی تشخیص کولیت با غشاء کاذب را مسجل می کند. برای درمان علاوه بر قطع فوری آنتی بیوتیک مصرفی وجبران مایعات بایستی از مترونیدازول و یا ونکومایسین خوراکی استفاده کرد. با این حال باتوجه به اینکه باکتری اسپور گذار است امکان عود مجدد بیماری وجود دارد. این اسپورها توسط ژل های الکلی از بین نمی روند به همین دلیل کلیه افرادی که با بیماران دچار کولیت با غشاء کاذب در تماس هستند باید از دستکش و گان

^۱ <http://www.medscape.org/viewprogram/17763?src=cmemp#>

استفاده کنند. اخیراً در موارد عود مکرر کولیت با غشاء کاذب، از پیوند مدفوع (قرار دادن مدفوع فرد سالم در درون روده فرد بیمار) استفاده شده است و نتایج حاصله نشان از برتری این روش نسبت به استفاده از آنتی بیوتیک ها داشته است.^۱

کولیت با غشاء کاذب در بعضی از بیماران لاعلاج و کشنده است. امکان بروز این عفونت در بیماران بستری بیش از بیماران سرپایی است. شیوع آن در بیماران بستری از ۰/۱ تا ۱ درصد و در بیماران سرپایی از ۰/۱ تا ۰/۱ درصد تخمین زده می شود. شیوع این بیماری در سال های اخیر رو به تزاید بوده و مواردی چند از همه گیری آن در بعضی از بیمارستان ها مشاهده شده است. همچنین گزارش های متعدد از ظهور سویه هایی از باکتری که بیماریزایی بیشتر (تروپیسیم بالا به سلول های اپی تلیال و قدرت ترشح سم) دارند و به مترونیدازول مقاومند انتشار یافته است.

در مصرف همه داروهای ضد باکتری -به غیر از آمینوگلیکوزیدها- کولیت با غشاء کاذب مشاهده شده است. با این همه واضح است که احتمال این عارضه بستگی به طیف ضد باکتری دارو دارد. بیشترین خطر مربوط به داروهایی است که اثر ضد بی هوازی خوب دارند اما قادر به از میان بردن کلستریدیوم دیفیسیل نیستند (مانند کلیندامایسین). اما عامل وفور مصرف دارو را نباید از نظر دور داشت. در حال حاضر بیشترین گزارش این عارضه در بین داروهای خوراکی مربوط به آموکسی سیلین و آمپی سیلین و در بین داروهای تزریقی مربوط به سف تریاکسون (یکی از سفالوسپورین ها) است زیرا مصرف این داروها بسیار شایع است.

در تعدادی از مطالعات نشان داده شده که مصرف ماست به واسطه وجود باکتری های مفید و برقراری فلور نرمال از شیوع کاندیدیاز دهان و واژینال و همچنین شدت اسهال و احتمال وقوع کولیت با غشاء کاذب می کاهد. با توجه به وجود شواهد دال بر نقش مثبت میکروارگانسیم های مفید موجود در رژیم غذایی (پروبیوتیک ها) بر سلامت دستگاه گوارش (و از جمله پیشگیری از بعضی از عوارض گوارشی آنتی بیوتیک ها)، امروزه این میکرو ارگانسیم ها هم به شکل مجزا و هم به شکل مخلوط با بعضی مواد غذایی -خصوصاً ماست- در دسترسند. برای پیشگیری از -و نه درمان- عوارض جانبی آنتی بیوتیک ها بر فلور نرمال بدن، به کلیه بیماران مصرف کننده آنتی بیوتیک ها باید مصرف ماست معمولی و یا ماست های پروبیوتیک را توصیه کرد.

سفالوسپورین ها

خانواده بسیار مهمی در بین بتالاکتام ها هستند. مکانیسم عمل آنها قبلاً ذکر شد.

طبقه بندی سفالوسپورین ها

سفالوسپورین ها را به ۴ نسل طبقه بندی کرده اند (جدول ۱). اخیراً یک داروی دیگر از این خانواده کشف شده که با توجه به تفاوت های بارز (بعداً اشاره خواهد شد) آن را اولین عضو نسل پنجم سفالوسپورین ها می دانند.

جدول ۱- سفالوسپورین های موجود در فهرست دارویی ایران

سفالکسین، سفازولین، سفالتین	نسل ۱
سفوروکسیم	نسل ۲
سفیکسیم، سف تریاکسون، سفوتاکسیم، سفنازیدیم، سفنیزوکسیم	نسل ۳
سفپایم	نسل ۴

اساس طبقه بندی سفالوسپورین ها به نسل های متفاوت، نه بر اساس توالی زمانی کشف که بر اساس طیف ضد باکتری آنها و مقاومت دارو به بتالاکتاماز است. در گذر از نسل ۱ به سمت نسل ۴، اثر بر باکتری های گرم منفی بیشتر و مقاومت به بتالاکتامازها افزون تر می شود. لازم به ذکر است که وجود دو دارو در یک نسل به معنی تشابه کامل آنها نیست و داروهای یک نسل ممکن است از نظر طیف اثر تفاوت هایی با یکدیگر داشته باشند. با توجه به تعداد زیاد سفالوسپورین ها، در ادامه فقط به آنهایی که در ایران موجودند اشاره می شود. در صورت نیاز برای اطلاع از ویژگی های دیگر سفالوسپورین ها می توان به درس نامه های فارماکولوژی مراجعه کرد.

نسل ۱

از این نسل داروهای سفالکسین (cephalexin) و سفازولین (cefazolin) موجودند. سفالکسین به شکل خوراکی و سفازولین به صورت تزریقی مصرف می شود. جذب سفالکسین در مصرف همزمان با غذا به تاخیر می افتد اما کم نمی شود. تغییر فوق اهمیت بالینی ندارد. داروهای نسل ۱ از سد خونی مغزی نمی گذرند.

اثر این دو دارو بر روی استرپتوکوک های پیوژنس و گروه ویریدانس به خوبی پنی سیلین ها است و می توانند جایگزین آنها باشند. نوموکک ها همچنان که به پنی سیلین ها مقاومت قابل توجهی کسب کرده اند، به این نسل نیز مقاوم شده اند. مهمترین مزیت این نسل مقاومت خوب در برابر بتالاکتاماز مترشحه از استافیلوکوک است. از این جنبه داروهای نسل ۱ حتی از داروهای نسل ۳ و ۴ نیز بهترند. در بین پنی سیلین ها فقط کلوکساسیلین و نف سیلین این ویژگی را داشتند. با توجه به طعم بهتر سوسپانسیون های سفالکسین، اکثر پزشکان مصرف آن را بر مصرف کلوکساسیلین ترجیح می دهند. به مانند کلوکساسیلین، این نسل بر MRS ها اثری ندارند.

داروهای نسل ۱ بر بعضی از باسیل های گرم منفی نظیر اشرشیا کولی، پروتئوس و کلبسیلا اثر خوبی داشتند اما در حال حاضر گسترش سویه های ترشح کننده بتا لاکتاماز باعث مقاومت وسیع این میکروب ها به این داروها شده است.

بر خلاف پنی سیلین G و آمپی سیلین که برای درمان باکتری می و منژیت لیستریایی و اندوکاردیت انتروککی کاربرد داشتند سفالوسپورین ها به طور اعم (و نه فقط نسل ۱) بر روی این میکروارگانیسم ها فاقد اثرند. مقاومت این دو میکروب به سفالوسپورین ها ذاتی است.

موارد مصرف نسل ۱

مهمترین مورد مصرف این داروها پیشگیری و درمان عفونت های ناشی از استافیلوکوک های حساس به متی سیلین (MSS) است. سلولیت، عفونت های محل جراحی و اندوکاردیت های استافیلوککی از این جمله اند. در مواردی مانند فارنژیت استرپتوککی و یا عفونت های دهان و دندان ناشی از استرپتوکک های ویریدانس، می توان از این داروها به جای پنی سیلین ها سود جست. به دلیل شیوع مقاومت، مصرف این دارو ها در عفونت های ادراری مجاز نیست مگر اینکه حساسیت میکروارگانسیم توسط آزمایشگاه ثابت شده باشد.

نسل ۲

مهمترین داروی این نسل که در ایران نیز موجود است سفوروکسیم (cefuroxime) است. سفوروکسیم به شکل های قرص، سوسپانسیون و ویال تزریقی موجود است. مصرف دارو با غذا مشکلی ایجاد نمی کند و حتی ممکن است موجب بهبود جذب شود. سفوروکسیم از سد خونی-مغزی می گذرد اما شکل خوراکی آن در مننژیت کاربردی ندارد. این دارو بر روی استرپتوکک ها اثری مشابه نسل ۱ دارد. علاوه بر آن اثر خوبی بر روی نوموکک های مقاوم به پنی سیلین (که تغییر PBP داده اند) دارد البته به شرطی که باکتری در قسمت هایی جایگزین باشد که نفوذ دارو خوب باشد (ریه، سینوس ها، گوش میانی). اثر دارو بر روی استافیلوکک ها به شرطی که MRS نباشند خوب است. مهمترین ویژگی سفوروکسیم مقاومت بهتر آن بر علیه بعضی از بتالاکتامازهایی است که نسل ۱ را تخریب می کنند. بتالاکتامازهای هموفیلوس، موراکسلا، گونوکک و اشرشیا کولی از این جمله اند.

موارد مصرف سفوروکسیم

مهمترین موارد مصرف سفوروکسیم سینوزیت و اوتیت مدیا هستند و از این جنبه این دارو معادل کو-آموکسی کلاو به شمار می آید. در این بیماری ها دارو اثر خوبی بر اشکال مقاوم نوموکک، هموفیلوس و موراکسلا دارد. درمان گونوکک (این مورد استفاده در ایران ناشایع است) و نومونیای کسب شده در اجتماع (نوموکک، هموفیلوس آنفلوانزا) از دیگر موارد مصرف است. سفوروکسیم در درمان عفونت های پوست و ضامم آن نتایج خوبی داشته است. استافیلوکک و گهگاه باکتری های گرم منفی مهمترین عوامل مولد این عفونت ها هستند.

نسل ۳

از این نسل در ایران داروهای سفیکسیم (cefixime)، سف تریاکسون (ceftriaxone)، سفوتاکسیم (cefotaxime)، سف تازیدیم (ceftazidime) و سف تیزوکسیم (ceftizoxime) موجود است. سفیکسیم، خوراکی و بقیه تزریقی اند. در بین تزریقی ها سف تریاکسون از همه پر مصرف تر است زیرا نیمه عمر و مدت اثر آن طولانی است. این دارو در اکثر موارد ۲۴ ساعت یکبار و در موارد محدود نظیر مننژیت ۱۲ ساعت یک بار مصرف می شود. بقیه سفالوسپورین های نسل ۳ هر ۶ تا ۸ ساعت یکبار تزریق می شوند. سفالوسپورین های نسل ۳، گذر قابل قبولی از سد خونی-مغزی دارند. سفالوسپورین های نسل ۳ بسیار پر مصرفند و به همین دلیل مقاومت به آنها به شکل نگران کننده ای خصوصاً در میان باسیل های گرم منفی افزایش پیدا کرده است. به غیر از سودوموناس آئروژینوزا که فقط سف تازیدیم بر علیه آن موثر است،

همه آنها بر علیه دیگر باسیل های گرم منفی اثر کم و بیش مشابهی دارند. مهمترین این باسیل ها عبارتند از: هموفیلوس، اشرشیا کولی، پروتئوس، کلبسیلا، سیتروباکتر و سراشیا. متأسفانه بعضی از این باسیل ها، خصوصاً انواع بیمارستانی آنها (تقریباً تمام میکروب های فوق الذکر به غیر از هموفیلوس) توانایی ترشح بتا لاکتامازهای جدیدی را کسب کرده اند که می توانند سفالوسپورین های نسل ۳ را هم تخریب کنند. این داروها اثر خوبی بر علیه ککسی های گرم منفی اعم از آنها که بتا لاکتاماز ترشح می کنند (نظیر گونوکک) و آنها که فاقد بتالاکتاماز هستند (مثل مننگوکک) دارند.

اعضای این نسل اثر یکسانی بر ضد ککسی های گرم مثبت ندارند. از این نظر سف تریاکسون و سفوتاکسیم بهترین هستند. این دو دارو اثر خوبی بر استرپتوکک ها (به غیر از انتروکک ها که تمام سفالوسپورین ها بر آنها بی اثرند) دارند. همچنان که قبلاً ذکر شد در حدود ۶۰٪ از نوموکک ها با تغییر PBP به پنی سیلین مقاوم شده اند. MIC پنی سیلین برای حدود نیمی از این موارد (۳۰٪) برابر ۱-۰/۱۲ میکروگرم در میلی لیتر است. به این سویه ها نوموکک های با مقاومت متوسط (intermediate resistant) می گویند. سف تریاکسون و سفوتاکسیم اثر عالی بر ضد این نوموکک ها حتی اگر پرده مننژ را درگیر کرده باشند دارند. به نوموکک هایی که MIC پنی سیلین برای آنها ۲ میکروگرم در هر میلی لیتر یا بیشتر باشد (حدود ۳۰٪ موارد)، نوموکک های با مقاومت بالا (highly resistant) گفته می شود. سف تریاکسون و سفوتاکسیم برای ریشه کنی این سویه ها خصوصاً اگر پرده مننژ را درگیر کرده باشند کار آیی قابل اعتمادی ندارند و باید از ونکوماکسیم استفاده کرد. عده ای بر این عقیده اند که در درمان عفونت های محیطی حاصل از این سویه ها (مثلاً در نومونیا) نیز باید از ونکوماکسیم استفاده کرد در حالی که بسیاری از منابع معتقدند در این گونه موارد سف تریاکسون و سفوتاکسیم کفایت می کنند مگر اینکه MIC پنی سیلین ۴ میکروگرم در میلی لیتر یا بیشتر باشد (سویه هایی با این درجه از مقاومت چندان شایع نیستند) که در این صورت تجویز ونکوماکسیم الزامی است. سف تریاکسون و سفوتاکسیم اثر قابل قبولی بر استافیلوکک های حساس به متی سیلین دارند هر چند که از این جنبه سفالوسپورین های نسل یک برترند. بدیهی است که MRS ها به این دارو ها مقاومند. بر خلاف سف تریاکسون و سفوتاکسیم، سفیکسیم و سفتازیدیم اثر خوبی بر علیه ککسی های گرم مثبت ندارند. سفیکسیم بر استافیلوکک ها، حتی MSS ها اثری ندارد. بر علیه نوموکک ها نیز فقط بر سویه های حساس به پنی سیلین (MIC کمتر از ۰/۱۲ میکروگرم در میلی لیتر) اثر دارد. با توجه به اینکه این سویه ها فقط حدود ۴۰٪ جمعیت این میکروب را شامل می شوند مصرف سفیکسیم برای درمان تجربی عفونت هایی که نوموکک در آنها نقش دارد (نومونیا، سینوزیت، اوتیت مدیا) منطقی نیست.

موارد مصرف سفالوسپورین های نسل ۳

عفونت های ادراری: سفالوسپورین های نسل ۳، خصوصاً سفیکسیم که به صورت خوراکی مصرف می شود در کنار فلوروکینولون ها (مانند سیپروفلوکساسین)، داروهای خط اول در درمان تجربی عفونت های ادراری کسب شده در اجتماع به حساب می آیند.

گونوره: دوز منفرد سفیکسیم (۴۰۰ میلی گرم، خوراکی) و یا سف تریاکسون (۱۲۵ یا ۲۵۰ میلی گرم داخل عضلانی) درمان انتخابی گونوره است هر چند که اخیراً مرکز پیشگیری و کنترل بیماری ها (Center for Disease Control and Prevention; CDC) در آمریکا با توجه به افزایش MIC باکتری به سفیکسیم، تزریق ۲۵۰ میلی گرم از سف تریاکسون را

ارجح دانسته است و مصرف سفیکسیم را فقط در صورت عدم دسترسی به سف تریاکسون توصیه کرده است.^۱ این داروها بر روی کلامیدیا و یوراپلازما اثر ندارند و برای درمان این میکروب ها می توان همزمان از تتراسیکلین ها، ماکرولید ها و یا فلوروکینولون ها استفاده کرد.

نومونیا: سف تریاکسون و سفوتاکسیم داروهای انتخابی برای درمان نومونیای کسب شده در اجتماع که به طور معمول در اثر نوموкок و هموفیلوس (در کودکان و گاه افراد مسن) روی می دهند هستند. این داروها بر میکروب های مولد نومونیای آتیپیک (نظیر میکوپلازما، کلامیدیا، لژیونلا) اثری ندارند. تتراسیکلین ها، ماکرولید ها و فلوروکینولون ها بر روی عوامل آتیپیک موثرند.

مننژیت کسب شده در اجتماع: نوموкок، مننگوкок و هموفیلوس (در کودکان) عوامل اصلی این عفونت هستند. سف تریاکسون و سفوتاکسیم بر هر ۳ میکروب اثر خوبی دارند. با توجه به شیوع نوموкок های با مقاومت بالا، همزمان باید از ونکومايسين هم استفاده کرد. در صورتی که توسط آزمایشگاه مشخص شود که مننژیت، غیر نومووککی است و یا نومووککی است ولی دارای مقاومت بالا به پنی سیلین نیست، می توان ونکومايسين را حذف کرد. در صورت شک به لیستریا (نوزادان، افراد دچار نقص سیستم ایمنی) باید آمپی سیلین را هم به درمان اضافه کرد زیرا سفالوسپورین ها از هیچ نسلی بر این میکروب اثر ندارند.

عفونت های بیمارستانی: با توجه به گسترش شدید مقاومت، اکثر باکتری های بیمارستانی مقاومت های در حد ۵۰٪ و بالاتر را به سفالوسپورین های نسل ۳ (و همچنین نسل ۴) نشان می دهند از این رو از مصرف این داروها در درمان عفونت های بیمارستانی باید خودداری کرد مگر اینکه آزمایشگاه حساسیت باکتری را تایید کرده باشد.^۲ همچنین در عفونت های بیمارستانی در صورت احتمال درگیر بودن سودوموناس، باید از سفتازیدیم به شرط حساس بودن میکروب استفاده کرد. مصارف متفرقه: فلوروکینولون ها داروهای انتخابی برای درمان عفونت سالمونلایی محسوب می شوند. با این حال برای درمان این عفونت ها خصوصاً مننژیت سالمونلایی می توان از سفالوسپورین های نسل ۳ به ویژه سف تریاکسون استفاده کرد. سف تریاکسون بعد از پنی سیلین G داروی انتخابی برای درمان سیفلیس است.

نسل ۴

از این نسل در ایران داروی سفپایم (cefepime) موجود است. دارو به شکل تزریقی وجود دارد. گذر آن از سد خونی- مغزی خوب است. این دارو اثر ضد گرم مثبت خوبی دارد. بر علیه گرم منفی ها از جمله سودوموناس نیز موثر است. مقاومت آن به بتالاکتامازهای جدید آزاد شده از باسیل های گرم منفی بیش از سفالوسپورین های نسل ۳ است. با این حال مقاومت به این دارو در سال های اخیر گسترش زیادی داشته است. مصرف عمده سفپایم، درمان عفونت های بیمارستانی است هر چند که امروزه بسیاری از پاتوژن های بیمارستانی به آن مقاوم شده اند.^۲

^۱ <http://www.cdc.gov/std/treatment/>

^۲ <http://alborzicmrc.sums.ac.ir/en/research/guidelines.html>

نسل ۵

اولین داروی این نسل که اخیراً وارد بازار دارویی بعضی از کشورهای غربی شده است سفتوبیپرول (ceftobiprole) نام دارد. این دارو تنها بتا لاکتامی است که بر MRS ها موثر است. بقیه خصوصیات آن مانند سفپایم است. این دارو در ایران موجود نیست.

عوارض جانبی سفالوسپورین ها

عوارض حساسیتی ذکر شده در مورد پنی سیلین ها، در مصرف سفالوسپورین ها نیز می تواند روی دهد^۱. نحوه پیشگیری و درمان این عوارض مشابه موارد مربوط به پنی سیلین ها است. برای سفالوسپورین ها تست ایمونولوژیکی که حساسیت و انتخابی بودن مناسبی داشته باشد وجود ندارد. احتمال بروز عوارض حساسیتی در سفالوسپورین های نسل های بالاتر کمتر از نسل ۱ است. به دلیل شباهت ساختاری بین پنی سیلین ها و سفالوسپورین ها، خطر حساسیت متقاطع بین این دو خانواده وجود دارد با این حال مطالعات ایمونولوژیک وبالینی نشان داده که حساسیت متقاطع احتمال زیادی ندارد و به طور متوسط بین ۱۰-۷٪ است (از هر ۱۰۰ نفر حساس به پنی سیلین، ۷ تا ۱۰ نفر به سفالوسپورین هم واکنش نشان می دهند). توصیه شده است که اگر واکنش به پنی سیلین از نوع حساسیتی زودرس باشد، سفالوسپورین ها هم تجویز نشوند. اما اگر واکنش به پنی سیلین از نوع حساسیتی زود رس نباشد، تجویز سفالوسپورین ها با احتیاط و پیگیری وضعیت بیمار مجاز است.

مانند پنی سیلین ها، سفالوسپورین ها عوارض غیر حساسیتی مانند دل پیچه، اسهال، دل آشوبه و عفونت های ثانویه مانند کاندیدیاز و کولیت با غشای کاذب را موجب می شوند. بر اساس بعضی از مطالعات اپیدمیولوژیکی، سف تریاکسون به همراه آموکسی سیلین و آمپی سیلین شایع ترین آنتی بیوتیک های موجد کولیت با غشای کاذب هستند.

تزریق عضلانی سفالوسپورین ها دردناک است به همین دلیل تزریق وریدی آنها در صورت امکان ارجح است. برای کاهش درد در تزریق عضلانی، تزریق همزمان مقدار کمی از لیدوکائین مجاز است. در تزریق مکرر به داخل یک ورید، امکان ترومبوفلیت وجود دارد.

در بین سفالوسپورین ها، سف تریاکسون یک عارضه جانبی اختصاصی دارد. دفع این دارو عمدتاً صفراوی است. غلظت بالای دارو در صفرا (خصوصاً با دوز های بالا مثلاً در مننژیت) می تواند منجر به اتصال به کلسیم و رسوب گذاری صفراوی (biliary sludge) شود. این عارضه که از آن با نام سودولیتیز (pseudolithiasis) نیز یاد می شود ۳ تا ۵ روز پس از شروع درمان ایجاد می شود و معمولاً در ۱۰ تا ۲۰ درصد بیماران علامت دار است. علائم عارضه عبارتند از بی اشتها، تهوع بدون و یا با استفراغ و درد بالای شکم. کودکان بیشترین بیماران هستند که این عارضه در آنها مشاهده شده از این رو در این گروه سنی سفوتاکسیم بر سف تریاکسون (به خصوص اگر نیاز به دوز بالا وجود دارد) ترجیح داده می شود. در صورت وقوع عارضه باید به مصرف دارو خاتمه داد. رسوبات معمولاً بین ۱۰ روز تا دو ماه پس از قطع دارو برطرف می شوند. به دلیل عدم تشخیص صحیح و عدم تفریق این عارضه با کوله سیستیت، مواردی از انجام غیر ضروری عمل کوله سیستکتومی در بیماران مصرف کننده سف تریاکسون گزارش شده است. مصرف سف تریاکسون در ایران به شکل بی رویه ای بالاست و اطلاعاتی متعددی از سوی وزارت بهداشت در خصوص تداخلات دارویی و عوارض جانبی مرگبار آن گزارش شده است^۲. از

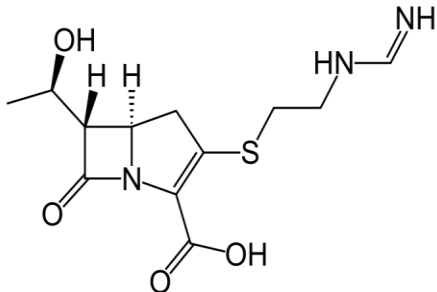
^۱ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2803846/?tool=pubmed>

^۲ <http://fdo.behdasht.gov.ir/index.aspx?siteid=114&pageid=32109&siteid=114> اطلاعاتی های شماره ۷۰، ۸۰، ۹۸ و ۱۰۲

مصرف سف‌تریاکسون در نوزادان باید اجتناب کرد زیرا اتصال بالایی به آلبومین دارد و می تواند موجب جدا شدن بیلیروبین و کرن‌ایکتروس شود.

کرباپنم ها

در این دسته از بتا لاکتام ها دو داروی ایمپنم (imipenem) و مروپنم (meropenem) وجود دارند (شکل ۱۲).



شکل ۱۲- ساختار شیمیایی ایمپنم

در بین تمام بتا لاکتام‌ها، این دو دارو وسیعترین اثر بر ضد باسیل های گرم منفی را نشان می دهند به گونه ای که علاوه بر آنچه که در نزد پیپراسیلین و سفپایم ذکر شد اثر خوبی بر ضد باکتری هایی نظیر انتروباکتر و آسینتوباکتر (acinetobacter) نیز دارند. علاوه بر این خوشبختانه شیوع مقاومت نسبت به آنها در نزد باسیل های گرم منفی در مقایسه با پیپراسیلین-تازوباکتام و سفالوسپورین های نسل ۳ و ۴ کمتر است. با این حال در سال های اخیر نوع جدیدی از بتا لاکتام‌ها که به آنها کرباپنماز گفته می شود به شکل نگران کننده ای در بین باسیل های گرم منفی رو به گسترش است.

اثر این دو دارو بر ضد باکتری های گرم مثبت و بی هوازی خوب است. با این حال هم MRS ها و هم کلسترییدیوم دیفیسیل به آنها مقاومند. از نظر طیف اثر، بین این دو دارو تفاوت بارزی وجود ندارد.

کرباپنم ها جذب گوارشی ندارند و فقط به صورت تزریقی موجودند. ایمپنم را با ترکیبی به نام سیلاستاتین (cilastatin) مخلوط کرده اند. این ماده مهار گر آنزیم دهیدروپپتیداز (dehydropeptidase) است. این آنزیم در توبول های کلیه وجود دارد و با تجزیه ایمپنم علاوه بر کاهش غلظت ادراری آن، موجب تولید ترکیبات نفروتوکسیک از ایمپنم می شود. سیلاستاتین اثر آنتی بیوتیکی ندارد و مخلوط کردن آن با ایمپنم موجب می شود که هم غلظت کلیوی و ادراری ایمپنم به سطح درمانی برسد و هم نفروتوکسیک نباشد. مروپنم سوبسترای دهیدروپپتیداز نیست بنابراین به صورت خالص مصرف می شود. کرباپنم ها قابلیت گذر از سد خونی مغزی را دارند.

کرباپنم ها داروهای مناسبی برای درمان عفونت های ناشی از باسیل های گرم منفی خصوصاً در موارد خطیر نظیر عفونت های بیمارستانی و سوختگی ها به شمار می روند. به منظور استفاده از سینرژیسیم داروها، آنها را عموماً همراه با آمینوگلیکوزید ها (بیش از همه، آمیکاسین) به کار می برند.

گسترش کرباپنمازها و مقاومت میکروارگانیسم های نظیر سودوموناس آئروژینوزا و آسینتوباکتر به کرباپنم ها، در ایران نیز گزارش شده است و پزشکان را ناگزیر از تجویز داروهای نظیر کولیستین در عفونت های بیمارستانی کرده است.^۱

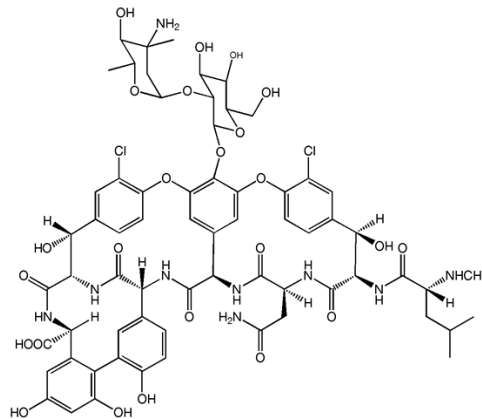
عوارض جانبی این دو دارو مشابه پنی سیلین ها است.

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

ایمی پنم ندرتاً موجب تشنج شده است. به همین دلیل مصرف این دارو در افرادی که سابقه ی صرع دارند و بیمارانی که مننژیت گرفته اند توصیه نمی شود. مروپنم از این نظر ایمن تر است و داروی بهتری برای استفاده در موارد مذکور به شمار می رود.

گلیکوپتیدها (Glycopeptides)

در کنار خانواده بزرگ بتا لاکتام ها، گلیکوپتیدها دومین خانواده ای هستند که ساخت دیواره سلولی را مهار می کنند. در این خانواده یک داروی بسیار مهم به نام ونکومايسين (vancomycin) وجود دارد (شکل ۱۳).



شکل ۱۳- ساختار شیمیایی ونکومايسين

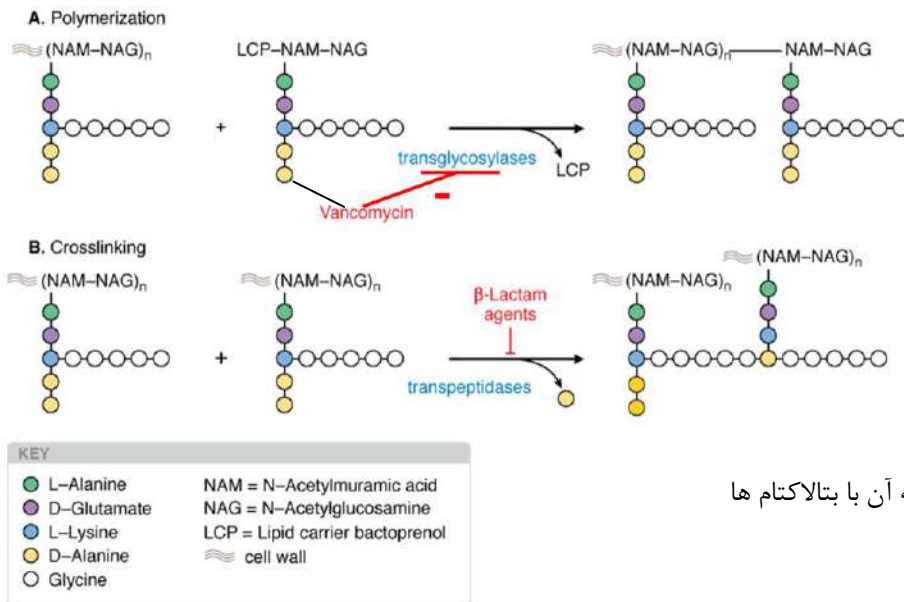
تئیکوپلانین (teicoplanin) عضو دیگری از این خانواده است که اخیراً در بازار دارویی ایران وارد شده است و علی رغم بعضی از تفاوت ها، از نظر اثر ضد باکتری مزیت بارزی بر ونکومايسين ندارد.

مکانیسم عمل ونکومايسين

ونکومايسين به مانند بتا لاکتام ها در ساخت پپتیدوگلیکان اختلال ایجاد می کند با این تفاوت که بتالاکتام ها به PBP متصل می شدند و آخرین مرحله ساخت پپتیدوگلیکان یعنی تشکیل پل های عرضی را مهار می کردند. اما ونکومايسين به ملکول دی-آلانین انتهایی زنجیره اسید آمینه متصل به ان-استیل مورامیک اسید اتصال پیدا می کند. این اتصال با توجه به بزرگی ملکول ونکومايسين باعث مهار آنزیم ترانس گلیکوزیلز و مهار پلی مریزه و طولانی شدن زنجیره پلی ساکاریدی در مراحل اولیه ساخت پپتیدوگلیکان می شود (شکل ۱۴). با توجه به تفاوت مکان اثر ونکو مایسین می توان دریافت که چرا میکروبهایی که با تغییر PBP ها به بتا لاکتام ها مقاوم شده اند، به ونکومايسين حساسند. ونکومايسين به مانند بتا لاکتام ها باکتریسید است.

مقاومت به ونکومايسين از طریق تغییر اسید آمینه دی-آلانین انتهایی به دی-لاکتات و دی-سرین روی می دهد. به این ترتیب تمایل ونکومايسين برای اتصال به زنجیره پپتیدی به شدت کاهش می یابد. انتروکک ها اولین باکتری هایی بودند که این قابلیت را کسب کردند و مقاومت در نزد آنها (به خصوص انتروککوس فاسیوم) به شکل نگران کننده ای رو به افزایش است. به این سویه ها، انتروککهای مقاوم به ونکومايسين یا VRE (vancomycin-resistant enterococci) گفته می

شود. مصرف بی رویه سفالوسپورین ها و ونکومايسين نقش واضحی در ظهور و گسترش این سویه ها داشته است. مصرف سفالوسپورین ها با از بین بردن انتروباکتریاسه، موجب تکثیر بیش از حد این باکتری موجود در فلور نرمال روده و شیوع عفونت های حاصل از آن شده است (انتروکک ها ذاتاً به سفالوسپورین ها مقاومند) و ونکومايسين موجب انتخاب طبیعی سویه های مقاوم شده است.



شکل ۱۴- مکانیسم عمل ونکومايسين و مقایسه آن با بتالاکتام ها

مقاومت استافیلوکوک ها به ونکو مایسین رعب بسیار بیشتری را بر انگیخته است زیرا عفونت های حاصل از این باکتری هم متنوع تر و هم شدید تر است. مشخص شده است که استافیلوکوک ها ژن مقاومت را از انتروکک ها کسب کرده اند. به تازگی گزارشی از جدا سازی استافیلوکوک مقاوم به ونکومايسين یا (vancomycin-resistant staphylococci) VRS در ایران نیز منتشر شده است^۱.

در بین نوموککها، هنوز مقاومت به ونکومايسين مشاهده نشده اما ظهور سویه هایی که تکثیرشان توسط ونکومايسين مهار می شود ولی توسط دارو از بین نمی روند گزارش شده است. در صورت شیوع اینگونه سویه ها، درمان نوموکک های با مقاومت بالا به پنی سیلین در افراد دچار نقص سیستم ایمنی و یا مننژیت نوموککی بسیار مشکل خواهد بود زیرا در مواردی چنین، دارو باید باکتریسید باشد.

برای درمان باکتری های مقاوم شده به ونکومايسين داروهای نظیر کوئینوپریستین-دالفوپریستین (از استرپتوگرامین ها)، لینزولید (linezolid)، داپتومايسين و تیگ سیکلین (tigecyclin) کشف شده است. با این حال قیمت بسیار بالا، عدم اثر بر روی همه سویه ها، باکتریواستاتیک بودن و ظهور سویه های مقاوم در اوان استفاده از آنها، مصرف هر یک از آنها را با محدودیت مواجه کرده است^۲. علاوه بر این به غیر از لینزولید، بقیه آنها در در فهرست دارویی ایران قرار ندارند و دسترسی به آنها فقط از طریق مراکز خاص ممکن است.

^۱ <http://jcm.asm.org/content/early/2012/08/23/JCM.01727-12.abstract>
^۲ <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1471489210000834>
^۳ <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=186009#qundefined>

فارماکوکینتیک و نکومايسين

ونکومايسين جذب گوارشی ندارد و فقط به شکل داخل وریدی تزریق می شود. در بعضی از کشور ها شکل خوراکی آن برای درمان کولیت با غشای کاذب کاربرد دارد (درمان موضعی یک عفونت روده ای). گذر دارو از سد خونی-مغزی برای درمان مننژیت کفایت می کند هر چند که گزارش هایی از کاهش غلظت آن در CSF در مصرف همزمان با گلوکوکورتیکوئید ها (به دلیل کاهش التهاب مننژ و کاهش نفوذ پذیری ونکو مایسین) منتشر شده است. با این حال با توجه به اثر مفید گلوکوکورتیکوئیدها بر عوارض مننژیت، مصرف همزمان آنها با ونکومايسين در بیماران مبتلا به مننژیت توصیه می شود. ونکومايسين از کلیه و به شکل دست نخورده دفع می شود از این رو در نارسایی کلیه باید دوز آن به میزان مقتضی کاهش یابد.

تئیکوپلانین را می توان هم در عضله و هم در ورید تزریق کرد. نیمه عمر آن طولانی تر از ونکومايسين است و تزریق آن یک بار در روز کفایت می کند (ونکومايسين در بزرگسالان روزی دو بار و در کودکان سه تا چهار بار انفوزیون می شود).

طیف ضد میکروبی ونکومايسين

ونکومايسين طیف اثر نسبتاً باریکی دارد. از نظر کاربرد بالینی مهمترین میکروب هایی که توسط آن از بین می روند عبارتند از استرپتوکوک ها از جمله اشکال مقاوم نوموкок و انتروکوک، استافیلوکوک ها از جمله MRS ها و بعضی از بی هوازی های گرم مثبت از جمله کلستریدیوم دیفیسیل.

موارد مصرف ونکومايسين

اندوکاردیت: ونکومايسين داروی مناسبی برای درمان اندوکاردیت ناشی از انتروکوک های مقاوم به پنی سیلین است. این گونه اندوکاردیت ها در افراد مستعد اندوکاردیت که اعمال جراحی دستگاه گوارش و یا ادراری-تناسلی داشته اند و پیشگیری مناسب آنتی بیوتیکی نگرفته اند مشاهده می شود. برای درمان اندوکاردیت انتروککی، مصرف همزمان جنتامایسین الزامی است (به مبحث آمینوگلیکوزید ها مراجعه شود). در اندوکاردیت استافیلوککی مصرف کلوکساسیلین و سفازولین ارجح است اما در صورت احتمال درگیری MRS ها باید از ونکومايسين استفاده کرد. با توجه به شیوع کم مقاومت در بین استرپتوکوک های گروه ویریدانس، درمان اندوکاردیت های تحت حاد با استفاده از پنی سیلین ها و سفالوسپورین ها میسر است اما در صورت حساسیت بیمار به بتالاکتام ها می توان از ونکومايسين سود جست.

مننژیت باکتریال: ونکومايسين در درمان مننژیت های کسب شده در اجتماع به منظور ریشه کنی نوموкок های دارای مقاومت بالا به پنی سیلین همراه با سف تریاکسون به کار می رود. در صورت اثبات عدم وجود این میکروب ها در CSF باید به مصرف ونکومايسين خاتمه داد و درمان را با سف تریاکسون ادامه داد. ونکومايسين درمان انتخابی برای مننژیت های استافیلوککی است. شایع ترین علت این مننژیت، جراحی مغز و شانت های مغزی است.

نومونیا: ونکومايسين در درمان نومونیای نومووککی در صورت بدحالی بیمار و شیوع نومووکک های با مقاومت بسیار بالا به پنی سیلین (MIC بالاتر از ۲ تا ۴ میکروگرم در میلی لیتر) به کار می رود. ونکومايسين داروی انتخابی برای نومونیای استافیلوککی است اما اثری بر نومونیای ناشی از هموفیلوس، موراکسلا، باسیل های گرم منفی و عوامل آتپیک ندارد.

موارد مصرف متفرقه: ونکومایسین در دیگر عفونت های شدید استافیلوکوکی در صورت احتمال MRS بودن باکتری کاربرد دارد. عفونت های ادراری بیمارستانی از این جمله اند. دارو به صورت خوراکی برای درمان کولیت با غشاء کاذب به کار می رود.

عوارض جانبی ونکومایسین

شایع ترین عارضه جانبی ونکومایسین، "سندرم آدم برافروخته" (red man syndrome) و یا "سندرم گردن برافروخته" (red neck syndrome) است.^۱ علائم این عارضه عبارتند از: قرمزی (اریتم) و برافروختگی گردن و کمر بند شانه ای، تب و لرز، گاهی اوقات افت فشار خون و پارسازی (گزگز و بی حسی انتهاها و دور لب). علت این عارضه آزاد شدن مستقیم (بدون دخالت سیستم ایمنی) هیستامین از ماست سل ها در اثر ونکومایسین است. برای جلوگیری از این عارضه توصیه می شود هر دوز از ونکومایسین به آهستگی و ظرف مدت حداقل ۱ ساعت به داخل ورید انفوزیون شود. به این ترتیب آزادی هیستامین تدریجی و عوارض حاصله از آن خفیف خواهد بود. در صورتی که با این روش هم عارضه فوق در حد قابل قبولی کاهش نیابد می توان نیم تا ۱ ساعت پیش از تزریق هر دوز یکی از انواع آنتی هیستامین ها را برای بیمار تجویز کرد. این عارضه به ندرت در تزریق تئیکوپلانتین مشاهده می شود.

ونکومایسین گهگاه موجب راش ماکولر می شود. این عارضه عموماً پیامد مهمی ندارد.

فلبیت عارضه جانبی مهم و نسبتاً شایع ونکومایسین است. تزریق آهسته، تغییر محل تزریق و تزریق به داخل وریدهای بزرگ بهترین راه های پیشگیری از این عارضه است.

اگرچه ونکومایسین را در زمره داروهای اتوتوکسیک و نفروتوکسیک قرار می دهند اما به نظر نمی رسد که دوز های معمول آن در افراد دارای کارکرد طبیعی کلیه مشکلی از این جنبه ایجاد کند. با این حال در موارد استفاده توام از این دارو به همراه دیگر داروهای نفروتوکسیک و اتوتوکسیک (آمینوگلیکوزیدها، آمفوتریسین B) باید وضعیت شنوایی و کارکرد کلیه بیمار کاملاً مد نظر باشد. در نارسایی کلیه، تصحیح دوز دارو الزامی است.

^۱ <http://fdo.behdasht.gov.ir/index.aspx?siteid=114&pageid=32109&siteid=114>، اطلاعاتی های شماره ۶۶ و ۸۶

مقدمه - مهارکننده های ساخت دیواره سلولی 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.

- تعریف آنتی بیوتیک
- محل های اثر آنتی بیوتیک ها در باکتری ها
- اهمیت مقاومت میکروبی
- راه های انتقال و گسترش مقاومت میکروبی
- چگونگی مقاوم شدن باکتری ها به اثرات آنتی بیوتیک ها
- تعریف مقاومت ساختاری و القا پذیر
- تعریف طیف اثر یک آنتی بیوتیک
- مقایسه کاربردی داروهای باطیف اثر باریک و طیف اثر وسیع
- تعریف آنتی بیوتیک باکتریسید و باکتریو استاتیک و مقایسه کاربردی آنها
- تعریف MIC و MBC
- تعریف عملکرد آنتی بیوتیکی وابسته به زمان و وابسته به غلظت و مقایسه کاربردی آنتی بیوتیک های واجد هر یک از این خصوصیات
- تعریف "اثر پس آنتی بیوتیکی" و اهمیت بالینی آن
- طبقه بندی آنتی بیوتیک های مهار گر ساخت دیواره سلولی
- وجوه مهم ساختمان شیمیایی بتا لاکتام ها
- مکانیزم عمل بتا لاکتام ها
- تعریف PBP و نقش آنها در عملکرد بتا لاکتام ها
- راه های مقاومت به بتا لاکتام ها
- طبقه بندی پنی سیلین ها
- ویژگی های مهم فارماکوکینتیکی پنی سیلین ها
- طیف ضد میکروبی پنی سیلین G و V بر علیه ککسی ها و باسیل های گرم مثبت و منفی، اسپروکت ها و بی هوازی ها
- اشکال مختلف دارویی پنی سیلین G و V و مقایسه کاربردی آنها

- موارد مصرف پنی سیلین G و V
- طیف اثر و موارد مصرف کلوکساسیلین و نف سیلین
- طیف اثر و موارد مصرف آموکسی سیلین و آمپی سیلین
- مقایسه آموکسی سیلین و آمپی سیلین از نظر فارماکوکینتیک
- ترکیبات موجود در داروی کو-آموکسی کلاو و ویژگی آنها
- مقایسه طیف اثر و کاربرد کو-آموکسی کلاو با آموکسی سیلین
- طیف اثر و موارد مصرف پپیراسیلین
- علت افزودن تازوباکتام به پپیراسیلین و مزایای این ترکیب در مقایسه با پپیراسیلین تنها
- عوارض حساسیتی پنی سیلین، اهمیت بالینی آنها، نحوه پیشگیری و درمان آنها
- توضیح شاخص های اصلی و فرعی در ایمونونژیستی پنی سیلین ها
- عوارض غیر حساسیتی پنی سیلین ها، نحوه پیشگیری و درمان آنها
- علت بروز "گولیت با غشاء کاذب"، علائم بالینی مهم، روش تشخیص و درمان و آنتی بیوتیک های مولد این عارضه
- طبقه بندی سفالوسپورین ها، نام داروهای موجود در ایران در هر طبقه
- تفاوت نسل های مختلف سفالوسپورین ها با یکدیگر در گذر از نسل ۱ به نسل ۴
- وجوه مهم فارماکوکینتیک، طیف اثر و موارد مصرف سفالکسین و سفازولین
- وجوه مهم فارماکوکینتیک، طیف اثر و موارد مصرف سفوروکسیم
- وجوه مهم فارماکوکینتیک سفالوسپورین های نسل سوم، تفاوت های داروهای این نسل از این نظر با یکدیگر
- طیف اثر و موارد مصرف سفالوسپورین های نسل سوم، تفاوت های داروهای این نسل از این نظر با یکدیگر
- طیف اثر و موارد مصرف سف پایم
- طیف اثر سفتوبیرول
- عوارض جانبی عام و اختصاصی سفالوسپورین ها، نحوه پیشگیری و درمان آنها
- چگونگی مصرف سفالوسپورین ها در بیماران حساس به پنی سیلین
- نام داروهای موجود در خانواده کرباپنم ها
- طیف اثر کرباپنم ها و مقایسه آنها با پنی سیلین ها و سفالوسپورین ها
- وجوه مهم فارماکوکینتیک کرباپنم ها
- علت اضافه کردن سیلاستاتین به ایمی پنم
- عوارض جانبی عام و اختصاصی کرباپنم ها، مقایسه ایمی پنم و مروپنم از این جنبه
- نام داروهای موجود در خانواده گلیکوپپتیدها
- مکانیسم عمل ونکومايسين و مقایسه آن با بتالاکتام ها

□ چگونگی مقاومت میکروب ها به ونکومايسين با ذکر نام میکروب های مهم

□ اهمیت بالینی و اپیدمیولوژیکی مقاومت به ونکومايسين

□ فارماکوکینتیک ونکومايسين

□ طیف اثر و موارد مصرف ونکومايسين

□ عوارض جانبی ونکومايسين و نحوه پیشگیری و مقابله با آنها

مقدمه - مهارکننده های ساخت دیواره سلولی باکتری ها

خودآزمایی

- ۱- آنتی بیوتیک های دارای طیف اثر باریک چه تفاوت هایی با آنتی بیوتیک های وسیع الطیف دارند؟ برای انتخاب هر یک، چه معیار هایی را مد نظر قرار می دهید؟
- ۲- فواصل مصرف هر دوز از آنتی بیوتیک ها عموماً طولانی تر از نیمه عمر آنهاست (به عنوان مثال نیمه عمر آموکسی سیلین حدوداً ۹۰-۶۰ دقیقه است اما هر ۸ تا ۱۲ ساعت یکبار تجویز می شود). این تناقض را چگونه توجیه می کنید؟
- ۳- پنی سیلین باکتریسید است و کلیندامایسین، باکتریواستاتیک. در بیماری که دچار اندوکاردیت استرپتوکوکی شده، با توجه به اینکه باکتری به هر دو دارو حساس است آیا تمایزی بین دو داروی فوق قائل می شوید؟ توضیح دهید.
- ۴- داروی A دارای اثر پس آنتی بیوتیکی کوتاه و داروی B دارای اثر پس آنتی بیوتیکی طولانی است. این خصوصیات چه تاثیری در نحوه مصرف هر یک از دو داروی فوق خواهد داشت؟
- ۵- آیا توانایی مقاومت به آنتی بیوتیک ها در نزد همه باکتری ها یکسان است؟
- ۶- پس از ظهور مقاومت یک باکتری به یک دارو، آیا این مقاومت منحصر به همان داروست و یا تمام خانواده دارویی را شامل می شود؟
- ۷- چه عواملی در ظهور و گسترش سویه های مقاوم نقش بازی می کنند؟ برای جلوگیری از ظهور و گسترش این سویه ها چه پیشنهادهایی دارید؟
- ۸- چه ویژگی های ساختاری موجب شده است که بتا لاکتام ها بتوانند ترانس پپتیداز موجود در دیواره سلولی باکتری ها را مهار کنند؟
- ۹- با آنکه مکانیزم عمل همه بتا لاکتام ها یکسان است اما طیف اثر آنها کاملاً متفاوت است. چرا؟
- ۱۰- باکتری ها با چه مکانیسم هایی می توانند به بتا لاکتام ها مقاوم شوند؟ این راه ها در نزد باکتری های گرم مثبت شایع تر است یا باکتری های گرم منفی؟
- ۱۱- کلاوولانیک اسید بر روی کدامیک از راه های مقاومت به پنی سیلین ها اثر مهارکننده دارد؟
- ۱۲- چرا باکتری هایی که PBP خود را تغییر داده اند علی رغم مقاومت به بتا لاکتام ها همچنان به ونکومایسین حساس هستند؟ باکتری ها برای اینکه به اثر ونکومایسین مقاوم شوند چه کرده اند؟
- ۱۳- آموکسی سیلین از نظر طیف اثر و فارماکوکینتیک چه تفاوت هایی با پنی سیلین V دارد؟
- ۱۴- سف تریاکسون از نظر طیف اثر و فارماکوکینتیک چه تفاوت هایی با سفازولین دارد؟
- ۱۵- آموکسی سیلین و آمپی سیلین را از نظر طیف اثر و موارد مصرف با سفالکسین و سفازولین مقایسه کنید.

- ۱۶- سفوروکسیم، سفیکسیم و کو-آموکسی کلاو را در درمان اوتیت مدیا و سینوزیت با یکدیگر مقایسه کنید.
- ۱۷- استافیلوکک های حساس به متی سیلین چه هستند؟ استافیلوکک های مقاوم به متی سیلین چه هستند؟ بر روی هر یک از دو دسته فوق کدامیک از دارو های مهار کننده ساخت دیواره سلولی می تواند موثر باشد؟ دارو ها را نام ببرید.
- ۱۸- قصد تجویز پنی سیلین برای یک بیمار را دارید. چه احتیاط ها، مراقبت ها و توصیه هایی را برای مصرف صحیح دارو و اثر بخشی بهتر آن و همچنین احتراز از عوارض جانبی حساسیتی و غیر حساسیتی در نظر می گیرید؟
- ۱۹- آیا افرادی که به پنی سیلین ها حساسیت دارند می توانند سفالوسپورین ها و ونکومایسین را مصرف کنند؟
- ۲۰- چرا در مننژیت مصرف ایمی پنم ممنوع است اما مصرف مروپنم مجاز است؟
- ۲۱- اندوکاردیت عفونی می تواند توسط استرپتوکک های ویریدانس، استافیلوکک ها و انتروکک ها رخ دهد. برای هر یک از موارد فوق کدامیک از داروهای مهارکننده سنتز دیواره سلولی را توصیه می کنید. (جواب را در هر دو حالتی که سوبه ها حساس یا مقاوم هستند بیان کنید)
- ۲۲- دو بیمار، دچار عفونت ادراری به ترتیب ناشی از *E. coli* و سودوموناس آئروژینوزا شده اند (فرض کنید هر دو میکروارگانیسم مولد بتالاکتاماز نیستند). از خانواده های پنی سیلین ها، سفالوسپورین ها، کرباپنم ها و گلیکوپپتید ها کدام داروها می توانند در این بیماران موثر باشند؟ از بین دارو هایی که نام برده اید در چه شرایطی کدامیک را ارجح می دانید؟
- ۲۳- گهگاه در مطالعات تحقیقاتی، نتایج حساسیت آزمایشگاهی (حساسیت یا مقاومت میکرو ارگانیسم ها) با نتایج بالینی (بهبودی یا عدم بهبودی به دنبال مصرف آنتی بیوتیک) در هر دو جهت (حساسیت آزمایشگاهی و عدم پاسخ بالینی، مقاومت آزمایشگاهی و بهبودی بالینی) هم خوانی ندارد. به نظر شما چه دلایلی برای این عدم تطابق می توان بر شمرد؟