

شیمی درمانی

شیمی درمانی به معنی از بین بردن سلول‌ها یا میکروارگانیسم‌هاست. به طور کلی برای این موارد از لفظ chemotherapy استفاده می‌کنیم (فقط مخصوص سرطان نیست).

میکروارگانیسم‌های مضر: باکتری، ویروس، قارچ، انگل و... که برای از بین بردن هر کدام، روش‌های درمانی به خصوص لازم است.

کلیات شیمی درمانی آنتی باکتریال یا آنتی میکروبیال

در مواقعی که یک پاتوژن (باکتری، ویروس، قارچ و...) را بخواهیم از بین ببریم، به طور کلی از لفظ chemotherapy استفاده می‌کنیم.

دارو‌هایی که ما به این منظور استفاده می‌کنیم یا قرار است جلوی رشد باکتری‌ها را بگیرند و یا آن‌ها را از بین ببرند، این دارو‌ها معمولاً به دو شکل سنتتیک یا طبیعی (به دست آمده از خود باکتری یا مواد دیگر) هستند.

هدف، از بین بردن یا مهار میکروارگانیسم‌هاست.

خیلی اوقات ما در بدخیمی‌ها یا malignancy ها از لفظ chemotherapy استفاده می‌کنیم که در جای خود به آن خواهیم پرداخت.

دارو‌های non-chemotherapy یا بایوسیدال agent : کلا سنتتیک هستند و non-selective عمل می‌کنند (برخلاف داروهای chemotherapy)

دارو‌هایی که در کموتراپی برای از بین بردن میکروارگانیسم‌ها استفاده می‌شوند، عملکرد selective روی میکروارگانیسم‌ها دارند و فقط آن‌ها را از بین می‌برند (ممکن است عوارضی هم داشته باشند اما به طور کلی selective هستند).

اما داروهای بایوسیدال یا non-chemotherapy، انتخابی عمل نمی‌کنند، به همین علت از آن‌ها به صورت سیستمیک استفاده نمی‌شود. مانند: آنتی‌سپتیک‌ها (antiseptics)، disinfectants، preservatives

Antiseptic ها موادی هستند که به صورت موضعی برای ضد عفونی استفاده می‌شوند (نابودی یا توقف رشد میکروارگانیسم‌های سطحی بافت(موضعی))

Disinfectants : برای ضد عفونی کردن وسایل جراحی یا مواردی دیگر از این قبیل، استفاده می‌شوند (موادی که باعث نابودی یا توقف رشد میکروارگانیسم‌هایی که روی اشیاء رشد می‌کنند، می‌شوند)

Preservative ها به عنوان تثبیت کننده یا نگه دانه به همراه دارو‌ها یا فرآورده‌های آرایشی بهداشتی استفاده می‌شوند.

این دسته (non-chemotherapy) به علت عوارض و غیر انتخابی بودنشان به صورت سیستمیک مصرف نمی‌شوند. (بر خلاف دسته اول کموتراپی) که به صورت خوراکی و تزریقی قابل مصرف هستند.

آنتی بیوتیک‌ها به دو دسته کلی تقسیم می‌شوند. (از نظر عملکرد)

1- bacteriostatic : آنتی بیوتیک‌هایی که می‌توانند جلوی رشد باکتری‌ها را بگیرند (آنها را از بین نمی‌برند). در این شرایط، یک سیستم ایمنی کارآمد باید وجود داشته باشد که باکتری که رشد آن متوقف شده، نابود کند. (توسط آنتی بیوتیک‌های باکتریو استاتیک)

2- bacteriocidal : باکتری ها را به صورت کامل از بین برده و می کشند و نیازی به سیستم ایمنی ندارند.

برای موثر واقع شدن آنتی بیوتیک های باکتریواستاتیک ، دوز کافی ، طول مدت درمان مناسب و سیستم ایمنی کارآمدی لازم است تا پروسه ی نابودی باکتری کامل شود.

در بعضی موارد در رابطه با بعضی میکرو ارگانیسم های انتخابی ، باکتریواستاتیک ها ممکن است اثرات باکتریوسید داشته باشند، که حائز اهمیت هستند.

حالاتی که استفاده از باکتریوسیدال ها بر باکتریواستاتیک ها ارجحیت دارد:

1- در بیمارانی که مشکلات ایمنی دارند ، در صورت استفاده از باکتریواستاتیک ، فرآیند درمان ناقص می ماند.(چون عملکرد ایمنی دچار مشکل است)

2- در کسانی که عفونت های خاص دارند ، مثل اندو کاردیت ها (endocarditis) و endovascular infections

3- در کسانی که مننژیت دارند. (meningitis)

4- در کسانی که داروهای ایمنوساپرسیو (imuno suppressive) می گیرند ، مثل کسانی که neutropenic هستند یا مبتلایان سرطان

در این موارد حتی در مواجهه با عفونتی که آنتی بیوتیک انتخابی آن باکتریواستاتیک است ، ترجیح بر این است که از باکتریوسیدال استفاده شود و باکتریواستاتیک نباید مصرف شود.

تقسیم بندی عملکرد باکتریوسیدها

1- عملکرد وابسته به غلظت ؛ یعنی هر چه غلظت را بالا ببریم ، عملکرد قوی تر و بیشتر می شود ، مثل آمینوگلایکوزیدها و کینولون ها

2- عملکرد وابسته به زمان ؛ اثرات آنتی باکتریال آنها وابسته به زمان است و با افزایش غلظت تغییری در عملکرد ایجاد نمی شود ، اما با گذشت زمان ، اگر به غلظت خاص خود رسیده باشد ، می توانند اثرات باکتریوسید خود را ایجاد کنند. مانند : بتا لاکتام ها و ونکومايسين

جدول اسلاید: تقسیم بندی آنتی بیوتیک ها بر اساس باکتریوسید یا باکتریواستاتیک بودن

به طور کلی وقتی یک میکرو ارگانیسمی می خواهد بیماری ایجاد کند ، چه روند هایی طی می شود که بیماری در فرد ایجاد و تثبیت بشود؟

این روند سه مرحله دارد:

1- میکرو ارگانیسم وارد بدن بشود

2- سیستم ایمنی نتواند آن را از بین ببرد و آن میکرو ارگانیسم شروع به رشد بکند.

3- علاوه بر تقسیم ، میکرو ارگانیسم اثرات آسیب زای خود را بروز می دهد.

Bactericidal agents	Bacteriostatic agents
Aminoglycosides	Chloramphenicol
Bacitracin	Clindamycin
β -Lactam antibiotics	Ethambutol
Daptomycin	Macrolides
Isoniazid	Nitrofurantoin
Ketolides	Novobiocin
Metronidazole	Oxazolidinones
Polymyxins	Sulfonamides
Pyrazinamide	Tetracyclines
Quinolones	Tigecycline
Rifampin	Trimethoprim
Vancomycin	

آنتی بیوتیک هایی که مورد استفاده ما هستند ، در مرحله سوم اثر می گذارند ، یعنی جایی که میکروب رشد کرده و اثرات آسیب زای خود را بروز می دهد

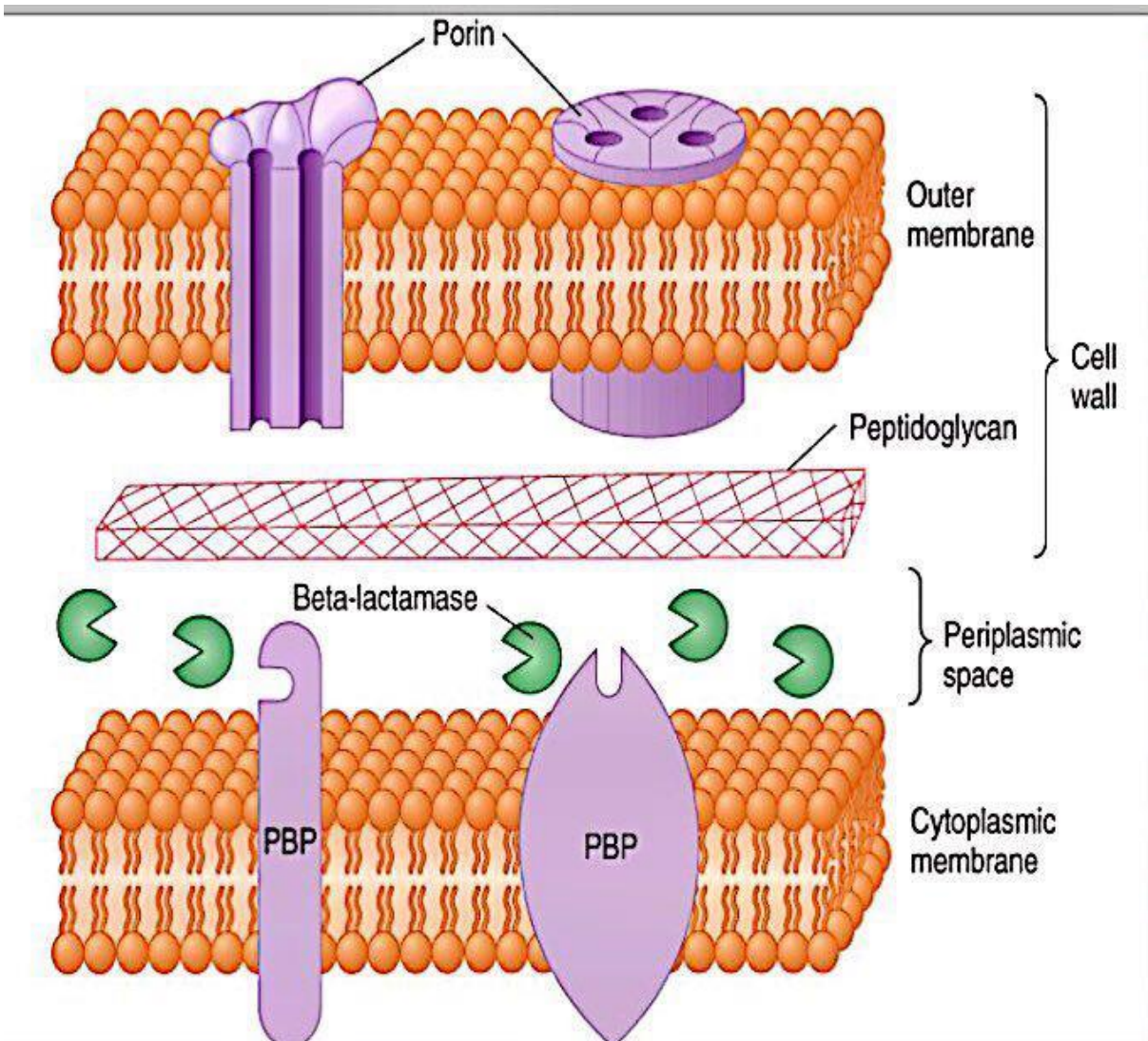
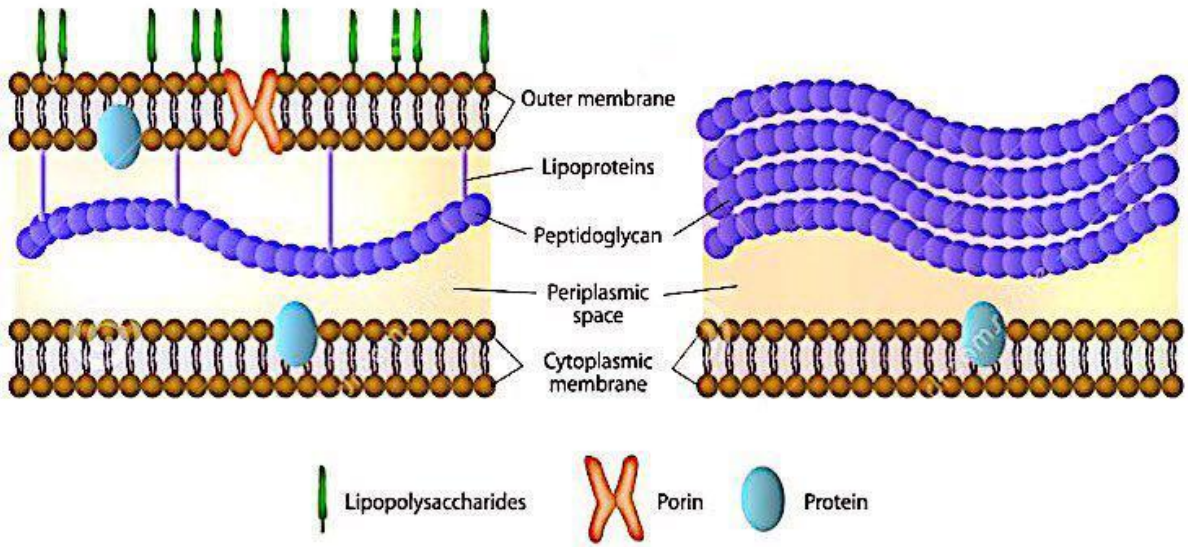
خیلی اوقات ، برای انتخاب داروی آنتی باکتریال ، باید بدانیم میکرو ارگانیسم ما دقیقاً چیست و داروی آنتی بیوتیک مناسب تجویز کنیم ، در صورت تجویز نامناسب یا خوددرمانی ، مقاومت ایجاد می شود.

تقسیم بندی باکتری ها بر اساس ساختمان:

باکتری ها یا گرم + هستند یا گرم -

GRAM-NEGATIVE

GRAM-POSITIVE



ساختمان - gram : دیواره یا غشاء خارجی + پپتیدو گلیکان + غشاء سلولی ، برای اینکه آنتی بیوتیک ها عملکرد داشته باشند باید از porin (که کانال هایی پر از آب هستند که می توانند باعث transfer یک سری از مواد شوند) وارد سلول باکتری شوند و آن را نابود کنند. (برای رسیدن آنتی بیوتیک به target خود که خیلی از مواقع داخل سیتوپلاسم است) سنتر پروتئین یا هسته) باید به نحوی از سد غشاء خارجی عبور کند که روش های عبور متنوع است و porin ها یکی از روش های وصول آنتی بیوتیک به باکتری ها هستند)

ساختمان + gram : غشاء پپتیدو گلیکان بسیار ضخیم + غشاء سلولی (غشاء خارجی ندارند)

روش های وصول آنتی بیوتیک به باکتری و برداشت آن به منظور ایجاد عملکرد:

1- از طریق porin های غشاء خارجی دیواره که یا آنیون selective اند یا کاتیون selective . که آنتی بیوتیک ها بر اساس خواص خود ، می توانند از این طریق به باکتری ورود کنند (مثل آمینو گلیکوزیدها ، poly (cationic

انواع porine ها : الف) ompc (ب) ompf

$\left. \begin{array}{l} \text{Distribution} \leftarrow \text{انتشار} \\ \text{Transporter} \leftarrow \text{باعث انتقال به داخل باکتری} \end{array} \right\} \text{Routs of antibiotic uptake}$

2- PMF : Proton motive force : نیرو محرکه پروتون

غشای سیتوپلاسمی مشابه میتوکندری در یوکاریوت ها در متابولیسم دخیل است . در پی این متابولیسم یون H^+ تولید شده و به بیرون باکتری هدایت می شود و باعث می شود بیرون مثبت تر شده و اختلاف غلظت اسمزی ایجاد شود ، این اختلاف غلظت باعث انتقال راحت تر آنتی بیوتیک به داخل سلول می شود.

3- SPV : Self promotive uptake :

ممکن است آنتی بیوتیک ها با یون های فلزی غشاء واکنش دهند و در نتیجه Deorganize و destabilization اتفاق بیفتد و نفوذپذیری غشاء تغییر کند و آنتی بیوتیک وارد باکتری شود مثل Aminoglycoside

وقتی آنتی بیوتیک وارد باکتری شد باید به گیرنده های خود وصل شود ، گیرنده هایی مثل :

1- PBD یا Penicillin binding protein

2- گیرنده موجود در بیوزوم

3- گیرنده موجود در هسته یا نوکلئیک اسید ها

در کل هر جایی که receptor باشد و لازم است آنتی بیوتیک به آن وصل شود .

تقسیم بندی دیگری از آنتی بیوتیک ها بر اساس مکانیسم عمل:

باکتری ها را بر اساس باکتریوسید یا باکتریو استاتیک بودن گفتیم ، حالا آنتی بیوتیک وارد باکتری شده و باید به رسپتور وصل شود ، در مورد آن قسمتی که آنتی بیوتیک روی آن اثر می گذارد و به آن آسیب می زند ، هر کدام از آنتی بیوتیک ها عملکرد خود را دارند (در واقع در این تقسیم بندی بر اساس محل اثر تقسیم می شوند)

مکانیسم اول ← مهار سنتز دیواره سلولی

مثال : β لاکتام ، ونکومايسين ، Penicillin ، cephalosporins ، imipenem ، meropenem ، aztreonam ، باسیتراسین

مکانیسم دوم ← اثر بر غشای سیتوپلاسمی : از طریق تداخل با غشاء ، یا غشاء را از بین می برد یا از طریق ترنسپورتر وارد می شود ، معمولا غشا را از بین می برد

مثال : Amphotericin B ، polymixin

مکانیسم سوم ← اثر روی سنتز Pro یعنی در ریبوزوم (دارای 2 زیر واحد 50s و 30s) ، اینکه آنتی بیوتیک روی 50s اثر بگذارد یا روی 30s باز هم تقسیم بندی جداگانه ای دارد.

مثال : کلرامفنیکل ، تتراسایکلین ، اریترومايسين ، کلیندامایسین ، آمینوگلیکوزید ، macrolide ، linezolid ، streptogramin

نکته مهم که از ما می خواهند : تمام داروهایی که در سنتز pro اختلال ایجاد می کنند (چه در زیر واحد 50s و چه در 30s) باکتریواستاتیک هستند به جزء آمینوگلیکوزید ، یعنی آمینوگلیکوزید تنها آنتی بیوتیک مکانیسم سوم است که باکتریوسید می باشد.

مکانیسم چهارم ← اثر روی DNA هستند ، مثل : Rifampin ، Fluoroquinolones

به دو صورت اثر می گذارد:

1- مستقیم : روی مواردی که مربوط به خود DNA (مثلا ساختار DNA) هست ، اثر می گذارد و تداخل ایجاد می کند. مثل مهار RNA polymerase و topoisomerase

مثال این دسته : Rifampin ، Quinolones

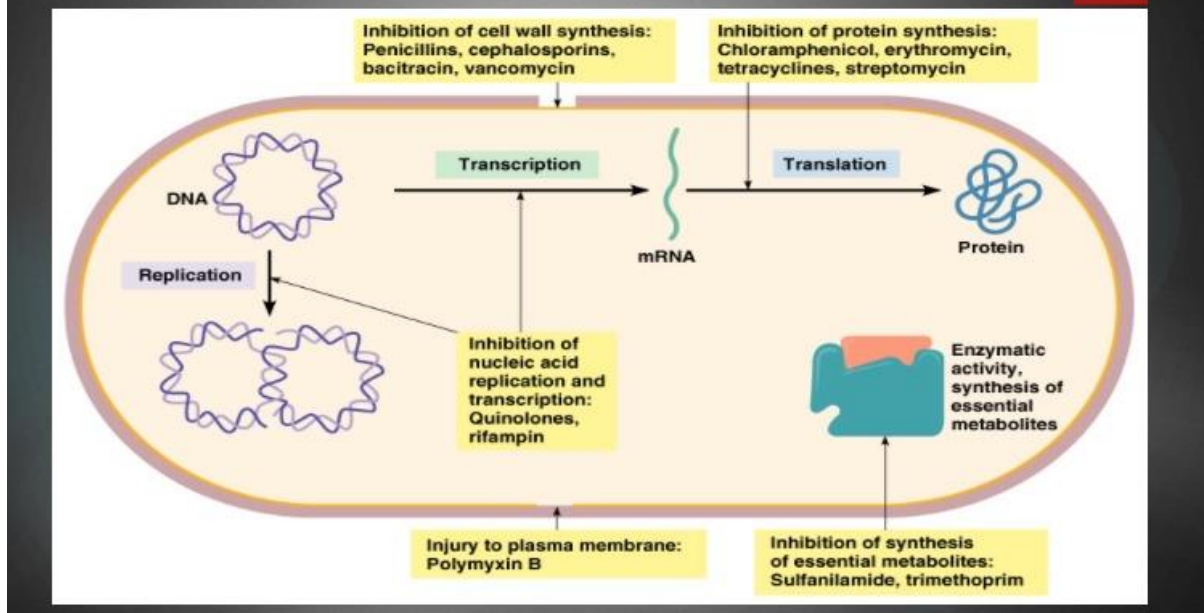
2- غیر مستقیم : اثر روی متابولیسم موادی که برای بیشتر موارد مربوط به DNA لازم است (متابولیت های مورد نیاز ، بازآلی مورد نیاز) در واقع مهار آنزیم هایی که این متابولیت ها را ایجاد می کند اتفاق می افتند. این آنزیم ها آنتی متابولیت نامیده می شوند و از این طریق مانع ساخت متابولیت لازم برای سنتز موارد مورد نیاز رونویسی ، همانند سازی و ... می شوند.

مثال های این دسته : Sulfonamide ، Trimethoprim

نکته: Trimethoprim ، Sulfonamide و Pyrimethamine مهار سنتز فولیک اسید انجام می دهند.

شکل توضیح این 4 مکانیسم

Antibiotics sites of action



PAE : Post antibiotic effect : اثر پست آنتی بیوتیک ، یعنی آنتی بیوتیک مصرف شود و اثراتش را بگذارد و از بدن حذف شود ، اما پس از حذف هم همچنان عملکردش باقی بماند ، یعنی ممکن است باکتری بعد از اثر آنتی بیوتیک بخواهد **recovery** شود و پروتئین هایش را بازسازی کند ولی با وجود اینکه آنتی بیوتیک از بدن حذف شده نمی تواند چون آنتی بیوتیک و اثراتش در باکتری باقی مانده است.

اسلاید : **PAE** یک مهار ماندگار از آنتی بیوتیک روی باکتری است که در محل باند شدن یا فضای پره پلاسمیک تا مدتی می تواند باقی بماند و روی باکتری اثر بگذارد حتی پس از دفع.

اثر **PAE** روی باکتری های گرم + و - : این **PAE** ها حتی بیش از یک ساعت و نیم بعد دفع از بدن وجود دارند.

گرم -	گرم +
Aminoglycoside	Aminoglycoside
Carbapenem	Carbapenem
Chloramphenicol	Cephalosporin
Quinolones	Chloramphenicol
Rifampin	Clindamycin
Tetracyclin	Daptomycin
Tigecycline	Ketolides
	Macrolides
	Oxazolidinones
	Penicilin
	Quinolone
	Rifampin
	Sulfonamide
	Tetracyclin
	Tigecycline
	Trimethoprim
	Vancomycin

Bacterial resistance یا مقاومت باکتریایی گاهی به دلیل استفاده نابجا و نادرست دارو اتفاق می افتند

در چه مواردی مقاومت دارویی ایجاد می شود:

1- دارو به هدف نرسد (هدف دیواره ، غشاء و ...)

2- دارو فعال نشود (باکتری آن را غیر فعال کند)

3- جهش یا تغییر در محل عمل باکتری (تغییر در DNA ، PBD ، ...)

مکانیسم ها (مهم)

1- دارو به هدف نرسد :

الف) porin : پورین یکی از راه های ورود به باکتری بوده ، اگر به دلیل تغییر ساختار غشاء پورین تغییر کند یا وجود نداشته باشد دارو نمی تواند وارد باکتری شود.

ب) تغییر یا موتاسیون در پروتئین یا ترنسپورتر موجود در غشاء که قرار است برای ما انتقال آنتی بیوتیک انجام دهد: در واقع transporter نمی تواند به علت تغییر ایجاد شده انتقال آنتی بیوتیک را انجام دهد . مثال : Gentamicin

ج) فعال شدن پمپ Efflux : اگر آنتی بیوتیک وارد باکتری شود ، آن را خارج می کند که به غلظت مورد نیاز جهت عملکرد در باکتری نرسد.

2- جهش یا تغییر در محل عمل

الف) باکتری خاصیتی پیدا می کند که بتواند دارو را با ایجاد یک سری آنزیم غیر فعال کند.

مثال : 1- آنزیم β لاکتاماز برای β لاکتام \leftarrow حلقه β لاکتام باز می شود و این نوعی مقاومت است . ما باید همراه آنتی بیوتیک مهار کننده β لاکتاماز هم تجویز کنیم . این مهارکننده اثر آنتی باکتریال ندارد فقط برای inactive نشدن آنتی بیوتیک و حفظ اثر آن است.

2- آمینوگلیکوزید با فسفریله ، استیله ، آدنیله شدن غیر فعال می شود.

در این بخش (الف) دارو از حالت active ، inactive شده است.

ب) گاهی pro drug تجویز می کنیم که در بدن به drug و حالت فعال تبدیل شده ، حالا اختلال در این مرحله باعث مقاومت می شود(برعکس حالت قبل یعنی از inactive به حالت active در نمی آید)

مثال : داروی ضد سل (ایزونیاژید) عامل سل : مایکو باکتریوم تویر کلوزیس

3-تغییر هدف:

یعنی جایی که آنتی بیوتیک ما ورود کرده و از آن سد عبور کرده و غیر فعال هم نشد و می خواهد برود روی هدف خودش بنشیند و عملکرد خودش را اعمال کند ولی به دلیل موتاسیون هایی که ممکن است در طی زمان در target اتفاق بیفتد (مثل فلوروکینولون ها) و فراگیری روندی که بتواند خودش را در برابر آنتی بیوتیک تغییر بدهد و بتواند در مقابلش مقاوم شوند (مثل باکتری هایی که به پنی سیلین مقاوم هستند) با تغییراتی که در target اتفاق می افتد ، ممکن است مقاومت باکتریایی داشته باشیم.

در صورت تغییر هدف داریم:

1- موتاسیون در تارگت مثل فلوروکینولون ها

2- modifications در تارگت مثل محافظت ریبوزومی از ماکرولیدها و تتراسایکلین

3- فراگیری روندی که سبب مقاومت باکتریایی در برابر آنتی بیوتیک می شود (با تغییر تارگت خود) مثل مقاومت استافیلوکوک در مقابل پنی سیلین که این کار را با کاهش PBP , affinity به پنی سیلین انجام می دهد.

در اسلاید ایجاد β لاکتاماز و efflux نشان داده شده و تغییراتی که در پورین ها ممکن است اتفاق بیافتد (OMP) را نشان می دهد که مقاومت باکتریایی ممکن است صورت گیرد.

انتخاب یک داروی آنتی باکتریال مناسب : برای اینکه ما یک درمان آنتی باکتریال داشته باشیم ، معمولاً به 3 شکل از آنها استفاده می کنیم :

1- Empirical (تجربی)

2- Definitive (قطعی)

3- Prophylactic (پیشگیرانه)

Empirical (تجربی) : بیماری در شرایط وخیم (عفونت جدی) مراجعه می کند و فرصت هم نیست که کشت بدهند و آزمایش بدهند که دقیقاً کدام باکتری است و بخواهند آنتی بیوتیک مناسب با آن را انتخاب کنند . در این شرایط از آنتی بیوتیک وسیع الطیف استفاده می کنیم.

Selection of an Antimicrobial Agent

Approach to Empiric Therapy

- FORMULATE A CLINICAL DIAGNOSIS OF MICROBIAL INFECTION
 - Determine that there is anatomic evidence of infection (eg, pneumonia, cellulitis, sinusitis).
- OBTAIN SPECIMENS FOR LABORATORY EXAMINATION
- FORMULATE A MICROBIOLOGIC DIAGNOSIS
- DETERMINE THE NECESSITY FOR EMPIRIC THERAPY
- INSTITUTE TREATMENT

Combination therapy or, preferably, treatment with a single broad-spectrum agent may be employed

تقسیم بندی آنتی بیوتیک ها } طیف اثر باریک
طیف اثر گسترده

یکی از معضلات ما استفاده از آنتی بیوتیک های طیف گسترده است که باعث ایجاد مقاومت می شود و خیلی اوقات خیلی از مواردی را که می توانیم از آنها بعدا استفاده کنیم را با دست خودمان از بین می بریم

در شرایطی که واقعا فرصت نیست و مریض دچار مشکل است و عفونت جدی دارد از یک آنتی بیوتیک وسیع الطیف یا **Combination therapy** (یعنی دو یا چند آنتی بیوتیک همزمان) استفاده می کنند ، برای اینکه بتواند عفونت را فعلا برطرف کنند تا جواب نمونه برداری بیاید . که همیشه ترجیح با وسیع الطیف است. خیلی اوقات کشت داده می شود تا بفهمند عفونت چیست و بر اساس نوع عفونت ، نوع آنتی بیوتیک را تشخیص و انتخاب می کنند که توسط تست های مختلف انجام می دهند.

تست های حساسیت (Susceptibility testing) }
Disk – diffusion
Dilution test
Automated broth dilution

MIC (Minimum inhibitory concentration) ← حداقل غلظتی که بتواند جلوی رشد باکتری را بگیرد.

MBC (Minimum bacteriocidal concentration) ← حداقل غلظتی که بتواند 99.9% باکتری ها را از بین ببرد

خیلی اوقات در این تست ها برای انتخاب نوع آنتی بیوتیک MIC و MBC را در نظر می گیرند.

MIC و MBC می توان برابر تعیین **potency** یک آنتی بیوتیک استفاده کرد.

در انتخاب آنتی بیوتیک یکی از فاکتورهایی که مدنظر است مربوط به خود بیمار (میزبان) است . مثل :

شرایطی که بیمار با آن عفونت ممکن است داشته باشد ، مثلا بیماری ایدز داشته باشد و سیستم ایمنی اش تحت تاثیر قرار گرفته باشد ، نوتروپنی بیمارهای مزمن کبدی و کلیوی یا بیماری هایی که به طور کلی سیستم ایمنی را تحت

تأثیر قرار می دهند و نمی تواند سیستم ایمنی خیلی کارا باشد ؛ حتی اگر عفونتی داشته باشد ، که یک داروی باکتریواستاتیک می تواند عملکرد داشته باشد، در اینجا از باکتریوسید استفاده می کنیم و از باکتریواستاتیک استفاده نمی کنیم. یا کسانی که از داروهای ایمونوساپرسیو به دلیل مشکلات زمینه ای که دارند استفاده می کنند.

Adverse افکت هایی که ممکن است داروهای قبلی یا حتی آنتی بیوتیک های تجویزی که داریم به آنها می دهیم می توانند تعیین کننده باشند.

خیلی اوقات داروهایی که تجویز می کنیم یا دفع کبدی دارند یا کلیوی و اگر تجمع پیدا کنند ممکن است موجب سمیت و آسیب شوند.

Impairment ها یا اختلالاتی که ممکن است در کبد و کلیه وجود داشته باشد هم برای ما مهم است.

سن بیماران : مسلماً در نوزادان و سالمندان نوع آنتی بیوتیک یا غلظت هایی (دوزهایی) که داریم انتخاب می کنیم ، متفاوت خواهد بود به دلیل اینکه ممکن است از نظر دفع داروها (عملکرد کبدی و کلیوی) دچار مشکل باشند یا از نظر گردش خون مشکل دارند.

در شرایط حاملگی : مسلماً در یک خانم باردار نوع آنتی بیوتیکی که انتخاب می کنیم ممکن است به جنین هم آسیب برساند ، باید حتماً دقت شود.

به طور کلی اینکه شخص استفاده کننده در چه محیطی است و مواجه با چه شرایطی است (ممکن است اخیراً سفری داشته ، در محیط با حیوانات تماس داشته یا روابط خاصی داشتند) باید همه ی این موارد را در نظر بگیریم و بر اساس این موارد برای آنها داروی آنتی باکتریالشان انتخاب شود که دچار مشکل نشوند.

فاکتورهای لوکال برای انتخاب آنتی باکتریال خیلی مهم هستند، ممکن است فعالیت آنتی بیوتیک های ما در یک شرایطی کاهش پیدا کند ، مثل : چرک و باقی مانده سلول ها (cellular debris) ، به دلیل pro هایی که وجود دارد که این پروتئین ها با اتصال به دارو و یا ایجاد شرایط نامناسب برای دارو از عملکرد دارو می کاهد. شرایطی که PH (در آبسه هایی که PH خیلی پایین می آید) ، آنتی بیوتیک ما نمی تواند خیلی خوب عمل کند. گاهی حتی لازم است آن آبسه خارج شود و بعد برای آنها آنتی بیوتیک تجویز شود.

یا یک جایی باشد که ممکن است یک جسم خارجی در یک ارگانی وجود داشته باشد و آن جسم خارجی باز هم شرایط آنتی بیوتیک تراپی را برای ما **complicate** و سخت می کند. و در مواردی ممکن است پاتوژن ها داخل سلولی باشند ؛ برای اینکه آنتی بیوتیک های ما به داخل سلول برسند و به آن باکتری برسند و عملکرد خودشان را اعمال کنند باز هم ممکن است زمان بر و سخت باشد. مثل توکسوپلازموز و سالمونلا ، بروسلا ، *listeria* و مایکو باکتریوم. بنابراین انتخاب نوع آنتی بیوتیک برای اینکه بتواند این فاکتورها را پوشش بدهند بسیار اهمیت دارد.

فعالیت های فارماکولوژیک ، از نظر جذب ، کینتیک ، دفع و انتشار اهمیت دارند. حتماً باید به شکلی تجویز شوند که به سایت عفونت برسند و از نظر پتانسیل سمیت و **interaction** های دارویی ای که می توانند داشته باشند با داروهای دیگر ، حتماً باید آنها را در نظر بگیرند و آنتی بیوتیک خاصش را انتخاب کنند.

روش تجویز آنتی بیوتیک ها : روشی که همیشه ترجیح داده می شود ، روش IV است. مخصوصاً در کسانی که در شرایط خاص هستند ، مثلاً مننژیت دارند یا عفونت های اندوکاردی دارند، **poorly** ، **vomiting** ، **nausea** ، **gastroctomy** ، **absorbed antimicrobials**

تغییر در فارماکوکینتیک داروهای آنتی مایکروبیال در اثر اختلالات کبدی و کلیوی ممکن است اتفاق بیفتد.

درمورد combination therapy (درمان ترکیبی) در عفونت ها حتما شنیده ایم، یعنی از چند دارو استفاده می کنیم.

در درمان های تجربی یا empirically نظریات این بود که یا از combination therapy و یا از آنتی بیوتیک های وسیع الطیف استفاده کنیم (که بیشتر ترجیحمان آنتی بیوتیک های وسیع الطیف است)

موارد استفاده combination therapy :

- 1- معمولاً در شرایط خیلی شدید و یا critically از روند combination therapy می توان استفاده کرد.
- 2- در مواقعی که عفونت حاصل از چند باکتری داشته باشیم که هوای ، بی هوای و یا... می تواند باشد.
 - خیلی اوقات از روش درمان ترکیبی استفاده می شود. حتی فرم ترکیبی این دارو ها نیز فرموله و ساخته شده است ، یعنی دارو هایی داریم که شامل 2 الی 3 آنتی بیوتیک مختلف اند.
- 3- در شرایطی که می خواهند سرعت ایجاد مقاومت یک باکتری نسبت به یک آنتی بیوتیک را کم کنند، مسلماً وقتی دوز را پایین بیاوریم و از 3 آنتی بیوتیک مختلف که با 3 مکانیسم مختلف روی باکتری اثر می گذارند استفاده کنیم، قطعاً ایجاد مقاومت به آنتی بیوتیک خیلی به کندی صورت می گیرد.
- 4- گاهی اوقات دوز آنتی بیوتیکی که تجویز می کنیم ممکن است باعث ایجاد سمیت و یا عوارض برای بیمار بشود در این شرایط دوز دارو را کم می کنیم اما به آن یک یا دو آنتی بیوتیک دیگر اضافه می کنیم که بتواند کاهش دوز را جبران کند. پس بنابراین برای کاهش سمیت ها اگر 3 دارو با دوز کم بدهیم همان عملکرد را دارد اما عوارض کم شده است.
- 5- ما آنتی بیوتیک ها را با هم می دهیم تا قدرت از بین بردگی و یادمان آن ها را افزایش دهیم.

پس نکات مهمش:

- قدرت از بین بردگی و یا درمان را افزایش دهیم
- برای کاهش سمیت ها مخصوصاً آنتی بیوتیک هایی که عوارض زیادی دارند، دوز را کاهش داده اما یک یا دو آنتی بیوتیک دیگر با دوز پایین به آن اضافه می کنیم که عملکرد حفظ شود اما عارضه کاهش یابد
- با این کاهش دوز و انتخاب دو یا سه آنتی بیوتیکی که هم زمان دارد تجویز می شود، میزان مقاومتی که ممکن است اتفاق بیفتد را کاهش می دهیم
- بعضی اوقات هم ممکن است یک عفونت چندگانه داشته باشیم یعنی چند نوع باکتری ممکن است وجود داشته باشد و باعث مشکل شده باشد.

پس در این موارد درمان ترکیبی یا همان combination therapy بسیار مهم است!

در combination therapy ممکن است 3 حالت پیش بیاید:

1- synergism: تعریف این حالت این است که اگر مثلاً ما این دو دارو را با هم بدهیم جمع اثرشان خیلی بیشتر از جمع اثر هر کدام به تنهایی است حتی اگر جمع جبری شان باشد. یعنی $2+2$ به جای اینکه بشود 4، می شود 5!

در اینجا این حداقل معادل $25\% \text{ MIC}$ است. نکته ای که باید در نظر داشته باشید!

- غلظتی کمتر و یا معادل $25\% \text{ MIC}$ برای هر دارو به تنهایی لازم است.

- MIC حداقل غلظتی است که می تواند جلوی رشد باکتری را بگیرد.

addition-2: در مورد اثرات additive که دارند باید بگوییم وقتی این دارو هارا باهم می دهیم، جمع هر کدام به تنهایی می تواند ایجاد اثر کند و کلاً باعث ایجاد اثر بیشتر می شود مثل $4=2+2$
در اینجا غلظت 50% MIC برای هر دارو لازم است.

antagonism-3: بعضی اوقات اثرات آنتاگونیستی دارند، یعنی وقتی 2 آنتی بیوتیک را باهم بدهیم، یکی عملکرد دیگری را کمتر می کند و ممکن است برای ما معضل ایجاد کند.
در این موارد بیش از 50% MIC برای هر دارو لازم است.

بنابراین انتخاب نوع آنتی بیوتیک برای اینکه هم تداخل دارویی محسوب نشود و هم عملکردشان کمتر نشود، برای ما بسیار مهم است.

Mechanism of synergistic action:

مکانیسم هایی که ممکن است در سینرژیسم داشته باشیم:

گاهی اوقات ما از دو یا چند دارو استفاده می کنیم (مثل مواردی که آنتی متابولیت هارا داریم که این متابولیت ها اثر غیر مستقیم روی هسته و با DNA داشتند) تا بتوانیم با این درمان ترکیبی به جای یک مرحله، 2 یا 3 مرحله را تحت تاثیر قرار دهیم. چون در پروسه ساخت یک ماده، ممکن است چندین مرحله و یا آنزیم داشته باشیم. پس با این کار عملکرد بیشتر و بهتری خواهیم داشت و اثر سینرژیسم بسیار خوب خواهد بود

مثل تری متوپریم و سولفامتوکسازول که در فرمول PABA (پار آمینو بنزواتیک اسید) در 2 مرحله مختلف می توانند عملکرد خود را اعمال کنند و آنزیم هارا مهار کنند.

یامثالاً از درمان ترکیبی استفاده کنیم که اگر باکتری می خواست آنزیمی مثل بتالاکتاماز تولید کند (که باعث غیر فعال شدن دارو میشود)، بتوانیم جلوی آن را بگیریم مثل sulbactam

و یا مثل کلاولانیک اسید (clavulanic acid) که در مورد کوآموکسی کلاو مطرح است.

کوآموکسی کلاو: آموکسی سیلین + کلاولانیک اسید

کلاولانیک اسید اصلاً اثر آنتی باکتریال ندارد. صرفاً جلوی بتالاکتاماز را می گیرد تا آموکسی سیلین بتواند اثرات خود را بهتر اعمال کند.

مورد سوم اثرات سینرژیسم این است که uptake را زیاد می کنند. یعنی مکانیسم هایی که باعث افزایش جذب و ورود آنتی بیوتیک ها می شود را زیاد می کنند. مثل زمانی که همراه آمینوگلیکوزید ها، یک پنی سیلین (مثل پنی سیلین - جنتامایسین) می دهیم تا بتوانند uptake آمینوگلیکوزید را در باکتری افزایش دهند.

پس مکانیسم های سینرژیسم 3 مورد است:

1- مهار مراحل مختلف در ساخت متابولیت ها

2- جلوگیری از ساخت آنزیم هایی که دارو را غیر فعال می کنند مثل بتالاکتام ها

3- بالا بردن uptake آنتی بیوتیک ها

مکانیسم های آنتاگونیستی:

گاهی اوقات ما یک آنتی بیوتیکی داریم که اثرات سیدال دارد (باکتریوسید است) اما اگر هم زمان با یک آنتی بیوتیک دیگر تجویز شود ممکن است باکتریواستاتیک شود. اثر دیگر این است که تقسیم سلولی و سنتز Pro که برای اثر بخشی باکتریوسیدال ها لازم است رامهار می کنند. به این صورت باعث کاهش اثر می شوند.

مثلاً اگر آنتی بیوتیکی مثل تتراسایکلین را هم زمان با دارویی مثل بتالاکتام بدهند، اثراتشان کمتر می شود و ممکن است اثرات سیدال به باکتریواستاتیک کاهش یابد.

تتراسایکلین، اریترومایسین و کلرامفنیکل اثرات باکتریوسیدال هایی مثل بتالاکتام، ونکومایسین و آمینوگلیکوزید هارا آنتاگونیزه می کنند.

Disadvantage of combination therapy:

معایب درمان ترکیبی:

- 1- گاهی ریسک سمیت را بالا می برند.
- 2- گاهی ممکن است مقاومت چندگانه ایجاد شود که به ضرر ماست (باین که هدف ما در درمان ترکیبی کاهش مقاومت به آنتی بیوتیک ها بود)
- 3- گاهی این درمان ترکیبی باعث می شود که علاوه بر باکتری مورد نظر ما، فلور نرمال بدن (یعنی باکتری هایی که مد نظرمان نیست) هم تحت تاثیر قرار گیرد.
- 4- افزایش هزینه ها (increased cost) که خیلی مهم نیست.

*سه مورد اول دارای اهمیت زیادی هستند.

Definitive approach: تکلیفش معلوم است! یعنی می دانیم چه نوع عفونتی داریم و مستقیماً همان درمان با همان آنتی بیوتیک مناسب را انتخاب می کنیم.

Prophylaxis approach: پیشگیرانه است.

در کسانی که می خواهند جراحی انجام دهند و یا حتی نمونه برداری انجام داده اند عملاً ممکن است عفونت هم نداشته باشند، اما چون این افراد مستعد عفونت اند، برای پیش گیری از ایجاد عفونت، از آنتی بیوتیک استفاده می کنیم.

Prophylaxis approach یا همان روش های پیش گیری به 2 دسته تقسیم می شوند:

surgical prophylaxis-1 یا پیشگیری وابسته به جراحی که شامل

- ← عفونت اندوکارد
- ← تروما و یا سوختگی
- ← عمل های جراحی

nonsurgical prophylaxis-2 یا پیشگیری غیر وابسته به جراحی که شامل

- ← تب روماتیسمی
- ← مننژیت شایع
- ← مالاریا و سل

تعریف **superinfection**:

این اثر با آنتی بیوتیک های وسیع الطیف یا درمان ترکیبی و یا بر اثر درمان های نامناسب ممکن است رخ دهد.

درواقع آنتی بیوتیک ها خیلی اوقات باعث تغییر یک سری از باکتری ها می شوند مخصوصاً در دستگاه گوارش چون بیشتر آنتی بیوتیک ها به صورت خوراکی مصرف می شوند (البته به جز تزریقی ها) و نیز قسمت بالای دستگاه تنفس (upper respiratory) و مجاری ادراری-تناسلی که ممکن است باعث تغییر در باکتری هایی که به صورت نرمال در آنجا هستند شوند و این اتفاق معمولاً با آنتی بیوتیک های طیف گسترده رخ می دهد و یا این اثر زمانی ایجاد می شود که ما دارو را در جای نامناسب استفاده کنیم. مثلاً برای یک بچه، یک سری سفالوسپورین تجویز کنیم که لازم نیست و باعث ایجاد یک سری عفونت های دیگر در بدنش شود. یعنی به جز فلور نرمال که عملکرد دارد، یک سری عفونت های دیگر هم سوار شوند (چون ما داریم سیستم ایمنی را دچار اشکال می کنیم و نمی تواند خیلی خوب پاسخگو باشد)

همه این موارد در اثر درمان ترکیبی و یا دارو هایی با طیف گسترده، رخ می دهد!

Misuses:

یا استفاده نابه جا از آنتی بیوتیک ها که در کشور ما هم بسیار زیاد است

-در شرایطی که ما یک درمان nonresponsive داشته باشیم اما باز هم آنتی بیوتیک بدهیم.

-در شرایطی که بیمار تب دارد اما origin آن تب را نمی دانیم گاهی ممکن است اصلاً باکتری نباشد و یا آنتی بیوتیکی که می دهیم مناسب آن باکتری نباشد.

این ها misuse است و باعث ایجاد مشکلات در آینده می شود.

Dosage نابه جا و ناکافی بدهیم، در واقع یادوز کم بدهیم و یا دوره آنتی بیوتیک را به اتمام نرسانیم مثلاً کل دوره آنتی بیوتیک 6 یا 20 تا است، ما به سومی و یا دهمی که می رسیم و کمی احساس بهبودی می کنیم مصرفش را قطع می کنیم و دوره درمان تکمیل نمی شود و در آینده دچار مشکل می شویم.

-کموتراپی هایی که به تنهایی صورت می گیرد ممکن است ناکافی باشد.

به طور کلی عدم اطلاعات کافی از عفونت ها و آنتی بیوتیک های مناسب آن ها ممکن است خیلی اوقات مشکل ایجاد کرده و مقاومت بدهد.