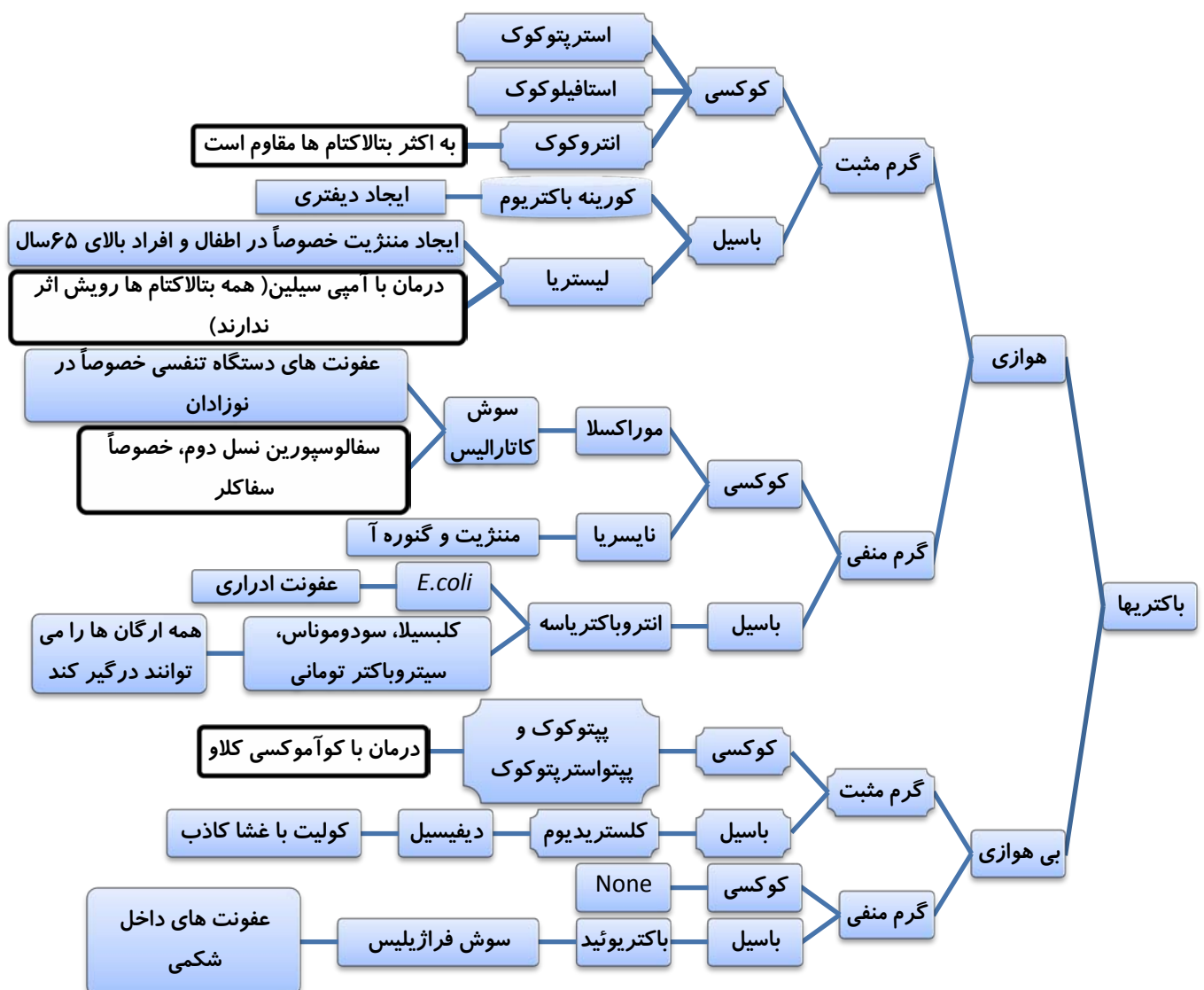


مقرمه :

سر دسته دارو های آنتی میکروبیال، آنتی باکتریال ها هستند علاوه بر این علیه قارچ، ویروس، کلامیدیا، ریکتزیا، اسپروکت و مایکوپلازما نیز داروهایی آنتی میکروبیال متفاوتی وجود دارد.

تقسیم بندی باکتری ها



1. Bacteria

Aerobic

Gram-Positive

Cocci

Streptococci: pneumococcus, viridans streptococci; group A streptococci

Enterococcus

Staphylococci: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*

Rods (bacilli)

Corynebacterium

Listeria

Gram-Negative

Cocci

Moraxella

Neisseria (*Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*)

Rods (bacilli)

Enterobacteriaceae (*Escherichia coli*, *Klebsiella*,

Enterobacter, *Citrobacter*, *Proteus*, *Serratia*, *Salmonella*, *Shigella*, *Morganella*, *Providencia*)

Campylobacter

Pseudomonas

Helicobacter

Haemophilus (coccobacilli morphology)

Legionella

Anaerobic

Gram-Positive

Cocci

Peptococcus

Peptostreptococcus

Rods (bacilli)

Clostridia (*Clostridium perfringens*, *Clostridium tetani*, *Clostridium difficile*)

Propionibacterium acnes

Gram-Negative

Cocci

None

Rods (bacilli)

Bacteroides (*Bacteroides fragilis*, *Bacteroides melaninogenicus*)

Fusobacterium

Prevotella

2. Fungi

Aspergillus, *Candida*, *Coccidioides*, *Cryptococcus*, *Histoplasma*, *Mucor*, *Tinea*, *Trichophyton*

3. Viruses

Influenza, hepatitis A, B, C, D, E; human immunodeficiency virus; rubella; herpes; cytomegalovirus; respiratory syncytial virus; Epstein-Barr virus, SARS virus

4. Chlamydiae

Chlamydia trachomatis

Chlamydia psittaci

Chlamydia pneumoniae (TWAR)

LGV ([lymphogranuloma venereum] disease caused by *Chlamydia trachomatis* of immunotype L1-L3)

5. Rickettsiae

Rocky Mountain spotted fever, Q fever

Ureaplasma

6. Mycoplasmas

Mycoplasma pneumoniae, *Mycoplasma hominis*

7. Spirochetes

Treponema pallidum, *Borrelia burgdorferi* (Lyme disease)

8. Mycobacteria

Mycobacterium tuberculosis

Mycobacterium avium intracellulare

فلور نرمال

اهمیت:

احتمال آلودگی هر بخش از بدن با فلور نرمالش بالا است مثلاً سودوموناس فلور نرمال پوست است و در سوختگی چون سد پوست از بین می رود می تواند فرد را دچار عفونت کند. یا استافیلوکوک هم یکی از شایع ترین میکروب هایی است که روی پوست قرار دارد و در جراحی ها برای اینکه احتمال عفونت را پایین بیاوریم باید از آنتی بوتیکی استفاده کنیم که استاف را پوشش دهد.

پس شناخت فلور نرمال کمک می کند که درمان مناسب را در

عفونت انجام دهیم.

Case study: بیماری با پانکراتیت حاد و کاملاً عفونی مراجعه کرده

است برای اینکه تصمیم بگیریم چه MO هایی را پوشش دهیم ابتدا باید

بدانیم در ناحیه شکم چه MO هایی رشد می کند و در پانکراتیت حاد

احتمال دارد چه MO هایی وارد خون شود.

Empiric Therapy پس شناسایی فلورهای نرمال در

(درمان تجربی) اهمیت دارد.

Skin

Diphtheroids (e.g., *Corynebacterium* sp.)

Propionibacteriaceae

Staphylococci (especially, coagulase-negative strains)

Streptococci

Gastrointestinal Tract

Bacteroides sp.

Clostridium sp.

Diphtheroids

Enterobacteriaceae (e.g., *Escherichia coli*, *Klebsiella* sp.)

Fusobacterium sp.

Streptococci (anaerobic)

Upper Respiratory Tract

Bacteroides sp.

Haemophilus sp.

Neisseria sp.

Streptococci

Genital Tract

Corynebacterium sp.

Enterobacteriaceae

Lactobacillus sp.

Mycoplasma sp.

Staphylococci

Streptococci

مهمترین فلور های هر ناحیه

۱. پوست = استافیلوکوک و استرپتوکوک.

۲. دستگاه گوارش = هر چه به سمت روده بزرگ جلو برویم، باکتریوئیدها (بی هوازی گرم منفی) زیاد می شود.

نکته: مترونیدازول پوشش بی هوازی مناسبی دارد و در عفونت های شکمی، حتماً یکی از انتخاب ها مترونیدازول است تا بتوانیم باکتریوئیدها خصوصاً فراژیلیس را پوشش دهیم.

۳. کل روده = انتروباکتریاسه (خصوصاً در بیمارانی که روده expose شود یعنی به فضای شکمی باز شود).

Case study: فردی که تیر خورده بود و تیر از چند لایه روده اش عبور کرده بود ...

۴. دستگاه تنفس فوقانی = هموفیلوس، استرپتوکوک و نایسریا.

نکته: برای بیمارانی که شک به عفونت دستگاه تنفس فوقانی به جز نومونیا داریم (مثلبرونکایتیس، اوتیت، سینوزیت، فارنژیت) یا در عفونت مننژ باید هر یک از این باکتری ها را در نظر بگیریم.

۵. فضای دهان = باکتریوئیدس و پیتواستریپتوکوک.

Aspiration pneumonia: برای ممانعت از برگشت محتویات معده یک رفلکس طبیعی بلع وجود دارد ولی در افرادی که سطح هوشیاری پایینی دارند این رفلکس انجام نمی شود؛ پس اگر برگشت محتویات معده وجود داشته باشد، وارد ریه می شود و بی هوازی هایی که در دهان وجود دارد نیز وارد ریه می شود پس در Aspiration pneumonia حتماً باید بی هوازی ها را پوشش داد.

۶. دستگاه ادراری تناسلی = دسته انتروباکتریاسه خصوصاً E.coli و در رده بعدی استافیلوکوک و استرپتوکوک.

Terminology مهم در کلیات درمان:

I. Empiric therapy

توضیح با یک مثال: فرض کنید بیماری (چه سرپایی، چه بستری) مراجعه کرده است و شک به عفونت داریم در Guide line ها ذکر شده است که حتماً از بیمار نمونه گرفت و برای تست C/S (Culture/sensitivity) فرستاد. در Culture گزارش می شود در نمونه (مثلاً خون) که فرستادید، سودوموناس رشد کرده است در sensitivity سه دسته بندی وجود دارد: sensitive، Intermediate و Resistant اما جواب این تست بعد از ۴۸ تا ۷۲ ساعت می آید و کمک می کند ببینیم میکروب با تئوری های ما هم خوانی دارد یا نه مثلاً ما به طور تئوریک می دانیم که ایمی پنم یک آنتی بیوتیک وسیع الطیف است و روی گرم منفی ها هم مؤثر است پس به طور تجربی درمان را با این آنتی بیوتیک شروع می کنیم ولی مثلاً sensitivity نشان می دهد که باکتری به ایمی پنم و تازوستیم مقاوم است و به کولیسیتین حساس است پس ایمی پنم را قطع کرده و کولیسیتین تجویز می کنیم.

نویسنده: می شه این طوری گفت که قبل از این که جواب تست بیار برای اینکه از وفیم شدن حال بیمار جلوگیری شود، پزشک بر اساسی اطلاعاتی که دارد مثلاً فلور نرمال هر ناحیه، دارویی تجویز می کند تا بعد ببیند جواب تست چه می شود.

II. Prophylactic therapy

● عمدتاً در جراحی‌ها استفاده می‌شود چون احتمال مواجه فلور نرمال با قسمت‌های استریل بدن وجود دارد فلور نرمال هر بخشی که قرار است جراحی شود را کاهش می‌دهیم تا احتمال عفونت را پایین بیاوریم.

◇ به جز سیستم تنفسی، سیستم گوارشی و سیستم ادراری تناسلی بقیه‌ی قسمت‌های بدن استریل است.

● درمان پروبیلاکتیک هم بر اساس نوع جراحی متفاوت است مثلاً در جراحی GI حتماً باید رده‌ی باکتریوئید و انتروباکتریاسه را پوشش دهیم.

۱) نکته: آنتی‌باکتریال‌ها به ۲ دسته باکتریواستاتیک و باکتریوسید تبدیل می‌شود و برای سرمینبار باکتریواستاتیک رشد باکتری را متوقف می‌کند و باکتریوسید کلاً باکتری را نابود می‌کند.

Dose Adjustment

در نارسایی کلیوی و کبدی بعضی دارو‌ها نیاز به اصلاح دوز دارند چون کلیه و کبد وظیفه دفع دارو‌ها را برعهده دارد. مثلاً مطابق جدول زیر در نارسایی کلیوی می‌توان از پنی‌سیلین استفاده کرد اما همگی به جز نفیسیلین نیاز به اصلاح دوز دارد.

	Penicillin	Nafcillin	Ampicillin/amoxicillin	Augmentin, Unasyn	Timentin	Zosyn	Imipenem	Aztreonam	Ciprofloxacin	Moxifloxacin	Cefazolin	Cefoxitin	Ceftriaxone	Cefepime	Cephalixin	Cefuroxime	Gentamicin,	Clindamycin	Vancomycin	Bactrim	Metronidazole	Linezolid
Gram Positive	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	-	+
Gram Negative	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+/-	+	-	+	+/-	+/-	+	-	-	+	-	-
Anaerobe	-	-	-	+	+	+	+	-	-	+/-	-	+	-	+	-	-	-	+	-	-	+	-
Pseudo.	-	-	-	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-
Renal dose	+	-	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	-	-

۱) نکته: در بیوفارماسی در ۴ رده فارماکوکینتیک بحث می‌شود: ۱- جذب ۲- توزیع ۳- متابولیسم (توسط کبد انجام می‌شود) ۴- دفع (عمدتاً از طریق کلیه انجام می‌شود).

پنی‌سیلین‌ها

به ۴ دسته کلی تقسیم می‌شوند

۱. پنی‌سیلین‌های طبیعی ← پنی‌سیلین V و G.
۲. پنی‌سیلین‌های مقاوم به پنی‌سیلیناز ← کلوزاسیلین و اگزاسیلین.
۳. آمینوپنی‌سیلین‌ها ← آمپی‌سیلین و نفی‌سیلین.
۴. پنی‌سیلین‌های وسیع‌الطیف ← کارنی‌سیلین، دکارسیلین و پپیراسیلین (در ایران داریم).

MO هایی که پنی سیلین پوشش می دهد:

- ⊗ گرم مثبت ها مثل استرپتوکوک البته پنوموکوک را پوشش نمی دهد(در بعضی Guide line ها استرپتوکوک رده D دسته بندی می شود).
- ⊗ انتروکوک(البته الآن تقریباً همه مقاوم شدند).
- ⊗ بی هوازی های دهانی به خصوص پیتوکوک به آموکسی سیلین خوب جواب می دهد ولی رده باکتریوئید را خوب Cover نمی کند.
- ⊗ عامل اکثر آبسه های دهانی باکترئیدس فراژیلیس است و برای درمان، مترونیدازول و کلیندامایسین پوشش بهتری دارد
- یا آمینوپنی سیلین ها مثل کوآموکسی کلاو .
- ⊗ تریپانوما پالیدوم(عامل سفلیس) و سایر اسپیروکت ها.

مکانیسم عمل

با اثری که بر جدار باکتری دارند سبب لیز باکتری می شوند.

اسلاید

- § Penicillin is a beta-lactam antibiotic
- § Binds to penicillin binding proteins on bacterial cell surface
- § Inhibits cell wall synthesis

مکانیسم های مقاومت به پنی سیلین ها:

۱. تغییر PBP(penicillin binding protein)
۲. تولید آنزیم بتالاکتاماز یا پنی سیلیناز ← برای مقابله با این مقاومت یا سوبسترای اضافه می کنیم که تمایلش به آنزیم بیشتر از پنی سیلین باشد مثل کلاولونیک اسید در کوآموکسی کلاو یا حلقه را به آنزیم مقاوم می کنیم مثل کلواگزاسیلین.

Dosage forms

PENICILLIN 6-3-3 VIAL
PENICILLIN G BENZATHINE (PEN LA) 1,200,000 U VIAL
PENICILLIN G POTASSIUM 1,000,000 U VIAL
PENICILLIN G POTASSIUM 5,000,000 U VIAL
PENICILLIN G PROCAINE 400,000 U VIAL
PENICILLIN G PROCAINE 800,000 U VIAL
PENICILLIN G SODIUM 5,000,000 U VIAL
PENICILLIN V BENZATHINE 200,000 U/5ML SUSP
PENICILLIN V BENZATHINE 400,000 U/5ML SUSP
PENICILLIN V K 250MG(400,000U)/5ML FOR SYRUP
PENICILLIN V POTASSIUM 500MG (800,000 U) TAB

دانستن شکل و دوز دارو ها بسیار مهم است (یعنی بیرونی رو حفظ کنیم!)

پنی سیلین G بنزاتین (1200000) با برند پنادور

- بیماری که دچار فارنژیت(آنژین) استرپتوکوک می شود اگر درمان نشود روماتیسم قلبی ایجاد می کند به همین دلیل برای پیشگیری از ۱۲۰۰۰۰۰ استفاده می کنیم که طول اثرش تقریباً یک ماه است.

چون طولانی اثر است تا ۱۰ روز سطح خونی را بالای MIC نگه می دارد ولی تا ۴ هفته اثرات پروفیلاکتیک اش را نشان می دهد.

- استفاده در فاز های مختلف سیفلیس با دوز ۲۴۰۰۰۰۰ واحد.
- عضلانی (Deep IM) هستند و به هیچ عنوان نباید داخل ورید تزریق شوند.

نمک های پتاسیم و سدیم پنی سیلین G:

- فرم های وریدی هستند با دوز های ۱ و ۵ میلیون واحد.
- عمدتاً در مننژیت استفاده می شوند.

پنی سیلین ۳-۳-۷

- مانند ۱۲۰۰۰۰۰ عضلانی (Deep IM) هستند و به هیچ عنوان نباید داخل ورید تزریق شوند.

پنی سیلین G پروکائین

- با دوز ۴۰۰ و ۸۰۰ که به ترتیب ۳۰۰ و ۶۰۰ واحد نمک پروکائین دارد.

○ پروکائین و بنزاتین ۲ ملحی هستند که به فرم دپو استفاده می شوند. به همین دلیل یک تزریق پنی سیلین ۴۰۰ تا ۲۴ ساعت می تواند غلظت پنی سیلین را بالای MIC نگه دارد.

پنی سیلین V

- خوراکی به صورت قرص، شربت و سوسپانسیون.

نکته: اگر فرآورده IV را IM تجویز کنیم، اکثراً عارضه ندارد ولی اثر دارو غیر قابل پیش بینی است.

هیپارین در تزریق IM می تواند نکروز دهد.

Penicillin - Dosing

در عفونت های ساده مثل سلولیت (عفونت های ساده پوستی) و فارنژیت

- ✓ پنی سیلین V به فرم خوراکی و با دوز ۵۰۰ mg و ۴ بار در روز استفاده کرد. Penicillin V 500mg PO QID
- ✓ پنی سیلین G به فرم تزریقی با دوز ۱ تا ۲ میلیون واحد هر ۴ ساعت (Q4hrs) برای زمانی که بیمار نمی تواند فرم خوراکی را تحمل کند یا به هر دلیلی نمی تواند از راه خوراکی دارو دریافت کند.
- نکته: یکی از کاربرد های پنی سیلین ها در سرماخوردگی های معمولی (common cold) است اما باید توجه داشت که ۹۸٪ سرماخوردگی های معمولی، ویروسی هستند و مصرف آنتی بیوتیک در عفونت های ویروسی نه تنها دوره ی درمان را کوتاه نمی کند بلکه تنها عوارض را برای بیمار ایجاد می کند.

در عفونت های شدید مثل مننژیت و اندوکاردیت:

- ✓ پنی سیلین G به فرم IV با دوز ۴ میلیون واحد هر ۴ ساعت یعنی بیمار روزانه ۲۴۰۰۰۰۰ واحد پنی سیلین دریافت می کند.
- چند نکته:

۱. احتمال اندوکاردیت در افراد IDU (IV Drug User) و افرادی که دریچه مصنوعی قلب دارند بالا است.
۲. در اندوکاردیت احتمال عفونت با استرپتوکوک و استافیلوکوک بالا است.
۳. فرم های IV پنی سیلین ۱ و ۵ میلیون واحد است.
۴. در عفونت های شدید (severe) چند دوز اول تزریقی است بعد به سمت خوراکی می رویم.
۵. در بیماران سرپایی همیشه انتخاب اول فرم خوراکی است.

✓ ۲۴۰۰۰۰۰ واحد به صورت IM

✓ در نورو سیفلیس از فرم IV استفاده می شود 4 million units IV Q4hrs x 10 days

Dose Adjustment

همان طور که ذکر شد در Renal failer حتماً لازم است دوز پنی سیلین ها تنظیم شود که به این منظور باید عملکرد کلیوی را بسنجیم که با GFR این عمل صورت می گیرد. در واقع آزمایشگاه سرم کراتینین را گزارش می کند و ما با استفاده از آن کلیرانس را تعیین می کنیم .

در واقع چون کلیرانس خود دارو را نمی توانیم اندازه گیری کنیم کلیرانس کراتینین که تقریباً معادل GFR است را تعیین می کنیم و بر اساس آن دوز دارو را تنظیم می کنیم.

$$GFR = \frac{140 - (age) \cdot w}{72 \cdot Scr} \cdot 0.85$$

از روی فرمول کوکروف-گات GFR اندازه گیری می شود.

۰.۸۵ برای اندازه گیری GFR خانم در فرمول اعمال می شود.

مثال: اگر سرم کراتینین یک آقای ۲۵ ساله و ۷۰ کیلویی برابر با 1.3mg/dl باشد؛ GFR را محاسبه نمایید.

$$GFR = \frac{(140 - 25) \cdot 70}{72 \cdot 1.3} = 86$$

هر چه مقدار GFR کمتر باشد، یعنی بیمار دارد به سمت آسیب کلیوی می رود و این مقدار در بیماران دیابتی به زیر ۱۰ می رسد.