

به نام خدا

دارودرمان ۲

عنوان جلسه: بیان درفاغ بیمار هار عفونر و انتضاب آتسر بیوتیک ۱

اسناد مربوطه: دکتر افشین قره خانر

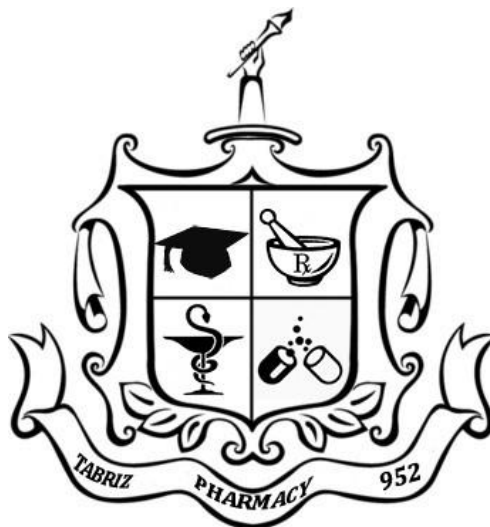
جلسه: اول

نویسنده و تایپست: فرناز آکاژاره شبستر

بازبینر: ثنا سوادر اسکوبر

ویراستار: امین شفاغر باقر

iranpuyesh.ir



گروه جزوه نویسر داروسازر ورورر بهمنز ۹۵ و مهر ۹۶

این جلسه راجع به antibiotic therapy در بیماری های عفونی صحبت خواهیم کرد. ابتدا خلاصه ای از کلاس های آنتی بیوتیک ها را توضیح می دهیم. لازمه شناخت آنتی بیوتیک ها، آشنایی با میکروارگانیسم ها و محل های شایع بدن که باعث ایجاد عفونت می شوند است.

الف) باکتری ها:

➤ کوکسی های گرم مثبت (Gram-positive Cocci): کوکسی های گرم مثبت عبارتند از:

- ۱- استرپتوکوک ها ← شامل استرپتوکوک پنومونیا، استرپتوکوک ویریدانس، استرپتوکوک گروه های A, B, C و D
- ۲- انتروکوک ها ← عمدتاً شامل Faecium (فاسیوم)، Faecalis (فکالیس)
- ۳- استافیلوکوک ها ← عمده ترین شان اورئوس، اپیدرمیس، ساپروفیتیکوس

➤ باسیل های گرم مثبت ((G-positive Rods (bacilli): به شکل استوانه ای و باسیلی شکل هستند. عبارتند از:

- ۱- Corynebacterium (کورینه باکتریوم)
- ۲- Listeria (لیستریا)

➤ کوکسی گرم منفی ((G-negative Cocci):

- ۱- Moraxella (موراکسلا کاتارالیس)
- ۲- نایسریا (مننژیتیس، گنوره آ)

➤ باسیل گرم منفی ((G-negative Rods (bacilli): تعداد اعضای این دسته زیاد است؛ خصوصاً اعضای خانواده انتروباکتریاسه. عبارتند از:

- ۱- Enterobacteriaceae (انتروباکتریاسه) ← E. coli، کلبسیلا، انتروباکتر، پروتئوس، سالمونلا، شیگلا
- ۲- Campylobacter (کمپیلوباکتر)
- ۳- Pseudomonas (سودوموناس)
- ۴- Helicobacter (هلیکوباکتر)
- ۵- Haemophilus (هموفیلوس)
- ۶- Legionella (لژیونلا)

➤ بی هوازی گرم مثبت (G-positive Anaerobic):

- ۱- Peptococcus
- ۲- Peptostreptococcus
- ۳- Clostridium ← tetani، difficile، perfringens
- ۴- Propionibacterium acnes: عامل بروز آکنه در دوران بلوغ

✓ مورد ۱ و ۲ به عنوان فلور طبیعی در دهان حضور دارند.

➤ بی هوازی گرم منفی (G-negative Anaerobic): عمدتاً در دستگاه گوارش هستند.

۱- Bacteroides (fragilis)

۲- Fusobacterium

۳- Prevotella

➤ باکتری های آتیپیک:

۱- مایکوپلازما ← عمدتاً شامل Hominis, Pneumonia

✓ مایکوپلازما هومینیس از راه تماس جنسی منتقل می گردد.

۲- کلامیدیا ← عمدتاً شامل Psittaci, Trachomatis

۳- اسپیروکت ها یا باکتری های فنری شکل ← شامل Treponema pallidum که عامل بیماری سفلیس است و

Borrelia burgdorferi که عامل بیماری لایم (lyme) است.

۴- Legionella pneumophila

✓ راجع به گرم مثبت و گرم منفی و کوکسی یا باسیل بودن باکتری های آتیپیک نمی توان بحث کرد.

(ب) قارچ ها: از قارچ های شایع که این جلسه راجع به آنها بحث خواهیم کرد:

- | | |
|----------------|----------------|
| ▪ Mucormycosis | ▪ Aspergillus |
| ▪ Tinea | ▪ Candida |
| ▪ Trichophyton | ▪ Cryptococcus |

(ج) ویروس ها:

- | | |
|-------------|--------|
| ▪ Influenza | ▪ CMV |
| ▪ Rubella | ▪ EBV |
| ▪ Hepatitis | ▪ RSV |
| ▪ HIV | ▪ SARS |
| ▪ HSV | |

اگر بخواهیم مرور کنیم:

- کوکسی های گرم مثبت هوازی می توانند به صورت:

(A) خوشه ای (clusters) ← سلول های باکتری مثل خوشه انگور به هم متصل باشند؛ استافیلوکوک.

(B) دوتایی (pairs) ← استرپتوکوک پنومونیا که به آن دیپلوکوک گرم مثبت هم می گویند.

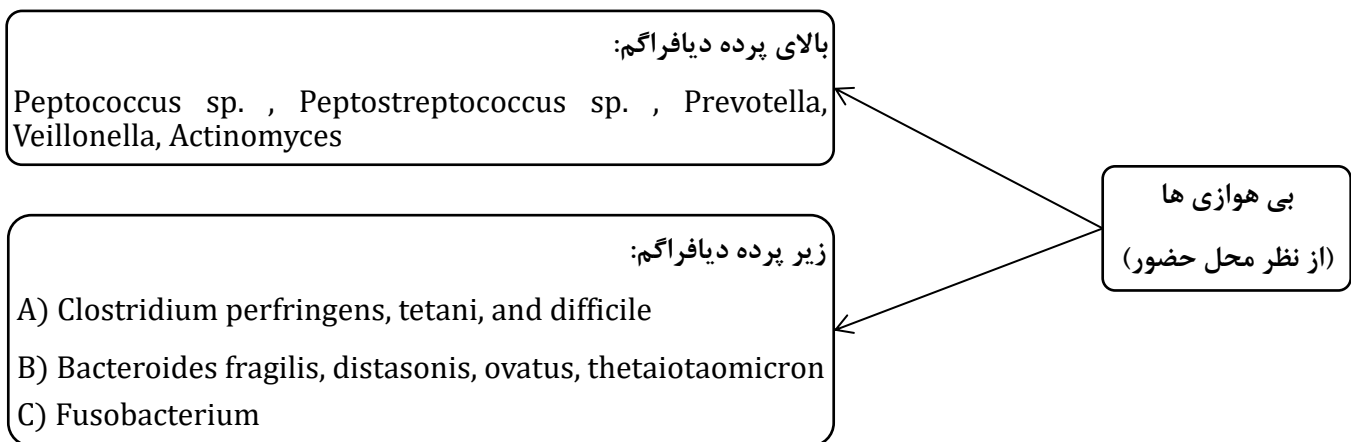
(C) Chains ← زنجیروار به هم متصل باشند؛ استرپتوکوک ویریدانس، استرپتوکوک گروه های A و B

(D) Pairs and Chains ← هم به صورت زنجیره ای و هم به صورت جفتی؛ انتروکوک ها

- باسیل های گرم مثبت هوازی: باسیلوس آنتراسیت، کورینه باکتریوم، لیستریا مونوسیژن، گونه های نوکاردیا

- کوکسی های گرم منفی: موراکسلا کاتارالیس، نایسریا مننژیتیس، نایسریا گنوره آ، هموفیلوس انفلوانزا

- باسیل های هوازی گرم منفی: E.coli، انتروباکتر، سیتروباکتر، سراشیا (Serratia)، کلبسیلا، پروتئوس، سالمونلا، شیگلا، آسینتوباکتر (Acinetobacter)، هلیکوباکتریلوری، سودوموناس آيروژینوزا.



تقسیم بندی دیگر باکتری های پاتوژن بر اساس محل ایجاد عفونت یا site of infection هست. بعضی از باکتری ها تمایل دارند تا در قسمت های از بدن عفونت ایجاد کنند. بنابراین برای انتخاب آنتی بیوتیک می توان بر اساس محل عفونت، نوع باکتری را قبل از مشخص شدن نتیجه کشت حدس زد (باکتری های شایعی که سبب عفونت در آن ناحیه می گردند) و درمان تجربی یا empirical را آغاز کنیم. بعد از مشخص شدن نتیجه کشت نیز می توان درمان اختصاصی را شروع کرد. یک راهکار دیگر نیز این است که قبل از فرستادن نمونه برای کشت، خودمان نمونه برداری کرده و سپس رنگ آمیزی گرم انجام دهیم. طبق نتیجه رنگ آمیزی، گرم مثبت یا منفی بودن را تشخیص دهیم و با توجه به شکل کوکسی یا باسیل باکتری موجود در نمونه درمان امپایریکال را شروع کنیم. در شکل زیر باکتری های ایجاد کننده عفونت در ناحیه های مختلف بدن را می بینید.

Bacteria by Site of Infection

<u>Mouth</u> <i>Peptococcus</i> <i>Peptostreptococcus</i> <i>Actinomyces</i>	<u>Skin/Soft Tissue</u> <i>S. aureus</i> <i>S. pyogenes</i> <i>S. epidermidis</i> <i>Pasteurella</i>	<u>Bone and Joint</u> <i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i> <i>Streptococci</i> <i>N. gonorrhoeae</i> <i>Gram-negative rods</i>
<u>Abdomen</u> <i>E. coli, Proteus</i> <i>Klebsiella</i> <i>Enterococcus</i> <i>Bacteroides sp.</i>	<u>Urinary Tract</u> <i>E. coli, Proteus</i> <i>Klebsiella</i> <i>Enterococcus</i> <i>Staph saprophyticus</i>	<u>Upper Respiratory</u> <i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i> <i>S. pyogenes</i>
<u>Lower Respiratory Community</u> <i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycoplasma, Chlamydia</i>	<u>Lower Respiratory Hospital</u> <i>K. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>Enterobacter sp.</i> <i>Serratia sp.</i> <i>S. aureus</i>	<u>Meningitis</u> <i>S. pneumoniae</i> <i>N. meningitidis</i> <i>H. influenzae</i> <i>Group B Strep</i> <i>E. coli</i> <i>Listeria</i>

استرپتوکوک گروه A، همان استرپتوکوک پیوژن است.

مسیر تنفسی را به دو قسمت پایین و بالا تقسیم می کنند. دستگاه تنفسی یا مجاری فوقانی شامل بینی، حفره های بینی، سینوس ها، حلق (pharynx) و قسمتی از حنجره (larynx) بالای تار های صوتی می باشد (منبع: ویکی پدیا).

نوع باکتری ای که سبب عفونت در مسیر تحتانی تنفسی می شود باتوجه به اینکه عفونت از جامعه کسب شده است یا بیمارستان متفاوت است و معمولاً باکتری هایی که سبب عفونت بیمارستانی می شوند از باکتری های هم نوع خود که منجر به عفونت کسب شده از اجتماع می گردند مقاوم تر هستند مثلاً کلبسیلا پنومونیا که در بیمارستان سبب عفونت شود بسیار مقاوم تر از کلبسیلا پنومونیایی هست که در جامعه منجر به عفونت می گردد.

مننژیت بر اساس طیف سنی و عامل باکتریایی متفاوت است ولی در کل استرپتوکوک پنومونیا، نایسریا مننژیتیس، هموفیلوس آنفلوانزا، استرپتوکوک گروه B، E.coli و لیستریا از عوامل ایجاد کننده مننژیتیس هستند.

بنابراین قبل از بدتر شدن وضعیت بیمار و قبل از آمدن نتیجه کشت، آنتی بیوتیک درمانی امپایریکال را شروع می کنیم و بعد از اینکه نتیجه آمد؛ اگر حدس مان غلط بوده باشد، آنتی بیوتیک تراپی را اختصاصی تر می کنیم و اگر درست بوده باشد وقت را از دست نداده ایم و درمانی را که شروع کرده بودیم را ادامه می دهیم.

❖ فارنژیت (Pharyngitis)

فارنژیت جز عفونت مسیر تنفسی فوقانی است. از شایع ترین علل فارنژیت عبارتند از:

- | | |
|--------------|---------------------------|
| (۱) ویروس ها | (۲) استرپتوکوک های گروه A |
|--------------|---------------------------|

❖ برونشیت و اوتیت (Bronchitis, Otitis): شایع ترین علل عبارتند از:

- | | |
|------------------------|-------------------------|
| (۱) وایرال | (۳) استرپتوکوک پنومونیه |
| (۲) هموفیلوس آنفلوانزا | (۴) موراکسلا کاتارالیس |

❖ سینوزیت حاد (Acute Sinusitis): شایع ترین علل عبارتند از:

- | | |
|-------------------------|------------------------|
| (۱) وایرال | (۳) هموفیلوس آنفلوانزا |
| (۲) استرپتوکوک پنومونیه | (۴) موراکسلا کاتارالیس |

❖ سینوزیت مزمن (Chronic Sinusitis):

- | | |
|-------------------------------|--|
| (۱) Anaerobes | |
| (۲) Staph. Aureus | |
| (۳) Acute Sinusitis Organisms | (۴) موردی که در سینوزیت حاد گفتیم مانند هموفیلوس |

❖ پنومونی (Pneumonia)

اگر بیمار میزبان نرمال باشد، عمدتاً پنوموکوک، ویروس ها و مایکوپلاسما می توانند منجر به بیماری شوند و هموفیلوس آنفلوانزا هم سر جای خودش هست (طبق گفته استاد؛ فکر کنم منظورشان این بوده است که هموفیلوس آنفلوانزا نیز می تواند در میزبان نرمال پنومونی ایجاد کند).

موراکسلا کاتارالیس هم می تواند در میزبان نرمال پنومونی ایجاد کند.

در پنومونی ناشی از آسپیراسون محتویات دهان، انتظار داریم باکتری های فلور طبیعی دهان چه هوازی و چه بی هوازی عامل پنومونی باشند.

عمده ترین مسبب پنومونی کودکان پنوموکوک و هموفیلوس انفلوانزا است.

در پنومونی بیماران COPD علاوه بر پنوموکوک و هموفیلوس انفلوانزا، لژیونلا، کلامیدیا و مایکوپلاسما نیز مطرح هستند.

❖ عفونت مجاری ادراری UTI

در UTI به دنبال آنتی بیوتیک هایی هستیم که بیشترین اثر را روی E.coli (۱) بگذارند. در درجه بعد:

(۲) سایر گرم منفی ها مانند کلبسیلا، پروتئوس، سودوموناس

(۳) استافیلوکوک ساپروفیتیکوس

(۴) انتروکوک

انتروکوک ها به اندازه E.coli در UTI شایع نیستند.

❖ بافت نرم و پوست (Skin/Soft Tissue)

غالباً شاهد عفونت های از نوع سلولیت هستیم که group A streptococcus, S. aureus مسبب آن هستند.

Furuncle و carbuncle می توانند در اثر عفونت ریشه مو رخ دهند بخصوص Furuncle که نام دیگرش Boil است.

شایع ترین علت این دو نوع عفونت، S.aureus است.

❖ عفونت های داخل شکمی (Intraabdominal)

(۱) Bacteroides (گرم منفی بی هوازی)

(۳) سایر گرم منفی ها (دیگر گرم منفی های دستگاه گوارش)

(۲) E. coli

(۴) enterococci

❖ گاستروانتریت (Gastroenteritis)

(۱) Salmonella

(۵) Amoeba (آمیب)

(۲) Shigella

(۶) Giardia (ژیاردیا)

(۳) Campylobacter

(۷) Viral

(۴) C. difficile

❖ استئومیلیت / آرتریت (Osteomyelitis/Arthritis): شایع ترین علل:

(۱) S.aureus

(۲) G-negative rods (باسیل گرم منفی)

❖ مننژیت (Meningitis)

(۱) Pneumococcus

(۳) هموفیلوس انفلوانزا

(۲) نایسریا مننژیتیس

(۴) S. aureus

✓ در علل گفته شده برای هر یک از عفونت ها موارد اول شایع تر و موارد آخری کمتر شایع هستند.

❖ چه معیار هایی را برای انتخاب آنتی بیوتیک مد نظر قرار می دهیم؟

۱- اسپکتروم یا طیف فعالیت آنتی بیوتیکی که می خواهیم علیه آن دارو تجویز کنیم. قطعاً برای انتخاب آنتی بیوتیک مناسب باید با طیف اثر آن آنتی بیوتیک آشنا باشیم. مثلاً یک آنتی بیوتیک که روی عفونت های بی هوازی اثر نمی کند (مثل ونکومايسين) را مجاز نیستیم برای عفونت های داخل شکمی تجویز کنیم.

۲- نفوذ بافتی Tissue penetration: بعضی از بافت های بدن اجازه نفوذ به بعضی از آنتی بیوتیک ها را نمی دهند مثل بافت پروستات، چشم که هر آنتی بیوتیکی نمی تواند به خوبی به این بافت ها نفوذ کند. مثلاً پنی سیلین ها نمی توانند به خوبی نفوذ کنند اما داکسی سایکلین می تواند به خوبی نفوذ کند.

۳- میزان مقاومت آنتی بیوتیک Antibiotic Resistance: ما باید با الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی در هر منطقه یا ناحیه جغرافیایی آشنا باشیم؛ بطور مثال در نواحی ای که بیش از ۳۰٪ E. coli های آن منطقه به کوتریموکسازول مقاوم باشند، خط اول درمان UTI کوتریموکسازول نخواهد بود.

۴- antibiotic safety profile: بعضی از آنتی بیوتیک ها بسته به فردی که به او می خواهیم آنتی بیوتیک بدهیم safety مناسبی ندارند؛ مثلاً در بارداری هر آنتی بیوتیکی را نمی توانیم بدهیم، همینطور در شیردهی، در افراد زیر ۱۸ سال (در این افراد بعضی از آنتی بیوتیک ها مثلاً کینولون ها را نمی توان تجویز کرد)، در افراد زیر ۸ سال نمی توان تتراسایکلین و داکسی سایکلین را تجویز کرد.

۵- هزینه Cost: سعی مان بر این است تا آنتی بیوتیک موثر با safety مناسب و حداقل هزینه را تجویز کنیم.

❖ چه فاکتور هایی در دوزاژ آنتی بیوتیک ها موثر است؟

آنتی بیوتیک ها نیز مانند سایر دارو ها باید از بدن دفع گردند. باید وضعیت کبد و کلیه که به عنوان مهم ترین بافت های دفع کننده آنتی بیوتیک ها هستند باید بررسی گردد و ببینیم که آیا بیمار نارسایی کلیه دارد یا خیر، نارسایی کبدی دارد یا خیر، بعضی از بیماران ممکن است همزمان hepatic insufficiency, renal insufficiency داشته باشند مثل بیماران سیروزی مبتلا به سندروم hepatorenal (برای این دسته درمان دشوارتر است). اگر فرد هر یک از این نارسایی ها و یا هر دو را داشته باشد باید دوزاژ دارو را با توجه به فعالیت دفعی کبد و کلیه تنظیم بکنیم.

➤ مثال هایی از آنتی بیوتیک هایی که دفع کبدی دارند یعنی در کبد متابولیزه می گردند و یا کونژوگه می شوند و دفع می شوند:

Chloramphenicol, Clindamycin, Doxycycline, Macrolides, Metronidazole, Nafcillin, Rifampin, Isoniazid, PZA_(Pyrazinamide), Sulfamethoxazole, Synercid or Quinupristin or Dalfopristin, linezolid, Itraconazole, Caspofungin, Ketoconazole, Voriconazole

✓ اگر در نارسایی کبدی این آنتی بیوتیک ها تنظیم دوز نشوند، در بدن تجمع پیدا خواهند کرد و عارضه ایجاد خواهند کرد.

➤ آنتی بیوتیک ها با دفع کلیوی

Aminoglycosides, Imipenem, Meropenem, Fluoroquinolones, Penicillins, Trimethoprim (TMP), Tetracycline, Vancomycin, Nitrofurantoin, Fluconazole, Acyclovir, Flucytosine, Valacyclovir

❖ نفوذ آنتی بیوتیک ها از جفت به جنین (Antibiotics Placental Transfer):

می خواهیم ببینیم هنگامی که خانم بارداری آنتی بیوتیک مصرف می کند، چند درصد دارو از طریق جفت عبور می کند و به جنینش می رسد.

50-100%	30-50%	0-30%
Chloramphenicol	Ampho...B	Cefazoline
Carbenicillin	Clindamycin	Ceftriaxone
Ampicillin	Aminoglycosides	Erythromycin
Nitrofurantoin		Nafcillin
Pen G		Cloxacillin
Sulfonamides		
Tetracyclin		
TMP		

- Ampho B → Amphotericin B

- TMP → Trimethoprim

این جدول چرا مهم است؟

در بارداری نمی توان هر آنتی بیوتیکی را برای یک عفونت مشخص تجویز کرد. بلکه باید آنتی بیوتیکی را انتخاب کرد که حداقل عارضه را برای جنین داشته باشد و هم چنین عفونت مادر باردار را نیز درمان کند.

❖ کلاس بندی آنتی بیوتیک ها در دوران بارداری:

B	C	D
Penicillins Cephalosporins Erythromycin Azithromycin Clindamycin	Clarithromycin Co-amoxiclav Aminoglycosides Cotrimoxazole Isoniazid Rifampin Ethambutol Vancomycin Imipenem Meropenem	Tetracyclines Chloramphenicol FQ(Fluoroquinolones) PZA

دسته B بیشتر از لحاظ تراژوژن بودن و عارضه روی جنین مطرح است.

رده C جز موارد احتیاط در مصرف است و در صورتی که ضروری نباشد نباید مصرف گردند.

رده D توصیه می شود مصرف نگردد.

رده X ممنوع برای مصرف است.

❖ آنتی بیوتیک هایی که در شیر مادر ترشح می شوند:

۱- آن هایی که کمتر از ۳۰٪ در شیر ترشح می شوند:

Cefotaxime, Cefazoline, Negram (nalidixic acid), Cloxacillin, Penicillin G, Streptomycin

۲- ۵۰-۱۰۰٪ آنتی بیوتیک از بدن مادر وارد شیر می گردد:

Ampicillin, Chloramphenicol, Clindamycin, Erythromycin, Isoniazid, Metronidazole, Tetracycline, Cotrimoxazole

❖ نارسایی کبد

ترجیحاً از آنتی بیوتیک هایی استفاده شود که دفع شان از کبد خیلی معنی دار نباشد و عمدتاً از طریق کلیه دفع گردند. اگر مجبور به استفاده از آنتی بیوتیکی که از کبد متابولیزه و دفع می شود باشیم؛ چنان چه که فرد نارسایی شدیدی دارد، باید ۵۰ درصد total dose روزانه کاهش یابد و نصف دوز روزانه باید استفاده شود و در صورت مصرف نصف دوز دیگر مشکلی از نظر دفع کبدی نداشته باشد.

❖ نارسایی کلیه

برای نارسایی کلیه پروتکل خیلی دقیقی نداریم. اگر کلیرانس کراتینین برای کلیه بیماری $40-60\text{ml}/\text{min}$ بود، بصورت کلی گفته می شود که می توان ۵۰٪ دوز یک آنتی بیوتیک را کاهش داد (آنتی بیوتیکی که از کلیه دفع می گردد) و فواصل دوز را تغییر نداد. اگر کلیرانس کراتینین $10-40\text{ml}/\text{min}$ بود؛ علاوه بر اینکه دوز را ۵۰٪ باید کم بکنیم، فواصل مصرف را نیز باید ۲ برابر طولانی تر بکنیم.

✓ در نارسایی کلیه الویت با مصرف آنتی بیوتیک ها با دفع کبدی است.

❖ چند اصطلاح در آنتی بیوتیک تراپی:

اینکه آنتی بیوتیک انتخابی مان باکتریسیدال باشد یا باکتریواستاتیک، بسته به محل عفونت و شرایط دارد. مثلاً در مننژیت و اندوکاردیت قطعاً از آنتی بیوتیک های باکتریسیدال باید استفاده کرد.

مونوتراپی یا combination therapy: مثلاً برای سودوموناس بیمارستانی، مونوتراپی جواب نخواهد داد و همیشه باید ترکیب درمانی به کار برد و ۲ آنتی بیوتیک همزمان موثر علیه سودوموناس را باید استفاده کرد. اگر مونوتراپی انجام شود، سودوموناس سریعاً به آنتی بیوتیک مقاومت نشان خواهد داد.

IV یا خوراکی (Oral): برای مریض بدحال و دچار به اختلال همودینامیک (منظور بیشتر افت فشار خون است و به همین خاطر circulation دستگاه گوارش و جذب دارو ها و حتی جذب مواد غذایی دچار مشکل شده است) که دارای عفونت شدید است، باید تزریق وریدی را انتخاب کنیم تا اثرات هم سریع تر و بیشتر باشند و هم قابل قضاوت باشند. لذا تنها راه مصرف آنتی بیوتیک در موارد شدید بیماری IV است و حتی به IM فکر نمی کنیم. بعد از اینکه وضعیت بیمار با IV therapy بهتر شد، برای اینکه راحتی مصرف دارو در بیمار را نیز در نظر بگیریم و در فکر ادامه مصرف دارو در زمان ترخیص بیمار باشیم، به درمان خوراکی switch می کنیم.

Duration of therapy: طول درمان براساس نوع عفونت تعیین خواهد شد زیرا اگر طول درمان به درستی انتخاب نشود ممکن است reinfection or relapse اتفاق بیفتد و حتی مقاومت های آنتی بیوتیکی رخ هد.

❖ Bioavailability of Oral Antimicrobials

آنتی بیوتیک هایی داریم که فراهمی زیستی خوراکی شان بسیار بالاست و فراهمی زیستی مصرف خوراکی و وریدی شان مثل هم است مثلاً فراهمی زیستی لینزولاید 600 mg هر 12h در مصرف خوراکی و وریدی تقریباً با هم برابر است. فراهمی زیستی مصرف خوراکی و وریدی کینولون ها کاملاً با هم برابر است مثل لووفلوکسازین.

➤ Excellent (PO=IV)

Amoxicillin, Clindamycin, Quinolones, 5-FU, Rifampin, TMP-SMX, Doxycycline, Chloramphenicol

➤ Good (PO<IV) → فراهمی زیستی خوراکی قابل قبول اما کمتر از وریدی

Metronidazole, Linezolid, Fluconazole, Voriconazole, Itraconazole (solution)

➤ Inadequate → Vancomycin

Inadequate: آن آنتی بیوتیک هایی که فراهمی زیستی خوراکی شان بسیار پایین است و از طریق خوراکی نمی توان به اهداف درمانی سیستمیک رسید.

❖ نفوذ آنتی بیوتیکها به CNS (Antibiotics CSF Penetration)

نفوذ آنتی بیوتیکها به CNS بسیار مهم است زیرا در درمان مننژیت شدیداً به آن نیاز داریم. دسته بندی:

Very good (نفوذ خیلی خوب)	Good (قابل قبول)	Poor (نفوذ بسیار ضعیف)
Chloramphenicol Metronidazole Rifampin Cotrimoxazol Fluconazole	Pen G Ampicillin Nafcillin Piperacillin Imipenem Meropenem Cefepime Ciprofloxacin 3rd generation cephalosporine (سفالوسپورین نسل سوم)	Aminoglycosides Macrolides Clindamycin Vancomycin

علت استفاده از ونکومايسين در مننژیت با توجه به اینکه نفوذ پذیری کمی به CNS دارد: در مننژیت به علت التهاب پرده مننژ، میزان نفوذ پذیری ونکومايسين افزایش می یابد و لذا می توان از آن استفاده کرد. اگر این التهاب کمکی به افزایش نفوذ پذیری نمی کرد، نمی توانستیم از ونکومايسين استفاده بکنیم.

❖ Duration of Therapy:

طول مدت درمان در بیماران مختلف متفاوت است. طول درمان متوسط و میانگین عفونت ها در صورتی که خیلی اختصاصی نخواهیم بحث کنیم، 1 الی 2 هفته است.

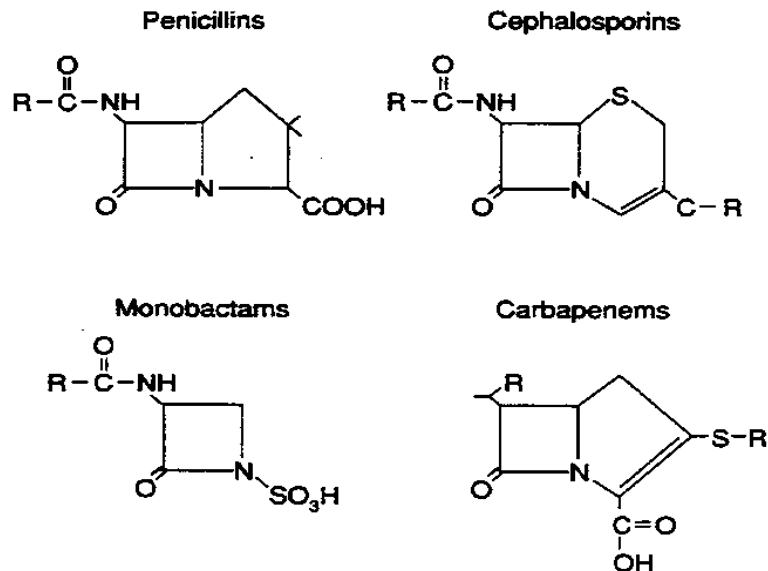
در صورتی که بخواهیم اختصاصی ذکر کنیم:

- طول مدت درمان اوتیت مدیای مزمن، سینوزیت مزمن، پیلونفریت مزمن، آبسه های مغزی، عفونت های لژیونلایی و استئومیلیت حاد* معمولاً 4 هفته است تا پاسخ مناسب دریافت کنیم.
- Subacute bacterial endocarditis (SBE) هم در اسلاید جزو 4 هفته آمده است اما استاد در voice اشاره ای به آن نکردند.
- باکتریال اندوکادیت حاد 6 هفته نیاز به درمان دارد.
- آبسه های ریه، پروستاتیت مزمن: 3 ماه
- TB ریوی یا سل ریوی، TB خارج ریوی و استئومیلیت مزمن: تا 6 ماه ممکن است طول بکشد.
- جذام، PCP (Pneumocystis pneumonia)، HIV، CMV (سایتومگالو ویروس) و عفونت های ناشی از حضور جسم خارجی در بدن: این ها می توانند تا بیش از 12 ماه نیاز به درمان آنتی بیوتیکی داشته باشند.

در ادامه، ساده ترین داروهایی که برای درمان عفونت ها به کار می رود را با هم مرور خواهیم کرد.

❖ بتالاکتام ها:

بتالاکتام ها یعنی پنی سیلین ها، سفالوسپورین ها، مونوباکتام ها و کارباپنم ها؛ همگی یک حلقه ۴ ضلعی مشترک (حلقه بتالاکتام) دارند.



➤ مشخصات بتالاکتام ها:

- مکانسیم اثر بتالاکتام ها شبیه همدیگر است و همگی مهار کننده ی سنتز دیواره سلولی در باکتری هستند.
- عمدتاً باکتریسیدال هستند؛ استثناء انتروکوک ها هستند که بتالاکتام ها در برابر انتروکوک ها می توانند فقط باکتریواستاتیک باشند.
- مهم ترین مزیتشان باکتریسیدال بودن وابسته به زمان (time-dependent killers) است؛ یعنی هر چه مدت زمانی که غلظت این دارو ها در سرم بالاتر از MIC باکتری (MIC: minimum inhibitory concentration) باشد، قدرت باکتریسیدال بودنشان بیشتر است. به همین خاطر به این ها time-dependent می گویند.
- همگی نیمه عمر کوتاه دارند به جز یه سری موارد که ادامه می گوئیم مثل سفتریاکسون.
- عمدتاً دفع کلیوی دارند به جز نافی سیلین، اگزا سیلین، سفتریاکسون و سفوپرازون.
- Cross-allergenicity دارند به جز داروی aztreonam؛ یعنی واکنش های متقاطع از نظر آلرژی دارند و اگر بیمار به یکی از خانواده های بتالاکتام به صورت واقعی و مطمئن شوک آنافیلاکسی نشان دهد، همه خانواده های بتالاکتام برای بیمار ممنوع می شود.
- بتالاکتام ها همگی مهار کننده ی سنتز دیواره سلولی در باکتری هستند؛ از طریق اتصال به penicillin-binding proteins (PBPs) که در cell wall باکتری حضور دارند. مهار PBPs منجر به مهار سنتز پپتیدوگلیکان می شود و از این شیوه اثر باکتریسیدال خود را اعمال می کنند.

➤ مکانیسم های ایجاد مقاومت در برابر بتالاکتام ها: این مکانیسم ها از هم متفاوتند اما؛

- ۱- شایع ترین مکانیسم مقاومت از طریق تولید آنزیم بتالاکتاماز جهت از بین بردن حلقه بتالاکتام است. این مکانیسم روشی بسیار شایع و مهم در مقاومت زایی است. بتالاکتاماز بوسیله لیز حلقه، دارو را غیرفعال می کند.
- ۲- تغییر PBPs که منجر به کاهش تمایل بتالاکتام ها به PBPs می شود.
- ۳- تغییر غشای خارجی که منجر به کاهش نفوذ بتالاکتام ها می شود.

➤ طیف اثر آنتی بیوتیکی بتالاکتام ها:

طیف اثر آنتی بیوتیک ها طی مطالعات بالینی اولیه مشخص می گردد. حساسیت باکتری ها یا میکروارگانیسم ها که بصورت مداوم در حال ارزیابی است تعیین کننده آنتی بیوتیک اختصاصی هر یک از میکروارگانیسم ها است. بعضی از باکتری ها در طی زمان ممکن است به بعضی از آنتی بیوتیک ها کاملاً مقاوم شوند و آن آنتی بیوتیک ها بطور کلی از رده درمان برای آن میکروارگانیسم حذف شوند. مثلاً نایسریا گنوره آ (عامل سوزاک) به کینولون ها مقاوم شده است و در خط اول درمان، سیپروفلوکساسین را که قبلاً وجود داشت امروزه نمی بینیم. حساسیت هر باکتری باید به صورت اختصاصی مشخص گردد و بر اساس آن خط اول و دوم درمان و یا درمان های آلترناتیو (جایگزین) برای هر باکتری تعیین گردند.

• پنی سیلین ها:

اولین پنی سیلین هایی که معرفی شدند، پنی سیلین G یا پنی سیلین کریستال (Crystalline Penicillin) و پنی سیلین V پتاسیم بود. پنی سیلین ها علیه گرم مثبت ها، گرم منفی ها، بی هوازی ها و حتی باکتری های آتیپیک مثل تریپونما پالیدوم (عامل سیفلیس) موثر هستند. خط اول درمان سفلیس از گذشته تاکنون هم چنان پنی سیلین G است و هیچ تغییری در الگوی مقاومت این باکتری تا بحال مشاهده نشده است.

➤ اشکال دارویی

اشکال دارویی خیلی برای ما مهم نیستند. پنی سیلین G، تزریقی و دو نوع سدیم و پتاسیم دارد و ویال های ۱۰ و ۵ و ۱ (میلیون واحدی) در بازار هست. نام دیگر پنی سیلین G، پنی سیلین کریستال است؛ تنها پنی سیلینی است که به صورت وریدی قابل تزریق است.

پنی سیلین G پروکایین هم داریم که در بازار ۴۰۰,۰۰۰ IU و ۸۰۰,۰۰۰ IU موجود هست.

پنی سیلین G بنزاتین هم داریم که به نام Penadur® معروف است و ۱,۲۰۰,۰۰۰ IU در بازار دارد.

پنی سیلین V پتاسیم (ملح دارای پتاسیم) به صورت خوراکی به شکل قرص و شربت (سوسپانسیون) در دسترس است. با توجه به اینکه پنی سیلین V پتاسیم طول اثر بسیار کوتاهی دارد و طعم مناسبی ندارد، پنی سیلین V بنزاتین تولید کردند که هم فواصل مصرفش طولانی تر است، هم طعم قابل تحملی دارد و هم موثرتر از پنی سیلین V پتاسیم است.

- Penicillin G K: 1000.000IU, 5000.000/vial
 - Penicillin G Na: 5000.000IU/vial
 - 400.000IU (100.000 GK+ 300.000 G Procaine)/vial
 - 800.000IU (200.000 GK + 600.000 G procaine)
- } Pen G Procaine

- Pen G Benzathine: 1.200.000 IU/vial
- Susp: 125,250mg/5ml } Pen V K
- Tab: 250,500mg }
- Penicillin V Benzathin: Susp: 200.000(125mg),400.000(250mg) IU/5ml

▪ پنی سیلین های مقاوم به پنی سیلیناز (nafcillin, oxacillin, methicillin):

برای غلبه بر پنی سیلینازهای تولیدی توسط *S. aureus* معرفی شدند. بنابراین روی باکتری های گرم مثبت حساس به متی سیلین مانند استرپتوکوک گروه A و یا B، استرپتوکوک ویریدانس و *S. aureus* موثر خواهند بود.

▪ کلگزاسیلین (Cloxacillin):

هم به صورت تزریقی و هم به صورت کپسول در بازار موجود هست. (شکل دارویی سوسپانسیون هم دارد اما استاد اشاره نکردند که در بازار هست، شاید اکنون در بازار ایران نیست.)

- Susp: 125mg
- Cap: 250,500mg
- Vial: 250,500,1000 mg

▪ نافی سیلین (Nafcillin):

این دارو در حال حاضر بسیار کمیاب هست و به راحتی نمی توان در بازار یافت.

- Vial 500,1000mg

▪ آمینو پنی سیلین ها (شامل فقط دو داروی ampicillin, amoxicillin)

آمینو پنی سیلین ها برای افزایش اثر پنی سیلین ها روی گرم منفی ها معرفی شدند. لذا طیفی از گرم مثبت ها و گرم منفی ها و حتی لیستریا را می توانند پوشش دهند.

آمپی سیلین را به صورت شربت و تزریقی و کپسول در دسترس داریم. آموکسی سیلین نیز این اشکال دارویی را دارد و فرم تزریقی اش در دسترس است.

- Susp: 125,250mg/5ml } Ampicillin
- Cap: 250,500mg }
- Vial: 250,500,1000mg }

- Susp: 125,250mg/5ml } Amoxicillin
- Susp: 200, 400 mg/5ml }
- Cap: 250,500mg }
- Chewable Tab: 200, 400mg }

➤ توام کردن مهار کننده های بتالاکتاماز با آنتی بیوتیک ها

مثلاً زوسین همان پیپراسیلین تازوباکتام است، آگمنیتن (Augmentin) همان آموکسی سیلین کلاونات پتاسیم است. توام کردن به این علت است که فعالیت آنتی بیوتیک را علیه باکتری های تولید کننده بتالاکتاماز را بیشتر بکنیم؛ هم در گرم مثبت ها علیه *S. aureus*، هم در گرم منفی ها و هم در بی هوازی ها می توانند موثر باشند. آمپی سیلین سولباکتام مثال بارزی است که آمپی سیلین همراه سولباکتام بعنوان مهار کننده ی بتالاکتاماز باکتری ها است. به شکل ویال های ۱/۵ و ۳ گرم موجود است.

- Vial: 1.5, 3g
 - Sultamicillin: Ampicillin prodrug + Sulbactam ester(tosilate)
 - Tab 375mg equal to 220mg ampicillin + 147mg sulbactam
 - SUSP: 250m/5ml
 - Dose: 375-750mg BD
- } Ampicillin-Sulbactam

▪ آموکسی سیلین کلاونیک اسید:

نسبت های متفاوتی از دو جز آن داریم: ۱ به ۴، ۱ به ۷ و حتی نسبت ۱ به ۱۴ نیز اکنون در بازار موجود است. هم قرص و هم شربت وجود دارد.

- Co-Amoxiclav (Augmentin): 4/1
- Susp (125/31.25, 250/62.5, 200/28.5, 400/57mg)
- Caplet (375,625mg)
- Sachet (156,312mg)
- 7/1
- Farmenti-BD
- Susp (228,457mg)

▪ کربوکسی پنی سیلین ها (carbenicillin, ticarcillin):

این ها را در دسترس نداریم. این دارو ها برای افزایش فعالیت در برابر باکتری های گرم منفی (البته بیشتر باسیل های گرم منفی) مقاوم معرفی شدند. مثل انتروباکتر و سودوموناس آیزوژینوزا.

▪ اوریدو پنی سیلین ها (Ureidopenicillins شامل azlocillin و piperacillin)

در بازار در حال حاضر فقط پیپراسیلین موجود است. روی گرم مثبت ها و گرم منفی ها و بی هوازی ها اثر می گذارند خصوصاً اگر همراه با تازوباکتام باشند (تازوسین).

Piperacillin-Tazobactam به نام های تجاری Tazocin و Zosyn معروف است. در بازار 1.125, 2.25, 3.375, 4.5g را داریم که عدد قبل از ممیز (بخش صحیح) جزء پیپراسیلین است و عدد بعد از ممیز (قسمت اعشاری) جزء تازوباکتام است. یعنی مثلاً ۱g پیپراسیلین دارد و 0.125g معادل 125 mg تازوباکتام دارد.

- Tazocin, Zosyn
 - 1.125, 2.25, 3.375, 4.5g (8/1)
- } Piperacillin-Tazobactam

• سفالوسپورین ها:

در گذشته ۴ نسل بودند ولی بعداً با ورود سفتارولین به عنوان آخرین سفالوسپورینی که هم در برابر MRSA و هم در برابر بسیاری از گرم مثبت ها و گرم منفی ها موثر است، به ۵ نسل تبدیل شدند. (Methicillin resistant Staphylococcus aureus: MRSA) سفالوسپورین ها بر اساس فعالیت آنتی میکروبی و همچنین مقاومت در برابر بتالاکتاماز نسل بندی شده اند.

نسل اول سفالوسپورین ها بهترین اثر را در برابر باکتری های گرم مثبت هوازی دارد و آن ها را به خوبی پوشش می دهند اما در برابر گرم منفی های هوازی اثر ضعیفی دارند و فقط می توانند روی E.coli، کلبسیلا پنومونیه و پروتئوس میرابیلیس موثر باشند.

نسل اول سفالوسپورین ها روی Group A and B streptococci، pen-susc S. pneumoniae، meth-susc S. aureus، streptococci viridans از میان گرم مثبت های هوازی اثر می گذارند،

- meth-susc: Methicillin susceptible
- pen-susc: Penicillin susceptible

▪ نسل اول:

سفالکسین (کپسول و شربت هر در بازار موجود است)، سفازولین (فقط به شکل تزریقی)

- Susp; 125,250mg
- Cap: 250,500mg
- Vial: 250, 500, 1000mg → Cefazolin

} Cephalexin

▪ نسل دوم (second generation):

اثر نسل دوم بر روی گرم مثبت ها نسبت به نسل اول کاسته شده است اما اثر شان روی گرم منفی های هوازی بیشتر شده است و در مجموع نسل دوم گرم منفی ها را بیشتر از گرم مثبت ها پوشش می دهد.

سفامایسین ها (cephamycin) شامل سفوکسیتین (cefotetan)، سفوتتان (cefotetan) و سفمتازول (cefmetazole) هستند و تنها سفالوسپورین های نسل دومی هستند که روی بی هوازی ها مثل Bacteroides fragilis و سایر بی هوازی ها اثر دارند. Cefuroxime (Exoroxime, Farinate) جزء نسل دوم هست که میتوان در پنومونی نیز استفاده کرد. شربت و قرص آن در بازار موجود است.

- Tab: 250,500mg
- Susp: 125,250mg
- Vial: 750,1500mg

} Cefuroxime

Cefaclor نیز جزء نسل دوم است. (Susp: 125,250mg)

▪ نسل سوم

به جز سفتریاکسون و سفوتاکسیم، در برابر گرم مثبت های هوازی اثرشان کم است. اما فعالیت بسیار خوبی در برابر گرم منفی های هوازی دارند.

سفتریاکسون و سفوتاکسیم بیشترین اثر را بر روی گرم مثبت های هوازی مانند استرپتوکوک پنومونی مقاوم به پنی سیلین (pen-resistant S. pneumoniae) دارند.

عیب این نسل: در صورت ازدیاد مصرف و یا مصرف نابه جا و غلط می توانند القای کننده قوی بتالاکتاماز های وسیع الطیف در باکتری ها شوند.

طیف اثر نسل سوم بر روی این گرم منفی ها به خوبی مشاهده شده است:

E. coli, K. pneumoniae, P. mirabilis, N. meningitidis, H. influenzae, M. catarrhalis, N. gonorrhoeae

و حتی روی گرم منفی های زیر نیز موثر هستند:

Citrobacter sp., Enterobacter sp., Acinetobacter sp., Morganella morganii, Serratia marcescens, Providencia

✓ Cefoperazone و Ceftazidime از نسل سوم روی سودوموناس بصورت اختصاصی و خیلی خوب اثر می کنند.

از دسته سوم سفکسیم به شکل شربت و قرص، سفوتاکسیم به شکل تزریقی، سفنازیدیم به شکل تزریقی، سفتریاکسون به شکل تزریقی، سفتی زوکسیم به شکل تزریقی در بازار موجود است.

- | | | |
|--|---|---------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> • Cefixime: Oral Susp, 100mg/5ml& Tab, 200&400mg • Cefotaxime: vial, 500&1000mg • Ceftazidime (fortum, Fortaz): vial 0.5, 1, 2g • Ceftriaxone (Rocephin): vial 250, 500, 1000mg • Ceftizoxime (Ceftizox): vial 500, 1000mg | } | Third Generation Cephalosporins |
|--|---|---------------------------------|

▪ نسل چهارم سفالوسپورین ها: این نسل به ۲ دلیل معرفی شدند:

۱- طیف اثرشان گسترده تر شده است، گرم مثبت ها را مثل سفتریاکسون و گرم منفی ها را مثل سفنازیدیم پوشش می دهند.

۲- القاگرهای ضعیفتری نسبت به سفالوسپورین های نسل ۳ در تولید بتالاکتاماز های وسیع الطیف در باکتری ها هستند.

نسل چهارم در برابر بتالاکتاماز باکتری ها پایدارتر هستند.

از این دسته فقط سفپیم را داریم که به شکل تزریقی در بازار موجود است.

- Cefepime (Maxepime)
- Vial: 0.5, 1, 2g
- Dose: 0.5-2g q8-12h

▪ نسل پنجم

نسل پنجم یعنی سفتارولین وارد دنیا شده است البته در ایران نداریم!

سفتارولین حتی روی MRSA موثر است و به عبارتی هم MRSA هم سایر گرم مثبت ها و همچنین گرم منفی ها را نیز به خوبی پوشش می دهد.

▪ کارباپنم ها:

طیف فعالیت شان بسیار وسیع الطیف است. در واقع وسیع الطیف ترین خانواده از بتالاکتام ها، کارباپنم ها هستند. در برابر گرم منفی ها و گرم مثبت ها و بی هوازی ها موثر هستند و حتی در بسیاری از موارد به عنوان امپایریکال تراپی و مونوتراپی به کار می روند.

بعضی از باکتری ها توسط این خانواده پوشش داده نمی شوند و تحت تاثیر این خانواده قرار نمی گیرند مثل:

MRSA, VRE (Vancomycin-resistant Enterococci), Coagulase-negative staphylococcus, C. difficile, Pseudomonas maltophilia, Nocardia

Imipenem را به همراه Cilastatin داریم که به شکل Vial 500 mg در بازار موجود است با نام تجاری primaxin.

✓ علت افزودن سیلاستاتین به ایمی پنم:

ایمی پنم توسط دی هیدروپپتیدازهای کلیه غیرفعال می گردد و سیلاستاتین مهارکننده دی هیدروپپتیدازهای کلیوی است. بنابراین سیلاستاتین را می افزایند تا هنگام گردش و عبور ایمی پنم در کلیه مانع از افت غلظت آن شود.

Meropenem (Meronem) را به صورت Vial: 500, 1000mg داریم.

Ertapenem را در ایران نداریم.

▪ مونوباکتام ها:

از مونوباکتام ها تنها Aztreonam در کل دنیا موجود است. ترجیحاً به پنی سیلین بایندینگ پروتئین نوع ۳ در باسیل های گرم منفی وصل می گردد. بنابراین فعالیت خوبی در برابر گرم مثبت ها و یا بی هوازی ها نخواهد داشت. اما گرم منفی ها رو به خوبی پوشش می دهد.

➤ فارماکولوژی بتالاکتام ها:

همانطور که قبلاً گفتیم نحوه باکتری کشی بتالاکتام ها بصورت time dependent هست. یعنی هر چه مدت زمان بیشتری غلظت داروها در خون بیشتر از MIC باکتری باشد، اثر باکتریسیدال شان بیشتر است.

پنی سیلین ها به علت این که توسط اسید معده تخریب می گردند، میزان جذبشان از راه خوراکی تقریباً ضعیف و متغیر است. غذا باعث تاخیر در سرعت جذب و تغییر وسعت جذب می شود.

➤ مقایسه پنی V با پنی G کریستال:

جذب پنی V بهتر از پنی G کریستال و جذب Amoxicillin بهتر از ampicillin است.

➤ توزیع:

توزیع شان در بافت ها و مایعات بدن به صورت گسترده است. پنی سیلین ها می توانند در صورت التهاب پرده مننژ به راحتی وارد مایع CSF شوند. سفالوسپورین های نسل ۳ و ۴، meropenem و aztreonam نفوذ خوبی در مایع CSF دارند.

➤ حذف و یا دفع بتالاکتام ها:

عمدتاً توسط کلیه دفع می گردند؛ بنابراین در نارسایی کلیه نیاز به تنظیم دوز خواهند داشت.

به جز piperacillin، cefoperazone، ceftriaxone، oxacillin، nafcillin که از راه کبد دفع می شوند و همچنین piperacillin نیز که مقداری توسط کبد دفع می شود، مابقی از راه کلیه دفع می گردند و در نارسایی کلیه نیاز به تنظیم دوز دارند.

نیمه عمر تمام بتالاکتام ها، به جز سفتریاکسون که روزی یکبار هم می توان مصرف نمود، کوتاه و تقریباً کمتر از ۲ ساعت است. بعضی از فرآورده های بتالاکتام ممکن است دارای الکترولیت هایی باشند که هنگام تجویز بسته به شرایط بیماران حتماً باید مد نظر داشته باشیم مثلاً پنی G کریستال، ملح سدیم دارد (هر یک میلیون واحد پنی G کریستال، 2mEq وارد بدن می کند) و در بیماری که CHF و یا نارسایی کلیه دارد حتماً باید دقت کرد.

4.7 mEq سدیم در هر گرم Carbenicillin وجود دارد.

5.2 mEq سدیم در هر گرم Ticarcillin وجود دارد.

1.85 mEq سدیم در هر گرم Piperacillin وجود دارد.

➤ ازدیاد حساسیت در برابر بتالاکتام ها:

۱۰-۳٪ بیماران دچار Hypersensitivity می شوند. ازدیاد حساسیت با فرم های تزریقی بیشتر از فرم های خوراکی و غیر تزریقی است.

فرمولاسیون های پروکابین بیشتر القاکننده ازدیاد حساسیت هستند.

واکنش آلرژیک از خفیف تا شدید یعنی از راش گرفته تا شدیدترین حالت یعنی شوک آنافیلاکسی و مرگ اتفاق می افتد.

آنتی بادی هایی که در برابر متابولیت های بتالاکتام ها و پنی سیلین ها تولید می شوند، عمدتاً مشکل ساز از نظر واکنش های آلرژیک هستند. یعنی به صورت عمده آنتی بادی های گفته شده سبب واکنش های آلرژیکی می شوند.

Cross-reactivity بین تمام بتالاکتام ها و پنی سیلین ها وجود دارد. اما خوشبختانه امکان حساسیت زدایی از تمامی بتالاکتام ها وجود دارد. یعنی اگر یک مریضی به یک بتالاکتام خاصی به صورت اختصاصی نیاز داشته باشد و همزمان حساسیت هم داشته باشد، ما می توانیم پروسه Desensitization را برای آن داروی خاص انجام دهیم تا بیمار دارو را به راحتی بتواند دریافت نماید.

➤ عوارض جانبی بتالاکتام ها:

▪ عوارض نورولوژیک:

عوارض نورولوژیک دارند خصوصاً پنی سیلین ها و کارباپنم هایی مانند ایمپی پنم. بیمارانی که دوز بالای پنی سیلین دریافت می کنند، خصوصاً اگر نارسایی کلیه داشته باشند ممکن است عوارض نورولوژیک بیشتر دیده شود.

بتالاکتام ها می توانند باعث تحریک پذیری، انقباضات کششی یا twitching در عضلات، confusion و گیجی بیمار شوند و حتی ممکن است در بیمار seizure (صرع) ایجاد کنند خصوصاً در مصرف ایمپی پنم.

▪ عوارض هماتولوژیک:

عوارض هماتولوژیک هم می توانند ایجاد کنند مانند Leukopenia، neutropenia، thrombocytopenia و سایر عوارض هماتولوژیک و حتی آنمی؛ مخصوصاً اگر بیش از ۲ هفته تجویز شوند.

▪ عوارض Gastrointestinal:

مانند افزایش آنزیم های کبدی، تهوع، اسهال، استفراغ، رشد باکتری های فرصت طلب مانند C. difficile و کولیت با غشای کاذب.

- نفریت بینابینی Interstitial Nephritis: نفریت بینابینی می توانند ایجاد کنند؛ به صورت اینفیلتراسیون سلولی (Cellular infiltration) در توپول های کلیه که عمدتاً به واکنش های ازدیاد حساسیت Type IV مربوط می شود. مشخصات آن افزایش کراتینین است که در نهایت سبب renal failure (نارسایی کلیه) می گردد. این عارضه مخصوصاً با methicillin و nafcillin ایجاد می شود و methicillin به همین خاطر از بازار جمع آوری شد.
- Cephalosporin-specific adverse Effect: بعضی از سفالوسپورین ها می توانند باعث اختلالات انعقادی شوند مثل moxalactam, cefoperazone, cefmetazole, cefamandole, cefotetan. این دارو ها باعث Hypoprothrombinemia می شوند زیرا سبب کاهش باکتری های تولید کننده ویتامین K در دستگاه گوارش می شوند. همین سفالوسپورین هایی که برای اختلالات انعقادی نام بردیم، می توانند باعث عدم تحمل اتانول (Ethanol intolerance) شوند.

▪ سایر عوارض: Phlebitis, hypokalemia, Na⁺ overload.

❖ کینولون ها (Quinolones):

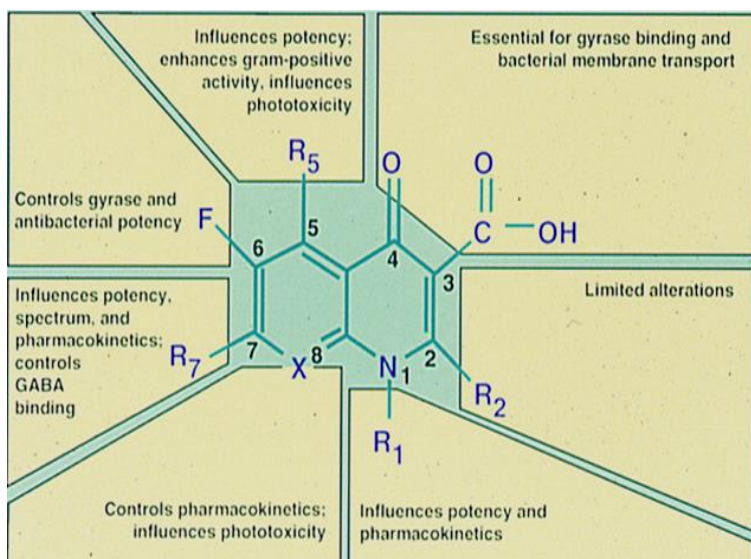
اولین کینولون معرفی شده Nalidixic acid بود با نام تجاری Negram که الان هم قرص (500mg) و هم شربت (300mg/5ml) آن موجود است اما کاربرد بسیار کمی دارد و از بسیاری از گایدلاین های درمان بیماری های عفونی حتی UTI نیز حذف شده است. کینولون ها به عنوان آنتی بیوتیک های سنتتیک جدید در پاسخ به افزایش مقاومت باکتریایی تولید و به بازار دارویی آنتی بیوتیکها معرفی شدند. امروزه تنوع شان بسیار زیاد شده است.

❖ فلوروکینولون ها (Fluoroquinolones):

برای افزایش فواید کینولون ها نسبت به Nalidixic acid، فلوروکینولون ها را معرفی کردند. فلوروکینولون ها طیف اثر گسترده تر و فعالیت بیشتری علیه گرم منفی ها دارند. فارماکوکینتیک شان بسیار بهتر شده است چون فراهمی زیستی بالا، نفوذ پذیری بافتی بالا، نیمه عمر طولانی و safety مناسبی دارند. تنها عیب فلوروکینولون ها این است که سریعاً به آن ها مقاومت ایجاد می شود و نسبتاً گران قیمت هستند.

➤ رابطه ساختمان - فعالیت کینولون ها:

در صورتی که تغییرات خاصی در هر از یک قسمت هایی که در شکل روبرو آورده شده ایجاد کنیم، می تواند یک سری اثرات خاص از کینولون ها را بروز دهد (خیلی با شیمی دارویی بحث کار نداریم). وقتی جایگزین هایی برای قسمت های مختلف ساختار فلوروکینولونها انتخاب می شود، می توان تغییراتی در پوتنسی، عوارض و سایر پارامترهایی که در درمان با آنتی بیوتیک ها موثر هستند، ایجاد کرد.



➤ مکانیسم اثر فلوروکینولون ها (FQs):

مکانیسم اثر منحصر به فردی دارند. آنها توپوایزومرازی که برای سنتز DNA ضروری است را مهار می کنند.

- **DNA gyrase** – removes excess positive supercoiling in the DNA helix
Primary target in gram-negative bacteria
- **Topoisomerase IV** – essential for separation of interlinked daughter DNA molecules
Primary target for many gram-positive bacteria

برخلاف بتالاکتام ها، اثر باکتریسیدالی concentration-dependent دارند. به این معنی که هر چقدر غلظت خونی اینها چندین و چند برابر غلظت MIC باکتری باشد، اثر باکتریسیدالی بیشتر است (زمان مطرح نیست، بلکه غلظت مطرح است).

➤ مکانیسم های بروز مقاومت:

۱- تارگت هایی که در باکتری که فلوروکینولون ها به آن ها می جسبند و روی آن ها اثر می کنند، وقتی توسط خود باکتری تغییر می کنند به اثرات FQs مقاومت ایجاد می گردد؛ خصوصاً در اثر موتاسیون های کروموزومی در ژن های کد کننده DNA gyrase یا topoisomerase IV، مقاومت در برابر FQs ایجاد می شود.

۲- کاهش نفوذ پذیری غشای سلول در برابر FQs

۳- پمپ های افلاکسی باکتری فعال شوند و FQs را از داخل سلول به بیرون دفع کنند.

۴- Cross-resistance هایی که بین FQs ممکن رخ دهد، باعث بروز مقاومت به همه FQs شود.

FQs قدیمی مانند Ofloxacin و Ciprofloxacin } این FQs در حال حاضر در بازار هستند.
FQs جدید مانند Levofloxacin، Gemifloxacin و Moxifloxacin

✓ در اسلاید Gatifloxacin نیز به عنوان FQs موجود در بازار آمده است اما استاد اسم آن را نگفتند، نمی دانم که همینطوری استاد اشاره نکردند یا واقعا اکنون در بازار نیست.

The Available FQs

Older FQs

- Ofloxacin - PO
- Ciprofloxacin (Cipro®) – PO, IV

Newer FQs

- Levofloxacin (Levaquin®) – PO, IV
- Gatifloxacin (Tequin®) – PO, IV
- Moxifloxacin (Avelox®) – PO, IV

Ofloxacin قرص های 200,300mg دارد، در UTI و عفونت های پروستات می تواند استفاده شود (Dose: 100-300mg BD).

Ciprofloxacin به شکل قرص و تزریقی در بازار موجود است.

Ciprofloxacin (Tab 250,500mg, inj 200mg/100ml, Drop 0.3%)

Dose: 250-500mg BD oral 400mg BD IV

➤ طیف اثر FQs:

- روی باکتری های گرم مثبت، FQs قدیمی مانند Ofloxacin و Ciprofloxacin نسبتاً موثر بودند. اما FQs جدید مانند Levofloxacin و Moxifloxacin علاوه بر پوشش دهی خوب گرم منفی ها، گرم مثبت ها را نیز به خوبی پوشش می دهند.
- گرم مثبت ها مانند Methicillin-susceptible staphylococcus aureus، streptococcus pneumoniae و حتی Streptococcus pneumoniae مقاوم به پنی سیلین (PRSP)، Group A & B and viridans streptococci، Enterococcus sp. البته فعالیت محدودی در برابر Group A & B and viridans streptococci و Enterococcus sp. دارند.
- تمام کینولون ها و فلوروکینولون ها روی گرم منفی ها اثرات خوبی از نظر طیف دارند.
- از میان کینولون ها و فلوروکینولون ها، بیشترین اثر روی گرم منفی های هوازی مربوط به Ciprofloxacin و Levofloxacin است. (Ciprofloxacin = Levofloxacin > Gatifloxacin > Moxifloxacin)
- FQs ها، Enterobacteriaceae، Pseudomonas aeruginosa، Neisseria sp.، M. catarrhalis، H. influenzae را به خوبی پوشش می دهند (گرم منفی ها). البته Pseudomonas aeruginosa سریعاً می تواند به مونوترایی با FQs مقاوم شود.
- از این دسته از دارو ها، دو دارو می توانند روی بی هوازی ها موثر واقع شوند:

1) trovafloxacin که به خاطر عوارضش از بازار جمع شده است.

2) Moxifloxacin که در بازار موجود است.

- FQs روی باکتری آتیپیک هم به خوبی اثر می کنند مانند Legionella pneumophila، Chlamydia sp.، Mycoplasma، Ureaplasma urealyticum، sp.
- سایر باکتری هایی که رویشان اثر می کنند: Bacillus anthracis، Mycobacterium tuberculosis که می توان از Levofloxacin و Moxifloxacin جهت درمانشان استفاده کرد.

➤ Concentration-dependent bacterial killing:

هر چه AUC فلوروکینولون ها از MIC باکتری بیشتر باشد، اثر باکتریسیدالی بیشتر است ($AUIC = \frac{AUC}{MIC}$).

➤ جذب (Absorption):

جذب اکثر فلوروکینولون ها و فراهمی زیستی شان بعد از تجویز خوراکی خوب است و طی ۱-۲ ساعت به حداکثر غلظت شان در خون می رسند. متأسفانه اگر همراه با غذا مصرف شوند، هم تاخیر در جذب و هم کاهش پیک غلظت رخ می دهد.

➤ توزیع (Distribution):

توزیع اینها بسیار خوب است و در تمام بافت های بدن حتی پروستات، کبد، ریه، بافت های نرم، استخوان و بافت های مجاری ادراری به خوبی نفوذ می کنند. نفوذ شان به CSF هر چند در موارد غیر التهاب کم است اما در کل قابل قبول است.

➤ دفع (Elimination):

دفع شان کبدی و کلیوی است و توسط دیالیز (همودیالیز) برداشته نمی شوند.

➤ عوارض جانبی (Adverse Effects):

▪ Gastrointestinal (5 %)

عوارض جانبی گوارشی دارند. ۵٪ عوارض جانبی این داروها مربوط به اسهال، تهوع، استفراغ و دیس پپسی است.

▪ عوارض مربوط به Central Nervous System:

سر درد، بی خوابی، agitation، dizziness، hallucinations and seizures (این دو مورد آخر در افراد مسن گزارش شده است)

▪ سمیت کبدی (Hepatotoxicity):

که باعث افزایش LFT (Liver function tests) می شوند و حتی منجر به حذف یکی از این داروها از بازار می شوند مثل trovafloxacin.

▪ Phototoxicity:

این عارضه هر چند نادر است اما در فلوروکینولون های هالوژن دار در موقعیت ۸ بسیار اتفاق می افتد.

▪ عوارض قلبی:

عوارض قلبی مانند طولانی شدن QT، که به خاطر این عارضه sparfloxacin و grepafloxacin از بازار دارویی حذف شدند.

▪ Articular Damage:

باعث آسیب مفاصل می شوند و آرتروپاتی (Arthropathy) ایجاد می کنند؛ خصوصاً از طریق آسیب به غضروف در مفاصل می توانند سبب درد، التهاب و تورم (swelling) مفاصل شوند.

هر چند عوارض آرتیکولار عمدتاً در حیوانات مطالعه شده است اما سبب منع مصرف این داروها برای کودکان زیر ۱۸ سال، خانم های باردار و شیرده شده است. بهتر است که Risk versus benefit انجام دهیم و اگر بیماری نیاز خیلی ضروری به این داروها داشت، برایش تجویز کنیم و در غیر این صورت برای کودکان زیر ۱۸ سال، خانم های باردار و شیرده احتمال عارضه هست و نباید تجویز کنیم.

▪ دیگر عوارض: پارگی تاندون، باعث تغییر در قند خون (dysglycemia)، hypersensitivity

➤ تداخلات:

همه کینولون ها و فلوروکینولون ها با کاتیون های ۲ و ۳ ظرفیتی مثل زینک، آهن، کلسیم، آلومینیوم، منیزیم، antacids، sucralfate، ddi، enteral feedings و ... تداخل دارند و لازم است که بین ۲ تا ۴ ساعت فاصله بدهیم (FQs را یا دو ساعت قبل و یا ۴ ساعت بعد از کاتیون های ۲ و ۳ ظرفیتی بدهیم)؛ چون هم جذب کاتیون ها کم خواهد شد و هم جذب خود کینولون ها و فلوروکینولون ها به شدت کم خواهد شد.

Theophylline و Cyclosporine با سیپروفلوکساسین تداخل دارند و سیپروفلوکساسین می تواند باعث افزایش سطح سرمی Theophylline و Cyclosporine شود و سبب افزایش احتمال toxicity شوند.

همه FQs با وارفارین نیز تداخل دارند (از نوع idiosyncratic) و باعث افزایش سطح وارفارین می شوند.