

دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان

آنتی بیوتیک

دکتر حسام علیزاده

دانشیار گروه میکروب شناسی

دانشکده پزشکی

تاریخچه

از قرن هفدهم، ترکیبات مختلف شیمیایی در درمان بیماری های عفونی استفاده میشد که از آن جمله میتوان به استفاده از کینین برای درمان مالاریا اشاره کرد. در اوایل قرن بیستم، شیمی درمانی با شناخت اصول سمیت انتخابی، ارتباط شیمیایی داروها و پاتوژن های بیماری زا، مقاومت دارویی و نقش درمان ترکیبی به عنوان یک علم مطرح شد. آرسفنامین (Arsphenamine) داروی شیمیایی است که در اوایل دهه ۱۹۱۰ توسط پاول ارلیش به کار گرفته شد (به خاطر تاثیر دارو اصطلاح Magic bullet را به کار می بردند). این دارو اولین ابزار برای درمان بیماری سیفلیس بود که برای درمان بیماری خواب هم از آن استفاده می شد. این ترکیب آلی آرسنیک اولین عامل ضد میکروبی بود. کشف خانواده سولفونامیدها در سال ۱۹۳۵ و تشخیص اثر درمانی رنگ قرمز پروتوزیل به عنوان اولین سولفونامید بر روی عفونت های استرپتوکوکی، تحولی عظیم در شیمی درمانی بوجود آورد. کشف اولین ماده آنتی بیوتیک در سال ۱۹۲۸ توسط فلمینگ صورت گرفت، او به طور اتفاقی متوجه اثر ضدباکتریایی ماده مترشحه توسط قارچ پنسیلیوم نوتاتوم شد. بعدها، هاوارد فلوری این ماده را تخلیص کرد و با تجویز آن به روش سیستمیک، موفق به درمان عفونت ها شد. پس از این یافته، دانشمندان مواد طبیعی دیگری را هم به عنوان آنتی بیوتیک به دست آوردند که شامل تتراسایکلین، استرپتومایسین و سفالوسپورینها هستند. پس از شناسایی ساختار این مواد توسط شیمیدان ها و با ایجاد تغییرات در آنها، انواع صناعی آنتی بیوتیک ها تولید شدند. با استفاده از روش های جداسازی، تغلیظ و تخلیص، تحقیقات گستردهای بر روی ترکیبات ضد میکروبی انجام گرفت و انواع مختلف مواد ضد میکروبی به نام آنتی بیوتیک ها معرفی شد که از کشت قارچ ها بدست آمد. در نهایت انواع جدید کاملاً صناعی آنتی بیوتیک ها با اثر بخشی بیشتر و ثبات شیمیایی بیشتر نیز تولید شدند. در سال های اخیر، با استفاده از روش های بیوسنتتیک، پیشرفت های عمده ای در تولید داروهای جدید حاصل شده است ولی علیرغم تولید و عرضه انواع مواد ضد میکروبی، به علت توانایی بالقوه ی میکروارگانیسم ها در کسب مقاومت دارویی، درمان بیماری های عفونی هم چنان به عنوان یکی از معضلات جدی به شمار میرود. در واقع سرعت کشف و تولید داروهای نوین، کندتر از سرعت مقاومت میکروارگانیسم ها به آنتی بیوتیک های موجود می باشد.

تعاریف

طبق تعریف آنتی بیوتیک، فرآورده یا ماده ای است که توسط یک میکروارگانیسم تولید یا از آن گرفته می شود که قادر است میکروارگانیسم های دیگر را از بین برده و یا مانع رشد آنها شود. اما این تعریف شامل انواع صناعی آنتی بیوتیک ها همچون سولفونامیدها و کینولون ها نیز می شود. انواع مختلف آنتی بیوتیک ها از لحاظ خصوصیات شیمیایی، فیزیکی، داروشناسی، طیف ضد میکروبی و مکانیسم عمل با هم متفاوت هستند. آنتی بیوتیک ها، مواد شیمیایی هستند که به دو روش صناعی و طبیعی به دست می آیند. آنتی بیوتیک های طبیعی از میکروارگانیسم هایی مانند قارچ ها و باکتری ها گرفته می شوند. واژه آنتی بیوتیک در اصل به موادی اشاره می کند که منشاء زیستی دارند در حالی که واژه ی عوامل کموتراپی (شیمی درمانی)، به مواد شیمیایی سنتزی اشاره دارد. تفاوت قائل شدن برای این دو واژه هم اکنون در حال محوشدن است، چون بسیاری از آنتی بیوتیک های جدید در واقع محصولات زیستی هستند که به روش شیمیایی دچار تغییر شده اند و یا حتی محصولات زیستی می باشند که به شکل شیمیایی سنتز شده اند. امروزه با پیشرفت شیمی پزشکی و داروئی بیشتر آنتی بیوتیک های تولیدی، حاصل تغییرات مولکولی بر روی آنتی بیوتیک های طبیعی هستند. عوامل ضد میکروبی که از لحاظ بالینی کارایی دارند، همگی سمیت انتخابی علیه باکتری در مقایسه با میزبان نشان می دهند. در واقع این ویژگی است که آنتی بیوتیک ها را از مواد ضد عفونی کننده متمایز می کند. اساس انتخاب بسته به نوع آنتی بیوتیک متغیر می باشد. وقتی انتخابی بودن هدف برای یک آنتی بیوتیک بالا باشد، آنتی بیوتیک معمولاً سمی نیست. با این وجود، حتی آنتی بیوتیک های بسیار انتخابی هم اثرات جانبی دارند. از سوی دیگر شاخص درمانی یک آنتی بیوتیک عبارت است از نسبت دوز سمی دارو برای بیمار به دوز درمانی موثر آن. قابل ذکر است که هر چه این شاخص بالاتر باشد، آنتی بیوتیک مورد نظر بهتر است. آنتی بیوتیک ها به دو گروه عمده طبقه بندی می شوند: آنتی بیوتیک های باکتریوسید، که سبب کشتن سلول بیماری زا میشوند و آنتی بیوتیکهای باکتریواستاتیک که باعث توقف رشد و تکثیر عامل بیماری زا می شوند. تعریف دیگر آنتی بیوتیک ها بر اساس طیف اثر است. آنتی بیوتیک های وسیع الطیف، آنهایی هستند که در مقابل انواع مختلف میکروارگانیسم ها فعال می باشند، مانند تتراسایکلین که در مقابل بسیاری از باکتری های گرم منفی، کلامیدیا، مایکوپلاسما و ریکتزیا موثر است. اما آنتی بیوتیک های با طیف محدود، آنهایی هستند که فقط در مقابل یک میکروارگانیسم یا طیف

بسیار محدودی از میکروارگانیسم ها فعال می باشند؛ مانند وانکومایسین که عمدتاً در مقابل کوکسی های گرم مثبت مانند استافیلوکوک ها و انتروکوک ها مورد استفاده قرار میگیرند.

مکانیسم اثرگذاری آنتی بیوتیک ها

انواع مکانیسم های اثر آنتی بیوتیک ها عبارتند از:

الف) مهار و جلوگیری از سنتز دیواره سلولی: شامل گروه بتالاکتام ها (مانند پنی سیلین ها، سفالوسپورین ها و کارباپنم ها) و هم چنین سیکلوسرین، وانکومایسین و باسیتراسین.

ب) مهار عملکرد غشاء سلولی: این دسته با ایجاد تغییراتی در غشاء سلولی، باعث افزایش نفوذپذیری و در نتیجه تخریب غشاء می شوند. این گروه شامل: پلی میکسین، عوامل ضد قارچ (نیستاتین و آمفوتریسین B) و داپتومایسین هستند.

پ) مهار سنتز پروتئین: این دسته با اتصال به اجزا 30S و 50S ریبوزوم باکتری، باعث مهار برگشت پذیر ساخت پروتئین می شوند که بیشتر باکتریواستاتیک هستند و شامل کلرامفنیکل، تتراسایکلین ها، اریترومایسین، کلیندامایسین، استرپتومایسین و لینزولید هستند. گروه دیگری از این دسته باعث مهار دائمی پروتئین سازی شده و باکتریوسید هستند، عمده ترین مثال این گروه آمینوگلیکوزیدها هستند.

ت) مهار سنتز و ساخت اسیدهای نوکلئیک: شامل ریفامایسین ها (ریفامپین و ریفابوتین) که باعث مهار سنتز mRNA باکتری ها می شوند و کینولون ها که با مهار آنزیم توپوایزومراز، سبب جلوگیری از همانند سازی DNA باکتری ها می شوند.

ث) آنتی متابولیت ها: شامل تری متوپریم و سولفونامیدها که سنتز فولات را مهار می کنند. به دلیل اینکه فولات در سنتز اسید های نوکلئیک بکار می رود.

مهار و جلوگیری از سنتز دیواره سلولی

اغلب آنتی بیوتیک های مؤثر بر دیواره سلولی، به نام آنتی بیوتیک های بتالاکتام طبقه بندی می شوند. علت این نامگذاری، وجود حلقه بتالاکتام در ساختمان شیمیایی این نوع مواد ضد میکروبی است. ساختمان شیمیایی مولکول پنی سیلین شامل یک ساختمان دو حلقه ای معروف به بتالاکتام و تiazولیدین میباشد. حلقه پنج ضلعی تiazولیدین را در سایر ترکیبات شیمیایی نیز میتوان یافت ولی حلقه چهار ضلعی بتالاکتام منحصر به فرد است و مخصوص ساختمان پنی سیلینها و سفالوسپورینها است. داروهای بتالاکتام، مهار کننده های انتخابی سنتز دیواره سلولی هستند، بنابراین بر روی باکتری های در حال رشد مؤثر می باشند.

بتالاکتام ها: پنی سیلین ها، سفالوسپورین ها، کارباپنم ها و مونو باکتام ها

الف: پنیسیلین های طبیعی: (پنی سیلین V و پنی سیلین G)

ب: پنیسیلین های نیمه صناعی:

- پنی سیلین های مقاوم به پنی سیلیناز مانند متی سیلین، نفسیلین، اگزا سیلین و کلوزاسیلین

- پنی سیلین های وسیع الطیف مانند: آمپی سیلین و آموکسی سیلین

- پنی سیلین های ضد سودوموناس مانند تیکارسیلین، کاربنی سیلین و پی پراسیلین

- پنی سیلین های دارای مهار کننده بتالاکتاماز مانند کلارولونیک اسید و سولباکتام (ترکیب آموکسی سیلین - اسید کلارولونیک (کوآموکسی کلاو))

ج: کارباپنم ها: مانند ایمی پنم و مروپنم

د: سفالوسپورین ها:

–نسل اول: مانند سفالوتین، سفالکسین و سفازولین

– نسل دوم: مانند سفامندل، سفوروکسیم و سفوکستین

– نسل سوم: مانند سفوناکسیم، سفتریاکسون، سفتازیدیم و سفکسیم

– نسل چهارم: مانند سفپیم و سفپریم

مونوباکتام ها: مانند آزترونام

مکانیسم اثر پنی سیلین

پنی سیلینها همانند تمامی آنتی بیوتیکهای بتالاکتام، از رشد باکتری ها با تداخل در واکنش ترانس پپتیداسیون، از ساخت دیواره سلول باکتری جلوگیری می کنند. دیواره سلولی، یک لایه خارجی سختی است که باعث حفظ شکل سلولی و جلوگیری از لیز سلول می شود در غیر این صورت، در نتیجه بالا بودن فشار اسمزی داخل سلولی نسبت به محیط خارج، مرگ سلول روی میدهد. دیواره سلولی از یک پلیمر پپتیدوگلیکان (مورین یا موکوپتید) پیچیده دارای پیوند متقاطع تشکیل شده است و دارای چندین پلی ساکارید و پلی پپتید میباشد. پلی ساکارید حاوی قندهای آمینی N- استیل مورامیک اسید و N-استیل گلوکز آمین به صورت یک در میان است. یک پپتید پنج اسید آمینه ای به قند N- استیل مورامیک اسید متصل میشود. این پپتید به D-آلانین ختم میشود. پروتئینهای متصل شونده به پنی سیلین (PBPs) واکنش ترانس پپتیداسیون را کاتالیز میکنند که در آن آلانین انتهایی برداشته میشود تا باعث پیوند متقاطع با یک پپتید مجاور گردد و در نتیجه استحکام ساختمان دیواره سلول حاصل شود. آنتی بیوتیکهای بتالاکتام به صورت کووالان به PBPs در محل فعال آنزیم متصل میشوند. پس از اتصال یک آنتی بیوتیک بتالاکتام به PBPs واکنش ترانس پپتیداسیون مهار می گردد و ساخت پپتیدوگلیکان متوقف میشود.

پنی سیلین های وسیع الطیف: پنی سیلین های وسیع الطیف مانند آمپی سیلین و پنی سیلین های ضد سودوموناس، ضمن حفظ خصوصیت کلی پنی سیلین ها بر روی میکروارگانیسم های گرم منفی موثر بوده اما به بتالاکتاماز ها حساس هستند. دلیل اثر این داروها بر روی باکتری های گرم منفی، نفوذ بیشتر دارو به غشای خارجی باکتری های گرم منفی است. آمپی سیلین و آموکسی سیلین فعال ترین داروی بتالاکتام بر علیه نوموکوک ها می باشد. آموکسی سیلین جذب روده ای بهتری دارد.

ب) سفالوسپورین ها

به طور کلی سفالوسپورین ها جزو داروهای بتالاکتام هستند و عملکردشان مشابه پنی سیلین بوده و باکتری کش هستند. ولی از لحاظ ساختمانی با پنی سیلین ها تفاوت هائی دارند. سفالوسپورین عموماً به خوبی تحمل شده و در مقایسه با پنی سیلینها، واکنش های افزایش حساسیت کمتری ایجاد می نماید. سفالوسپورین ها را براساس طیف فعالیت ضد میکروبی، در چهار گروه اصلی (یا نسل) میتوان جای داد. سفالوسپورین های نسل اول عمدتاً علیه کوکسی های گرم مثبت فعال هستند. از طرفی سفالوسپورین های جدید به نسل های دوم، سوم و چهارم تقسیم بندی شده اند به طوری که به ترتیب میزان تاثیر آنها بر باسیلهای گرم منفی افزایش یافته است. سفالوسپورین های جدید همانند پنسیلین های جدید، با هدف فعالیت بیشتر در مقابل باسیل های گرم منفی ساخته می شوند.

سفالوسپورین های نسل اول: این گروه شامل سفازولین، سفالکسین، سفالوتین و سفاپرین هستند. امروزه سفازولین تقریباً تنها سفالوسپورین تزریقی نسل اول است که مورد استفاده قرار میگیرد. گر چه سفالوسپورین های نسل اول وسیع الطیف بوده و نسبتاً غیرسمی هستند، اما ندرتاً به عنوان داروی انتخابی اول برای درمان عفونتها به کار میروند. داروهای خوراکی ممکن است برای درمان عفونتهای ادراری، ضایعات خفیف استافیلوکوکی یا عفونت های چند میکروبی خفیف مانند سلولیت یا آبسه های بافت نرم به کار روند. در درمان عفونتهای خطرناک سیستمیک نباید از سفالوسپورین های خوراکی استفاده نمود. سفازولین به خوبی به اغلب بافت ها نفوذ میکند، لذا از آن به عنوان داروی انتخابی برای پروفیلاکسی جراحی استفاده می شود.

سفالوسپورین های نسل دوم: داروهای این گروه شامل سفامندول، سفوروکسیم و سفوتتان هستند که علیه بیپهوازیها موثر هستند. . به طور کلی نسل دوم سفالوسپورین

ها در برابر باکتری هایی که به داروهای نسل اول حساس هستند، فعال بوده اما پوشش گسترده تری نسبت به باکتری های گرم منفی دارند.

سفالوسپورین های نسل سوم: داروهای نسل سوم عبارتند از سفوتاکسیم، سفتازیدیم، سفتی زوکسیم، سفتریاکسون، سفیکسیم. مهمترین خصوصیت نسل سوم، فعالیت

وسیع آنها علیه باکتری های گرم منفی و قدرت نفوذ آنها به دستگاه اعصاب مرکزی است. سفالوسپورین های نسل سوم به منظور درمان طیف وسیعی از عفونتهای خطرناک ایجاد شده به وسیله ارگانیسمهای مقاوم به اغلب داروهای دیگر به کار میروند.

سفالوسپورین های نسل چهارم: سفپیم نمونه ای از سفالوسپورین های نسل چهارم است.

سایر داروهای بتالاکتام

منوباکتام ها

این داروها یک حلقه بتالاکتام منفرد داشته و حلقه دیگری به آن متصل نمی باشد. نسبت به بتالاکتامها نسبتا مقاوم بوده و در برابر باسیل های گرم منفی از جمله سودوموناس و سراشیا موثرتر میباشد. این داروها تاثیری بر روی باکتری های گرم مثبت یا بیپهوازی ها ندارند. منوباکتام ها مانند آزترونام و نوکاردیسین می باشند.

مهار کننده های بتالاکتاماز (کلالونیک اسید، سولباکتام و تازوباکتام)

این مواد مشابه مولکول های بتالاکتام هستند اما دارای اثرات ضد باکتریایی ضعیفی میباشد. با این حال بسیاری از بتالاکتامهای باکتریائی را به طور موثر مهار کرده و میتوانند از هیدرولیز پنی سیلین ها جلوگیری کنند. طیف ضد باکتریایی این ترکیبها به واسطه جزء پنی سیلین تعیین میگردد و مهارکننده بتالاکتاماز نقشی ندارد.

کارباپنم ها

از جمله کارباپنم ها می توان به ارتاپنم، ایمپنم، مروپنم، دورپنم اشاره کرد که از نظر ساختمانی وابسته به آنتی بیوتیکهای بتالاکتام هستند. کارباپنم ها به خوبی به بافت ها و مایعات بدن از جمله مایع مغزی- نخاعی نفوذ میکنند. همگی آنها توسط کلیه پاکسازی میگردند و باید دوز آنها در بیماران مبتلا به عدم کفایت کلیه کاهش داده شود. ایمپنم یا مروپنم برای عفونت هایی تجویز میشوند که عامل اتیولوژیک بیماری نسبت به سایر داروهای در دسترس مقاوم باشد. این آنتی بیوتیک ها داروی انتخابی برای عفونتهای گرم منفی مولد ESBL (بتالاکتاماز های وسیع الطیف) میباشد.

طیف اثر مروپنم تقریبا مشابه ایمپنم است اما علیه هوازی های گرم منفی قدری موثرتر بوده و علیه گرم مثبت ها اثر اندکی کمتر دارد. شایعترین عوارض جانبی کارباپنم ها عبارتند از تهوع، استفراغ، اسهال، بثورات پوستی و واکنش هایی در محل انفوزیون. تشنج ندرتا در دوزهای سرمی بالا مشاهده می شود و این عارضه با مروپنم و ارتاپنم بسیار کمتر از ایمپنم گزارش شده است. بیماران آلرژیک نسبت به پنی سیلین ها ممکن است نسبت به کارباپنم ها نیز آلرژی و حساسیت داشته باشند.

ونکومایسین

ونکومایسین (Vancomycin) با نام تجاری Vancocin برای اولین بار در سال ۱۹۵۳ از استرپتوکوک اورینتالیس تولید شد. این آنتی بیوتیک از دسته گلیکوپپتیدی می باشد که با اثر بر روی ساخت و ساز دیواره سلول باکتری ها، اثر باکتری کشی دارد. وانکومایسین علیه باکتری های گرم مثبت هوازی و بیپهوازی مؤثر است. اما تاثیری بر علیه باکتری های گرم منفی ندارد زیرا از غشای خارجی آنها رد نمی شود. وانکومایسین در موارد محدودی از جمله در پیشگیری و درمان اندوکاردیت و سایر عفونت های جدی ناشی از کوکسی های گرم مثبت (مانند استافیلوکوک های مقاوم به متی سیلین) مصرف می شود. با این حال هرگز نباید به عنوان داروی اول انتخابی برای درمان استافیلوکوک ها به کار برده شود. در واقع بهتر است این دارو برای درمان عفونت های معمولی که با سایر آنتی بیوتیک ها نیز می توان درمان کرد، استفاده نشود. براساس برخی شواهد و آمارهای جهانی، بیمارانی که وانکومایسین دریافت کرده اند، در مقایسه با آنهایی که این دارو را دریافت نکرده اند، به طور متوسط حدود یک روز زودتر از بیمارستان مرخص شده اند. از طرفی تاکید شده است که با توجه به اینکه وانکومایسین از محدود آنتی بیوتیک های استراتژیک است که هنوز مقاومت زیادی از آن گزارش نشده است؛ فلذا برای

مصرف و تجویز این نوع از آنتی بیوتیک ها باید دقت بیشتری صرف شود. عوارض ناخواسته این دارو کم و خفیف است. با این حال عوارضی مانند تب و لرز، سمیت گوش، سمیت کلیوی و تظاهرات پوستی ممکن است تظاهر پیدا کند. توجه داشته باشید که گلیکوپپتیدها به سوبسترای آنزیم های ترانس پپتیداسیون وصل می شود اما پنی سیلین ها به خود آنزیم های واکنش ترانس پپتیداسیون متصل می شوند. خاصیت کشندگی ونکومایسین وابسته به زمان است و مقاومت به آن در حال افزایش است.

فسفومایسین

فسفومایسین (phosphomycin)، یک آنتی بیوتیک وسیع الطیف و منحصر به فردی است که بر روی باکتری های گرم منفی و مثبت موثر است. فسفومایسین توسط گونه ای از استرپتومایسس تولید می شود. فسفومایسین به هیچ گروه از آنتی بیوتیک های رایج تعلق نداشته و دارای کوچک ترین مولکول آنتی بیوتیک شناخته شده است. از نظر عملکرد و نحوه اثر بر روی باکتری ها، فسفومایسین از تشکیل ان - استیل مورامیک اسید جلوگیری می کند. فسفومایسین به صورت خوراکی و تزریقی در دسترس است. این دارو به وسیله کلیه ها دفع می شود. این دارو به خوبی تحمل شده و عوارض کمی دارد. اما به دلیل ایجاد مقاومت در حین درمان برای عفونت های شدید و وخیم مورد استفاده قرار نمی گیرد.

باسیتراکسین

باسیتراکسین از داروهای خانواده پلی پپتیدهای حلقوی بوده و مکانیسم عملکرد آن، تاثیر بر دیواره سلولی می باشد. اولین بار در سال ۱۹۴۵ از باسیلوس سوبتیلیس بدست آمد. این دارو به دلیل سمیت کلیوی بیشتر به عنوان آنتی بیوتیک موضعی (پماد و کرم) استفاده می شود. باسیتراکسین از طریق تداخل در ساخت دیواره سلولی برعلیه اغلب باکتری های گرم مثبت (از جمله استافیلوکوک و استرپتوکوک ها) و کلستریدیوم مؤثر است. بعضی از محققان معتقدند که این دارو گاهی سبب تخریب غشای سیتوپلاسمی و مهار نسخه برداری نیز می شود. باسیتراکسین روی باکتری های گرم منفی مؤثر نبوده و نباید مصرف شود. مقاومت به آن احتمالا در اثر نقص ورود و نفوذ آنتی بیوتیک به داخل باکتری ایجاد می شود.

آنتی بیوتیک های مهار کننده عملکرد غشاء سلولی

سیتوپلاسم سلول های زنده توسط غشاء سیتوپلاسمی احاطه شده است. این غشاء دارای نفوذ پذیری انتخابی است و با انتقال فعال و کنترل ترکیب داخل سلول باکتری را به عهده دارد. در صورت بروز هر گونه اختلالی در عملکرد غشاء سیتوپلاسمی، ماکرومولکول ها و یون ها از داخل سلول خارج شده و آسیب سلولی یا مرگ سلولی اتفاق می افتد. با توجه به تفاوت اندک غشاء سیتوپلاسمی در باکتری ها و قارچ ها با سلول های جانوری، امکان شیمی درمانی انتخابی کمی وجود دارد. عواملی که در مهار عملکرد غشاء سیتوپلاسمی مؤثرند عبارتند از: پلی میکسین ها، آمفوتریسین B، کلیستین، ایمیدازولها (کتوکونازول، میکونازول و کلوتریمازول) و تری آزولها (ایتراکونازول و فلوکونازول).

پلی میکسین

پلی میکسین (Polymyxin) از پلی پپتید های حلقوی قلیائی است که از باسیلوس پلی میکسا مشتق می شود. بر روی غشای سیتوپلاسمی باکتری اثر کرده و این امر از طریق اتصال به لیپو پلی ساکارید غشای خارجی باکتری های گرم منفی، سبب نابودی غشای خارجی و داخلی می گردد. در نتیجه سبب افزایش نفوذ پذیری غشای سلول و مرگ می گردد. به دلیل سمیت زیاد و عوارض شدید کلیوی، مصرف این آنتی بیوتیک بسیار محدود است و بیشتر به صورت موضعی برای عفونت های سطحی پوست ناشی از گرم منفی مصرف می شود.

کلیستین

کلیستین (Colistin) و یا پلی میکسین E، آنتی بیوتیک وسیع الطیفی است. کلیستین یکی از آنتی بیوتیک های دسته پلی میکسین است که توسط باکتری باسیلوس پلی میکسا تولید می شود. این دارو جذب گوارشی اندکی دارد، بنابراین برای درمان عفونت های سیستمیک نباید به صورت خوراکی بکار رود.

دایتومایسین

دایتومایسین (Daptomycin) با نام تجاری Cubicin، در اواخر سال ۱۹۸۰ کشف شد. دایتومایسین مکانیسم منحصر به فردی داشته و در عملکرد غشای سیتوپلاسمی باکتری ها اثر می نماید. این دارو به غشای باکتری متصل شده و سبب دپلاریزاسیون لیپیدها می شود و در نتیجه پتانسیل غشائی آن از بین رفته و باعث مرگ باکتری می گردد. بسته به غلظت، این ماده ضد میکروبی ممکن است باکتریواستاتیک یا باکتریسید باشد. دایتومایسین تنها برای درمان عفونت های گرم مثبت به کار برده می شود. این دارو در درمان بیماری جذام هم به کار می رود.

آنتی بیوتیک های مهارکننده سنتز پروتئین

ریبوزوم های سلول باکتری ها، جایگاه سنتز پروتئین میباشند. باکتری ها دارای ریبوزوم 70S می باشند که از دو زیر واحد 30S و 50S تشکیل شده اند. در صورتی که سلول های پستانداران، ریبوزوم 80S دارند. اختلاف موجود بین اجزای هر یک از ریبوزوم ها و ترکیب شیمیایی و ویژگیهای عمل کنندگی آنها، میتواند بیان کننده علت مهار سنتز پروتئین در باکتری ها، به وسیله بعضی از آنتی بیوتیک ها و عدم تأثیر آن در سلول های پستانداران باشد. مهار سنتز با استفاده از آمینوگلیکوزیدها، ماکرولیدها، آزالیدها، لینکومایسینها، تتراسایکلینها و کلرامفنیکل انجام می شود. انتخابی بودن این آنتی بیوتیک ها، نتیجه تفاوت ریبوزوم 70S پروکاریوتی و 80S یوکاریوتی است. با این حال از آنجا که ریبوزوم میتوکندری ها شبیه پروکاریوت ها است، لذا این داروها می توانند تا حدی بر روی میزبان سمیت داشته باشند. شایان ذکر است که اکثر این ترکیبات باکتریواستاتیک هستند.

آنتی بیوتیک های متصل شونده به زیر واحد 30S ریبوزومی

آمینوگلیکوزیدها

آمینوگلیکوزیدها، شامل گروه وسیعی از آنتی بیوتیک ها هستند که سرگروه آنها استرپتومایسین است. استرپتومایسین اولین بار از استرپتومایسس گریزئوس جدا شد. از آمینوگلیکوزیدهای دیگر می توان آمیکاسین، اسپکتینومایسین، توبرامایسین، نتومایسین و جنتامیسین را نام برد.

نحوه عملکرد و خصوصیات شیمیایی، دارویی و ضد میکروبی اعضای گروه آمینوگلیکوزیدها مشابه بوده و با اتصال به ریبوزوم باکتری، مانع سنتز پروتئین ها می گردد. انتقال آمینوگلیکوزیدها به کمک داروهای موثر بر دیواره سلول مانند پنی سیلین یا وانکومایسین افزایش می یابد. گاهی این افزایش اثر سینرژیستی دارد. آمینوگلیکوزیدها وارد سلول باکتری شده و در واقع به شکل برگشت ناپذیر به زیر واحد 30S ریبوزوم متصل شده و مرحله آغاز سنتز پروتئین بلوکه و متوقف می شود. در مرحله اول، آمینوگلیکوزیدها به یک گیرنده اختصاصی پروتئین در بخش 30S ریبوزوم متصل می شود. در مرحله دوم، آمینوگلیکوزید فعالیت طبیعی کمپلکس اولیه را برای تشکیل زنجیر پپتیدی مهار میکند. در مرحله سوم در ناحیه شناسایی ریبوزوم، پیام mRNA اشتباه خوانده می شود که باعث ورود یک اسید آمینه اشتباه به زنجیره پلی پپتیدی شده و در نتیجه یک پروتئین معیوب تولید می شود. مراحل فوق تقریباً به طور هم زمان اتفاق می افتد و اثر نهایی آن، یک رویداد غیر قابل برگشت است و منجر به مرگ باکتری می شود. این داروها اثر باکتریسیدی دارند. آمینوگلیکوزیدها اغلب علیه باکتری های روده ای (انتروباکتریاسه) بکار می روند. آمینوگلیکوزیدها بر علیه باکتری های گرم منفی و بعضی از گرم مثبت ها فعالیت ضد میکروبی موثری دارند. اما عدم کاربرد این دسته دارویی در عفونت های بی هوازی و باکتری های با زندگی داخل سلولی، به دلیل نیاز به اکسیژن جهت جذب آنتی بیوتیک است. همان گونه که قبلاً اشاره شد، مهارکننده های سنتز دیواره سلولی مانند پنی سیلین ها انتقال آمینوگلیکوزیدها را به درون باکتری افزایش میدهند. بتالاکتام ها سنتز دیواره سلولی را مهار نموده و در نتیجه موجب افزایش نفوذپذیری باکتری به

آمینوگلیکوزیدها می شوند. این آنتی بیوتیک ها وسیع الطیف بوده به ویژه بر گرم منفی ها موثرند ولی امروزه به دلیل عوارض جانبی کاربردشان محدود شده است. از مهم ترین عوارض جانبی مشترک آمینوگلیکوزیدها می توان مسمومیت گوش (اتوتوکسیسیتی) به ویژه بر دهلیز شنوایی و مسمومیت کلیوی (نفروتوکسیسیتی) اشاره نمود. مقاومت به این آنتی بیوتیک ها شایع است. ورود آمینوگلیکوزیدها به داخل غشاء سیتوپلاسمی، یک فرآیند وابسته به تنفس هوازی است به همین دلیل، باکتری های بیهوازی، به طور طبیعی نسبت به این گروه از آنتی بیوتیک ها مقاوم میباشند.

استرپتومايسين

استرپتومايسين (Streptomycin) از رده فارماکولوژیک آمینوگلیکوزیدها به شمار می رود. شکل دارویی آن به فرم آمپول ۱ گرمی در ویال می باشد. استرپتومايسين در سال ۱۹۴۴ از استرپتوميسس گريسئوس استخراج شد. مکانيسم اثر آن مانند سایر آمینوگلیکوزیدها است که با اتصال به ریبوزوم، مانع سنتز پروتئين در باکتری میشوند و در نتیجه اثر باکتریسیدی دارند. همانند سایر آمینوگلیکوزیدها نفوذ این دارو به درون پوشش سلول های باکتریایی وابسته به اکسیژن میباشد و به همین دلیل اثر آن بر روی باکتری های بی هوازی مطلق ناچیز است.

جنتاميسين

جنتاميسين، آمینوگلیکوزیدی است که از میکرومونوسپورا پورپورا به دست می آید. بسیاری از ویژگی های آن مشابه سایر آمینوگلیکوزیدها است. این دارو بر باکتری های گرم مثبت و گرم منفی موثر است. مانند بقیه آمینوگلیکوزیدها بر بی هوازی ها موثر نیست. استرپتوکوک و استافیلوکوک نسبتا به جنتاميسين مقاوم بوده که دلیل اصلی آن عدم نفوذ خوب دارو به سلول باکتری است اما به همراه وانکومايسين یا پنی سیلین، اثر هم افزائی داشته و بالاخره اثر باکتری کشی خواهد داشت. جنتاميسين به اشکال داروی تزریقی، پماد و کرم موضعی وجود دارد.

توبرامايسين

طیف اثر توبرامايسين مشابه جنتاميسين است. ویژگی فارماکوکینتیک آن نیز مشابه جنتاميسين می باشد. طیف اثر آن با کمی تفاوت جزئی، مشابه جنتاميسين است. اما توبرامايسين برخلاف جنتاميسين بر علیه سراشیا و سودوموناس موثرتر است.

کانامایسین

کانامایسین در سال ۱۹۵۷ از باکتری استرپتومايسس کانامایستیکوس جدا شد. این آمینوگلیکوزید بر علیه استافیلوکوک اورئوس و اغلب باکتری های گرم منفی بجز سودوموناس ها موثر می باشد. مکانيسم عملکرد و مقاومت علیه آن، مشابه سایر آمینوگلیکوزیدها می باشد. کانامایسین بیشتر در درمان عفونت مجاری ادراری به کار می رود.

آمیکاسین

آمیکاسین یک مشتق نیمه صناعی کانامایسین است. این آنتی بیوتیک به بسیاری از آنزیم های تخریب کننده ی جنتاميسين و توبرامايسين مقاوم است و می توان در موارد مقاومت به این داروها از آمیکاسین استفاده نمود. بسیاری از باسیل های گرم منفی مانند سودوموناس، سراشیا، پروتئوس، انتروباکتر با ۱ تا ۲۰ میکروگرم در میلی لیتر آمیکاسین مهار می شوند.

نئومايسين

نئومايسين در سال ۱۹۴۹ از استرپتوميسس فرادی جدا شد. یک آمینوگلیکوزیدی است که بر علیه باکتری های گرم مثبت و منفی موثر است. برای کاربرد تزریقی بسیار سمی است و به عنوان ضدعفونی کننده موضعی استفاده می گردد. نئومايسين از راه گوارش جذب نمی شود. برای آماده سازی بیماران جراحی گوارشی مصرف می شود.

تتراسایکلین ها

خانواده تتراسایکلین ها شامل تتراسایکلین، مینوسایکلین و داکسی سایکلین بوده و اثر ضد میکروبی مشابهی دارند. تتراسایکلین ها به طور گسترده ای در بافت ها و مایعات بدن توزیع شده اما در مایع مغزی - نخاعی تنها به ۲۵-۱۰ درصد سطح سرمی می رسند. تتراسایکلین ها در شیر، جفت و جنین وارد می شود. عمدتاً از راه کلیه و صفرا دفع می شوند. تتراسایکلین ها از نظر مکانیسم اثر، جزو آنتی بیوتیک های باکتریواستاتیک هستند. از نظر عملکرد به طور برگشت پذیر به زیر واحد 30S ریبوزوم متصل شده و مانع اتصال آمینوآسیل tRNA- به جایگاه پذیرنده آن روی ریبوزوم شده و در نتیجه از سنتز پروتئین جلوگیری می گردد. این اثر اغلب مهاري است، لذا با قطع دارو برگشت پذیر میباشد. تتراسایکلین ها به طور کلی وسیع الطیف هستند و حتی علیه باکتری های داخل سلولی نیز موثر هستند. تتراسایکلین ها به دلیل شلات کردن کلسیم، به استخوان ها و دندان های در حال رشد متصل می شوند لذا امکان تغییر رنگ و اختلال ساختمان استخوان و دندان ها وجود دارد. مقاومت به این آنتی بیوتیک ها شایع است. بروز مقاومت نسبت به تتراسایکلین ها میتواند به علت کاهش نفوذ آنتی بیوتیک در سلول باکتری، پمپاژ فعال دارو به بیرون سلول، تغییر در هدف دارو باشد.

آنتی بیوتیک های متصل شونده به زیر واحد 50S ریبوزوم

کلرامفنیکل، لینکومایسین و کلیندامایسین

هر سه این داروها باکتریواستاتیک هستند. نحوه عملکرد آنها، اتصال به زیر واحد 50S ریبوزوم و مهار فعالیت پپتیدیل ترانسفراز می باشد. طیف فعالیت کلرامفنیکل، وسیع الطیف است اما لینکومایسین و کلیندامایسین محدود اثر می باشند. مقاومت به این آنتی بیوتیک ها شایع است.

کلرامفنیکل

این دارو به طور گسترده ای در تمام بدن خصوصاً مایع مغزی - نخاعی توزیع می شود. بخش اعظم دارو در کبد بی اثر شده و از راه کلیه دفع می شود. کلرامفنیکل به طور برگشت پذیر به بخش 50S ریبوزوم متصل می شود. این دارو با مهار پپتیدیل ترانسفراز، مانع از اتصال اسیدهای آمینه جدید به زنجیره پلی پپتیدی شده و در نتیجه از سنتز پروتئین جلوگیری میکند. کلرامفنیکل دارویی باکتریواستاتیک با اثری برگشت پذیر است یعنی با قطع دارو، مجدداً رشد باکتری شروع می شود. کلرامفنیکل اثرات جانبی نسبتاً زیادی داشته و بر بافت مغز استخوان اثر سمی دارد. علت اصلی بروز سندروم کودک خاکستری، ناتوانی بدن نوزادان در تجزیه و دفع صحیح برخی از داروها، به خصوص کلرامفنیکل است. نوزادان به دلیل نارس بودن کبد و سیستم متابولیک نمی توانند این دارو را به درستی متابولیزه کنند. در نتیجه، کلرامفنیکل به سطوح سمی در بدن می رسد و باعث بروز علائم می شود شامل از دست دادن اشتها، گیجی، استفراغ، رنگ خاکستری پوست، فشار خون پایین، سیانوز (تغییر رنگ آبی لبها و پوست).

کلیندامایسین

کلیندامایسین، مشتقی از لینکومایسین است. کلیندامایسین مانند ماکرولیدها به بخش 50S ریبوزوم متصل شده و از نظر اثر ضد میکروبی و عملکرد، مشابه ماکرولیدها است. مکانیسم عملکرد آن مشابه اریترومایسین است و در تشکیل کمپلکس آغاز ساخت پروتئین مداخله می نماید و به همان جایگاه اثر اریترومایسین بر روی ریبوزوم 50S باکتری ها متصل می شود. بنابراین مقاومت به کلیندامایسین طبیعتاً سبب مقاومت به ماکرولیدها هم خواهد شد. به جز مایع مغزی نخاعی، کلیندامایسین در تمام مایعات بدن نفوذ می کند. نفوذ و انتشار آن در آبسه ها عالی است. در کبد متابولیزه شده و از طریق صفرا و ادرار دفع می شود. کلیندامایسین بیشتر در درمان عفونت های بی هوازی شدید ناشی از باکترئیدها یا سایر بی هوازی ها و هم چنین عفونت های مخلوط هوازی - بی هوازی تجویز می شود.

اگزازولیدینون ها

لینزولید نماینده اگزازولیدینون ها می باشد. این آنتی بیوتیک بر علیه میکروارگانیسم های گرم مثبت از جمله استافیلوکوک ها، استرپتوکوک ها، انتروکوک ها، باسیل های گرم مثبت مانند کورینه باکتریوم ها و لیستریاها، دارای خاصیت باکتریواستاتیک است. جالب اینکه این دارو فقط بر روی استرپتوکوک ها خاصیت

باکتری کشی دارد. لینزولید غالبا در درمان عفونت های گرم مثبت سخت و مقاوم به دارو نظیر عفونت های انتروکوک فاسیوم مقاوم به وانکومایسین، استافیلوکوک اورئوس مقاوم به متی سیلین ، پنومونی و عفونت های پوستی وخیم و عارضه دار مصرف می شود. لینزولید مرحله شروع سنتز پروتئین را مهار می نماید. محل اثر آن 23S rRNA در زیرواحد 50S ریبوزومی است.

ماکرولیدها

ماکرولیدها شامل اریترومایسین، آزیترومایسین و کلاریترومایسین است. ماکرولیدها، اغلب باکتریواستاتیک (مهار کننده رشد میکروارگانیسم) هستند ولی ممکن است برای بعضی از میکروارگانیسم ها در غلظت های بالا، باکتریسیدال (کشنده باکتری) باشند. نحوه عملکرد آنها مهار انتقال پپتیدیل ترانسفراز RNA از جایگاه A به P با اتصال به 23S rRNA زیرواحد 50S ریبوزومی است. از این رو ممکن است تشکیل مجموعه اولیه برای سنتز زنجیره پپتیدی و یا واکنش های جابجائی اسیدهای آمینه را مختل کنند.

اریترومایسین

اریترومایسین، سرگروه ماکرولیدها بوده و اولین داروی گروه ماکرولیدی جدا شده از استرپتومایسس اریتروس میباشد. اما آزیترومایسین و کلاریترومایسین مشتقات نیمه صناعی اریترومایسین می باشند. اریترومایسین داروی انتخابی دیفتری، اورتریت کلامیدیائی، عفونت های چشمی و تنفسی کلامیدیائی در نوزادان می باشد. ضمناً اریترومایسین داروی جایگزین مناسبی برای افراد حساس به پنی سیلین می باشد.

کلاریترومایسین

کلاریترومایسین از مشتقات نیمه صناعی اریترومایسین می باشد. این آنتی بیوتیک، با اضافه شدن یک گروه متیل بدست می آید، بدین ترتیب جذب خوراکی آن را افزایش می دهد. طیف فعالیت اریترومایسین و کلاریترومایسین تقریباً یکسان است. معمولاً استرپتوکوک و استافیلوکوک های مقاوم به اریترومایسین نسبت به کلاریترومایسین نیز مقاوم هستند.

آزیترومایسین

آزیترومایسین یک ماکرولید با حلقه ۱۵ کربنی بوده که با اضافه نمودن یک نیتروژن متیله به حلقه لاکتون اریترومایسین بدست می آید. به دلیل ویژگی های خاص آزیترومایسین می توان آن را به صورت تک دوز روزانه مصرف نمود و به همین دلیل، طول دوره درمان را کوتاه کرد. طیف فعالیت آزیترومایسین شبیه کلاریترومایسین بوده و تقریباً مصارف بالینی مشترکی دارند. اما آزیترومایسین نسبت به اریترومایسین و کلاریترومایسین تاثیر نسبتاً کمتری بر روی استافیلوکوک ها و استرپتوکوک ها داشته.

موپیروسین

موپیروسین (Mupirocin) یک آنتی بیوتیک طبیعی است که توسط سودوموناس فلوروسنس در اثر واکنش های تخمیری تولید می شود. موپیروسین با اتصال به آنزیم ایزولوسیل ترانسفر - RNA سنتتاز سبب توقف پروتئین سازی می گردد. اثر آن منحصر به فرد میباشد از این رو به ندرت در برابر موپیروسین مقاومت دیده می شود و اغلب به دلیل جهش نقطه ای در ژن آنزیم هدف می باشد. از طرفی چون اغلب به صورت موضعی مصرف می شود کمتر مقاومت مشاهده می شود. این دارو به شکل پماد موضعی در بازار موجود است. موپیروسین در درمان موضعی زرد زخم ناشی از استرپتوکوک و استافیلوکوک مورد استفاده قرار می گیرد. در زخم های بزرگتر توصیه نمی شود زیرا ممکن است سبب مقاومت به باکتری شود. هم چنین در بیمارستان ها برای پیشگیری از حالت ناقلی استافیلوکوک اورئوس مقاوم به متی سیلین در پرسنل درمانی به بیماران کاربرد دارد.

آنتی بیوتیک های مهارکننده عملکرد اسید نوکلئیک

انتخابی عمل کردن این آنتی بیوتیک ها نتیجه تفاوت آنزیم های یوکاریوتی و پروکاریوتی است که این ترکیبات روی آنها اثر می گذارند. طوری که تمامی کینولون ها و فلوروکینولون ها با مهار DNA ژیراز، سنتز DNA میکروبی را متوقف میکنند.

مهارکننده های سنتز و عملکرد RNA

در این گروه داروهای باکتریوسیدی مانند ریفامپین، ریفامایسین و ریفامپیسین قرار دارند. نحوه عملکرد این دسته از داروها اتصال به آنزیم RNA پلیمراز وابسته به DNA و مهار شروع سنتز RNA است.

ریفامپین

ریفامپین (Rifampin) یا ریفامپیسین (Rifampicin) یک آنتی بیوتیک باکتریوسیدال از گروه ریفامایسین (Rifamycin) است. این دارو یک ترکیب نیمه صناعی است که از باکتری آمیکولاتوپسیس ریفامیسینیکا بدست می آید. در سال ۱۹۵۷ نمونه ای از خاک جنگل های کاج در یک استان جنوبی فرانسه برای آنالیز به آزمایشگاهی در شهر میلان ایتالیا فرستاده شد. در آنجا پژوهشگران موفق به یافتن یک نوع باکتری جدید در آن نمونه شدند. پس از دو سال تلاش برای تولید مولکول نیمه صناعی پایدارتر، سرانجام در سال ۱۹۵۹ مولکولی با قدرت اثربخشی بالا، به نام ریفامپیسین تولید گردید. ریفامپین، یک ترکیب نیمه صناعی از ریفامپیسین B است که با پیوندی محکم به RNA پلیمراز وابسته به DNA متصل شده، از رشد باکتری جلوگیری میکند و مانع سنتز RNA باکتری می شود.

ریفامپین بر علیه ویروس ها هم موثر است اما مکانیسم عمل ریفامپین بر روی ویروس ها، متفاوت است. این دارو میتواند سنتز مرحله نهایی ماده ژنتیکی ویروس آبله را مهار کند. محدوده فعالیت این آنتی بیوتیک ها وسیع الطیف بوده ولی رایج ترین کاربرد آنها درمان سل می باشد. این آنتی بیوتیک ها وسیع الطیف می باشند و بر علیه باکتری های گرم مثبت و گرم منفی فعال هستند و اغلب جهت درمان عفونت های مجاری ادرار بکار می روند.

نالیدیکسیک اسید

از مشتقات کینولونها است که خاصیت ضد باکتریایی سیستمیک ندارد. به همین دلیل بیشتر در عفونت های موضعی مانند عفونت های ادراری و عفونت های گوارشی (به صورت خوراکی) مصرف می شود. مکانیسم اثر آن مهار ساخت DNA باکتریایی است. این دارو بر انواع باکتری های گرم مثبت و گرم منفی تاثیرگذار است. مقاومت به نالیدیکسیک اسید در طول درمان به سرعت بروز میکند.

فلوروکینولون

فلوروکینولون ها نسبت به کینولون ها بر مجموعه متنوع و وسیعی از باکتری ها موثر بوده و در خون و بافت های بدن به سطح باکتری کش می رسند. فلوروکینولون ها ابتدا به دلیل فعالیت مناسب علیه گرم منفی های هوازی و بی هوازی اختیاری معرفی شدند اما چند داروی جدیدتر این گروه فعالیت مناسبی علیه باکتری های گرم مثبت دارند. نورفلوکساسین، جزو گروه اول خانواده ی فلوروکینولون ها بوده و ضعیف ترین فلوروکینولون می باشد. گروه دوم فلوروکینولون ها شامل سیپروفلوکساسین، انوکساسین، لومفلوکساسین، لووفلوکساسین و افلوکساسین است که فعالیت نسبتا خوبی علیه گرم منفی ها و فعالیت متوسطی بر علیه گرم مثبت ها دارند. به طوری که سویه های استافیلوکوک اورئوس حساس به متی سیلین نسبت به آن حساس بوده اما سویه های مقاوم به متی سیلین معمولا به آن مقاوم هستند. فعالیت لووفلوکساسین بر ضد باکتری های گرم مثبت دو برابر بقیه کینولون ها بوده و برای درمان عفونت های پنوموکوک توصیه می شود. گروه سوم فلوروکینولون ها شامل گاتیفلوکساسین، موکسی فلوکساسین و جمی فلوکساسین است که فعالیت بیشتری علیه باکتری های گرم مثبت از جمله پنوموکوک و تا حدی استافیلوکوک دارند. اما هیچیک از داروهای گروه سوم به اندازه سیپروفلوکساسین علیه باکتری های گرم منفی موثر نیست.

سیپروفلوکساسین (Ciprofloxacin) سردسته داروهای فلوروکینولون به شمار رفته و با نام تجاری Cipro یا Ciloxan شناخته می شود. این دارو از رده ی فلوروکینولون ها است که پس از نفوذ به غشای سلول باکتری، ساخت اسید دزاکسی ریبونوکلیک باکتری را متوقف میکند. اشکال دارویی آن شامل قرص، آمپول و قطره های چشمی و گوشی می باشد. سیپروفلوکساسین فعال ترین فلوروکینولون بر علیه باکتری های گرم منفی خصوصا سودوموناس به شمار می رود. سیپروفلوکساسین در درمان عفونت های ادراری، عفونت مثانه در بانوان، پروستاتیت باکتریایی مزمن، عفونت های دستگاه تنفسی تحتانی، سینوزیت حاد، عفونت کلامیدیائی پیشابراه، لژیونلوزیس، سل، عفونت با مایکوباکتریوم های آتپیک، از بین بردن حالت ناقلی مننگوکوک، سیاه زخم، عفونت های پوستی، عفونت های استخوان و مفصل، تب تیفوئید و اسهال های عفونی مصرف می شود.

مترونیدازول

مترونیدازول برای درمان طیف وسیعی از عفونت های میکروبی به ویژه باکتریهای بی هوازی و پروتوزوا به کار می رود. مترونیدازول فعالیت ضد باکتریایی خوبی بر علیه باکتری های بی هوازی همچون کلستریدیوم و باکترئیدس دارد. این دارو پس از جذب در سلول باکتری، تحت واکنش های درون سلولی احیا شده و به متابولیت های سمی تبدیل میگردد. متابولیت های مترونیدازول سبب آسیب DNA سلولی میشوند. از آنجا که واکنش های احیای مربوط به تولید این متابولیتها، تنها در سلول های بی هوازی رخ میدهند، سلول های انسان و باکتری های هوازی تا حد زیادی از آسیب مصونند. مترونیدازول پس از مصرف خوراکی به خوبی جذب شده و در بافت های بدن توزیع می شود و در بافت مغزی به خوبی نفوذ می کند. مترونیدازول معمولا در کبد متابولیزه می گردد. مترونیدازول برای درمان عفونت های بی هوازی یا مختلط شکمی، انتروکولیت کلستریدیوم دیفیسیل و آبسه مغزی به کار می رود. این دارو هم چنین در درمان عفونت های گوارشی از جمله بیماری های انگلی، عفونت های تناسلی و بیماری های زنان، آبسه های احشایی، عفونت های دندان و پوست استفاده می شود. مترونیدازول با موفقیت در بیماران مبتلا به زخم معده یا اثنی عشر ناشی از هلیکوباکتر پیلوری نیز قابل استفاده است. اشکال دارویی آن به صورت قرص های معمولی و واژینال، سوسپانسیون خوراکی، فرآورده تزریقی، ژل موضعی و ژل واژینال تولید می شود. مترونیدازول معمولا عوارض ناخواسته ی چندانی ایجاد نمی کند. این آنتی بیوتیک نباید در سه ماهه اول حاملگی مصرف شود.

آنتی بیوتیک های آنتی متابولیت (دارو های ضد فولات)

مهارکننده های سنتز فولیک اسید

انتخابی عمل کردن آنتی بیوتیک های مهارکننده ی سنتز اسید فولیک نتیجه این واقعیت است که باکتری ها قادر به استفاده از اسید فولیک از ماده پیش ساخته نبوده و باید خودشان آن را سنتز کنند. سلول های پستانداران بر عکس، اسید فولیک را از غذا کسب می کنند. به دو گروه عمده از این دارو ها اشاره می گردد:

سولفانامیدها

این آنتی بیوتیک ها آنالوگ پارا آمینو بنزوئیک اسید (PABA) هستند و به شکل رقابتی مانع ایجاد دی هیدروپتروئیک اسید می شوند. به طور خلاصه سولفونامیدها به شکل آنالوگ های بدون عملکرد اسید فولیک ساخته میشوند که میتوانند به جای PABA وارد واکنش شده، برای محل فعال آنزیم رقابت کرده و رشد بیشتر سلول باکتری ها را مهار کنند. البته با افزایش مقدار PABA در محیط، عمل مهار کنندگی سولفونامیدها خنثی می شود که به آن مهار رقابتی میگویند. از آنجائی که سلول های پستانداران، قادر به سنتز اسید فولیک نبوده از این نظر نیازمند منابع خارجی میباشد، سولفونامیدها نمیتوانند در متابولیسم آنها تداخل ایجاد کنند. باکتری ها برای ساختن پورین ها و اسید نوکلئیک نیاز به پابای خارج سلولی دارند. این داروها در کبد متابولیزه و از راه ادرار دفع می شوند. می توان سولفونامیدها را از نظر فارماکولوژی به سه گروه تقسیم نمود: ۱)

خوراکی قابل جذب مانند سولفامتوکسازول (مصرف در عفونت های ادراری)، سولفادiazین (ضد توکسوپلاسما) و سولفادوکسین (ضد مالاریا) ۲) خوراکی غیر قابل جذب مانند سولفاسالازین (درمان کولیت اولسروز) ۳) درمان موضعی مانند پماد یا قطره چشمی سولفاستامید برای عفونت های چشم و پماد سولفادiazین برای درمان عفونت محل سوختگی. طیف فعالیت این آنتی بیوتیک ها محدوده ی گسترده ای از باکتری های گرم مثبت و منفی را در بر می گیرد. فعالیت سولفانامیدها بر علیه بی هوازی ها ناچیز است. چون این داروها باکتریواستاتیک هستند معمولا به تنهایی بکار نمی روند. مقاومت به این آنتی بیوتیک ها شایع است و به همین دلیل معمولا به همراه تری متوپریم به کار می روند. این داروها خاصیت هم افزائی دارند. این ترکیب موجب مهار دو مرحله مجزا در سنتز اسید فولیک می شود و از ظهور سویه های مقاوم جلوگیری می کند.

تری متوپریم

نحوه ی عملکرد آن اتصال به دی هیدروفولات ردوکتاز و مهار تشکیل تتراهیدروفولیک اسید است. تریمتوپریم، دی هیدروفولات ردوکتاز را در باکتری ها ۵۰۰۰۰ بار بیشتر از سلول های پستانداران مهار میکند. این آنزیم، دی هیدروفولیک اسید را احیا کرده و تتراهیدروفولیک اسید میسازد. مرحله ای که به سنتز پورین ها و در نتیجه به DNA ختم می شود. گرچه تریمتوپریم و سولفونامیدها، هریک به طور جداگانه سبب مهار رشد باکتری ها می شوند ولی استفاده توأم آنها، باعث مهار متوالی روند رشد شده و اثر آنها را به میزان قابل توجهی افزایش میدهد. از ترکیب ۵ قسمت سولفونامیدها با یک قسمت از تریمتوپریم داروئی بنام کوتریموکسازول بدست می آید که در درمان پنومونی ناشی از مالاریا، انتریت شیگلایی، عفونت سیستمیک سالمونلایی، عفونت های دستگاه ادراری و بسیاری از عفونت های دیگر استفاده می شود. از نظر فعالیت بر محدوده ی گسترده ای از باکتری های گرم مثبت و گرم منفی تاثیر دارد. این دارو باکتریواستاتیک می باشند و به همراه سولفانامیدها بکار می رود.