



داروهای ضد میکروبی

Antibiotics

Department of Pharmacology and Toxicology

آنتی بیوتیک ها

anti ; against & *bios* ; life

▶ تعریف کلاسیک: کليه ترکیباتی که منشاء طبیعی دارند و می توانند حیات سلولی را تحت تاثیر قرار دهند.

▶ امروزه ترکیبات نیمه صناعی و یا کاملاً صناعی هم محسوب می شوند.



آنتی بیوتیک ها



- ▶ دارو های ضد باکتری (Antibacterial Drugs)
- ▶ دارو های ضد ویروس (Antiviral Drugs)
- ▶ دارو های ضد قارچ (Antifungal Drugs)
- ▶ دارو های ضد تک یاخته (Antiprotozoal Drugs)
- ▶ دارو های ضد کرم (Anthelmintic Drugs)

داروهای ضد باکتری

Antibacterial Drugs

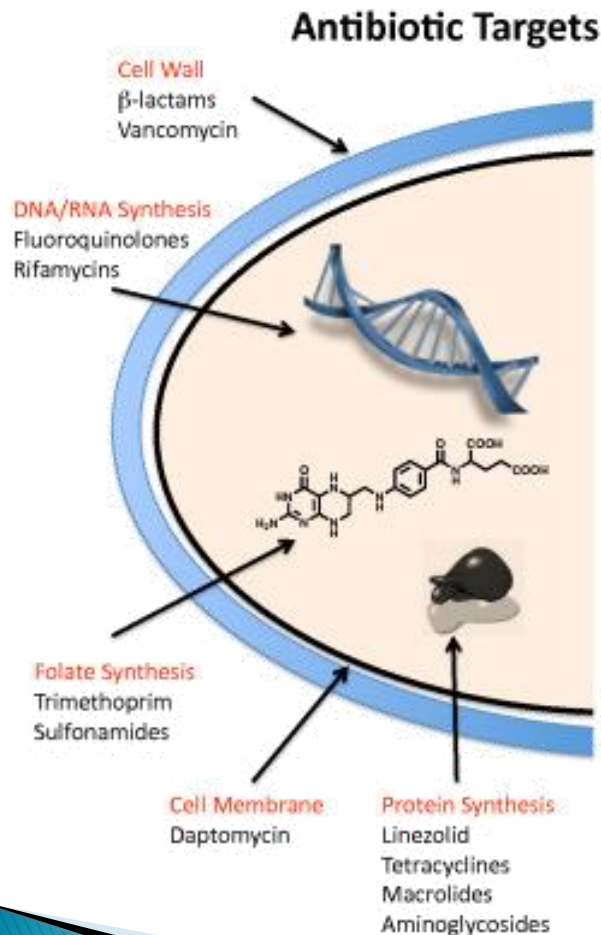
اهداف دارو در سلول باکتری

1- دیواره سلولی

2- غشاء سلولی

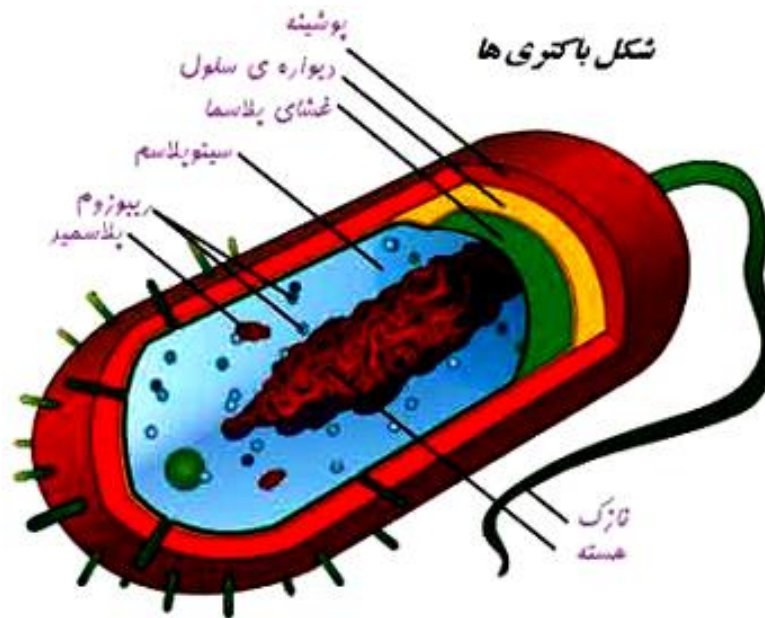
3- پروتئین سازی

4- همانند سازی DNA و نسخه برداری از آن



مهار گره‌های ساخت دیواره سلولی

▶ شامل خانواده بکتریا لاکتام‌ها می‌شوند.



بتا لاکتام ها (β -lactams)

▶ شامل 3 گروه مهم هستند:

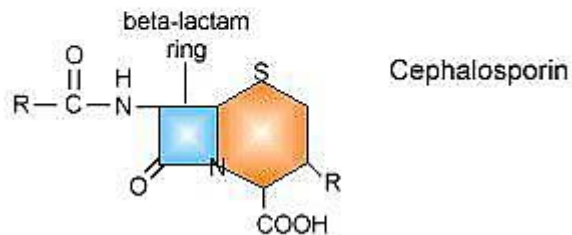
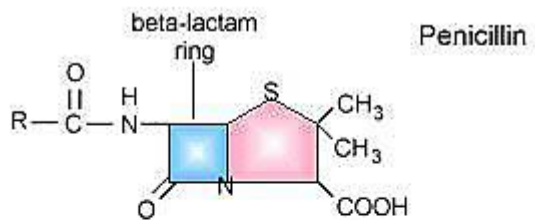
1. پنی سیلین ها (pencillins)

2. سفالوسپورین ها (cephalosporines)



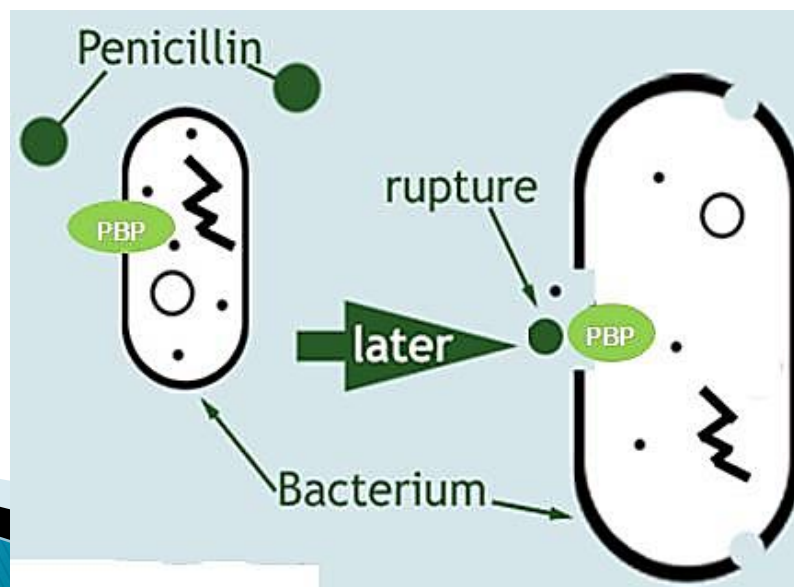
بتا لاکتام ها

- ▶ علت نامگذاری: وجود حلقه ای به همین نام در ساختار این خانواده
- ▶ وجود حلقه بتالاکتام برای عملکرد آنتی بیوتیک شرط لازم است اما کافی نیست
- ▶ اهمیت وجود زنجیره جانبی (R):
 - طیف ضد میکروبی (میزان گذر دارو از دیواره سلولی ، نحوه اتصال به گیرنده)
 - حساسیت یا مقاومت دارو به آنزیم های مخرب حلقه بتا لاکتام یعنی بتالاکتامازها
 - نقش در فارماکوکینتیک دارو



مکانیسم اثر ضد میکروبی بتا لاکتام ها

- ▶ پپتیدوگلیکان: ماکرومولکولی در دیواره سلولی باکتری ها که وجود آن برای صحت دیواره سلولی و بقای باکتری الزامی است.
- ▶ بتالاکتام ها باعث مهار ساخت پپتیدوگلیکان ← مرگ باکتری



پنی سیلین ها

1. پنی سیلین های طبیعی: پنی سیلین **G** و پنی سیلین **V**
2. پنی سیلین های مقاوم به پنی سیلیناز: کلوکساسیلین
3. آمینو پنی سیلین ها: آموکسی سیلین، آمپی سیلین

پنی سیلین G و پنی سیلین V

- ▶ طیف اثر باریک
- ▶ عمدتاً برای درمان عفونت های استرپتوکوکی (: فارنژیت استرپتوکوکی)
- ▶ پنی سیلین V فقط به شکل خوراکی
- ▶ پنی سیلین G فقط به صورت تزریقی (تخریب توسط اسید معده)



نمک های مختلف پنی سیلین G



▶ نمک پتاسیم پنی سیلین G (پنی سیلین G کریستال و آبی)

▶ کاملاً محلول در آب ؛ IV & IM

▶ موارد نیازمند به غلظت بالای دارو (: مننژیت)



▶ پنی سیلین G پروکائین:

▶ نامحلول در آب (سوسپانسیون) ؛ فقط IM

▶ مواردیکه غلظت های مورد نیاز خیلی بالا نباشد

▶ (: نومونیا و اندوکاردیت)



▶ پنی سیلین G بنزاتین:

▶ فقط IM (ماندگاری طولانی در عضله)

▶ درمان و پیشگیری از فارنژیت استرپتوکوکی

کلوکساسیلین

- ▶ اشکال دارویی: جامد و مایع خوراکی (سوسپانسیون) و شکل تزریقی
- ▶ مهمترین ویژگی: مقاومت به بتالاکتاماز مترشحه از استافیلوکوک ها
- ▶ کاربرد: سلولیت، اندوکاردیت استافیلوکوکی و عفونت های ناحیه جراحی



آمینو پنی سیلین ها: آموکسی سیلین، آمپی سیلین



▶ طیف اثر کمی گسترده تر از پنی سیلین G

◦ هموفیلوس آنفلوانزا (عامل سینوزیت ، اوتیت مدیا و نومونیا)

▶ کاربرد: درمان عفونت های استرپتوککی ، سینوزیت و اوتیت مدیا

▶ در خیلی از موارد حساس به بتالاکتاماز ها

▶ برتری های آموکسی سیلین بر آمپی سیلین:

◦ جذب خوراکی بهتر آموکسی سیلین (کاهش احتمال به هم خوردن فلور طبیعی روده و میزان بروز و شدت

اسهال)

◦ طول اثر بیشتر آموکسی سیلین

▶ تنها مزیت آمپی سیلین ؛ وجود شکل تزریقی



عوارض جانبی پنی سیلین ها



- ▶ عوارض حساسیتی:
- ▶ راش های ماکولوپاپولر
- ▶ کهیر
- ▶ درماتیت پوسته پوسته شونده
- ▶ اریتم مالتی فرم
- ▶ سندرم استیونس- جانسون
- ▶ عوارض حساسیتی زودرس شامل: کهیر سریع الظهور ، آنژیوادم و شک آنافیلاکتیک

- ▶ عوارض غیر حساسیتی:
- ▶ دل پیچه ، گهگاه تهوع و ندرتاً استفراغ (پنی سیلین های خوراکی)
- ▶ افزایش الکترولیت های خون

سفالوسپورین ها

▶ اساس طبقه بندی: طیف ضد باکتری آنها و الگوی مقاومت

▶ نسل 1 ← نسل 4

○ ↑ اثر بر باکتری های گرم منفی

○ ↑ احتمال مقاومت کمتر



▶ نسل 1: سفالکسین ، سفازولین

▶ نسل 2: سفوروکسیم

▶ نسل 3: سفیکسیم ، سفتریاکسون

▶ نسل 4: سفپایم

سفالوسپورین های نسل 1

- ▶ سفالکسین (خوراکی) و سفازولین (تزریقی)
- ▶ کاربرد: پیشگیری و درمان عفونت های ناشی از استافیلوکوک نظیر سلولیت ، عفونت های محل جراحی و اندوکاردیت های استافیلوکوکی



سفالوسپورین های نسل 2

➤ سفوروکسیم ؛ قرص ، سوسپانسیون و ویال تزریقی

➤ کاربرد: سینوزیت و اوتیت مدیا



سفالوسپورین های نسل 3

- ▶ سفیکسیم ، خوراکی و بقیه تزریقی
- ▶ سفتریاکسون پر مصرف ترین تزریقی (بعلت نیمه عمر و مدت اثر طولانی)
- ▶ کاربرد: درمان عفونت های ادراری ، گونوره ، نومونیا و مننژیت



سفالوسپورین های نسل 4

- ▶ سفپایم (تزریقی)
- ▶ کاربرد: درمان عفونت های بیمارستانی

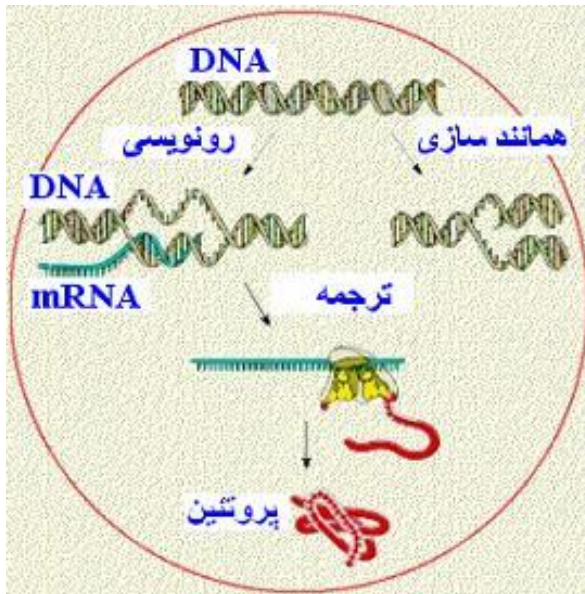


عوارض جانبی سفالوسپورین ها

- ▶ عوارض حساسیتی و غیر حساسیتی ذکر شده در مورد پنی سیلین ها
- ▶ تزریق عضلانی دردناک
- ▶ امکان ترومبوفلیت در تزریق مکرر به داخل یک ورید
- ▶ عارضه جانبی اختصاصی سفتریاکسون: ایجاد سنگ های صفراوی کاذب

مهارگرهای ساخت پروتئین

▶ ایجاد اختلال در یک یا چند مرحله از پروتئین سازی



▶ مهمترین این داروها:

▶ آمینوگلیکوزیدها

▶ تتراسیکلین ها

▶ ماکرولید ها (اریترومایسین، آزیترومایسین)

▶ کلیندامایسین

آمینوگلیکوزیدها (Aminoglycosides)



▶ جنتامایسین (gentamicin)

▶ آمیکاسین (amikacin)

▶ توبرامایسین (tobramycin)

▶ استریتومایسین (streptomycin)

▶ دو داروی اول پر مصرف تر و مهم ترند.

▶ آمیکاسین ؛ آمینوگلیکوزید انتخابی در موارد مقاومت (به خصوص در عفونت های بیمارستانی)

آمینوگلیکوزیدها

▶ مکانیسم عمل آمینوگلیکوزیدها:

- اشتباه در ترجمه mRNA باکتری (قرارگرفتن اسیدآمینوهای غلط در پروتئین باکتری)
- پایان زودرس پروتئین سازی (تولید پروتئین ناقص)

▶ فقط تزریقی (عدم جذب خوراکی)

▶ دفع به شکل دست نخورده از طریق پالایش گلومرولی

▶ پنجره درمانی باریک

○ دقت در مصرف دوز مناسب

○ ضرورت تعدیل دوز در نارسایی کلیه

آمینو گلیکوزیدها

▶ کاربرد:

▶ عفونت های ناشی از سوختگی

▶ عفونت های بیمارستانی:

○ سپسیس

○ عفونت دستگاه ادراری (UTI)

○ نمونیای بیمارستانی

عوارض جانبی آمینوگلیکوزیدها

1- سمیت شنوایی (ototoxicity):

- ▶ ایجاد ضعف شنوایی یا تعادل بیمار و یا هر دو
- ▶ علائم ضعف شنوایی: احساس پری گوش ، وز وز گوش ، سنگینی گوش و کری کامل
- ▶ علائم اختلال تعادل: سردرد ، تهوع ، استفراغ ، سرگیجه و عدم توانایی حفظ تعادل
- ▶ در مصرف کوتاه مدت (3 تا 5 روزه) قابل برگشت ؛ اما در مصرف طولانی مدت برگشت ناپذیر

عوارض جانبی آمینوگلیکوزیدها

2- سمیت کلیوی (nephrotoxicity):

▶ تجمع در توبول های پروکسیمال در کورتکس کلیه

▶ علائم: ابتدا کاهش پالایش گلومرولی ، متعاقب آن افزایش کراتینین سرم ، در حالت های شدیدتر نکروز توبولار حاد همراه با پروتئین اوری و نارسایی کلیه

▶ سلول های توبولار کلیه برخلاف سلول های شنوایی پس از قطع مصرف دارو قابل ترمیم هستند (برگشت پذیری نفروتوکسیسیته)

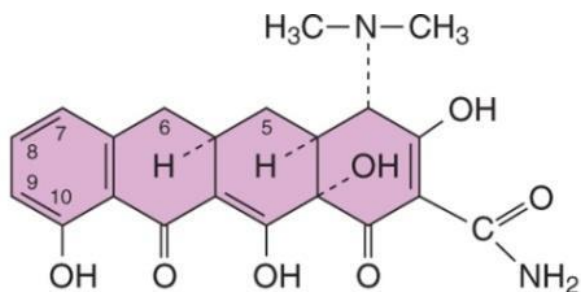
تتراسایکلین ها (Tetracyclines)

▶ ساختار: چهار حلقه ای ، گروه های مختلف

▶ تتراسیکلین (Tetracycline)

▶ اکسی تتراسیکلین (Oxytetracycline)

▶ داکسی سیلکین (Doxycycline)



Ring position substitutions

	5	6	7
Chlortetracycline	— H	— CH ₂ ; — OH	— Cl
Oxytetracycline	— OH	— CH ₃ ; — OH	— H
Tetracycline	— H	— CH ₃ ; — OH	— H
Demeclocycline	— H	— OH	— Cl
Doxycycline	— OH	— CH ₃	— H
Minocycline	— H	— H	— N(CH ₃) ₂

Wecker et al: Brody's Human Pharmacology, 5th Edition.
Copyright © 2009 by Mosby, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

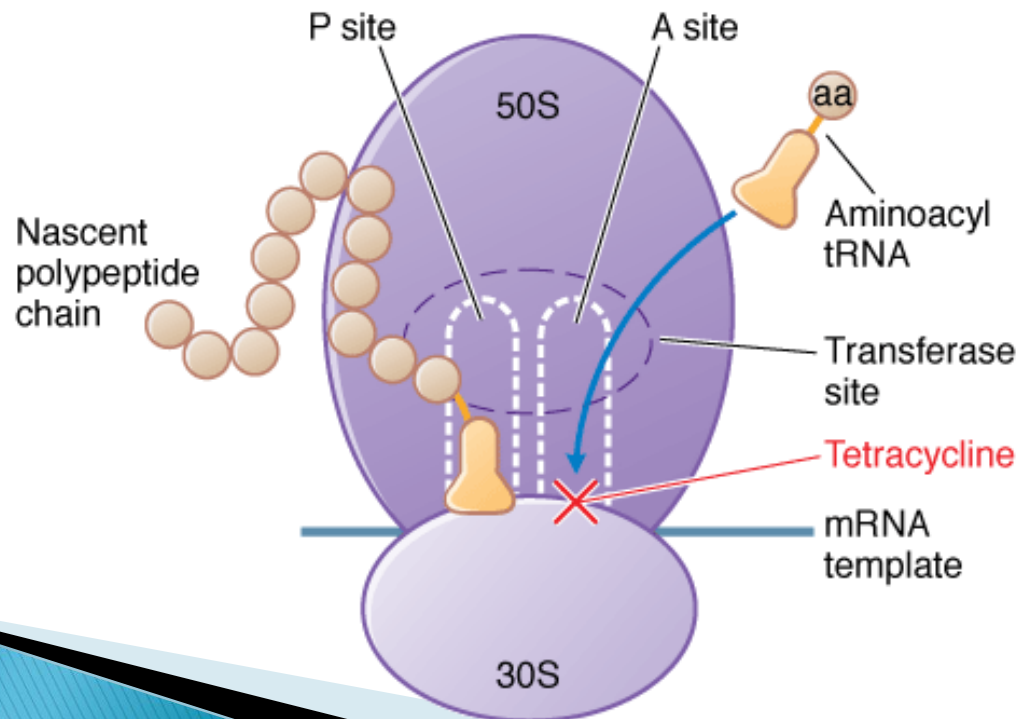
▶ رایج ترین ← داکسی سیلکین

تتراسایکلین ها

▶ مکانیسم عمل آمینوگلیکوزیدها:

- اتصال به زیر واحد 30S ریبوزوم
- جلوگیری از اتصال tRNA حاوی اسید آمینه به جایگاه پذیرنده ریبوزوم

▶ باکتریواستاتیک



کاربرد های بالینی تتراسایکلین ها

▶ بروسلوزیس

▶ ویبریو کلرا

▶ عفونت های جنسی (STDs)

◦ chlamydia, ureaplasma and treponema but not gonococcus

▶ نمونیا اَتیپیکال

▶ تراخم

▶ هلیکوباکتر پیلوری

▶ آکنه

عوارض جانبی تتراسایکلین ها



▶ عوارض گوارشی

◦ تهوع ، استفراغ ، اسهال و ازوفازیت

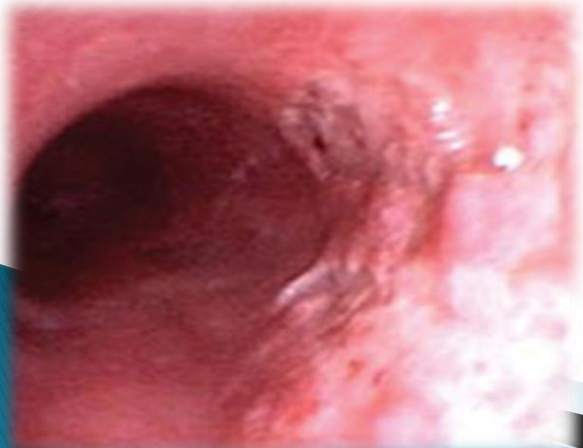
▶ سمیت کبدی

▶ مهار رشد استخوان ها ، تغییر رنگ دندان ها

◦ زیر 8 سال منع مصرف دارند

▶ سمیت نوری (Phototoxicity)

▶ تغییر رنگ پوست



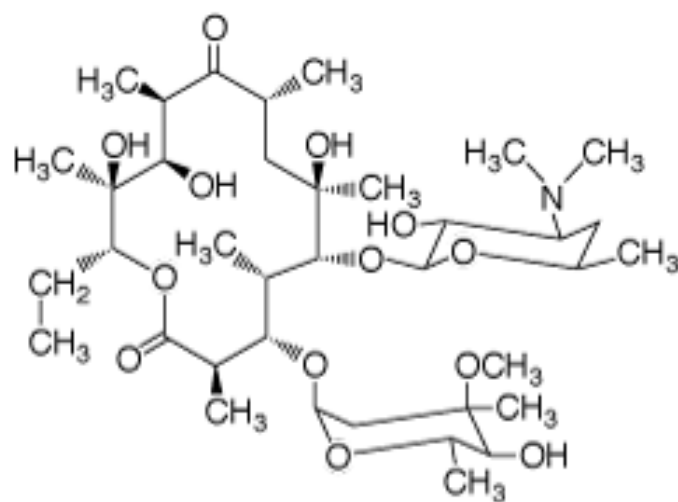
ماکروئید ها (Macrolides)

▶ ساختار: لاکتون (استر حلقوی)، حلقه های بزرگ

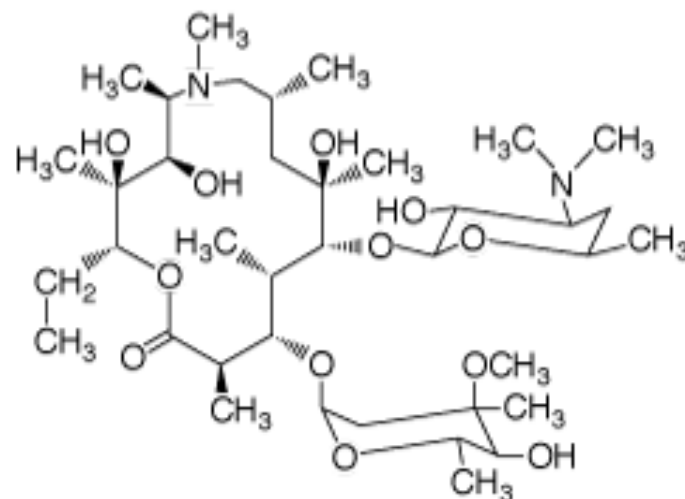
▶ آزیترومایسین (Azithromycin)

▶ اریترومایسین (Erythromycin)

▶ کلاریترومایسین (Clarithromycin)



ERYTHROMYCIN



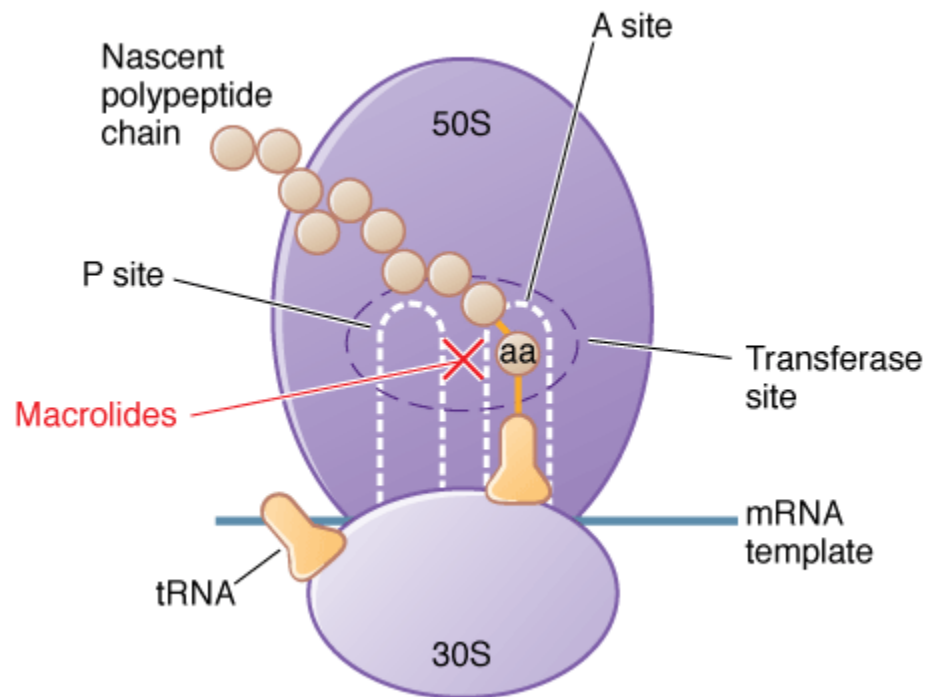
AZITHROMYCIN

ماکروئید ها

▶ مکانیسم عمل آمینوگلیکوزیدها:

- اتصال به زیر واحد 50S ریبوزوم
- جلوگیری عمل ترانس لوکاسیون و ترانس پتیداسیون

▶ باکتریواستاتیک



کاربرد های بالینی ماکروئید ها

- ▶ فارانژیت
- ▶ عفونت های دهانی-دندانی
- ▶ پرتوسیس
- ▶ سینوزیت و اوتیت مدیا
- ▶ هلیکوباکتر پیلوری

عوارض جانبی ماکرولیدها

▶ عوارض گوارشی

◦ تهوع ، استفراغ ، اسهال و دل پیچه

▶ کاهش شنوایی

▶ عوارض قلبی

▶ راش جلدی

▶ تداخلات دارویی فراوان (مهار کننده آنزیمی)

کلیندامایسین (Clindamycin)

- ▶ جلوگیری از تشکیل اتصال پپتیدی و حرکت ریبوزوم بر روی mRNA (در باکتری)
- ▶ اشکال دارویی: کپسول ، ویال تزریقی ، ژل موضعی و کرم واژینال

▶ کاربرد:

▶ عفونت های مختلط هوازی- بی هوازی

▶ آبسه های لگنی ، شکمی و ریوی

▶ عفونت پای دیابتی

▶ استئومیلیت (عفونت استخوان): ایجاد غلظت بالا

در استخوان



عوارض جانبی کلیندامایسین

- ▶ شایع ترین عارضه ی جانبی کلیندامایسین: اسهال (در 20 درصد افراد)
 - از بین بردن باکتری های بی هوازی مفید روده
- ▶ راش های ماکولوپاپولر (در 8-10 درصد بیماران)
- ▶ فلبیت (در تزریق IV کلیندامایسین)

داروهای موثر بر ژن باکتری ها

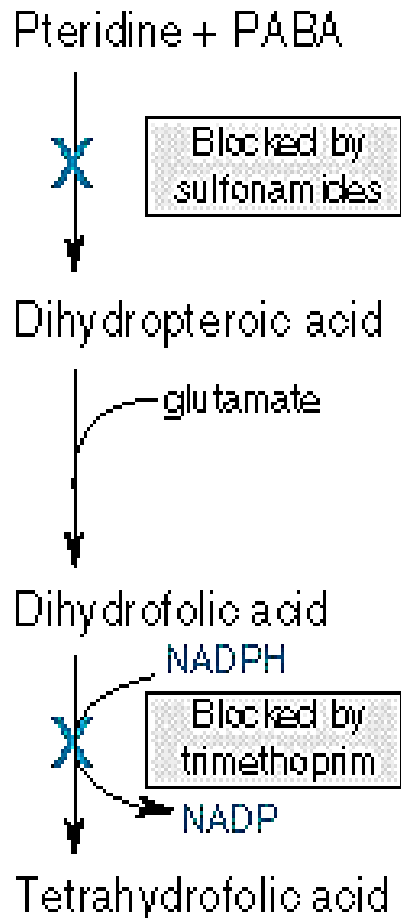
▶ آنتی بیوتیک هایی که به شکل مستقیم یا غیر مستقیم DNA میکروب ها را هدف قرار می دهند:

▶ سولفونامیدها

▶ کینولون ها



سولفونامید ها (Sulfonamide)



▶ سولفادیازین (Sulfadiazine)

▶ سولفامتوکسازول (Sulfamethoxazole)

▶ سولفاسالازین (sulfasalazine)

▶ سولفادوکسین (sulfadoxine)

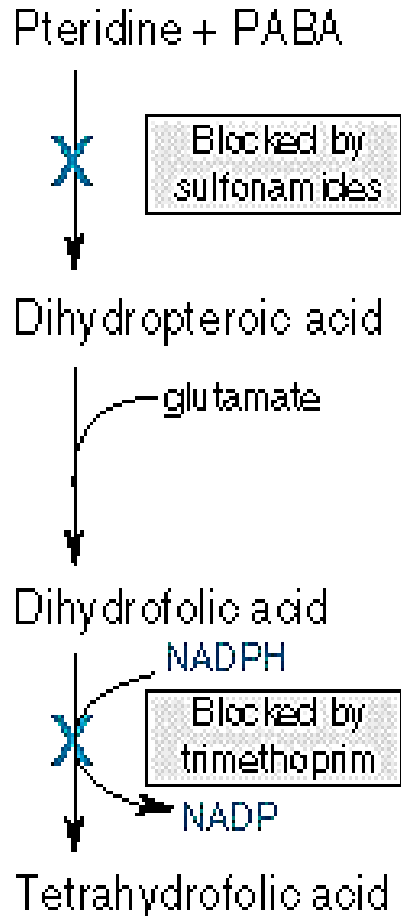
▶ رایج ترین ← سولفامتوکسازول

▶ مکانیسم اثر:

▶ مهار تولید فولیک اسید

▶ باکتریواستاتیک

تری متو پریم (Trimethoprim)



▶ مکانیسم اثر:

▶ مهار فعال شدن فولیک اسید

▶ باکتریوستاتیک

کو-تریموکسازول (Co-trimaxazole)



▶ ترکیب سولفامتوکسازول + تری متوپریم

▶ باکتریوسیدال (دارای اثرات سینرژیک)

▶ موارد کاربرد:

○ درمان انتخابی نمونیا نموسیستیس کارینی

○ مننژیت لیستریایی

○ بروسلوزیس (در بچه ها)

○ سینوزیت و اوتیت مدیا

▶ چرا این ترکیبات دارای سمیت انتخابی بر باکتری می باشند؟

کینولون ها (Quinolones)



▶ نالیدیکسیک اسید (Nalidixic acid)

▶ سیپروفلوکساسین (Ciprofloxacin)

▶ افلوکساسین (Ofloxacin)



▶ مکانیسم اثر:

▶ مهار آنزیم DNA ژیراز

▶ موثر بر باکتری های گرم منفی

◦ خصوصا عفونت های ادراری

عوارض جانبی کینولون ها



▶ عوارض گوارش

◦ دل پیچه ، تهوع ، استفراغ

▶ درگیری مفاصل (آرتروپاتی)

◦ زیر 12 سال منع مصرف دارد

▶ التهاب تاندون

▶ سردرد ، سرگیجه

▶ آنمی همولیتیک

▶ عوارض قلبی

▶ تداخلات دارویی (مهار کننده آنزیمی)

