



دانشگاه علوم پزشکی شیراز
دانشکده پزشکی - بخش فارماکولوژی

داروهای ضد میکروبی

برای دانشجویان کارشناسی هوشبری

مهر ۱۳۹۷

تهیه و تدوین:

دکتر حسین میرخانی

استاد فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی شیراز

www.h-mirkhani.ir

mirkhanh@sums.ac.ir

۴	مقدمه و اهداف کلی.....
۵	کلیات.....
۵	توصیه های عمومی در استفاده صحیح از آنتی بیوتیک ها.....
۷	مهار گرهای ساخت دیواره سلولی.....
۷	بتا لاکتام ها.....
۸	مکانیسم اثر ضد میکروبی بتا لاکتام ها و مکانیسم های مقاومت باکتری ها به آنها.....
۹	پنی سیلین ها.....
۹	پنی سیلین G و پنی سیلین V.....
۱۰	کلوکساسیلین.....
۱۰	آمینو پنی سیلین ها: آموکسی سیلین، آمپی سیلین.....
۱۱	اورئیدو پنی سیلین ها: پیراسیلین.....
۱۱	عوارض جانبی پنی سیلین ها.....
۱۲	مراقبت های لازم در تجویز پنی سیلین ها.....
۱۴	سفالوسپورین ها.....
۱۴	طبقه بندی سفالوسپورین ها.....
۱۵	عوارض جانبی سفالوسپورین ها.....
۱۶	مراقبت های لازم در تجویز سفالوسپورین ها.....
۱۶	کرباپنم ها.....
۱۶	مراقبت های لازم در تجویز کرباپنم ها.....
۱۷	گلیکوپپتیدها: وانکومایسین.....
۱۷	عوارض جانبی وانکومایسین.....
۱۷	مراقبت های لازم در تجویز وانکومایسین.....
۱۸	مهارگرهای ساخت پروتئین.....
۱۹	کلیندامایسین.....
۱۹	عوارض جانبی کلیندامایسین.....
۱۹	مراقبت های لازم در تجویز کلیندامایسین.....
۱۹	آمینو گلیکوزیدها.....
۲۰	عوارض جانبی آمینو گلیکوزیدها.....
۲۱	مراقبت های لازم در تجویز آمینو گلیکوزیدها.....
۲۲	داروهای موثر بر ژن باکتری ها.....
۲۲	مترونیدازول.....
۲۲	عوارض جانبی مترونیدازول.....
۲۳	مراقبت های لازم در تجویز مترونیدازول.....

۲۴.....	داروهای ضد قارچ.....
۲۴.....	آمفوتریسین B.....
۲۴.....	عوارض جانبی آمفوتریسین.....
۲۵.....	مراقبت های لازم در تجویز آمفوتریسین B.....
۲۶.....	بررسی میزان یادگیری.....
۲۸.....	خودآزمایی.....

دانشگاه علوم پزشکی شیراز
دانشکده پزشکی - بخش فارماکولوژی

داروهای ضد میکروبی برای دانشجویان کارشناسی هوشبری

مقدمه و اهداف کلی

کشف آنتی بیوتیک‌ها، از مهمترین پیشرفت‌های علم در کاهش عوارض و مرگ و میر ناشی از بیماری‌ها در انسان به شمار می‌رود. با توجه به فراوانی بیماری‌های عفونی، آنتی‌بیوتیک‌ها از پر مصرف ترین دسته‌های دارویی به شمار می‌روند. از این رو آشنایی با روش صحیح مصرف و پایش و مقابله با عوارض جانبی آنها از مهمترین وظایف پرستاران در رابطه با دارو درمانی بیماران به شمار می‌رود. علاوه بر این مصرف گسترده و بعضاً غیر منطقی آنتی بیوتیک‌ها موجب گسترش مقاومت‌های میکروبی شده است و کارایی آنتی بیوتیک‌ها را مورد تهدید قرار داده است. برای مبارزه با مقاومت‌های میکروبی علاوه بر لزوم ارتقاء سطح دانش پزشکان در تشخیص بیماری‌های عفونی و استفاده صحیح از آنتی بیوتیک‌ها، مراقبت‌های بهداشتی در جلوگیری از بروز و گسترش بیماری‌های عفونی اهمیت زیادی دارد. رعایت این نکات توسط پرستاران و آموزش آنها به بیماران می‌تواند حلقه معیوب عفونت-درمان با آنتی بیوتیک-مقاومت میکروبی را بشکند.

در متن حاضر دانشجویان با آنتی‌بیوتیک‌هایی آشنا می‌شود که پرمصرفند، دارای شکل تزریقی هستند و در زمینه جراحی کاربرد دارند. تاکید متن بر روی روش صحیح مصرف این داروها و آشنایی با عوارض جانبی و نحوه پایش و مقابله با آنهاست. دانشجویان در صورت نیاز به دانش بیشتر در مورد مکانیسم اثر، جنبه‌های مهم فارماکوکینتیک آنتی بیوتیک‌ها، طیف اثر و موارد مصرف می‌توانند به متون و درس نامه‌های فارماکولوژی پزشکی مراجعه کنند.

پس از مطالعه این فصل دانشجویان باید بتوانند :

- ۱ - اهمیت آنتی بیوتیک‌ها در درمان بیماری‌ها و علت تاکید فراوان بر تجویز منطقی آنها را شرح دهید.
- ۲ - در مورد هر یک از خانواده‌های پنی سیلین ها ، سفالوسپورین ها، کرباپنم ها، گلیکوپپتیدها، کلیندامایسین، آمینوگلیکوزیدها، مترونیدازول و آمفوتریسین B نکات زیر را شرح دهد:
 - الف. مکانیسم اثر به طور کلی
 - ب. مکانیسم‌های مهم مقاومت
 - ج. داروهای مهم موجود در هر دسته
 - د. طیف اثر داروها (فقط نمونه‌های مهم از باکتری‌های مولد بیماری‌های شایع عفونی)
 - ه. موارد مصرف عمده و برجسته
 - و. عوارض جانبی مهم
 - ح. مراقبت‌های لازم در تجویز داروهای هر دسته و نکات لازم به توصیه به بیماران

کلیات

طبق تعریف کلاسیک به کلیه ترکیباتی که منشاء طبیعی دارند و می توانند حیات سلولی را تحت تاثیر قرار دهند، آنتی بیوتیک گفته می شود. امروزه ترکیباتی در دسترس است که یا نیمه صناعی و یا کاملاً صناعی هستند. به کار بردن عنوان آنتی بیوتیک برای این ترکیبات نیز مجاز است.

آنتی بیوتیک ها به طور کلی بر روی ۴ هدف عمده در سلول ها اثر می کنند:

۱- دیواره سلولی ۲- غشاء سلولی ۳- پروتئین سازی ۴- همانند سازی DNA و نسخه برداری از آن
مانند تمام دسته جات دارویی، آنتی بیوتیک ها نیز باید به شیوهی منطقی مورد استفاده قرار گیرند زیرا مانند همه داروهای دیگر، آنتی بیوتیک ها نیز می توانند عوارض جانبی خفیف تا - بر خلاف باور بسیاری از پزشکان - خطرناک و حتی کشنده را موجب شوند. امکان ظهور مقاومت های میکروبی دلیل دیگری است که موجب شده مصرف منطقی آنتی بیوتیک ها در مقایسه با بقیه داروها مورد تأکید بیشتری باشد. در مورد سایر داروها، در استفاده نا بجا تنها بیمار ضرر می بیند؛ اما در مورد مصرف نابجای آنتی بیوتیک ها علاوه بر بیمار که ضررهای جسمی و اقتصادی (آنتی بیوتیک ها داروهای گرانی هستند) را متحمل می شود، کل اجتماع نیز تاثیر می پذیرد و به مرور زمان میکروارگانیزمی که به یک آنتی بیوتیک ساده تر، ارزان تر و کم ضررتر حساس بوده دیگر به داروهای قدیمی جواب نمی دهد. به این ترتیب پزشک ناگزیر از تجویز داروهای جدیدتر و گران تر خواهد بود که آنها نیز با شیوع مصرف سرنوشتی مانند داروی قدیمی تر پیدا خواهند کرد. در مورد بعضی از میکروارگانیزم های مقاوم هم درمان قاطعی در دست نیست. بهترین راه مقابله با مقاومت میکروبی، رعایت بهداشت و انجام مراقبت های لازم به منظور کاهش انتقال و شیوع بیماری های عفونی است.

توصیه های عمومی در استفاده صحیح از آنتی بیوتیک ها

هر یک از آنتی بیوتیک هایی که در ادامه متن مورد بحث قرار می گیرند ویژگی های خاص خود را دارند که در استفاده از آنها باید مد نظر قرار گیرد. این نکات در پایان مبحث مربوط به هر یک از گروه های آنتی بیوتیک ها آمده است. در عین حال در مصرف همه آنتی بیوتیک ها ملاحظات وجود دارد که برای همه آنها یکسان است. اهم این ملاحظات به قرار زیر است:

۱ - بسیاری از آنتی بیوتیک ها به رطوبت حساسند و به صورت پودر خشک در بطری برای مصرف خوراکی و یا ویال های تزریقی قرار دارند. در افزودن مقدار آب مناسب برای آماده کردن این فرآورده ها باید دقت کرد. در مورد سوسپانسیون های خوراکی، سطح مقدار مناسب از آب با فلش نشان داده شده است. در مورد ویال های تزریقی، مقدار مناسب از آب مقطر بر روی فرآورده درج شده است.

۲ - فرآورده های خوراکی باید با قاشق های استاندارد مصرف شوند تا دوز مناسب از دارو به بدن برسند. در صورت عدم وجود قاشق استاندارد، می توان حجم مناسب را با استفاده از سرنگ تعیین کرد و دارو را با قاشق معمولی مصرف کرد.

۳ - اکثر آنتی بیوتیک ها را، چه آماده تزریق و چه آماده شده برای تزریق، نمی توان به صورت یکباره به درون ورید تزریق کرد و باید آنها را با استفاده از محلول های حجیم تزریقی مجدداً رقیق و در طی زمان مقتضی انفوزیون کرد. از

سازگاری محلول های حجیم تزریقی (سرم نمکی، سرم قندی) با دارو باید اطمینان حاصل کرد. برای اطلاع از این موارد به پایگاه اینترنتی مقابل مراجعه شود: <http://www.globalrph.com/dilutionlist.htm>

پایگاه فوق علاوه بر اطلاعات فوق، اطلاعات مفید دیگری در مورد داروها را نیز ارائه می دهد. علاوه بر اینها، در این پایگاه محاسبه گری وجود دارد که با توجه به مشخصات بیمار (سن، وزن، قد، کارکرد کلیه، ...) دوز مناسب و فواصل تزریق بسیاری از داروهای تزریقی را پیشنهاد می دهد.

۴ - بعضی از آنتی بیوتیک ها با داروهای دیگر تداخل اثر دارند. در متن حاضر، به مواردی که اهمیت بالینی دارند اشاره شده است. علاوه بر آن برای بررسی جامع تر، سایت زیر مرجع مناسب و به روزی است:

<http://www.drugs.com>

۵ - تزریق عضلانی بعضی از آنتی بیوتیک ها دردناک است. این فرآورده ها را میتوان همراه با کمی لیدوکائین تزریق کرد. برخلاف باور عمومی، رقیق کردن بیش از حد نه تنها درد را کاهش نمی دهد، بلکه آن را تشدید می کند.

۶ - داروهایی که خاصیت اسیدی یا بازی دارند و یا هیپراسمولار هستند، در محل ورود به ورید به دلیل غلظت بالایی که دارند، می توانند موجب آذردگی و تخریب سلول های اندوتلیال عروق، تجمع پلاکت ها و تولید لخته و در نهایت درد و التهاب و ورم بشوند. این عارضه ترومبوفلبیت (thrombophlebitis) نام دارد. رقیق کردن فرآورده به میزان کافی و مندرج در مراجع معتبر، سرعت مناسب تزریق، بررسی منظم محل تزریق، تغییر محل تزریق و تزریق به داخل وریدهای بزرگ بهترین راه های پیشگیری از این عارضه هستند.

۷ - آنتی بیوتیک ها فلور نرمال بدن در دهان، دستگاه گوارش، ناحیه پرینه و دستگاه تناسلی را به هم می زنند. هر قدر آنتی بیوتیکی طیف اثر وسیع تر داشته باشد و با دوز بالاتر و به مدت بیشتر مصرف شود، بیشتر فلور نرمال بدن را به هم می زند. با از بین رفتن باکتری های رقیب و مفید، زمینه برای تکثیر بی رویه میکروارگانیسم های مضر فراهم می شود و بسته به مورد ممکن است عوارض خفیف و کم اهمیت تا عوارض شدید و مهم گریبانگیر بیمار شود.

به هم خوردن قوام مدفوع و یا بروز اسهال عارضه شایعی است که بسیاری از بیماران آن را تجربه می کنند و گاه منجر به قطع مصرف دارو از سوی آنان می شود. عارضه دیگری که شیوع کمتری دارد، کاندیدیاز است که هم در دهان و هم در واژن می تواند رخ دهد و نیاز به درمان ضد قارچ دارد. یکی از عوارض نادر ولی بسیار مهم و بعضاً خطرناک ناشی از به هم خوردن فلور نرمال روده، کولیت با غشاء کاذب (pseudomembranouse colitis) است. این عارضه توسط یک باکتری بی هوازی به نام کلوستریدیوم دیفیسیل روی می دهد. در اشکال خفیف، باکتری فقط باعث تحریک روده و اسهال گذرا می شود اما در اشکال شدید باکتری با ترشح سم باعث تخریب سلول های اپی تلیال روده و تولید غشا های کاذب (لایه های کرم رنگ حاصل از آگزودا و باقیمانده تلاشی سلول ها)، مرگ سلول های عضلات صاف و فلج روده (مگا کولون توکسیک) و گهگاه پرفوراسیون روده و پریتونیت می شود. اکثر بیماران دچار اسهال بسیار شدید، تب، درد شکم و حساسیت آن به لمس می شوند و در مدفوع آنها خون و مخاط قابل مشاهده است. در تشخیص افتراقی اسهالی که بیش از یک هفته طول کشیده، کولیت با غشاء کاذب باید مد نظر باشد. مصرف اخیر آنتی بیوتیک (از یک ماه قبل تا زمان حال) شک را تقویت می کند. برای تشخیص قطعی، باید مدفوع کشت داده شود و وجود توکسین در آن مورد بررسی قرار گیرد. کولونوسکوپی تشخیص کولیت با غشاء کاذب را مسجل می کند. برای درمان علاوه بر قطع فوری آنتی بیوتیک مصرفی

و جبران مایعات بایستی از مترونیدازول و یا وانکومایسین خوراکی استفاده کرد. با این حال باتوجه به اینکه باکتری اسپور گذار است امکان عود مجدد بیماری وجود دارد. این اسپورها توسط ژل های الکلی از بین نمی روند به همین دلیل کلیه افرادی که با بیماران دچار کولیت با غشا کاذب در تماس هستند باید از دستکش و گان استفاده کنند. اخیراً در موارد عود مکرر کولیت با غشاء کاذب، از پیوند مدفوع (Fecal microbiota transplant؛ قرار دادن مدفوع فرد سالم در درون روده فرد بیمار) استفاده شده است و نتایج حاصله نشان از برتری این روش نسبت به استفاده از آنتی بیوتیک ها داشته است.

بیماری در درصدی از بیماران لاعلاج و کشنده است. امکان بروز کولیت با غشاء کاذب در بیماران بستری بیش از بیماران سرپایی است. شیوع آن در بیماران بستری از ۰/۱ تا ۱ درصد و در بیماران سرپایی از ۰/۰۱ تا ۰/۱ درصد تخمین زده می شود. شیوع این بیماری در سال های اخیر رو به تزاید بوده و مواردی چند از همه گیری آن در بعضی از بیمارستان ها مشاهده شده است. همچنین گزارش های متعدد از ظهور سویه هایی از باکتری که بیماریزایی بیشتر (تروپیسیم بالا به سلول های اپی تلیال و قدرت ترشح سم) دارند و به مترونیدازول مقاومند انتشار یافته است.

در مصرف همه داروهای ضد باکتری -به غیر از آمینوگلیکوزیدها- کولیت با غشاء کاذب مشاهده شده است. با این همه واضح است که احتمال این عارضه بستگی به طیف ضد باکتری دارو دارد. بیشترین خطر مربوط به داروهایی است که اثر ضد بی هوازی خوب دارند اما قادر به از میان بردن کلستریدیوم دیفیسیل نیستند (مانند کلیندامایسین). اما عامل وفور مصرف دارو را نباید از نظر دور داشت. در حال حاضر بیشترین گزارش این عارضه در بین داروهای خوراکی مربوط به آموکسی سیلین و فلوروکینولون ها (نظیر سیپروفلوکساسین) و در بین داروهای تزریقی مربوط به سف تریاکسون (یکی از سفالوسپورین ها) است زیرا مصرف دارو های فوق الذکر بسیار زیاد است.

۸ - آنتی بیوتیک ها باید در زمان مقرر مصرف شوند. پاسخ بیمار به درمان باید مد نظر باشد و دوره درمان باید تکمیل شود.

مهار گره های ساخت دیواره سلولی

مهار گره های ساخت دیواره سلولی شامل دو دسته بتا لاکتام ها و گلیکوپپتید ها می شوند. در خانواده بتالاکتام ها تعداد زیادی از داروها وجود دارند اما در خانواده گلیکوپپتیدها فقط دارویی به نام وانکومایسین وجود دارد.

بتا لاکتام ها (BETA-LACTAMS)

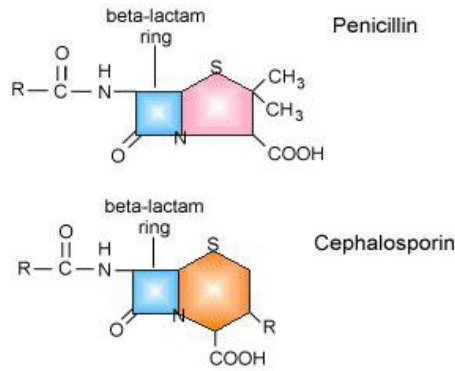
بتالاکتام ها شامل ۳ گروه مهم هستند:

۱- پنی سیلین ها (pencillins)

۲- سفالوسپورین ها (cephalosporines)

۳- کرباپنم ها (carbapenems)

علت نامگذاری این خانواده به بتالاکتام، وجود حلقه ای به همین نام در ساختار آنهاست (شکل ۱).

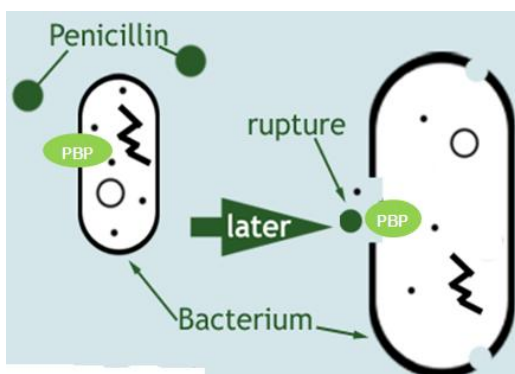


شکل ۱- ساختمان شیمیایی پنی سیلین ها و سفالوسپورین ها و حلقه بتا لاکتام موجود در آنها

اگر حلقه بتالاکتام وجود نداشته باشد و یا شکسته شود دارو فاقد اثر است. با این حال وجود حلقه بتالاکتام به تنهایی برای عملکرد آنتی بیوتیک کفایت نمی کند. به عبارت دیگر وجود حلقه ی بتالاکتام شرط لازم است اما کافی نیست. همانطور که در شکل ۱ مشاهده می شود، آنتی بیوتیک های خانواده ی بتالاکتام علاوه بر حلقه بتالاکتام یک زنجیره جانبی (R) هم دارند. وجود این زنجیره از نظر طیف ضد میکروبی (میزان گذر دارو از سطح خارجی دیواره سلولی، هم آرایی مناسب برای اتصال به گیرنده) اهمیت دارد. این زنجیره همچنین در حساسیت یا مقاومت دارو به آنزیم های مخرب حلقه بتا لاکتام یعنی بتالاکتامازها و نیز در فارماکوکینتیک دارو نقش دارد.

مکانیسم اثر ضد میکروبی بتا لاکتام ها و مکانیسم های مقاومت باکتری ها به آنها

گیرنده های بتالاکتام ها در دیواره سلولی باکتری ها "پروتئین های متصل کننده ی پنی سیلین ها" (penicillin Binding proteins) و یا به اختصار PBP ها نام دارند. PBP ها در ساخت پپتیدوگلیکان نقش محوری دارند. پپتیدوگلیکان ماکرومولکولی است که در دیواره سلولی باکتری ها وجود دارد و وجود آن برای صحت دیواره سلولی و بقای باکتری الزامی است. بتالاکتام ها با اتصال به PBP ها و مهار آنها، ساخت پپتیدوگلیکان را مختل می کنند و موجب مرگ باکتری می شوند (شکل ۲).



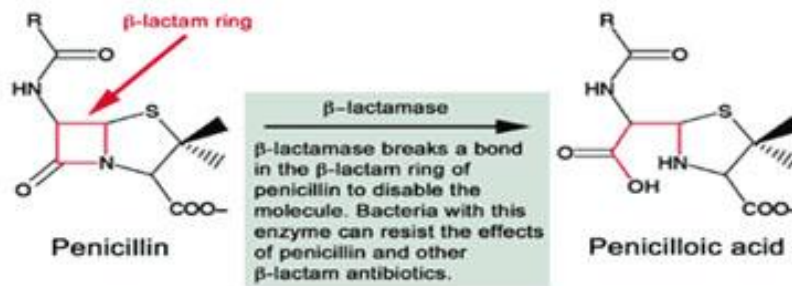
شکل ۲- مکانیسم عمل پنی سیلین (یک بتالاکتام). دارو با اتصال به پروتئین های متصل کننده پنی سیلین ها (PBP) موجب اختلال در ساخت دیواره سلولی و مرگ باکتری می شوند. مکانیسم فوق برای تمام بتالاکتام ها یکسان است.

باکتری ها با دو مکانیسم اصلی به بتالاکتام ها مقاوم می شوند:

۱- ترشح بتالاکتاماز

۲- تغییر PBP

ترشح بتالاکتاماز شایع ترین راه مقاومت باکتری ها به بتالاکتام هاست. همچنان که در شکل ۳ مشاهده می شود این آنزیم موجب شکستن حلقه بتا لاکتام و بی اثری دارو می شود.



شکل ۳- شکستن حلقه بتا لاکتام توسط بتالاکتاماز

تا پایان سال ۲۰۱۶ بیش از ۲۰۰۰ نوع بتالاکتاماز شناسایی شده که مکانیسم عمل همه آنها یکسان است اما ساختار آنزیم و طبیعتاً سوبسترای آن که می تواند بتالاکتام های مختلف باشد، متفاوت است. یک باکتری ممکن است بتالاکتامازی را ترشح کند که فقط بتواند معدودی از بتالاکتام ها را از بین ببرد و یا آنزیمی را ترشح کند که بسیار وسیع الطیف باشد و انعطاف لازم برای اتصال به سوبستراهای مختلف و از بین بردن بسیاری از بتالاکتام ها را داشته باشد.

مقاومت باکتری ها از طریق تغییر PBP شیوعی کمتر از راه اول (ترشح بتالاکتاماز) دارد، اما اهمیتش به هیچ وجه کمتر نیست. تعدادی از باکتری هایی که به طور شایع باعث بیماری های عفونی می شوند، از جمله نوموکوک ها و استافیلوکوک ها از همین طریق مقاوم شده اند. در این باکتری ها دارو تمایلی برای اتصال به PBP ندارد و نمی تواند اثری به جا بگذارد.

پنی سیلین ها

پنی سیلین ها به چهار گروه تقسیم می شوند.

پنی سیلین G و پنی سیلین V

پنی سیلین G و پنی سیلین V طیف اثر باریکی دارند و عمدتاً برای درمان عفونت های استرپتوکوکی (نظیر فارنژیت استرپتوکوکی) به کار می روند.

پنی سیلین V فقط به شکل خوراکی موجود است.

پنی سیلین G توسط اسید معده تخریب می شود از این رو فقط به صورت تزریقی موجود است. باتوجه به اینکه در پنی سیلین G عامل اسیدی کربوکسیلیک وجود دارد، با افزودن ملکول های بازی متفاوت، نمک های مختلفی از این دارو را تهیه کرده اند. یکی از این اشکال، نمک پتاسیم پنی سیلین G است که به آن پنی سیلین G کریستال و آبی (aqueous) هم گفته می شود. این نمک در آب کاملاً محلول است می توان آن را هم در ورید و هم در عضله تزریق کرد. از این نمک پنی سیلین G در مواردی که به غلظت بالا از دارو نیاز هست (مانند مننژیت) استفاده می شود.

پنی سیلین G پروکائین، نمک دیگر پنی سیلین G است. پنی سیلین G پروکائین در آب محلول نیست. دارو پس از افزودن آب به صورت سوسپانسیون در می آید از این رو فقط در عضله تزریق می شود. در داخل عضله پنی سیلین به آرامی از

پروکائین جدا و وارد خون می شود. از این دارو در مواقعی استفاده می شود که غلظت های مورد نیاز خیلی بالا نباشد (مانند نومونیا و اندوکاردیت).

نمک دیگر پنی سیلین G، پنی سیلین G بنزاتین است. این دارو نیز فقط به داخل عضله تزریق می شود و به مدت طولانی در آن باقی می ماند. در طی این مدت پنی سیلین به تدریج و در زمانی طولانی (۳-۴ هفته) وارد جریان خون می شود. از این دارو برای درمان (تک دوز) و پیشگیری (تزریق ماهانه) از فارنژیت استرپتوکوکی استفاده می شود.

در موارد مصرف پنی سیلین G و V باید به تفاوت های اشکال موجود از پنی سیلین V و پنی سیلین G دقت کرد. طبیعتاً در مورد عفونت های غیر خطیر، چنانچه بیمار تمایل به استفاده از شکل تزریقی نداشته باشد می توان از پنی سیلین V استفاده کرد. در استفاده تزریقی از پنی سیلین G باید تفاوت غلظت های حاصله از نمک های مختلف و تناسب آن با عفونت تحت درمان مد نظر قرار گیرد.

کلوکساسیلین

کلوکساسیلین به اشکال جامد و مایع خوراکی (پودر برای تهیه سوسپانسیون) و شکل تزریقی وجود دارد. مهمترین ویژگی کلوکساسیلین مقاومت آن به بتالاکتاماز مترشحه از استافیلوکوک ها است (که تمام پنی سیلین های دیگر را نیز بی اثر می کند اما بر روی سفالوسپورین ها اثر ندارد) از این رو در سلولیت (عفونت و التهاب پوست و بافت های زیرین آن)، اندوکاردیت استافیلوکوکی و عفونت های ناحیه جراحی (surgical site infection) به کار می رود. متأسفانه در سالیان اخیر استافیلوکوک هایی ظهور کرده اند که با تغییر PBP (گیرنده بتالاکتام ها) نه تنها به کلوکساسیلین بلکه به تمام بتا لاکتام ها (از جمله سفالوسپورین ها و کرباپنم ها) مقاوم شده اند. این استافیلوکوک ها که از آنها تحت عنوان استافیلوکوک های مقاوم به متی سیلین (MRS: methicillin resistant staphylococci) یاد می شود از پاتوژن های مهم بیمارستانی هستند. در حال حاضر در ایران وانکومایسین تنها داروی در دسترس و با قیمت قابل قبول برای درمان عفونت های ناشی از MRS ها است.

آمینو پنی سیلین ها: آموکسی سیلین، آمپی سیلین

طیف اثر آموکسی سیلین و آمپی سیلین کمی گسترده تر از پنی سیلین G است و باکتری هایی نظیر اشرشیا کولی (عامل اصلی عفونت های ادراری) و هموفیلوس آنفلوانزا (عامل سینوزیت، اوتیت مدیا و نومونیا) را شامل می شود هر چند که امروزه بسیاری از این باکتری ها به این دو دارو مقاوم شده اند.

از نظر فارماکوکینتیک، آموکسی سیلین از جنبه های زیر بر آمپی سیلین برتری دارد:

۱- آموکسی سیلین جذب خوراکی بهتری دارد یعنی در حدود ۷۵٪-۷۰٪ آن جذب می شود در صورتی که در نزد آمپی سیلین این میزان حدود ۵۰٪-۴۰٪ است. به همین دلیل احتمال به هم خوردن فلور طبیعی روده و میزان بروز و شدت اسهال با آمپی سیلین بیشتر است. علاوه بر این جذب آموکسی سیلین تحت تأثیر غذا قرار نمی گیرد، در صورتی که جذب ناقص آمپی سیلین در حضور غذا باز هم بیش تر کاهش می یابد.

۲- آموکسی سیلین طول اثر بیش تری دارد. بنابراین آموکسی سیلین به طور معمول ۳ بار در روز و آمپی سیلین به طور معمول ۴ بار در روز استفاده می شود. برای ریشه کنی بعضی از باکتری هایی که خیلی حساسند درمانهای دو بار در روز و حتی یک بار در روز آموکسی سیلین توصیه شده است.

تنها مزیت آمپی سیلین، وجود شکل تزریقی از آن است. آموکسی سیلین در ایران شکل تزریقی ندارد. آموکسی سیلین و آمپی سیلین در درمان عفونت های استرپتوکوکی، سینوزیت (عفونت سینوس ها) و اوتیت مدیا (عفونت گوش میانی) و عفونت های ادراری (در صورت اثبات حساس بودن باکتری) کاربرد دارند.

اورئیدو پنی سیلین ها: پپراسیلین

در بین پنی سیلین ها این خانواده گسترده ترین اثر را علیه باسیل های گرم منفی نظیر سودوموناس و انتروباکتریاسه دارد. با توجه به اینکه باکتری های ذکر شده بیشتر در عفونت های بیمارستانی دخیل هستند، مورد مصرف اصلی پپراسیلین درمان عفونت های بیمارستانی است. در ایران از این خانواده فقط پپراسیلین موجود است. چون بسیاری از باکتری های گرم منفی مولد بتالاکتاماز هستند پپراسیلین را همراه با یک داروی مهارگر بتالاکتاماز به نام تازوباکتام در یک ویال تزریقی قرار داده اند تا باکتری هایی که از این طریق مقاوم شده اند را از بین ببرند. با این حال باید توجه داشت که متاسفانه تازوباکتام نمی تواند تمام بتالاکتامازهای موجود (بیش از ۲۰۰۰ نوع) را مهار کند.

عوارض جانبی پنی سیلین ها

عوارض جانبی پنی سیلین ها را می توان به دو دسته حساسیتی و غیر حساسیتی تقسیم کرد. عوارض حساسیتی، عوارضی هستند که دخالت سیستم ایمنی با مکانیسم های شناخته و ناشناخته در بروز آنها مشخص است. راش های ماکولوپاپولر، کهیر، تب، بیماری سرم، درماتیت پوسته پوسته شونده (exfoliative)، اریتم مالتی فرم، سندرم استیونس- جانسون و عوارض حساسیتی زودرس شامل کهیر سریع الظهور، آنژیو ادم و واکنش های آنافیلاکتیک از این جمله اند. عوارض فوق بر اساس شیوع ظهور مرتب شده اند. به عنوان مثال راش های ماکولوپاپولر در ۳ تا ۵ درصد بیماران قابل مشاهده است اما شیوع عوارض حساسیتی زودرس ۴-۱ مورد در ۱۰۰۰۰ دهنه مصرف پنی سیلین است. واکنش های حساسیتی زودرس از چندثانیه تا ۴۵-۳۰ دقیقه پس از مصرف ظهور می کنند. با این حال گهگاه آنژیو ادم با تاخیر ظهور به میزان ۲۴ تا ۴۸ ساعت نیز گزارش شده است. معمولاً واکنش های حساسیتی زودرس هر چقدر سریع تر رخ بدهند شدت و به همان نسبت خطر بیشتری دارند. دیگر واکنش های حساسیتی عموماً بعد از ۵-۳ روز و گاهی بعد از یک هفته از شروع درمان بروز می کنند.

پنی سیلین های خوراکی می توانند موجب دل آشوبه، گهگاه تهوع و ندرتاً استفراغ شوند.

پنی سیلین ها در دوزهای بالا خصوصاً در افراد مستعد می توانند الکترولیت های خون را افزایش دهند. پنی سیلین هایی که به داخل ورید تزریق می شوند یا نمک سدیم و یا نمک پتاسیم هستند و همراه با هر ملکول پنی سیلین، یک اتم کاتیون نیز وارد خون می شود. بار اضافه الکترولیت ها در افرادی که نارسایی کلیه دارند و یا مشکلات قلبی عروقی دارند می تواند عوارضی نظیر هیپرکالمی، افزایش فشار خون، آریتمی و یا ادم ریه ایجاد کند.

مراقبت های لازم در تجویز پنی سیلین ها

بررسی اولیه

- ۱ - بیمار از نظر سابقه مصرف پنی سیلین و بروز عوارض آلرژیک مورد بررسی قرار گیرد.
- ۲ - اگر چه برای وقوع واکنش های حساسیتی باید سیستم ایمنی بیمار با دارو مواجهه قبلی داشته باشد، اما عدم مصرف قبلی پنی سیلین به معنی ایمن بودن بیمار نیست. بیمار ممکن است سابقه مصرف پنی سیلین را فراموش کرده باشد و یا از طریق دریافت پنی سیلین از محیط اطراف (از طریق زنجیره غذایی یا از طریق تنفس قارچ های مولد پنی سیلین) به آن حساس شده باشد. در طرف دیگر بیمار ممکن است بارها پنی سیلین ها را بدون هیچ مشکلی مصرف کرده باشد اما ممکن است فقط در بار آخر سیستم ایمنی فعال شده باشد و مصرف بعدی پنی سیلین برای وی عوارض به جا بگذارد.
- ۳ - مصرف پنی سیلین در فردی که اظهار می دارد در مصرف قبلی پنی سیلین دچار عارضه از هر نوعی شده است ممنوع است. اگرچه ممکن است عارضه بی ارتباط بوده باشد و یا حتی ارتباط داشته اما در گذر زمان تخفیف یا خاموش شده باشد، بایستی جانب احتیاط را رعایت و از تجویز پنی سیلینها خود داری کرد و از داروهای خانواده های دیگر سود جست.
- ۴ - در فردی که اظهار می کند که قبلاً پنی سیلین استفاده نکرده و یا استفاده کرده و عارضه ای نداشته می توان از پنی سیلین ها استفاده کرد اما هم فرد درمانگر باید محتاط باشد و هم آموزش های لازم به بیمار برای مقابله با هر عارضه غیر معمول داده شده باشد.
- ۵ - در صورتی که تزریق پنی سیلین واکنشی در پی نداشته باشد، تزریق بعدی تا یک هفته بعد از تزریق اول ایمن در نظر گرفته می شود (بعضی از مراجع این زمان را فقط ۴۸ ساعت در نظر می گیرند). چنین فرض شده که اگر تزریق اول فقط حساس کننده باشد، یک هفته طول خواهد کشید تا تیتراژ IgE به حدی برسد که در مواجهه بعدی بیمار را دچار عارضه کند.
- ۶ - کارکرد کلیه بیمار تحت نظر باشد و در بیماران دچار نارسایی کلیه خصوصاً اگر قرار است دوزهای بالا از دارو تزریق شود، دوز دارو به میزان مقتضی کاهش یابد.

روش تجویز

- ۱ - آمپی سیلین و کلوکساسیلین باید با شکم خالی مصرف شوند. مصرف آموکسی سیلین و پنی سیلین V با شکم پر مجاز است.
- ۲ - از تناسب فرآورده با راه تزریق (وریدی، عضلانی) باید مطمئن شد.
- ۳ - ملکول های پنی سیلین ها و آمینوگلیکوزیدها (نظیر جنتامایسین و آمیکاسین) به یکدیگر می چسبند و بی اثر می شوند. از مخلوط کردن آنها در یک ست تزریقی خودداری شود. بعضی از منابع این تداخل شیمیایی را به همه بتا لاکتام ها تعمیم داده اند.
- ۴ - تزریق پنی سیلین ها حتماً باید در یک مرکز درمانی که در آن قابلیت رسیدگی به بیمار وجود دارد انجام گیرد. در این مرکز باید پرسنل آموزش دیده برای تشخیص و اقدام مقتضی تا سطح توانایی انجام احیای قلبی-تنفسی، آدرنالین، گلوکوکورتیکوئید، آنتی هیستامین و اکسیژن به راحتی در دسترس باشند.

توصیه ها، پایش و مقابله با عوارض احتمالی

- ۱- در صورت شکایت بیمار از دل آشوبه به دنبال مصرف داروی خوراکی، دارو را می توان با غذا مصرف کرد. این توصیه در مورد مصرف آمپی سیلین و کلوکساسیلین در صورتی که بیمار نتواند دل آشوبه را تحمل کند نیز صحیح است.
- ۲- در خصوص درد محل تزریق، ترومبوفلیت و به هم خوردن فلور نرمال به توصیه های عمومی در استفاده صحیح از آنتی بیوتیک ها مراجعه شود.
- ۳- اهمیت عوارض آلرژیک از نظر بالینی کاملاً متفاوت است. بعضی از این عوارض مانند راش ماکولو پاپولر، تب و کهیر دیر رس (۳ تا ۵ روز پس از شروع درمان) بی خطرند و فقط موجب ناراحتی و آزرده گی بیمار می شوند. در این موارد توصیه می شود دارو قطع شود و در صورت لزوم از درمان های حمایتی نظیر داروهای کاهنده خارش و ضد تب استفاده شود. در مورد عوارض جلدی جدی تر مانند درماتیت پوسته پوسته شونده، اریتم مالتی فرم و سندرم استیونس-جانسون علاوه بر قطع فوری دارو باید بیمار را سریعاً به به متخصصان داخلی و یا پوست ارجاع داد. در مورد عوارض حساسیتی زودرس (کهیر سریع الظهور، آنافیلاکسی، آنژیوادم) باید بلافاصله اقدام کرد. کهیر در صورتی که ۳ تا ۵ روز بعد از شروع درمان ظهور کند عموماً خوش خیم است اما اگر ظرف مدت کوتاهی پس از مصرف دارو ظهور کند می تواند پیش درآمد عوارض خطرناک ناشی از واکنش زودرس باشد و کنترل آن یک فوریت محسوب می شود. در صورتی که آنژیوادم خفیف است و یا در قسمت های غیر حساس نظیر لب و پلک چشم روی داده است می توان از تزریق گلوکوکورتیکوئیدها استفاده کرد ولی تا زمانی که علائم برطرف نشده بیمار باید تحت نظر باشد زیرا در بعضی موارد عوارض پیشرونده است. در صورتی که آنژیوادم در زبان و حلق روی دهد می تواند بیمار را خفه کند. در اینگونه موارد و همچنین واکنش های آنافیلاکتیک و کهیر سریع الظهور تزریق زیر جلدی آدرنالین نجات بخش است. آدرنالین با تنگ کردن عروق و کم کردن تراوایی آنها، افزایش فشار خون و باز کردن راههای هوایی می تواند عوارضی نظیر ادم قسمت های فوقانی بدن و راه های هوایی، برونکو اسپاسم، و افت فشار خون را جبران کند. با توجه به طول اثر کوتاه آدرنالین، در کنار آن می توان از گلوکوکورتیکوئیدها نیز استفاده کرد تا احتمال برگشت علائم کاهش یابد. در صورت لزوم باید از اکسیژن نیز استفاده کرد. در صورت ایست قلبی تنفسی، باید بیمار را سریعاً احیاء کرد. بیمار با هر شدت از علائم تا زمان اطمینان از کنترل کامل واکنش باید تحت نظر باشد.
- ۴- بیشترین شیوع واکنش های حساسیتی زودرس در پی مصرف پنی سیلین در گروه سنی میانسال (۴۹-۲۰ سال) مشاهده می شود. این واکنش ها در کودکان بسیار نادر و در افراد مسن ندرتاً مشاهده شده است. با این حال این عارضه در افراد مسن خطرناک تر است، زیرا در این گروه سیستم قلب و عروق و همودینامیسم بدن، انعطاف افراد جوانتر را ندارد.
- ۵- اگرچه واکنش های حساسیتی زودرس در تزریق پنی سیلین ها شایع تر است اما گزارشات متعدد از این عارضه به دنبال مصرف خوراکی پنی سیلین ها انتشار یافته است.
- ۶- بروز واکنش حساسیتی به یک پنی سیلین به منزله حساسیت به همه پنی سیلین ها است از این رو در چنین مواردی جایگزینی یک پنی سیلین با پنی سیلین دیگر اشتباه است.

- ۷- همچنان که ذکر شد بهترین راه مقابله با عوارض آلرژیک پنی سیلین ها، گرفتن دقیق تاریخچه بیمار و آمادگی برای مواجهه با این عوارض است. انجام تست پنی سیلین به غیر از مواردی که ناگزیر از مصرف پنی سیلین هستند و نسبت به حساس بودن بیمار شک وجود دارد توصیه نمی شود زیرا روند انجام صحیح آن وقت گیر است. برای انجام صحیح تست باید حساسیت هم به پنی سیلین و هم به ملکول های حاصل از تغییر آن را مد نظر قرار داد. با توجه به اینکه بعضی از این ملکول ها در ایران (و خیلی از کشورها) در دسترس نیست امکان اینکه تست منفی کاذب شود وجود دارد. تست پنی سیلین حتی اگر به صورت صحیح انجام شود فقط وقوع واکنش های حساسیتی زودرس را قابل پیش بینی می کند. انجام تست به روش غلط (مانند روش معمول آماده کردن ویال با افزودن آب مقطر به آن و تزریق مقداری از فرآورده آماده شده به داخل پوست بدون رقیق کردن) در افراد حساس می تواند واکنش های خطرناک را در پی داشته باشد. در واقع بیشترین گزارش ها از واکنش های آنافیلاکتیک مربوط به همان مرحله تست دارو و پیش از تزریق تمام مقدار آن بوده است.
- ۸- در تزریق دوزهای بالا از پنی سیلین ها، الکترولیت های خون (خصوصاً در افراد دچار نارسایی کلیه و مشکلات قلبی-عروقی) مد نظر باشد و در صورت افزایش غیر قابل قبول اقدام مقتضی در جهت کاهش آنها انجام گیرد.

سفالوسپورین ها

طبقه بندی سفالوسپورین ها

سفالوسپورین ها را به ۴ نسل طبقه بندی کرده اند (جدول ۱). اساس طبقه بندی سفالوسپورین ها به نسل های متفاوت، نه بر اساس توالی زمانی کشف که بر اساس طیف ضد باکتری آنها و مقاومت دارو به بتالاکتاماز است. در گذر از نسل ۱ به سمت نسل ۴، اثر بر باکتری های گرم منفی بیشتر و مقاومت به بتالاکتامازهای ترشح شده از باکتری های گرم منفی افزون تر می شود.

جدول ۱- سفالوسپورین های مهم موجود در فهرست دارویی ایران

نسل ۱	سفالکسین، سفازولین
نسل ۲	سفوروکسیم
نسل ۳	سفیکسیم، سف تریاکسون
نسل ۴	سفپایم

از سفالوسپورین های نسل ۱، سفالکسین به شکل خوراکی و سفازولین به صورت تزریقی مصرف می شود. جذب سفالکسین در مصرف همزمان با غذا به تاخیر می افتد اما کم نمی شود. مهمترین مورد مصرف این داروها پیشگیری و درمان عفونت های ناشی از استافیلوکک نظیر سلولیت (عفونت پوست و بافت زیر جلدی)، عفونت های محل جراحی و اندوکاردیت های استافیلوککی است. این داروها گهگاه به جای پنی سیلین ها در درمان عفونت های استرپتوککی مصرف می شوند.

سفوروکسیم که یک سفالوسپورین نسل ۲ است به شکل های قرص، سوسپانسیون و ویال تزریقی موجود است. مصرف دارو با غذا مشکلی

ایجاد نمی کند و حتی ممکن است موجب بهبود جذب شود. مهمترین موارد مصرف سفوروکسیم سینوزیت و اوتیت مدیا هستند.

در بین سفالوسپورین های نسل ۳، سفیکسیم، خوراکی و بقیه تزریقی اند. در بین تزریقی ها سف تریاکسون از همه پر مصرف تر است زیرا نیمه عمر و مدت اثر آن طولانی است. این دارو در اکثر موارد ۲۴ ساعت یکبار و در موارد محدود نظیر مننژیت ۱۲ ساعت یک بار مصرف می شود. درمان عفونت های ادراری، گونوره (سوزاک)، نومونیا و مننژیت کسب شده در اجتماع از مهمترین موارد مصرف سفالوسپورین های نسل ۳ هستند.

داروی سفپایم تنها سفالوسپورین نسل ۴ موجود در ایران است. دارو به شکل تزریقی وجود دارد. مصرف اصلی سفپایم، درمان عفونت های بیمارستانی است.

متاسفانه مقاومت باکتری های گرم منفی به سفالوسپورین ها که از طریق ترشح بتالاکتامازهای وسیع الطیف روی داده است، مفید بودن سفالوسپورین ها را خصوصاً در درمان عفونت های بیمارستانی به شدت محدود کرده است.

عوارض جانبی سفالوسپورین ها

عوارض حساسیتی و غیر حساسیتی ذکر شده در مورد پنی سیلین ها، در مصرف سفالوسپورین ها نیز می تواند روی دهد. نحوه پیشگیری و درمان این عوارض مشابه موارد مربوط به پنی سیلین ها است.

تزریق عضلانی سفالوسپورین ها دردناک است به همین دلیل تزریق وریدی آنها در صورت امکان ارجح است. در تزریق مکرر به داخل یک ورید، امکان ترومبوفلیت وجود دارد.

در بین سفالوسپورین ها، سف تریاکسون ک عارضه جانبی اختصاصی دارد. دفع این دارو عمدتاً صفراوی است. غلظت بالای دارو در صفرا (خصوصاً با دوز های بالا مثلاً در مننژیت) می تواند منجر به اتصال به کلسیم و رسوب گذاری صفراوی (biliary sludge) شود. این عارضه که از آن با نام سودولیتایز (pseudolithiasis) یا سنگ کاذب نیز یاد می شود ۳ تا ۵ روز پس از شروع درمان ایجاد می شود و معمولاً در ۱۰ تا ۲۰ درصد بیماران علامت دار است. علائم عارضه عبارتند از بی اشتهایی، تهوع بدون و یا با استفراغ و درد بالای شکم. کودکان بیشترین بیمارانی هستند که این عارضه در آنها مشاهده شده از این رو در این گروه سنی سفوتاکسیم بر سف تریاکسون (به خصوص اگر نیاز به دوز بالا وجود دارد) ترجیح داده می شود. در صورت وقوع عارضه باید به مصرف دارو خاتمه داد. رسوبات معمولاً بین ۱۰ روز تا دو ماه پس از قطع دارو برطرف می شوند. به دلیل عدم تشخیص صحیح و عدم تفريق این عارضه با کوله سیستیت، مواردی از انجام غیر ضروری عمل کوله سیستکتومی در بیماران مصرف کننده سف تریاکسون گزارش شده است. همچنین از مصرف سف تریاکسون در نوزادان باید اجتناب کرد زیرا اتصال بالایی به آلبومین دارد و می تواند موجب جدا شدن بیلی روبین و زردی و کِرِن ایکتروس (اختلال عملکرد مغز به دنبال رسوب بیلی روبین در آن) شود.

مصرف سف تریاکسون در ایران به شکل بی رویه ای بالاست و اطلاعاتی متعددی از سوی وزارت بهداشت در خصوص تداخلات دارویی و عوارض جانبی مرگبار آن گزارش شده است^۱.

^۱ <http://fdo.behdasht.gov.ir/index.aspx?siteid=114&pageid=32109&siteid=114>، اطلاعیه های شماره ۷۰، ۸۰، ۹۸ و ۱۰۲

مراقبت های لازم در تجویز سفالوسپورین ها

بررسی اولیه

- ۱ - بیمار از نظر سابقه مصرف سفالوسپورین و بروز عوارض آلرژیک مورد بررسی قرار گیرد. در صورتی که بیمار سابقه مصرف بدون عارضه سفالوسپورین را عنوان می کند، مصرف سفالوسپورین مجاز است.
- ۲ - در صورتی که بیمار سابقه مصرف سفالوسپورین ندارد، در خصوص مصرف پنی سیلین و سابقه عوارض آن باید مورد پرسش قرار گیرد. به دلیل شباهت ساختاری بین پنی سیلین ها و سفالوسپورین ها، خطر حساسیت متقاطع بین این دو خانواده وجود دارد با این حال پژوهش ها نشان داده که حساسیت متقاطع احتمال کمی دارد و به طور متوسط حدود ۱٪ است (از هر ۱۰۰ نفر حساس به پنی سیلین، ۱ نفر به سفالوسپورین هم واکنش نشان می دهد). با توجه به این میزان، توصیه شده است اگر بیمار سابقه مصرف پنی سیلین ندارد و یا سابقه مصرف بدون عارضه دارد و یا مصرف پنی سیلین با عوارض آلرژیک غیر زودرس همراه بوده است، مصرف سفالوسپورین با احتیاط و پی گیری وضعیت بیمار مجاز است اما اگر واکنش به پنی سیلین از نوع حساسیتی زودرس بوده است، مصرف سفالوسپورین هم ممنوع است.

روش تجویز

- ۱ - مصرف سفالوسپورین های خوراکی با شکم پر مجاز است.
- ۲ - به مانند پنی سیلین ها تزریق سفالوسپورین ها باید در مرکز درمانی مجهز انجام گیرد.

توصیه ها، پایش و مقابله با عوارض احتمالی

تمام موارد مشابه با پنی سیلین ها است.

کرباپنم ها

در این دسته از بتا لاکتام ها دو داروی ایمپنم (imipenem) و مروپنم (meropenem) وجود دارند. در بین تمام بتا لاکتام ها، این دو دارو وسیعترین اثر بر ضد باسیل های گرم منفی را نشان می دهند. علاوه بر این شیوع مقاومت نسبت به آنها در نزد باسیل های گرم منفی در مقایسه با پپراسیلین-تازوباکتام و سفالوسپورین های نسل ۴ و ۳ کمتر است. با این حال در سال های اخیر مقاومت به آنها به شکل نگران کننده ای در بین باسیل های گرم منفی رو به گسترش است.

کرباپنم ها جذب گوارشی ندارند و فقط به صورت تزریقی موجودند. کرباپنم ها داروهای مناسبی برای درمان عفونت های ناشی از باسیل های گرم منفی خصوصاً در موارد خطیر نظیر عفونت های بیمارستانی و سوختگی ها به شمار می روند. به منظور استفاده از سینرژسم داروها، آنها را عموماً همراه با آمینوگلیکوزید ها (بیش از همه، آمیکاسین) به کار می برند.

عوارض جانبی این دو دارو مشابه آنچه است که در مورد پنی سیلین ها ذکر شد. ایمپنم ندرتاً موجب تشنج شده است. به همین دلیل مصرف این دارو در افرادی که سابقه ی صرع دارند و بیمارانی که مننژیت گرفته اند توصیه نمی شود. مروپنم از این نظر ایمن تر است و داروی بهتری برای استفاده در موارد مذکور به شمار می رود.

مراقبت های لازم در تجویز کرباپنم ها

- ۱ - در بیماران دچار مننژیت و یا مصروع تزریق مروپنم بر ایمپنم ترجیح است.

- ۲- در صورتی که بیمار سابقه حساسیت زودرس به بتا لاکتام ها را دارد مصرف کرباپنم ها ممنوع است. با این حال با توجه به اینکه این داروها در موارد خطیر و غالباً تهدید کننده حیات به کار می روند، در صورتی که داروی جایگزین دیگری وجود نداشته باشد تزریق آنها همراه با آمادگی کامل برای مقابله با واکنش حساسیتی قابل انجام است.
- ۳- تمام موارد دیگر مشابه پنی سیلین ها است.

گلیکوپپتیدها: وانکومایسین

در کنار خانواده بزرگ بتا لاکتام ها، گلیکوپپتید ها دومین خانواده ای هستند که ساخت دیواره سلولی را مهار می کنند. در این خانواده یک داروی بسیار مهم به نام وانکومایسین (vancomycin) وجود دارد. طیف اثر وانکومایسین محدود و منحصر به باکتری های گرم مثبت نظیر استرپتوکوک و استافیلوکوک است. با آنکه وانکومایسین نیز ساخت پپتیدوگلیکان و دیواره سلولی را مختل می کند اما گیرنده آن با بتالاکتام ها متفاوت است از این رو باکتری هایی که با تغییر PBP به بتالاکتام ها مقاوم شده اند، به وانکومایسین حساسند.

وانکومایسین جذب گوارشی ندارد و فقط به شکل داخل وریدی تزریق می شود. وانکومایسین از کلیه و به شکل دست نخورده دفع می شود از این رو در نارسایی کلیه باید دوز آن به میزان مقتضی کاهش یابد. وانکومایسین داروی مناسبی برای درمان عفونت های ناشی از نوموکک ها و استافیلوکوک هایی است که به بتالاکتام ها مقاوم شده اند (نومونیا، مننژیت، اندوکاردیت). متأسفانه در سال های اخیر استافیلوکوک های مقاوم به وانکومایسین ظهور یافته اند و گسترش تدریجی آنها بسیار نگران کننده است.

عوارض جانبی وانکومایسین

شایع ترین عارضه جانبی وانکومایسین، "سندرم آدم برافروخته" (red man syndrome) و یا "سندرم گردن برافروخته" (red neck syndrome) است.^۱ علائم این عارضه عبارتند از: قرمزی (اریتم) و برافروختگی گردن و کمر بند شانه ای، تب و لرز، گاهی اوقات افت فشار خون و پarestزی (گزگز و بی حسی انتها ها و دور لب). علت این عارضه آزاد شدن مستقیم (بدون دخالت سیستم ایمنی) هیستامین از ماست سل ها در اثر وانکومایسین است. وانکومایسین گهگاه موجب راش ماکولر می شود. این عارضه عموماً پیامد مهمی ندارد. فلبیت عارضه جانبی مهم و نسبتاً شایع وانکومایسین است.

مراقبت های لازم در تجویز وانکومایسین

بررسی اولیه

- ۱- کارکرد کلیه بیمار مورد بررسی قرار گیرد. در صورت نارسایی کلیه دوز دارو باید کاهش یابد.
- ۲- اگرچه وانکومایسین را در زمره داروهای اتوتوکسیک و نفروتوکسیک قرار می دهند اما به نظر نمی رسد که دوز های معمول آن در افراد دارای کارکرد طبیعی کلیه مشکلی از این جنبه ایجاد کند. با این حال در موارد استفاده توأم از

^۱ <http://fdo.behdasht.gov.ir/index.aspx?siteid=114&pageid=32109&siteid=114>، اطلاعاتی های شماره ۶۶ و ۸۶

این دارو به همراه دیگر داروهای نفروتوکسیک و اتوتوکسیک (آمینوگلیکوزیدها، آمفوتریسین B) باید وضعیت شنوایی و کارکرد کلیه بیمار کاملاً مد نظر باشد.

روش تجویز

۱- دارو به صورت وریدی ظرف مدت حداقل یک ساعت انفوزیون شود. در صورت نیاز به درمان طولانی مدت بهتر است از وریدهای مرکزی استفاده شود.

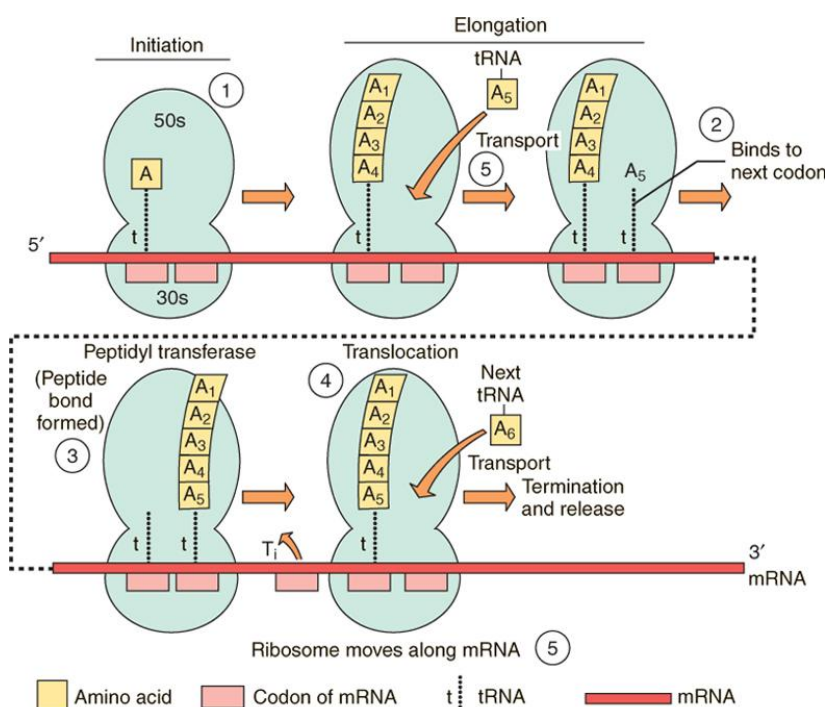
توصیه ها، پایش و مقابله با عوارض احتمالی

۱- برای جلوگیری از "سندرم آدم برافروخته" هر دوز از وانکومايسين به آهستگی و ظرف مدت حداقل ۱ ساعت به داخل ورید انفوزیون شود. به این ترتیب آزادی هیستامین تدریجی و عوارض حاصله از آن خفیف خواهد بود. در صورتی که با این روش هم عارضه فوق در حد قابل قبولی کاهش نیابد می توان نیم تا ۱ ساعت پیش از تزریق هر دوز یکی از انواع آنتی هیستامین ها را برای بیمار تجویز کرد.

۲- اقدامات معمول برای پیشگیری از فلبیت انجام شود.

مهارگرهای ساخت پروتئین

آنتی بیوتیک های مهارگر ساخت پروتئین سازی در یک یا چند مرحله از پروتئین سازی اختلال ایجاد می کنند (شکل ۴). کلیندامایسین، آمینوگلیکوزیدها، تتراسیکلین ها و ماکرولید ها (اریترومایسین، آزیترومایسین) مهمترین این داروها هستند. در ادامه به دو مورد اول پرداخته خواهد شد.



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

شکل ۴- مراحل ساخت پروتئین. (۱) شروع پروتئین سازی. آمینوگلیکوزیدها می توانند این مرحله را متوقف کنند (۲) طول شدن زنجیره پلی پپتیدی. تتراسیکلین ها از اتصال tRNA به mRNA جلوگیری میکنند و مرحله طولی سازی را در ابتدای آن مهار می کنند (۳) تشکیل اتصال پپتیدی توسط پپتیدیل ترانسفراز. ماکرولید ها، کلیندامایسین و کلرامفنیکل این مرحله را مهار می کنند (۴) حرکت ریبوزوم بر mRNA و خواندن کدون جدید. این مرحله توسط ماکرولیدها، کلیندامایسین و کلرامفنیکل مهار می شود (۵) آمینوگلیکوزیدها ممکن است باعث اشتباه خوانده شدن mRNA و قرار گیری اسید آمینه اشتباه در پروتئین شوند. همچنین این داروها ممکن است موجب پایان

کلیندامایسین (Clindamycin)

کلیندامایسین از تشکیل اتصال پپتیدی و حرکت ریبوزوم بر روی mRNA در باکتری جلوگیری می کند (شکل ۴). کلیندامایسین در اشکال کپسول، ویال تزریقی، ژل موضعی و کرم واژینال در دسترس است. مهم ترین مورد مصرف کلیندامایسین (به صورت همراه با داروهای دیگر) عفونت های مختلط هوازی- بی هوازی است. آبسه های لگنی، شکمی و ریوی و عفونت پای دیابتی از مهم ترین این موارد هستند. غلظت بالای آن در استخوان از ویژگی هایی است که باعث مصرف آن در استئومیلیت (عفونت استخوان) شده است.

عوارض جانبی کلیندامایسین

شایع ترین عارضه ی جانبی کلیندامایسین اسهال است که در ۲۵-۱۵٪ افراد مشاهده می شود. کسر قابل توجهی از فلور طبیعی روده را باکتری های بی هوازی و به خصوص بی هوازی های مفید تشکیل می دهند. کلیندامایسین این باکتری ها را از بین می برد در حالی که بر روی کلستریدیوم دیفیسیل و باسیل های انتریک اثری ندارد. تحریک روده ناشی از متابولیسم و مواد مترشح از این باکتری ها اسهال را در پی دارد. کلستریدیوم دیفیسیل گهگاه ممکن است با ترشح سم آزرده گی روده و کولیت با غشاء کاذب را در پی داشته باشد. کلیندامایسین در ۸ تا ۱۰ درصد بیماران راش های ماکولوپاپولر ایجاد می کند. این عارضه خوش خیم است و فقط آزار دهنده است. تزریق داخل وریدی کلیندامایسین ممکن است موجب فلبیت شود.

مراقبت های لازم در تجویز کلیندامایسین

بررسی اولیه

- ۱- مصرف کلیندامایسین در افراد دارای سابقه کولیت با غشاء کاذب ممنوع است.
- ۲- بیماران دچار بیماری های التهابی روده (نظیر کولیت اولسراتیو) بخت بیشتری برای ابتلا به کولیت با غشاء کاذب دارند. در این بیماران لزوم مصرف کلیندامایسین مورد بررسی قرار گیرد.

روش تجویز

- ۱- کلیندامایسین را می توان با شکم خالی و یا پر مصرف کرد.

توصیه ها، پایش و مقابله با عوارض احتمالی

- ۱- مراقبت های کلی برای پیشگیری و کنترل اسهال و تشخیص کولیت با غشاء کاذب مدنظر باشد.
- ۲- مراقبت های کلی برای پیشگیری از ترومبوفلیت مدنظر باشد.
- ۳- در صورت بروز راش جلدی، آنتی هیستامین ها معمولاً در تخفیف عارضه و خارش موثرند. در صورت عدم تحمل بیمار، باید به مصرف دارو خاتمه داد.

آمینوگلیکوزیدها (Aminoglycosides)

از این خانواده در ایران ۴ داروی جنتامایسین (gentamicin)، آمیکاسین (amikacin)، توبرامایسین (tobramycin)، و استرپتومایسین (streptomycin) موجودند. دو داروی اول پر مصرف تر و مهم ترند. آمیکاسین در

برابر آنزیم های مخرب پایداری بیشتری دارد. به همین دلیل در مواردی که مقاومت در باکتری ها شایع تر است - به خصوص در عفونت های بیمارستانی - آمینوگلیکوزید انتخابی به شمار می آید.

آمینوگلیکوزیدها موجب می شوند که در باکتری ها mRNA اشتباه ترجمه شود و اسید آمینه های اشتباه در پروتئین های باکتری قرار گیرند. همچنین این داروها ممکن است موجب پایان زودرس پروتئین سازی و تولید پروتئین ناقص شوند.

آمینوگلیکوزیدها ملکول هایی آب دوست هستند. به همین دلیل جذب خوراکی ندارند و فقط باید تزریق شوند. آمینوگلیکوزیدها در گوش داخلی و کورتکس کلیه ظاهراً به دلیل وجود مکانیسم های جذب و برداشت اختصاصی، تغلیظ و متمرکز می شوند. به دلیل همین خاصیت، سمیت شنوایی و کلیوی مهمترین عوارضی هستند که در مصرف آمینوگلیکوزیدها باید مد نظر باشند.

آمینوگلیکوزیدها به شکل دست نخورده از طریق پالایش گلومرولی دفع می شوند. آمینوگلیکوزیدها پنجره درمانی باریکی دارند. به همین دلیل در مصرف دوز مناسب از آنها باید دقت کرد. دوز آنها در نارسایی کلیه حتماً باید تعدیل شود. از مهمترین موارد مصرف آمینوگلیکوزیدها، درمان عفونت های ناشی از سوختگی و عفونت های بیمارستانی از جمله سپسیس، عفونت دستگاه ادراری و نئومونیای بیمارستانی قابل ذکر هستند. در این عفونت های خطر، آمینوگلیکوزیدها به طور معمول همراه با یکی از داروهای مهارگر ساخت دیواره سلولی که اثر خوبی بر ضد باسیل های گرم منفی باشند (کرباپنم ها، پیپراسیلین) به کار می رود (به منظور تقویت اثر یکدیگر).

عوارض جانبی آمینوگلیکوزیدها

سمیت شنوایی (ototoxicity) و سمیت کلیوی (nephrotoxicity) دو عارضه مهم آمینوگلیکوزیدها است. سمیت شنوایی: در گوش داخلی این داروها می توانند سلول های مویی (hair cells) را تخریب کنند و موجب ضعف شنوایی یا تعادل بیمار و یا هر دو شوند.

ضعف شنوایی با علائمی نظیر احساس پری گوش، وز وز گوش، سنگینی گوش و گاه کری کامل ظهور می کند. تظاهرات اختلال تعادل عبارت است از سردرد، تهوع، استفراغ، سرگیجه و عدم توانایی حفظ تعادل. میزان شیوع دقیق سمیت شنوایی مشخص نیست اما برآورد ها از تاثیر پذیری ۵ تا ۲۵٪ بیماران حکایت دارد. معمولاً آسیب سلول های مویی حاصل از مصرف آمینوگلیکوزیدها به دنبال مصرف ۳ تا ۵ روزه این داروها قابل برگشت است اما در مصرف این داروها به مدت طولانی تر آسیب وارده برگشت پذیر نیست و امکان بهبودی وجود ندارد.

عوامل خطر برای سمیت شنوایی عبارتند از: سن بالا، اختلال زمینه ای در حس شنوایی و تشکیلات وستیبولار، استفاده همزمان از داروهای اتوتوکسیک دیگر مانند مدرهای لوپ (اتاکرینیک اسید، فوروسماید) و نارسایی کلیه (که در صورت عدم تصحیح دوز آمینوگلیکوزید، غلظت پلاسمایی دارو افزایش می یابد و به طور ثانویه خطر اتوتوکسیسیته فزونی می یابد). دقت در دوزبندی آمینوگلیکوزیدها خصوصاً در زمینه کاهش کارکرد کلیه از احتمال سمیت شنوایی می کاهد.

سمیت کلیوی: آمینوگلیکوزیدها در توبول های پروکسیمال در کورتکس کلیه تجمع می یابند. در ابتدا پالایش گلومرولی کاهش می یابد و متعاقب آن کراتینین سرم بالا می رود. در حالت های شدیدتر نکرز توبولار حاد همراه با پروتئین اوری،

تولید کست، و نارسایی کلیه رخ می دهد. آسیب کلیه در ۵ تا ۲۵٪ بیمارانی که آمینوگلیکوزیدها را برای مدت بیش از ۳ روز مصرف می کنند روی می دهد اما عوارض شدید کلیوی در درصد ناچیزی از بیماران دیده می شود.

سلول های توبولار کلیه برخلاف سلول های شنوایی پس از قطع مصرف دارو قابل ترمیم هستند. از این رو نفروتوکسیسیته حاصل از آمینوگلیکوزیدها در اکثر موارد برگشت پذیر است و حتی در مواردی که کلیه دچار نارسایی حاد شده و بیمار مجبور به دیالیز است، پیش آگهی عموماً خوب بوده و امکان برگشت به حالت طبیعی یا نزدیک به حالت طبیعی برای بیمار وجود دارد.

مهمترین مشکل نفروتوکسیسیته، ایجاد یک چرخه معیوب است، به این صورت که متعاقب آن پالایش گلومرولی آمینوگلیکوزیدها کاهش می یابد و غلظت دارو در خون افزایش می یابد که هم نفروتوکسیسیته و هم اتوتوکسیسیته را تشدید می کند. سن بالا، زمینه نارسایی کلیوی، کاهش جریان خون کلیه در زمینه شوک و نارسایی قلبی و مصرف دیگر داروهای نفروتوکسیک از جمله آمفوتریسین B، سیکلوسپورین، و وانکومایسین از عوامل خطر برای نفروتوکسیسیته ناشی از آمینوگلیکوزیدها هستند.

انسداد عصب-عضله: آمینوگلیکوزیدها آزادی استیل کولین از اعصاب سوماتیک و پاسخ دهی گیرنده های نیکوتینی عضلانی را کاهش می دهند. این داروها در بیماران دچار میاستنیا گراویس می توانند شلی عضلانی را تشدید کنند از این رو در این بیماران نباید از آمینوگلیکوزیدها استفاده کرد. همچنین در بیمارانی که برای اعمال جراحی آنها از شل کننده های عضلانی استفاده شده، تا موقعی که اثر داروهای شل کننده پایان نیافته است، استفاده از آمینوگلیکوزیدها ممنوع است.

مراقبت های لازم در تجویز آمینوگلیکوزیدها

بررسی اولیه

- ۱- سن بیمار مد نظر باشد. افراد مسن بیشتر از دیگران در معرض خطرند. این گروه سنی عموماً دارای اختلال شنوایی و کاهش کارکرد کلیه هستند و در عین حال به عوارض اتوتوکسیک و نفروتوکسیک آمینوگلیکوزیدها حساس ترند.
- ۲- وضعیت شنوایی و کارکرد کلیه بیمار مورد بررسی قرار گیرد. در صورت کاهش کارکرد کلیه دوز دارو باید کاهش یابد.
- ۳- در مصرف همزمان آمینوگلیکوزیدها با دیگر داروهای نفروتوکسیک و اتوتوکسیک باید به وضعیت شنوایی و کارکرد کلیه بیمار توجه مضاعف داشت.
- ۴- مصرف این داروها در بیماران دچار میاستنیا گراویس ممنوع است.
- ۵- از مصرف آمینوگلیکوزیدها در بارداری خودداری شود مگر اینکه جان مادر در معرض خطر باشد و داروی موثر دیگری در دسترس نباشد.

روش تجویز

- ۱- با پنی سیلین ها (و ترجیحاً همه بتالاکتام ها) در یک ست تزریقی مخلوط نشوند.

توصیه ها، پایش و مقابله با عوارض احتمالی

- ۱- در صورت بروز هر گونه اختلال شنوایی و یا تعادل باید بلافاصله به مصرف دارو خاتمه داد و علت و وضعیت بیمار را بررسی کرد.

- ۲ - در مصرف آمینوگلیکوزید ها بیش از ۵ تا ۷ روز و به منظور پیشگیری از نفروتوکسیسیته، علاوه بر دقت در دوز بندی باید BUN و کراتینین بیمار مد نظر باشد. چنانچه کراتینین به طور مداوم روند افزایشی دارد و یا بیش از ۱/۸ میلی گرم در صد باشد مصرف آمینوگلیکوزیدها قطع شود. در مواردی که کار کلیه بیمار در نوسان است (مثلاً در زمینه شوک) باید غلظت خونی دارو اندازه گیری شود و هر دوز از دارو بر اساس نتیجه آزمایش تعیین و تزریق شود.
- ۳ - در صورت تزریق دارو به بیمار دچار میاستنیا گراویس، تزریق کلسیم گلوکونات برای مقابله با شلی عضلات درمان انتخابی است.

داروهای موثر بر ژن باکتری ها

چهارمین هدفی که تعدادی از آنتی بیوتیک ها به شکل مستقیم یا غیر مستقیم بر آن عمل می کنند DNA میکروب ها است. سولفونامیدها، تری متوپریم، کینولون ها و مترونیدازول از این جمله اند. در ادامه، فقط مترونیدازول مورد بحث قرار می گیرد.

مترونیدازول

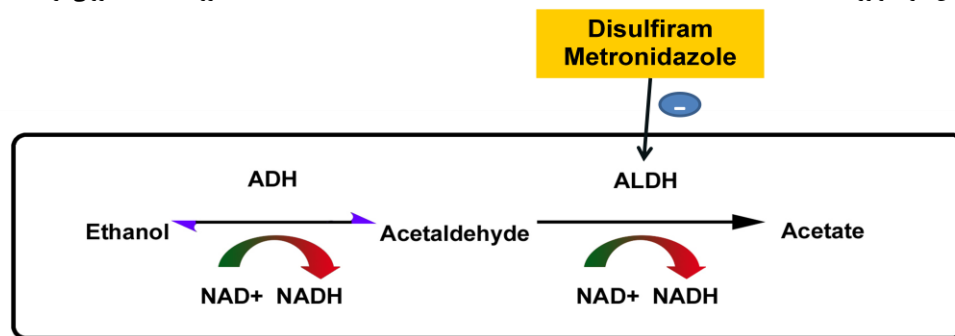
مترونیدازول توسط آنزیمی که در تعدادی از پروتوزوا ها و باکتری های بی هوازی وجود دارد فعال می شود و با حمله به DNA، میکرو ارگانیسم را می کشد.

مترونیدازول به صورت قرص خوراکی، شیاف و قرص واژینال و ویال تزریقی در دسترس است. واژینیت تریکومونیایی، دیسانتری (اسهال خونی) آمیبی، آبسه های لگنی، شکمی، ریوی و مغزی، پای دیابتی و ریشه کنی هلیکو باکتر پیلوری (عامل باکتریایی زخم معده و دوازدهه) از مهمترین موارد مصرف مترونیدازول هستند.

عوارض جانبی مترونیدازول

دل آشوبه و تهوع، سردرد، خشکی دهان و احساس مزه ی فلزی شایع ترین عوارض جانبی مترونیدازول هستند. مزه ی فلزی ناشی از دارو که بسیاری از بیماران از آن شکایت دارند به دلیل حضور دارو در خون و تحریک گیرنده های چشایی روی می دهد از این رو در مصرف سیستمیک این دارو چه به صورت خوراکی و چه به صورت تزریقی مشاهده می شود. استفراغ، اسهال، کاندیدیاز دهان و گاهی اوقات عوارض عصبی نظیر بی خوابی، ضعف و پارسازی از عوارضی هستند که شیوع کمتری دارند.

مصرف الکل در طی دوره درمان با مترونیدازول می تواند منجر به سندرم شبه دی سولفیرام (disulfiram-like syndrome) شود. دی سولفیرام دارویی است که برای ترک اعتیاد به الکل به کار می رود. در بدن اتانول به استالدئید و سپس توسط آلدئید دِهیدروژناز به استات تبدیل می شود. دی سولفیرام این آنزیم را مهار می کند و باعث تجمع استالدئید در بدن می شود (شکل ۵).



شکل ۵- اثر دی سولفیرام و مترونیدازول بر متابولیسم الکل.

ADH= alcohol dehydrogenase
ALDH= aldehyde dehydrogenase

تجمع استالدهید منجر به تهوع، استفراغ، دل پیچه، دل درد، اسهال، افت فشار خون و برافروختگی می شود. این عوارض منجر به تنفر از الکل و کاهش وابستگی روحی فرد به آن می شود. مترونیدازول اثری مشابه با دی سولفیرام البته با شدت کمتر به جا می گذارد. به بیماران مصرف کننده الکل باید توصیه کرد که حداقل در طی دوره درمان با مترونیدازول مصرف الکل را کنار بگذارند.

ایمنی مصرف مترونیدازول در دوران بارداری همچنان مورد مناقشه است. با آن که تعدادی از منابع علمی جدید بر ایمنی آن در دوران بارداری تاکید دارند اما معقول تر است که حتی المقدور از مصرف اشکال سیستمیک آن در ۳ ماه اول بارداری خودداری شود.

مراقبت های لازم در تجویز مترونیدازول

بررسی اولیه

۱- از بیمار در خصوص مصرف نوشیدنی های الکلی پرسش شود. به بیمار توضیح داده شود که مصرف همزمان این نوشیدنی ها با مترونیدازول می تواند عوارض ناخوشایندی را به جا بگذارد.

۱- مترونیدازول توسط کبد متابولیزه و غیر فعال می شود. کارکرد کبد بیمار خصوصاً در مواقعی که دارو به صورت تزریقی، با دوز بالا و به مدت طولانی مصرف می شود (مثلاً در آبسه مغزی) کاملاً بررسی شود و در صورت لزوم دوز دارو کاهش یابد.

۲- از مصرف مترونیدازول در ۳ ماه اول بارداری اجتناب شود.

روش تجویز

۱- دارو همراه با غذا مصرف شود.

توصیه ها، پایش و مقابله با عوارض احتمالی

۱- برای کاهش خشکی دهان و بهبود مزه ی فلزی می توان از آدامس و یا آب نبات استفاده کرد.

۲- سردرد ناشی از مترونیدازول خطرناک نیست و می توان آن را با داروهای معمول مانند استامینوفن کنترل کرد.

۳- در صورت بروز نشانه های عصبی نظیر پارستزی، لرزش و تشنج، دوز دارو مورد بررسی مجدد قرار گیرد و در صورت لزوم کاهش یابد. این عارضه در اغلب موارد در زمینه نارسایی کبد رخ می دهد.

داروهای ضد قارچ

عفونت های قارچی اگر چه شیوع کمتری از عفونت های باکتریایی و ویروسی دارند اما در سالیان اخیر میزان بروز آنها رو به فزونی گذاشته است. برای ظهور عفونت های قارچی خصوصاً نوع سیستمیک آن غالباً یک عامل مستعدکننده که ساز و کارهای دفاعی میزبان را مختل می کند قابل شناسایی است. بر هم خوردن سدهای مکانیکی (سوختگی، جراحی، کاتترهای درون وریدی)، نقص سیستم ایمنی (ایدز، مصرف داروهای سرکوب کننده ایمنی، شیمی درمانی سرطان)، اختلالات متابولیک (دیابت) و به هم خوردن فلور طبیعی میزبان (استفاده از داروهای ضد باکتری وسیع الطیف) از جمله این عوامل به شمار می روند. عفونت های قارچی می توانند طیفی از عوارض بی خطر اما آزار دهنده تا خطرناک و کشنده را شامل شوند.

آمفوتریسین B

آمفوتریسین به ارگوسترول در غشاء قارچ متصل می شود و با افزایش نفوذپذیری غشاء، موجب مرگ قارچ می شود. دارو جذب گوارشی ندارد و باید به آهستگی به داخل ورید تزریق شود. گذر دارو از سد خونی مغزی خوب نیست. در حالی که تزریق وریدی آن برای درمان مننژیت حاصل از قارچ های حساسی نظیر کریپتوکوکوس کفایت می کند اما در درمان قارچ های مقاوم تر نظیر کوکسیدیوئیدس باید اینتراتکال (تزریق در کانال نخاعی و وارد کردن دارو به مایع مغزی-نخاعی) تزریق شود.

آمفوتریسین علاوه بر اثر بر روی تعداد زیادی از قارچ های خطرناک، اثر خوبی بر ضد لیشمانیا (عامل سالک و لیشمانیاز احشایی) دارد.

علی رغم عوارض جانبی مهم، آمفوتریسین همچنان داروی خط اول برای درمان عفونت های قارچی مهاجم، پیشرونده و تهدید کننده ی حیات محسوب می شود. پس از فروکش کردن مرحله ی حاد عفونت، چنانچه وضعیت بالینی بیمار اجازه دهد، می توان دارو را قطع کرد و درمان را با استفاده از داروهای با سمیت کمتر اما عملکرد آهسته تر (نظیر فلوکونازول و ایتراکونازول) پی گرفت.

عوارض جانبی آمفوتریسین

سمیت وابسته به تزریق (infusion-related toxicity) شایع ترین عارضه جانبی داروست که تقریباً در تمام بیماران همراه با تزریق هر دوز از دارو مشاهده می شود. علائم عارضه عبارتند از تب (گاه تا ۴۰ درجه)، لرز، سردرد، احساس کسالت، درد و اسپاسم عضلات، تهوع و استفراغ و گهگاه افت فشار خون و تنگی نفس.

آمفوتریسین، یک داروی مهم نفروتوکسیک است. سمیت دارو هم پیش کلیوی (pre-renal) و هم کلیوی (renal) است. علت سمیت پیش کلیوی، کاهش جریان خون کلیه توسط داروست. عوارض کلیوی دارو شامل دفع بیش از حد پتاسیم و هیپوکالمی، دفع بیش از حد منیزیم و هیپومینزمی و گاهی نکرز حاد توبولی (acute tubular necrosis) می شود. از دیگر عوارض کلیوی آمفوتریسین می توان به کاهش تولید اریتروپوئیتین اشاره کرد. در اکثر بیماران این کاهش زیاد نیست اما مواردی از کاهش بسیار شدید این هورمون و به دنبال آن افت هماتوکریت به زیر ۲۵٪ نیز گزارش شده است.

مراقبت های لازم در تجویز آمفوتریسین B**بررسی اولیه**

- ۱ - کارکرد کلیه بیمار مد نظر باشد. آمفوتریسین در نارسایی کلیه تجمع نمی یابد اما خصوصاً در افراد دارای زمینه بیماری کلیه، نفروتوکسیک است.
- ۲ - در صورت مصرف همزمان دیگر داروهای نفروتوکسیک (نظیر آمینوگلیکوزیدها، وانکومايسين) و داروهای دفع کننده پتاسیم (نظیر فوروسماید، هیدروکورتیزون) مراقبت های لازم باید با دقت مضاعف اعمال شود.
- ۳ - وضعیت قلب و ریه بیمار مد نظر باشد. بیماران دچار مشکلات قلبی (نارسایی قلب، آریتمی) و ریوی (آسم، COPD) ممکن است دارو را تحمل نکنند و دچار عوارض شدید و بعضاً خطرناک قلبی تنفسی (افت فشار خون، آریتمی های خطرناک، تنگی نفس شدید) شوند.

روش تجویز

- ۱ - محتویات ویال با ۱۰ میلی لیتر آب مقطر رقیق شود. ویال آماده شده برای ۲۴ ساعت در دمای معمول و یک هفته در یخچال پایدار است.
- ۲ - برای تزریق، ویال آماده شده فقط با سرم قندی مخلوط و رقیق شود. محلول آماده شده را باید با استفاده از پوشش آلومینیومی از نور محافظت کرد. محلول آماده شده برای ۸ ساعت پایدار است.
- ۳ - برای بررسی پاسخ بیمار به دارو (خصوصاً بیماران دارای وضعیت قلب و تنفس نامناسب) دارو تست شود. برای این کار ۱ میلی گرم از دارو ظرف ۲۰ تا ۳۰ دقیقه انفوزیون شود. در صورت رخداد تنگی نفس و افت فشار خون مصرف دارو مجاز نیست.
- ۴ - هر دوز از دارو ظرف ۲ تا ۴ ساعت انفوزیون شود.

توصیه ها، پایش و مقابله با عوارض احتمالی

- ۱ - برای کاهش تب ناشی از دارو، پیش از تزریق هر دوز می توان از استامینوفن استفاده کرد. همچنین پیش درمانی با پتیدین و یا هیدروکورتیزون، لرزش و دیگر علائم سمیت وابسته به تزریق را کاهش می دهد.
- ۲ - BUN و کراتینین مد نظر باشد و در صورتی که به طور مداوم روند افزایشی داشت باید مصرف دارو را قطع کرد. هیدراتاسیون بیمار با تزریق وریدی سرم نمکی (۱ لیتر) پیش از تزریق هر دوز از آمفوتریسین، از شدت این عارضه می کاهد.
- ۳ - منیزیم و پتاسیم سرم مد نظر باشند و در صورت کاهش غیر قابل قبول باید جبران شوند.
- ۴ - هماتوکریت مد نظر باشد و در صورت کاهش غیر قابل قبول، با استفاده از اپوئین جبران شود.
- ۵ - آمفوتریسین محلی شدیداً اسید است. اقدامات لازم برای پیشگیری از فاسیت انجام گیرد.

دانشگاه علوم پزشکی شیراز

دانشکده پزشکی - بخش فارماکولوژی

داروهای ضد میکروبی برای دانشجویان کارشناسی هوشبری

بررسی میزان یادگیری

در صورتی که مطلب مربوط به هر مورد را آموخته اید، در مقابل آن علامت بزنید. در غیر این صورت مجدداً قسمت مربوطه را مطالعه نمایید.

- ☐ تعریف آنتی بیوتیک
- ☐ علت تاکید بر مصرف منطقی آنتی بیوتیک ها
- ☐ بهترین راه ها برای پیشگیری از مقاومت میکروبی
- ☐ توصیه های عمومی در استفاده صحیح از آنتی بیوتیک ها (۸ مورد)
- ☐ طبقه بندی آنتی بیوتیک های مهار گر ساخت دیواره سلولی
- ☐ طبقه بندی بتالاکتام ها
- ☐ مکانیسم عمل بتا لاکتام ها
- ☐ راه های مقاومت به بتا لاکتام ها
- ☐ طبقه بندی پنی سیلین ها
- ☐ اشکال مختلف دارویی پنی سیلین G و V
- ☐ طیف شد میکروبی و موارد مصرف مهم پنی سیلین G و V
- ☐ ویژگی کلوکساسیلین در مقایسه با بقیه پنی سیلین ها و موارد مصرف مهم آن
- ☐ موارد مصرف مهم آموکسی سیلین و آمپی سیلین
- ☐ مقایسه آموکسی سیلین و آمپی سیلین از نظر فارماکوکینتیک
- ☐ موارد مصرف مهم پیپراسیلین
- ☐ علت افزودن تازوباکتام به پیپراسیلین
- ☐ عوارض حساسیتی پنی سیلین
- ☐ عوارض غیر حساسیتی پنی سیلین ها
- ☐ طبقه بندی سفالوسپورین ها، نام داروهای موجود در ایران در هر طبقه
- ☐ تفاوت نسل های مختلف سفالوسپورین ها با یکدیگر در گذر از نسل ۱ به نسل ۴
- ☐ موارد مصرف مهم سفالکسین و سفازولین
- ☐ موارد مصرف مهم سفوروکسیم
- ☐ موارد مصرف مهم سفالوسپورین های نسل سوم
- ☐ موارد مصرف مهم سف پایم
- ☐ عوارض جانبی عام و اختصاصی سفالوسپورین ها
- ☐ نام داروهای موجود در خانواده کرباپنم ها
- ☐ موارد مصرف مهم کرباپنم ها

- ☐ عوارض جانبی عام و اختصاصی کرباپنم ها، مقایسه ایمی پنم و مروپنم از این جنبه
- ☐ مکانیسم عمل وانکومايسين
- ☐ طیف اثر و موارد مصرف مهم وانکومايسين
- ☐ عوارض جانبی وانکومايسين
- ☐ مکانیسم عمل کلیندامايسين
- ☐ طیف اثر و موارد مصرف مهم کلیندامايسين
- ☐ عوارض جانبی کلیندامايسين
- ☐ نام آمینوگلیکوزیدهای موجود در ایران
- ☐ ویژگی های مهم فارماکوکینتیکی آمینوگلیکوزیدها و اهمیت بالینی آنها
- ☐ طیف اثر و موارد مصرف مهم آمینوگلیکوزید ها
- ☐ عوارض جانبی مهم آمینوگلیکوزید ها و عوامل خطر برای بروز این عوارض
- ☐ مکانیسم عمل مترونیدازول
- ☐ طیف اثر و موارد مصرف مهم مترونیدازول
- ☐ عوارض جانبی مترونیدازول
- ☐ مکانیسم عمل آمفو تریسین B
- ☐ موارد مصرف مهم آمفو تریسین B
- ☐ عوارض جانبی مهم آمفو تریسین B
- ☐ نکات مهم در بررسی اولیه، روش تجویز، توصیه ها، پایش و روش مقابله با عوارض احتمالی:
- ☐ پنی سیلین ها
 - ☐ سفالوسپورین ها
 - ☐ کرباپنم ها
 - ☐ گلیکوپپتیدها
 - ☐ کلیندامايسين
 - ☐ آمینوگلیکوزیدها
 - ☐ کلیندامايسين
 - ☐ مترونیدازول
 - ☐ آمفوتریسین B

داروهای ضد میکروبی برای دانشجویان کارشناسی هوشبری

خودآزمایی

- ۱- با مراجعه به سایت معرفی شده در قسمت توصیه های عمومی، روش صحیح آماده سازی و تزریق آمپی سیلین، سفپایم، وانکومايسين، مروپنم، آمیکاسین، کلیندامایسین و مترونیدازول را مشخص کنید.
- ۲- رژیم درمانی بیماری شامل آمفوتریسین B، آمیکاسین، مترونیدازول، هیدروکورتیزون و وارفارین است. با مراجعه به سایت معرفی شده در قسمت توصیه های عمومی، تداخلات دارویی این رژیم را روشن کنید.
- ۳- قصد تزریق پنی سیلین G به یک بیمار را دارید. چه احتیاطها، مراقبتها و توصیه هایی را برای مصرف صحیح دارو و اثر بخشی بهتر آن و همچنین احتراز از عوارض جانبی حساسیتی و غیر حساسیتی در نظر می گیرید؟
- ۴- آیا افرادی که به پنی سیلین ها حساسیت دارند می توانند سفالوسپورین ها و وانکومايسين را مصرف کنند؟
- ۵- چرا در مننژیت مصرف ایمی پنم ممنوع است اما مصرف مروپنم مجاز است؟
- ۶- در بیمارستان ها، خصوصاً در بخش های سوختگی و ICU، مصرف آمیکاسین شایع تر از جنتامایسین است. چرا؟
- ۷- برای مقابله با عوارض جانبی آمینوگلیکوزید ها در یک بیمار، پیش از تجویز و حین مصرف این داروها چه نکاتی را مد نظر قرار می دهید؟ در صورت بروز عوارض جانبی چه می کنید؟ در صورت بروز عوارض، پیش آگهی آنها چگونه است؟
- ۸- بدن یک بیمار ۳۰ دقیقه پس از تزریق پنی سیلین کهییر زده است. عکس العمل مناسب چیست؟
- ۹- تزریق سرم نمکی پیش از تزریق آمفوتریسین B چه فایده ای دارد؟
- ۱۰- چه داروهایی ممکن است سمیت پیری رنال آمفوتریسین B را تشدید کنند؟
- ۱۱- چه داروهایی ممکن است سمیت رنال آمفوتریسین B و اختلالات الکترولیتی ناشی از آن را تشدید کنند؟
- ۱۲- اگر بیماری که تحت درمان با مترونیدازول است، الکل مصرف کند چه می شود؟
- ۱۳- برای مقابله با عوارض جانبی وانکومايسين، پیش از تجویز و حین مصرف این داروها چه نکاتی را مد نظر قرار می دهید؟
- ۱۴- چرا مصرف آمینوگلیکوزیدها در بیمارانی که برای اعمال جراحی آنها از شل کننده های عضلانی استفاده شده، تا موقعی که اثر داروهای شل کننده پایان نیافته است، ممنوع است؟
- ۱۵- ایمی پنم و مروپنم چگونه باکتری ها را نابود می کنند؟ آیا امکان دارد باکتری ها به آنها مقاوم شوند؟ چگونه؟
- ۱۶- عارضه ترومبوفلیت که گهگاه با تزریق وریدی بعضی از داروها روی می دهد چیست؟ چگونه روی می دهد؟ علائم آن چیست؟ چگونه می توان از وقوع آن پیشگیری کرد؟
- ۱۷- در مواقعی که یک آنتی بیوتیک هم شکل خوراکی و هم شکل تزریقی دارد چه عواملی باعث می شود که یک شکل را بر شکل دیگر ترجیح دهیم؟