



تازه‌های آمینو گلیکوزیدها

خوراکی این ترکیبات به مقدار کافی جذب نمی‌شوند، غلظت آنها در مایع مغزی نخاعی به حد کافی نمی‌رسد. همه آنها بطور نسبی به سرعت از راه کلیه‌ها دفع میشوند.

آمینو گلیکوزیدها عمدتاً در درمان عفونت‌های ناشی از میکروبهای گرام منفی هوازی بکار می‌روند. این ترکیبات در سنتز پروتئین‌های میکروبی در میکروبهای حساس دخالت می‌کنند. هرچند اکثر مهارکننده‌های سنتز پروتئین‌های میکروبی از دسته

کلیات: آنتی‌بیوتیک‌های آمینو گلیکوزید- جنتامایسین، توبرامایسین، امیکاسین، نتیلمایسین، کانامایسین، استرپتومایسین و نئومایسین مورد بررسی قرار خواهند گرفت. چنانکه نامگذاری این گروه نشان می‌دهد، تمام این داروها دارای قندهای امینه هستند که توسط باندهای گلیکوزیدی به یک حلقه آمینوسیکلیتول متصل شده‌اند. بعد از تجویز

* دانشگاه علوم پزشکی اصفهان - دانشکده پزشکی - گروه فارماکولوژی

با کتریواسانتیک‌ها هستند، آمینو گلیکوزیدها با کتریسید می‌باشند.

مقاومت میکروبی توسط پلاسمیدهای محتوی ژن‌هایی که کد دهنده آنزیم‌های متابولیزه کننده آمینو گلیکوزیدها هستند حاصل می‌شود. میکروب‌های مقاوم به یک آمینو گلیکوزید ممکنست نسبت به آمینو گلیکوزیدهای دیگر حساس باشند.

سمیت شدید از موارد محدود کننده مصرف این آنتی‌بیوتیک‌ها می‌باشد، تمام داروهای این دسته از لحاظ ایجاد سمیت مشترک هستند. مهمترین موارد سمیت شامل سمیت شنوائی و عمل تشکیلات و ستیبول هشتمین عصب جمجمه‌ای می‌باشد.

تاریخچه و منشاء: Waksman و همکارانش در حین بررسی‌هایی که روی تعدادی از اکتینومیست‌های خاک بین سالهای ۱۹۳۹ و ۱۹۴۳ بعمل آوردند گونه‌ای از *Streptomyces griseus* را مجزا کردند که سازنده یک آنتی‌بیوتیک شدیدالاثربود، و بنام استرپتومايسين در سال ۱۹۴۴ معرفی گردید.

در سال ۱۹۴۹ میکروارگانيسم دیگری بنام *Streptomyces fradiae* از خاک مجزا گردید که گروهی از آنتی‌بیوتیک‌ها را تولید می‌کرد که بنام نئومايسين نامیده شد. کانامایسین در سال ۱۹۵۷ توسط محققین ژاپنی کشف گردید.

جنتامایسین و نتیل‌مایسین در سالهای ۱۹۶۳ و ۱۹۶۴ و توبرامایسین و امیکاسین در

سالهای ۱۹۷۰ تاکنون معرفی گردیدند.

خواص شیمیائی و فیزیکی:

آمینو گلیکوزیدها محلول در آب هستند، در محلولها پایدار بوده و در محیط قلیائی فعال‌تر از محیط اسیدی می‌باشند. دارای یک هسته هسگروزاسترپتیدین (Streptidine) (دراس-ترپتومايسين) یا دئوکسی‌استرپتامین (در سایر آمینو گلیکوزیدها) هستند که به آن قندهای امینه توسط باندهای گلیکوزیدی متصل گردیده است. به همین علت است که این ملکولها همچنین بنام امینوسیکلیتولها نامیده میشوند. امینوسیکلیتولها ممکنست با داروهای بتالاکتام در *in vitro* تشکیل کمپلکس‌هایی را داده و خواصشان را از دست بدهند.

مکانیسم اثر: آنتی‌بیوتیک‌های آمینو-گلیکوزید با سرعت با کتریسیدال هستند. آمینو گلیکوزیدها از طریق کانال‌های آبی که توسط پروتئین‌های غشاء خارجی میکروبه‌های گرام منفی تشکیل میشود نفوذ مینمایند و بدینوسیله وارد فضای نزدیک غشاء میشوند. انتقال بعدی آمینو گلیکوزیدها از غشاء سیتوپلاسمی (داخلی‌تر) وابسته به انتقال الکترون است، که سهمی از آن وابسته به پتانسیل غشاء (داخل منفی است) است که این آنتی‌بیوتیک‌ها را بداخل سوق می‌دهد. این مرحله انتقال وابسته به انرژی فاز اول نامیده شده است. میزان نفوذ دارو محدودیت داشته و توسط کاتیون‌ها (مانند، کلسیم و منیزیم)،

غلظت اسمزی بالا، کاهش pH و شرایط غیر هوازی متوقف می‌شود. دو حالت آخری مختل کننده قدرت باکتریها برای حفظ کشت مورد نیاز (پتانسیل غشاء) برای عبور دارو هستند.

بدین ترتیب، برای مثال، فعالیت ضد میکروبی آمینو گلیکوزیدها در شرایط بی‌هوازی یک آبه، در ادرار اسیدی با غلظت اسمزی بالا، بطور چشم‌گیری کاهش می‌یابد. آمینو گلیکوزیدها متعاقب عبور از غشاء سیتوپلاسمی پیوند پولی‌زوم‌ها شده و سنتز پروتئین‌ها را متوقف می‌سازند. بنظر میرسد که این فرآیند انتقال بعدی آنتی‌بیوتیک را بدون باکتریها تشدید سازد.

محل اصلی اثر آمینو گلیکوزیدها زیر واحد 30s ریبوزومی است که محتوی ۲۱ پروتئین و یک مولکول RNA 16s است. حداقل ۳ عدد از این پروتئین‌ها و شاید RNA ریبوزومی 16s برای پیوند استرپتومايسين ضروری است. سنتز پروتئین ریبوزومی توسط آمینو گلیکوزیدها حداقل به سه طریق وقفه می‌یابد:

۱- ممانعت در تشکیل کمپلکس شروع کننده سنتز پپتید.

۲- موجب به غلط تعبیر شدن کدها روی نوار mRNA شده و در نتیجه اسیدهای امینه نابجا وارد زنجیر پپتیدی می‌شود.

۳- آمینو گلیکوزیدها موجب شکسته شدن پولی‌زوم‌ها به منوزوم‌های غیر فعال میشوند.

مقاومت میکروبی نسبت به آمینو گلیکوزیدها:

در ایجاد مقاومت میکروبی نسبت به آمینو گلیکوزیدها سه مکانیسم اصلی ثابت شده است:

۱- تغییر در سطح سلولی، که در نفوذپذیری یا جذب فعال آمینو گلیکوزیدها به داخل میکروب مداخله می‌نماید. این اثر ممکنست منشا کروموزومی داشته باشد یا توسط پلاسمید کنترل گردد. (مانند: انتر و کو کسی‌ها و پسدوموناس).

۲- گیرنده (پروتئین) این آنتی‌بیوتیک‌ها روی زیر واحد 30s ریبوزومی ممکنست بعلت موتاسیون کروموزومی تغییر یافته و دچار نقصی شده باشد.

۳- میکروب‌های مقاوم ممکنست از طریق سنتز آنزیم‌های بی‌اثر کننده آمینو گلیکوزیدها توسط ادنیلاسیون، استیلاسیون، یا فسفریلاسیون آنها عمل نمایند. این اثر معمولاً توسط پلاسمید کنترل می‌شود و نوع عمده‌ای از مکانیسم مقاومت در بین میکروب‌های گرام منفی روده‌ای است.

همچنین میکروب‌هایی که در شرایط غیر هوازی قادر به رشد هستند معمولاً نسبت به آمینو گلیکوزیدها مقاوم می‌باشند زیرا نفوذ دارو در غشا سلولی با یک پدیده انرژی خواه وابسته به اکسیژن است.

طیف اثر ضد میکروبی آمینو گلیکوزیدها: اثر ضد میکروبی جنتامایسین، توبرامایسین، کانامایسین، نتیل‌مایسین و امیکاسین عمدتاً بر ضد باسیل‌های گرام منفی هوازی می‌باشد. چنانچه اشاره رفت، این آنتی‌بیوتیک‌ها

دارای فعالیت کمی علیه میکروبهای غیر هوازی هستند، اثر آنها بر ضد اکثر میکروبهای گرام مثبت محدود است. استرپتوکوکوس پنومونیه و پیوژنز بشدت مقاوم هستند. استرپتومايسين و جنتامایسین بر ضد گونه‌های حساس انتروکوکوسی و استرپتوکوکوسی با غلظت‌هایی که در شرایط بالینی بدست می‌آید همراه با بتالاکتام‌ها موثر هستند. چنین مجموعه آنتی‌بیوتیکها اثر با کتریسیدال سریع‌تری از هر کدام داروها به تنهایی ایجاد می‌کنند. جنتامایسین و توبرامایسین هر دو در شرایط *in vitro* بر ضد بیشتر از ۹۰٪ گونه‌های استافیلوکوک طلائی و ۷۵٪ گونه‌های استافیلوکوک اپی‌درمیدیس فعال هستند. معهدا، مقاومت میکروبی که توسط پلاسمید قابل انتقال است و ایجاد کننده آنزیم‌های بی‌اثر کننده آمینو گلیکوزیدها می‌باشد در سطح جهانی در حال افزایش است. اثر بخشی بالینی آمینو گلیکوزیدها در درمان عفونت‌های استافیلوکوک ککی شدید به ثبوت نرسیده است و نبایستی این آنتی‌بیوتیکها در این موارد به تنهایی مصرف گردند. موانع مقاومت‌های مقاوم استافیلوکوکوسی نسبت به جنتامایسین بسرعت در حین درمان با آن ظهور می‌کنند.

حساسیت باسیل‌های گرام منفی هوازی نسبت به آمینو گلیکوزیدها متغیر است. میکروبهای حساس آنهایی هستند که توسط غلظت‌هایی از آنتی‌بیوتیک‌ها که در شرایط بالینی در پلاسما قابل حصول است و همراه با مسمومیت نباشد متوقف گردند. غلظت‌های

درمانی این آنتی‌بیوتیک‌ها در پلاسما عبارتند از ۸-۴ میکروگرم/میلی‌لیتر برای امیکاسین و کسانامایسین. بطور کلی، جنتامایسین، توبرامایسین، نتیل‌مایسین و امیکاسین از کسانامایسین فعال‌تر هستند. توبرامایسین و جنتامایسین دارای فعالیت یکسانی علیه اکثر باسیل‌های گرام منفی هستند (به استثنای پیسودوموناس اثرورژینوزا) که در مقابل جنتامایسین مقاوم هستند. معهدا، تقریباً ۵٪ پیسودوموناس اثرورژینوزای مقاوم به جنتامایسین نسبت به توبرامایسین حساس هستند.

فارماکوکینتیک آمینو گلیکوزیدها: آمینو-گلیکوزیدها در دستگاه گوارش بسختی جذب می‌شوند (حدود ۱٪ از مقدار تجویز شده بطور خوراکی یا از راه رکتوم جذب می‌گردد). عملاً تمام یک دوز خوراکی تجویز شده وارد مدفوع می‌شود. جذب جنتامایسین در دستگاه گوارش توسط بیماری‌های دستگاه گوارش، اولسرها، بیماری‌های التهابی روده افزایش می‌یابد، معهدا، تجویز خوراکی یا رکتال بطور طولانی در بیماران با کلیه نارسا موجب تجمع آمینو گلیکوزیدها در حد سمی می‌شود. جذب آنها از مخاط‌های بدن سریع بوده و ممکنست مسمومیت‌های غیر قابل انتظار پدید آورند. به همین ترتیب، استعمال دراز مدت آمینو گلیکوزیدها بطور موضعی روی زخم‌های وسیع یا سوختگی‌ها یا زخم‌های پوستی، بخصوص در صورت وجود نارسائی کلیوی موجب مسمومیت می‌شود. بعد از ترریق عضلانی،

آمینو گلیکوزیدها بخوبی جذب گردیده و غلظت‌های حداکثر در خون پس از ۹۰-۳۰ دقیقه بدست می‌آید. در بیماران بشدت مریض بخصوص آنهائیکه در حالت شوک هستند، جذب داروها از راه داخل عضله بعلت کمی میزان پرفوزیون خون کاهش می‌یابد. پیوند پروتئینی این داروها در خون بسیار ناچیز است. بعلت اینکه آمینو گلیکوزیدها ترکیبات بسیار محلول در آب هستند، براحتی وارد سلول‌ها نمی‌شوند و همچنین به سیستم اعصاب مرکزی و چشم راه نمی‌یابند. در صورت وجود التهاب فعال، غلظت آنها در مایع مغزی- نخاعی به ۲۰٪ غلظت آنها در پلاسما می‌رسد و ممکنست در منژیت‌های نوزادان غلظت آنها بالاتر رود. بمنظور بدست آوردن فعالیت ضد میکروبی بیشتر، این داروها را بایستی مستقیماً در این اعضا تزریق کرد. برای بالا بردن غلظت این داروها در مایع مغزی- نخاعی تزریق آنها به داخل نخاع یا داخل بطن‌های مغز ضروری است. بعد از تزریق، غلظت آمینو گلیکوزیدها فقط در قسمت قشری کلیه و در اندولنف و پری لنف گوش داخلی بالا می‌رود، این عمل ممکنست در اثر سمی دارو روی کلیه و شنوائی دخالت داشته باشد. در اکثر ترشحات بدن غلظت آمینو گلیکوزیدها نسبتاً کم است، غلظت آنها در صفر ممکنست به ۳۰٪ غلظت خون برسد. انتشار این داروها به داخل مایع جنب یا مفاصل با درمان‌های طولانی ممکنست به مقادیری برابر ۹۰-۵۰٪ غلظت آن در پلاسما برسد.

تجویز آمینو گلیکوزیدها برای خانمها در اواخر آبستنی ممکنست منجر به تجمع دارو در پلاسماى جنین و مایع آمنیوتیک شود. استرپتومايسين می‌تواند موجب از دست رفتن شنوائی در کودکان دنیا آمده از مادران تحت درمان با این دارو در حین آبستنی شود. بدین علت تجویز آمینو گلیکوزیدها بایستی در آبستنی با احتیاط انجام گیرد. آمینو گلیکوزیدها بطور کامل توسط پالایش گلو مریولی دفع می‌شوند و غلظت آنها در ادرار به ۲۰۰-۵۰ میکرو گرم / میلی لیتر می‌رسد. سهم بزرگی از یک دوز تزریق شده در اولین ۲۴ ساعت، تغییر نیافته از راه ادرار دفع می‌شود. نیمه عمر آمینو گلیکوزیدها مشابه همدیگر بوده و بین ۲ تا ۳ ساعت تغییر می‌کند. با نارسائی کلیوی به مقدار زیادی افزایش می‌یابد. از آنجائیکه دفع آمینو گلیکوزیدها کاملاً وابسته به کلیه‌ها می‌باشد، رابطه خطی بین غلظت کراتینین در پلاسما و نیمه عمر تمام آمینو گلیکوزیدها در بیماران با کار کلیوی معیوب، نسبتاً بخطر می‌افتد. از آنجائیکه وقوع اثر سمی این داروها روی کلیه و شنوائی مربوط به غلظت آمینو گلیکوزیدهای تجمع یافته است، تعدیل دوز نگهدارنده این داروها در بیماران با نارسائی کلیوی امری حیاتی و الزامی است. این عمل بایستی با دقت انجام شود. زیرا غلظت پلاسمائی این داروها که موجب مسمومیت می‌شوند تفاوت چندانی از غلظت‌های پلاسمائی این داروها در درمان عفونت‌ها ندارند. در صورتیکه مقدار مصرف دارو بصورت میلی‌گرم

برحسب کیلوگرم وزن بدن محاسبه شود غلظت‌های پلاسمائی یکنواخت‌تری را بدست خواهد داد، و چون توزیع آمینو گلیکوزیدها در نسوج چربی بسیار کم است، وزن بدن مورد انتظار که بدون وزن تقریبی چربی بدن است بایستی در نظر گرفته شود.

تعیین غلظت دارو در پلاسما يك راهنمای ضروری برای تجویز صحیح آمینو گلیکوزیدها است. مطلوب آن است که، غلظت پلاسمائی دارو را در زمان به حداقل رسیدن غلظت آن در پلاسما درست قبل از تجویز يك دوز و ۳۰ دقیقه بعد از يك انفوزیون ۳۰ دقیقه‌ای (ماکزیمم غلظت) بدست آورد تا بتوان از کافی بودن مقدار تجویز و تجمع آن در بدن یعنی قبل از زمان تجویز بعدی اطمینان حاصل کرد. در بیماران مبتلا به عفونت‌های سیستمیک خطرناک غلظت آمینو گلیکوزیدها در خون بایستی چند نوبت در هفته تعیین شود و بایستی همیشه ۲۴ ساعت بعد از يك تغییر دوز نیز تعیین مقدار انجام گیرد.

عوارض آمینو گلیکوزیدها:

تمام آمینو گلیکوزیدها بالقوه می‌توانند ایجاد عوارض برگشت‌پذیر و برگشت‌ناپذیر روی شنوایی و کلیه‌ها بنمایند. این عوارض، مصرف صحیح این آنتی‌بیوتیک‌ها را پیچیده و مشکل می‌سازد.

سمیت شنوایی (ototoxicity): یا بصورت از دست رفتن شنوایی (ضایعات حلزونی گوش) که ابتدا با اصوات با فرکانس زیاد،

ملاحظه می‌شود یا بشکل ضایعات وستیبولار که توسط سرگیجه، آتاکسی و اختلال تعادل مشخص می‌شود بروز می‌کند. مطالعات روی حیوانات آزمایشگاهی و انسان نشان داده‌اند که این داروها در پری لنف و اندولنف گوش داخلی تجمع می‌یابند. تجمع دارو بیشتر هنگامی اتفاق می‌افتد که غلظت آنها در پلاسما بالاتر از حد معمول بوده و نفوذ بازگشتی آن به گردش خون کند باشد، نیمه عمر آمینو گلیکوزیدها در مایعات گوش ۵ تا ۶ مرتبه بیشتر از پلاسما می‌باشد. انتشار برگشت‌کننده دارو به پلاسما موقعی تسهیل می‌شود که غلظت دارو در خون به حداقل غلظت برسد. بدین ترتیب سمیت شنوایی در بیماران با غلظت‌های پلاسمائی که بطور یکنواخت در سطح بالائی باشد بیشتر بروز می‌کند. سمیت شنوایی نتیجه انهدام پیش‌رونده سلولهای حسی حلزونی یا وستیبولار توسط آمینو گلیکوزیدها می‌باشد.

میزان اختلال شنوایی وابسته به تعداد سلولهای منهدم شده و مدت تماس با دارو می‌باشد. تجویز مکرر آمینو گلیکوزیدها در هر نوبت منجر به از دست رفتن سلولهای شنوایی بیشتری می‌شود و می‌تواند به از دست رفتن کامل شنوایی ختم شود. از آنجائیکه کاهش در تعداد سلولهای حسی شنوایی با افزایش سن دیده می‌شود، بیماران مسن‌تر مستعدتر برای سمیت شنوایی هستند. داروهائی نظیر فوروسمید و اسید اتا کرینیک آثار اتوتوکسیک آمینو گلیکوزیدها را در حیوانات تشدید می‌سازند. اختلالات شنوایی همچنین در بیماران با سابقه قبلی اختلال

شنوائی هنگام درمان با این داروها بیشتر دیده می‌شود.

هرچند تمام آمینو گلیکوزیدها قادر به ایجاد ضایعات حلزونی و وستیبولار هستند. در ایجاد این عوارض تفاوت‌هایی بین آمینو گلیکوزیدها دیده می‌شود. استرپتومایسین و جنتامایسین بیشتر ایجاد آثار وستیبولار می‌کنند، درحالی‌که امیکاسین، کانامایسین و نشومایسین بیشتر روی عمل شنوائی تاثیر می‌نمایند.

توصیه می‌شود که در بیمارانی که با مقادیر زیادی از این داروها درمان می‌شوند و یا تحت درمان‌های طولانی مدت هستند بطور دقیقی جهت علائم سمیت شنوائی بررسی شوند، زیرا علائم اولیه ممکنست برگشت پذیر باشند، معهذ، کری ممکنست چند هفته بعد از قطع درمان بروز نماید.

سمیت کلیوی (Nephrotoxicity):
تقریباً ۸ تا ۲۶٪ بیمارانی که بیشتر از چند روز تحت درمان با آمینو گلیکوزیدها قرار می‌گیرند دچار نارسائی ملایم کلیوی می‌شوند که تقریباً همیشه برگشت پذیر است. مسمومیت ظاهر آن نتیجه تجمع چشم گیر و احتباس شدید آمینو گلیکوزیدها در سلولهای پروگزیمال است. ضایعه اولیه در این محل بوسیله خروج آنزیم‌های سلولهای لوله‌ای کلیوی مشخص می‌شود. بعد از چند روز عیبی در قدرت تقلیظ کننده کلیوی ایجاد می‌شود. پروتئین اوری ملایم، و ظهور هیالین و قطعات سلولی همراه با کاهش میزان پالایش گلومرولی بعد از چند

روز تجویز دیگر دیده می‌شود. فرض شده است که نارسائی کلیوی غیر الیگوریک مربوط به آثاری است که آمینو گلیکوزیدها روی قسمت دیستال نفرون اعمال می‌کنند. بعضی محققین عقیده بر آن دارند که آمینو گلیکوزیدها حساسیت اپی تلیوم سلولهای جمع کننده را نسبت به هورمون آنتی دیورتیک درون زا کاهش می‌دهند. درحالی‌که نکرورز حاد لوله‌ای بندرت ایجاد می‌شود. مهمترین علامت این نارسائی به شکل افزایش مختصر کراتینین پلاسما (۵/۰ تا ۲ میلیگرم/دسی لیتر، ۴۰ تا ۱۷۵ میکرومول) ظاهر می‌گردد.

هیپو کالمی، و هیپوفسفاتمی بندرت دیده می‌شوند. اختلال کار کلیوی تقریباً همیشه برگشت پذیر است، زیرا سلولهای لوله‌ای پروگزیمال دارای قدرت نوسازی هستند.

بنظر می‌رسد که چندین متغیر روی سمیت کلیوی آمینو گلیکوزیدها اثر می‌کنند. مسمومیت با مقدار کل داروی تجویز شده مطابقت دارد. انفوزیون دائم در سگ و موش صحرائی مسمومیت کلیوی بیشتری از تجویز متقاطع دارو دارد و بنظر می‌رسد که غلظت‌های ثابت دارو در پلاسما که بیشتر از یک غلظت بحرانی موثر باشد با شدت مسمومیت در انسان ارتباط دارد. مطالعات اخیر در حیوانات نشان دهنده این موضوع مهم هستند که هنگامی که آمینو گلیکوزیدها را یک نوبت در روز استعمال کنند ایجاد کننده مسمومیت کلیوی کمتری بوده و اثر بخشی آنها کم نمی‌شود. مطالعات کلینیکی چندی در این مورد در انسان

انجام گرفته است که موضوع فوق را مورد تأیید قرار می‌دهد.

اثر سمیت کلیوی بالقوه این ترکیبات در بین آمینو گلیکوزیدها متغیر است. مسمومیت نسبی با غلظت‌های دارو در قشر کلیوی در حیوانات مطابقت دارد، معهدا، مطالعات بالینی این موضوع را بطور یکنواختی تأیید نکرده است. نشوما یسین، که بیشترین میزان تجمع کلیوی را دارد، در انسان شدت سم کلیوی است و نبا یستی بطور سیستمیک مصرف گردد. استرپتوما یسین در قشر کلیه تغلیظ نشده و کمترین اثر سمیت کلیوی را دارد. اکثر تفاوت‌ها مربوط به مسمومیت‌های نسبی جنتاما یسین و توبراما یسین است. جنتاما یسین با شدت بیشتر از توبراما یسین در کلیه تجمع می‌یابد، لیکن مطالعات بالینی کنترل شده تقریب‌های مختلفی از سمیت کلیوی نسبی آنها داده است. اگر تفاوت‌هایی بین اثر سمی این دو آمینو گلیکوزید روی کلیه‌ها در انسان وجود دارد، بنظر می‌رسد که مختصر باشد. مطالعات مقایسه‌ای روی امیکاسین، سیزوما یسین و نتیل ما یسین نتیجه بخش نمی‌باشند. داروهای دیگری نظیر امفوتریسین B، وانکوما یسین، سیس‌پلاتین و سیکلوسپورین ممکنست سمیت کلیوی آمینو گلیکوزیدها را تشدید سازند. چندین مطالعه نشان می‌دهند که سفالوتین موجب تشدید اثر سمی آمینو گلیکوزیدها روی کلیه‌ها می‌شود:

هرچند، سن زیاد، بیماری کبدی و شوک سپتیک بعنوان عوامل تشدید کننده اثر

نفروتو کسک آمینو گلیکوزیدها پیشنهاد گردیده است، شواهد هنوز قانع کننده نیستند. معهدا، در بیماران مسن، کار کلیه از اندازه گیری غلظت پلاسمائی کراتینین تخمین زده می‌شود و در صورتیکه این معیار در تعیین دوز به تنهایی بکار گرفته شود موجب تجویز دوز بیشتر از نیاز می‌شود.

بــــــدین تـــــــرتیب، در حالیکه آمینو گلیکوزیدها پیوسته تغییر دهنده ساختار و عمل سلولهای لوله‌ای پروگزیمال هستند، این آثار معمولاً برگشت پذیر می‌باشند. مهمترین نتیجه این مسمومیت شاید مربوط به کاهش دفع دارو باشد. که خود منجر به مسمومیت شتوایی می‌شود. سنجش غلظت دارو در پلاسما بخصوص در حین مصرف طولانی و یا درمان با دوزهای بالا مفید می‌باشد. معهدا، هرگز ثابت نشده است که مسمومیت را می‌توان با اجتناب از مصرف دوز زیاد یا با بکار بردن غلظت‌های کاهش یافته آمینو گلیکوزیدها پیشگیری نمود. تغییرات بیوشیمیائی که منجر به ضایعات سلولهای کلیوی و اختلال گلو مرفولی می‌شود هنوز بدرستی شناخته شده نیستند، لیکن ممکنست مربوط به اختلال در ساختار غشاهای سلولی باشند. آمینو گلیکوزیدها فسفولیپازهای مختلف اسفنگومیلیناز و ادنوزین تری فسفاتاز را مهار می‌کنند و آنها اعمال میتو کندری‌ها و ریبوزوم‌ها را تغییر می‌دهند. بعلت اینکه آمینو گلیکوزیدهای کاتیونی با فسفولیپیدهای آنیونی واکنش می‌کنند، این داروها ممکنست تولید اتو کوئیدهایی که درغشاء ساخته می‌شوند

و پیام آورهای ثانوی داخل سلولی نظیر پروستا گلاندین ها، اینوزیتول فسفات، و دی اسیل گلیسرول را مختل سازند: اختلالات متابولیسم پروستا گلاندین ممکنست توضیح دهنده رابطه بین ضایعه سلولی لوله ای و کاهش میزان پالایش گومرولی باشد. محققین دیگر تغییرات مورفولوژیک در سلولهای اندوتلیوم گومرولی مشاهده نموده اند.

نشان داده شده است که کلسیم، جذب و پیوند آمینو گلیکوزیدها را به غشاء سلولهای مدخل لوله ای کلیوی در *in vitro* مهار می سازد و کلسیم اضافه شده به رژیم غذایی سمیت کلیوی تجربی را کاهش می دهد. بالاخره آمینو گلیکوزیدها توسط عمل پینوسیتوز وارد سلولها می شوند. از نظر مورفولوژی، گواه روشنی مبنی بر تجمع دارو در لیپوزومها در دست است. بدین وسیله، آمینو گلیکوزیدها در سلولهای کلیوی جمع شده و حتی غلظت آنها به ۵۰ برابر غلظت پلاسمائی دارو می رسد.

مهار عصبی عضلانی: یک واکنش سمی منحصر بفرد مربوط به مهار عصبی عضلانی و وقفه های تنفسی به آمینو گلیکوزیدهای مختلف نسبت داده می شود. بررسی ۸۳ گزارش از فلج عضلانی طولانی نشان دهنده دخالت نئومایسین در ایجاد فلج است.

در انسان، معمولاً تزریق داخل جنب یا داخل صفاقی مقادیر زیاد یک آمینو گلیکوزید موجب مهار عصبی عضلانی شده است، معهداً، این واکنش بعد از تزریقات داخل وریدی، داخل عضلانی و یا تجویز

خوراکی این داروها نیز بروز نموده است. اکثر پیشامدها در حین بیهوشی یا تجویز داروهای مهار کننده عضلانی دیگر به وقوع پیوسته است. بیماران مبتلا به میاستنی گراو بخصوص نسبت به این اثر حساس هستند.

مطالعات تجربی روی حیوانات نشان می دهد که آمینو گلیکوزیدها آزاد شدن استیل کولین را از نورونهای پیش سیناپسی مهار می کنند و حساسیت گیرنده های پس سیناپسی را نسبت به استیل کولین کاهش می دهند. کلسیم موجب خنثی شدن این اثر آمینو گلیکوزیدها در محل اتصال عصبی عضلانی می شود. تزریق داخل وریدی املاح کلسیم درمان انتخابی برای این مسمومیت است. ذیلاً به ذکر موارد استعمال درمائی و مقادیر استعمال آمینو گلیکوزیدهای مختلف می پردازیم.

استرپتومایسین (Streptomycin)

امروزه استرپتومایسین در درمان عفونت های غیر معمول، معمولاً همراه با داروهای ضد میکروبی دیگر بکار می رود. همچنین گاهگاهی در درمان سل مصرف می شود. مقدار استعمال معمولاً از یک تا ۲ گرم در روز تغییر می کند (۱۵-۲۵ میلیگرم / کیلوگرم). به استثنای سل و اندوکاردیت باکتریال تحت حاد، بندرت ضرورت مصرف استرپتومایسین از ۷ تا ۱۰ روز تجاوز می کند.

استرپتومایسین در درمان

اندوکار دیت‌های با کتریال همراه با پنی‌سیلین موجب یک اثر سینرژیستیک با کتریسیدی علیه میکروبیهای انتروکوکوسی، گروه D استرپتوکوکوسی و استرپتوکوکوسی ویریدانس می‌شود. پنی‌سیلین به تنهایی روی اندوکار دیت‌های انتروکوکوسی بی‌اثر است و بایستی استرپتومایسین یا جنتامایسین همراه آن مصرف گردد. این درمان بمدت ۴ تا ۶ هفته با هر دو دارو بایستی ادامه یابد. استرپتومایسین در درمان طاعون و تولارمی به مقدار ۱-۴ گرم در روز بطور داخل عضلانی مصرف می‌شود.

جنتامایسین (Gentamicin)

جنتامایسین داروی مهمی در درمان بسیاری از عفونت‌های ناشی از باسیل‌های گرم منفی بحساب می‌آید. معهداً، ظهور میکروب‌های مقاوم به آن در بعضی بیمارستانها یک مشکل بسیار جدی شده است و ممکنست موجب محدود شدن مصرف این دارو در آینده شود.

مقدار مصرف توصیه شده برای بزرگسالان ۳-۵ میلیگرم / کیلوگرم در روز است که در سه دوز منقسم بطور داخل عضلانی یا داخل وریدی تجویز می‌شود. چندین برنامه تجویز برای کودکان پیشنهاد شده است.

۲ تا ۲/۵ میلیگرم / کیلوگرم / روز که در دو دوز مساوی تقسیم می‌شود برای نوزادان با عفونت‌های شدید توصیه شده است.

حداکثر غلظت جنتامایسین در پلاسما تقریباً ۲ تا ۳ میکروگرم / میلی‌لیتر بعد از

تزریق داخل عضلانی ۱ میلیگرم / کیلوگرم است. هرچند معلوم نشده است که دقیقاً چه غلظت پلاسمائی دارو موجب مسمومیت می‌شود، حداقل غلظت پلاسمائی قبل از نوبت بعدی تزریق (troygh concentrations) که از ۲ میکروگرم / میلی‌لیتر برای بیشتر از ۱۰ روز تجاوز کند سمی می‌باشد. پنی‌سیلین‌ها و آمینو گلیکوزیدها هرگز نبایستی در یک شیشه مخلوط شوند زیرا پنی‌سیلین به مقدار زیادی موجب بی‌اثر شدن آمینو گلیکوزید می‌شود. چنین ناسازگاری در *in vitro* بین جنتامایسین و هپارین یا آمفوتریسین B و سفالوسپورین‌های مختلف دیده می‌شود.

جنتامایسین به شکل پماد به کندی جذب می‌شود ولی جذب آن از طریق کرمهای پوستی بیشتر می‌باشد، با استعمال این دارو روی پوست سوخته شده در سطح وسیع، غلظت پلاسمائی آن به ۱ میکروگرم / میلی‌لیتر می‌رسد و ۲-۵٪ مقدار داروی مصرف شده از ادرار دفع میشود.

مصارف درمانی جنتامایسین

وسایر آمینو گلیکوزیدها:

جنتامایسین، توبرامایسین، امیکاسین و نستیل‌مایسین ممکنست در درمان اکثر عفونت‌های زیر بجای یکدیگر بکار روند. بهمین علت در این قسمت مورد بحث قرار می‌گیرند. برای اکثر موارد جنتامایسین داروی انتخابی است زیرا که تجارب زیادی از مصرف آن حاصل شده است و هزینه آن نیز پائین

توسط گونه‌های پseudomonas مطلوب ساخته است. یا یتی با یک پنی‌سیلین ضد پseudomonas مانند از ترئونام، یا سفنازیدیم همراه گردد.

بر خلاف جنتامایسین، توبرامایسین فعالیت ضعیفی همراه با پنی‌سیلین روی انتر و کوکسی‌ها نشان می‌دهد. توبرامایسین علیه میکوباکتری‌ها بی‌اثر است، هر چند تقریباً اکثر آمینو گلیکوزیدهای دیگر علیه این میکروارگانیزم‌ها فعال هستند.

امیکاسین (Amikacin)

طیف اثر ضد میکروبی امیکاسین در بین آمینو گلیکوزیدها از وسیع‌ترین آنها است، و بعلت مقاومت منحصر به فرد آن نسبت به آنزیم‌های بی‌اثر کننده آمینو گلیکوزیدها، دارای نقش خاصی در بیمارستانها، محل‌های میکروبی‌های مقاوم به جنتامایسین و توبرامایسین شایع هستند می‌باشد. از لحاظ فارماکوکینتیکی و مقدار استعمال، امیکاسین مشابه کانامایسین است.

مقدار استعمال امیکاسین ۱۵ میلی‌گرم / کیلوگرم / روز است که در ۲ یا سه دوز منقسم مصرف می‌شود.

بعلت مقاومت منحصر به فرد در مقابل آنزیم‌های بی‌اثر کننده آمینو گلیکوزیدها، امیکاسین علیه عده زیادی از میکروبی‌های گرام منفی هوازی در بیمارستانها مؤثر است. این میکروبی‌ها عبارتند از: اکثر گونه‌های کلبسیلا، انتر و باکتر، اش‌ریشیا کلی که نسبت به جنتامایسین و توبرامایسین مقاوم هستند. اکثر

می‌باشد. عفونت‌های گوناگونی بطور موفقیت آمیزی با این آمینو گلیکوزیدها درمان شده‌اند. معهدا، بعلت مسمومیتشان، مصرف طولانی با یتی محدود به درمان عفونت‌های خطرناک باشد. این آنتی‌بیوتیک‌ها (اغلب همراه با یک پنی‌سیلین یا یک سفالوسپورین) در درمان عفونت‌های گرام منفی خطرناک ثابت شده یا مشکوک، بخصوص بعلت پseudomonas انروینوزا، انتر و باکتر، کلبسیلا، سراتیا و سایر گونه‌های میکروبی مقاوم به آنتی‌بیوتیک‌های دیگر کمتر سمی بکار می‌روند. در بین این عفونت‌ها، باکتری، سوختگی‌های عفونی شده، استئومیلیت، پنومونی، پری‌تونیت و عفونت‌های ادراری تحت درمان قرار می‌گیرند.

در بیمارانی که شدت مریض مبتلا به پیلونفریت، یک آمینو گلیکوزید به تنهایی یا همراه با یک آنتی‌بیوتیک بتالاکتام موجب اثری وسیع و مطلوب روی عفونت می‌شود. به محض جداسازی میکروب و تعیین حساسیت آن به آنتی‌بیوتیک‌ها، در صورتیکه میکروب به آنتی‌بیوتیک‌های کمتر سمی حساس باشد از مصرف آمینو گلیکوزیدها با یتی خودداری شود.

توبرامایسین (Tobramycin)

اثر ضد میکروبی و خواص فارماکوکینتیکی توبرامایسین بسیار مشابه جنتامایسین است معهدا، اثر برتر توبرامایسین علیه پseudomonas انروینوزا آنرا در درمان باکتری، استئومیلیت و پنومونی‌های ایجاد شده

مقاومت‌های میکروبی نسبت به امیکاسین در بین گونه‌های اسیتتوباکتر (Acinetobacter)، پرویدنسیا، فلاوباکتر و گونه‌های پseudomonas بغیر از pseudomonas اثر وژینوزا یافت میشوند. در حالیکه امیکاسین روی اکثر میکروبهای غیر هوازی گرام مثبت بدون اثر است روی میکوباکتریوم سل و بعضی انواع غیر معمولی آن مؤثر است.

کانامایسین (Kanamycin)

مصرف کانامایسین بطور چشم‌گیری کم شده است زیرا طیف اثر آن در مقایسه با سایر آمینو گلیکوزیدها محدود است. مقادیر تزریقی آن برای بزرگسالان ۱۵ میلیگرم / کیلوگرم / روز است (در ۲ تا ۴ دوز منقسم با فواصل مساوی) و حداکثر مقدار تجویز ۱/۵ گرم در روز میباشد. در کودکان تا مقدار حداکثر ۱۵ میلیگرم / کیلوگرم در روز مصرف می‌گردد.

نئومایسین (Neomycin)

نئومایسین یک آنتی‌بیوتیک وسیع‌الطیف است. میکروب‌های گرام منفی که بشدت حساس هستند عبارتند از: کلی‌باسیل، انتروباکترائوزن، کلبسیلا پنومونیه، و پروتئوس و لگاریس. میکروب‌های گرام مثبت که مهار می‌شوند، عبارتند از: استافیلوکوک طلائی و میکوباکتریوم سل. گونه‌های pseudomonas اثر وژینوزا نسبت به نئومایسین

مقاوم هستند.

درمان خوراکی با نئومایسین سولفات (معمولاً همراه با اریترومایسین) بمنظور ضد عفونی روده‌ها قبل از جراحی یا درمان اغما کبدی با مقدار ۴ تا ۱۲ گرم نئومایسین در روز بطور منقسم انجام میگردد.

در حال حاضر نئومایسین در بسیاری از فرآورده‌های موضعی پماد و کرم به تنهایی یا همراه با پولی‌میکسین، باسیتراسین و آنتی‌بیوتیک‌های دیگر، و انواع مختلفی از کورتیکو استروئیدها عرضه شده است. گواهی در دست نیست که آیا این فرآورده‌های موضعی زمان لازم برای شفای زخم‌ها را کوتاه می‌کنند و یا فرآورده‌های محتوی استروئید مؤثرتر هستند.

نئومایسین بطور وسیعی بطور موضعی در درمان تعداد زیادی از عفونت‌های پوستی و مخاط‌ها که توسط میکروب‌های حساس به آن ایجاد شده‌اند بکار میرود. این موارد عبارتند از سوختگی‌ها، زخم‌ها و درماتوزهای عفونی شده. معه‌ها، چنین درمان‌هایی موجب پاک کردن ضایعات از باکتریها نمیشود.

مآخذ

1. Sande, A.M; Mandel, G.L; The Aminoglycosides; in: Goodman & Gilman; The Pharmacological basis of therapeutics; Vol. II; pergamon press; Singapore; pp. 1098, 1990.

2. Jawetz, E; Aminoglycosides & polymyxins; in: Basic and clinical pharmacology, Katzung. B. G; 4th ed; Appleton & hang, U.S.A, pp. 571; 1989.

ساروز تولد **ابوبکر محمدبن زکریای رازی** که همزمان با روز داروسازی ایران است، توسط همکار داروساز عزیزمان جناب آقای دکتر حمیدرضا جوانبخت با خطی زیبا به مسئولین نشریه رازی تهنیت گفته شده است. از آنجا که این اقدام هنرمندانه اختصاص به همه دست اندرکاران امور پزشکی دارد، کلیشه نامه ایشان جهت اطلاع درج میگردد.

