



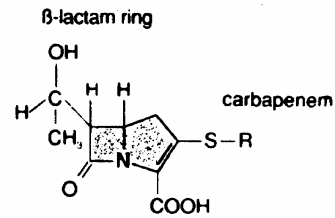
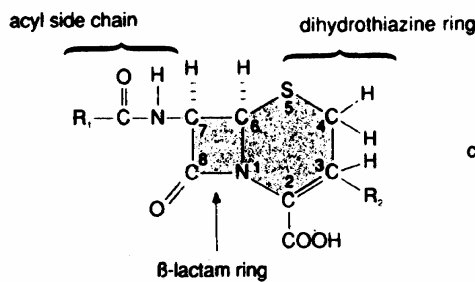
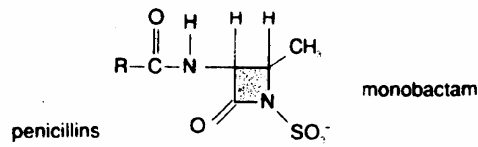
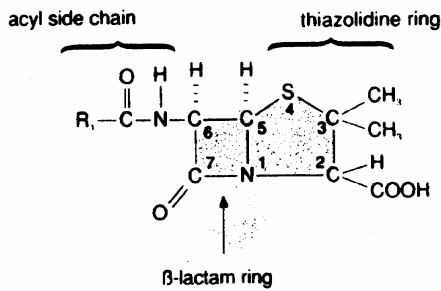
تازه‌های بتا-لاکتام‌ها

جهت بعضی از پنی‌سیلین‌ها در محیط‌های اسیدی و بازی باآسانی هیدرولیز میشوند و باین جهت از راه خوراکی مؤثر نمی‌باشند. با توجه به شکل (۱) تفاوت در ساختمانهای عمومی داروهای بتا-لاکتام مختلف با هم روشن میشود.

بطوریکه ملاحظه میشود پنی‌سیلین‌ها و سفالوسپورینها علاوه بر حلقه بتا-لاکتام (۴ ضلعی) به ترتیب دارای یک حلقه دیگر ۵ و ۶ ضلعی دیگر هستند. با عوض کردن R_1 و R_2 در این ساختمانهای عمومی، پنی‌سیلینها و سفالوسپورینهای مختلف که امروزه مورد مصرف دارند تولید شده‌اند. در حالیکه منوباکتامها حلقه دیگری را که با حلقه بتالاکتام مجاور باشد ندارند. در منوباکتامها، روی نیتروژن حلقه بتا-لاکتام، عامل اسید سولفونیک وجود دارد. در کارباپنمها، علاوه بر حلقه بتالاکتام، یک حلقه اشباع نشده پنج ضلعی در مجاورت حلقه بتالاکتام وجود دارد که در آن بجای گوگرد (در پنی‌سیلین‌ها) کربن جانشین شده است (وجه تسمیه آنها به کارباپنم). در ضمن در ساختمان کارباپنمها، گوگردی در خارج حلقه وجود دارد.

اولین گروه از داروهای بتا-لاکتام، پنی‌سیلینها بودند که کشف آنها انقلابی در زمینه بیماریهای عفونی بوجود آورد. امروزه گروههای دیگر داروهای بتا-لاکتام نیز به پنی‌سیلینها پیوسته‌اند که شامل سفالوسپورینها، کارباپنمها و منوباکتامها میباشند. این گروهها از لحاظ ساختمانی تا حدودی با پنی‌سیلینها متفاوتند ولی همگی در داشتن حلقه چهار ضلعی بتا-لاکتام با هم مشترکند و بهمین جهت نیز با نام مشترک داروهای بتا-لاکتام نامیده شده‌اند. اخیراً به جمع این داروها، داروهای مهارکننده بتا-لاکتامازها اضافه شده‌اند که اینها نیز حلقه بتالاکتام دارند ولی فعالیت ضدباکتری چندانی ندارند. این داروها در موارد خاص برای محدود کردن غیرفعال شدن هیدرولیتیک آنتی‌بیوتیکهای بتا-لاکتام توسط بتالاکتامازها، همراه داروهای بتا-لاکتام مصرف میشوند. حلقه بتا-لاکتام یک ساختمان تحت فشاری است که پایداری ذاتی کمی دارد و بهمین

* گروه فارماکولوژی- دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران



شکل ۱: ساختمان عمومی داروهای بتا لاکتام مختلف، فلش نشان دهنده محلی است که بتا-لاکتاماز از آنجا پیوند را هیدرولیز میکند.

cephalosporins

غیاب دیواره سلولی، غشاء سیتوپلاسمی نمیتواند فشار اسمزی زیاد درون باکتری را تحمل کند. در سطح غشاء سیتوپلاسمی باکتریها، آنزیمهای ترانس پپتیداز متعددی وجود دارند که حساس به بتا-لاکتام هستند. این آنزیمها بنام پروتئینهای متصل شونده به پنی سیلین (PBPs) نامیده میشوند زیرا این پروتئینها بطور کووالانت به پنی سیلین G نشاندار شده با رادیوایزوتوپ متصل میشوند. بعضی از این PBPs در مرحله آخر سنتز دیواره سلولی، بعنوان آنزیم ایجاد کننده اتصال متقاطع (Cross-linking) عمل میکنند، باین معنی که دیواره سلولی ابتدا از رشته های پپتیدوگلی کان ساخته میشوند و بعد این رشته ها توسط آنزیم ترانس پپتیداز با هم ارتباط پیدا

(Sulfur external to the ring) داروهای بتا-لاکتام سنتز دیواره سلولی را مهار می کنند و در نهایت مهار سنتز این دیواره، منجر به مرگ باکتری می شود.

البته علت مرگ مستقیماً مربوط به مهار سنتز دیواره سلولی نیست بلکه مهار شدن سنتز دیواره سلولی توسط بتا-لاکتام، باعث فعال شدن آنزیم مورثین هیدرولاز (اتولایزین) در باکتری میشود که دیواره سلولی موجود را نیز

• مزیت عمده سفوگزیتین، مقاومت در برابر بتا-لاکتاماز است.

شکسته و باعث مرگ باکتری میشود، زیرا در

کرده و ماتریکس پپتید و گلی کان ایجاد میشود که قوام بسیار زیادی در مقایسه با رشته‌های

• سفت‌نازیدیم نسل سوم انتخابی بر علیه سودوموناس آئرژینوزا است.

منومر دارد و میتوان گفت که با ایجاد پیوندهای متقاطع مثل اینست که بتون به بتون آرمه تبدیل میشود.

در باکتریهای گرم منفی، دیواره سلولی فقط از چند لایه پپتید و گلی کان ساخته شده، منتها در بیرون آن دارای يك غشاء خارجی (Outer membrane) از جنس لیپوپلی ساکاریدی هستند. در حالیکه در باکتریهای گرم مثبت، دیواره سلولی از ۱۵ تا ۳۰ لایه پپتید و گلی کان ساخته شده و فاقد غشاء خارجی در بیرون این دیواره میباشد.

در يك ارگانسیم مشخص، PBPs بر حسب کم شدن وزن ملکولی آنها در جهت افزایش رقم، شماره گذاری میشوند.* در باکتریهای گرم مثبت و گرم منفی، PBPs متفاوت هستند. معمولاً در گرم مثبت‌ها پنج نوع و در گرم منفی‌ها شش نوع PBPs وجود دارد. در باکتریهای مختلف، يك عدد نشان دهنده پروتئین مشخصی نیست. مثلاً PBP₃ در يك ارگانسیم با PBP₃ ارگانسیم دیگر متفاوت است.

پنی‌سیلین‌ها و سفالوسپورینها در فضا،

دارای شکل سه بعدی شبیه به قسمتی از ساختمان دیواره سلولی هستند (D-ala-D-ala) که در ایجاد اتصالات متقاطع شرکت می‌جوید. لذا، این داروها با آنزیم ترانس پپتیداز (PBP-1) متصل شده و مانع میشوند که این آنزیم ایجاد اتصالات متقاطع بین زنجیرهای منومر پپتید گلی کان بکند. نحوه اتصال داروها به آنزیم از طریق حلقه بتا-لاکتام است. آنزیم متصل شده باین داروها غیر فعال شده و لذا در بین زنجیرهای پپتید گلی کان اتصال متقاطع ایجاد نمی‌شود و مهار سنتز دیواره سلولی نرمال، در نهایت باعث مرگ باکتری میگردد. بعضی از باکترها ممکن است فاقد او تو لایزین باشند و لذا

• شکل سه بعدی پنی‌سیلین‌ها و سفالوسپورینها در فضا ساختمان شبیه قسمتی از دیواره سلولی است که در ایجاد اتصالات متقاطع شرکت می‌کند و با این قسمت با PBP-1 متصل شده و مانع ایجاد اتصالات متقاطع میشود.

توسط بتا-لاکتام‌ها فقط مهار میشوند ولی شکسته نمی‌شوند. این نوع باکتریها را تولرنت

* مثلاً وزن ملکولی PBP-1 و PBP-6 به ترتیب ۱۰۰۰۰

و ۴۰۰۰۰ دالتون میباشد.

(Tolerant) به بتا-لاکتام می نامند که نباید با باکتریهای مقاوم* به بتا-لاکتام اشتباه شوند.

وظیفه PBP-2 ابقاء شکل میله ای (rod) با کتری است. اگر بتا-لاکتامی باین پروتئین متصل شود، با کتری حالت کرووی بخود میگیرد که در برابر اسوز ناپایدار است و در نهایت لیز خواهد شد. وظیفه PBP-3 ساختن دیواره عرضی در موقع تقسیم سلولی است. اگر بتا-لاکتامی به PBP-3 متصل شود فرم رشته ای (Filamentous) با کتری ساخته میشود که تقسیم نمیکرد و در نهایت ارگانسیم لیز میشود. باین ترتیب ملاحظه میشود که غیر فعال کردن PBPs با وزن ملکولی بزرگ (از ۶۰۰۰ تا ۹۰۰۰۰ دالتون) باعث مرگ باکتریها میشود در حالیکه PBPs با وزن ملکولی کوچک، باعث مرگ با کتری نمی گردد. چون داروهای بتا-لاکتام با مهار سنتز دیواره سلولی عمل میکنند روی میکروارگانسیمهایی که در حال نمو هستند حداکثر اثر را دارند.

پنی سیلین ها رامیتوان از لحاظ فعالیت ضدبا کتری به شش گروه تقسیم نمود:

۱- پنی سیلین G و پنی سیلین V بر علیه کوکسی های گرم مثبت و بعضی از گرم منفی ها مؤثرند (باستثنای ارگانسیم های مولد بتا-لاکتاماز یا پنی سیلیناز). اکثر گونه های

* ارگانسیمهای مقاوم به بتا-لاکتام ها هم به اثر مهاری و هم به اثر کشنده آنها مقاوم هستند.

بیهوازی (باستثنای باکترئید فراژیلیس) به پنی سیلین G حساسند ولی اکثر گرم منفی های هوازی، آنتروبا کتریاسه و سودوموناس ها، مقاومند.

۲- داروهای بتا-لاکتام مقاوم در برابر بتا-لاکتاماز شامل متی سیلین، اکسالیلین، نافسیلین، کلو کسالیلین و دی کلو کسالیلین میباشد که اینها استافیلو کوکها را مهار میکنند ولی روی استرپتو کوکها کمتر از پنی سیلین G مؤثر بوده و روی باسیلهای گرم منفی بی اثرند. این پنی سیلینها برای درمان عفونتهای استافیلو کوکی (مولد بتا-لاکتاماز) بکار میروند گوا اینکه گاهی بعضی از استافیلو کوکها با داشتن PBPs تغییر یافته، نسبت به این پنی سیلینها مقاوم میشوند.

• سفیکسیم و سفتامت نسل سوم های خوراکی هستند.

۳- آمینوپنی سیلینها مثل آمپی سیلین و آموکسی سیلین و استرهای آمپی سیلین، بر علیه ارگانسیم های گرم مثبت و گرم منفی مؤثرند و سوشهای عاری از بتا-لاکتاماز هموفیلوس انفلو آنزا، نیسریا گونوره، اش ریشیا کلی، پروتئوس میرابیلیس و انواع سالمونلا را مهار میکنند. این پنی سیلین ها توسط بتا-لاکتامازهای با کتری گرم مثبت و منفی غیر فعال میشوند. آمپی سیلین و آموکسی سیلین

داروهای بسیار مؤثر برای درمان عفونت‌های قسمتهای فوقانی سیستم تنفسی هستند بشرطی که عفونت با ارگانسیم‌های هموفیلوس مولد بتا-لاکتاماز ایجاد نشده باشد. این پنی‌سیلین‌ها در درمان عفونت‌های دستگاه ادراری خیلی مؤثرند و هر دو در تب تیفوئید مؤثر میباشند.

۴- کاربوکسی پنی‌سیلین‌ها (کاربنی‌سیلین و تی‌کارسیلین) سودوموناس آئروژینوزا و بعضی از آنتروباکتریها و انواع پروتئوس را مهار میکنند

● ایمپینم قوی‌ترین β -لاکتام بر علیه باکترئوئید فراژیلیس بوده و بر علیه سودوموناس آئروژینوزا و انواع هموفیلوس باندازه سفتازیدیم مؤثر است.

۵- یوره‌اید و پنی‌سیلین‌ها (آزولوسیلین، مزلوسیلین و پی‌پرسیلین) ارگانسیم‌های حساس به آمپی‌سیلین و سودوموناس و بعضی از ارگانسیم‌های کلبسیلایی (مزلوسیلین و پی‌پرسیلین) را مهار میکنند. پنج آنتی‌بیوتیک ذکر شده در بند ۴ و ۵ توسط بتا-لاکتامازهای باکتریهای گرم مثبت و منفی غیر فعال میشوند. بخاطر همین حساسیت به بتا-لاکتامها، گاهی اینها همراه یک مهار کننده بتا-لاکتاماز مصرف میشوند. در مورد سودوموناس آئروژینوزا، مصرف توأم یوره‌اید و پنی‌سیلین‌ها با آمینوگلیکوزیدها اثر سینرژستیک ایجاد

می‌کند.

۶- آمیدینوپنی‌سیلین‌ها بعضی از باکتریهای گرم منفی هوازی را مهار میکنند ولی برعکس بقیه پنی‌سیلین‌ها روی انواع باکتریهای گرم مثبت و بی‌هوازی بی‌اثرند. این پنی‌سیلین‌ها فقط به PBP-2 متصل میشوند و بخاطر این اتصال انتخابی، با سایر بتا-لاکتامها بر علیه بعضی از باکتریها ایجاد سینرژسم میکنند زیرا بقیه پنی‌سیلین‌ها بیشتر به PBP-1 متصل میشوند.

سفالوسپورینها

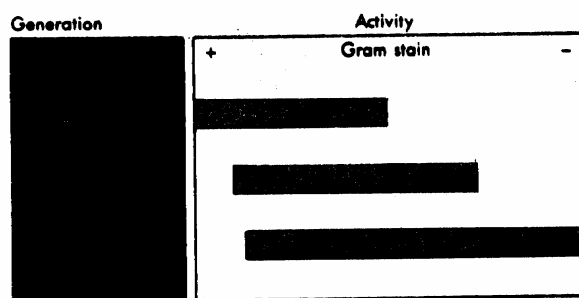
در سال ۱۹۴۵ کشف شدند. داروهائی که در موقعیت ۷ ملکول خود (شکل ۱) دارای عامل متوکسی باشند بنام سفامايسين‌ها نامیده می‌شوند (مثل سفوگزیتین و سفوتتان) و داروهایی که در موقعیت ۵ ملکول خود بجای گوگرد، اکسیژن دارند، اوکسی‌سفمها نامیده می‌شوند (مثل موکسالاکتام). این داروها همگی جزء سفالوسپورینها در نظر گرفته شده و بررسی میشوند. همه این بتا-لاکتامها نیز مثل پنی‌سیلین‌ها با اتصال به PBPs عمل میکنند.

سفالوسپورینها در مقابل بتا-لاکتامازها مقاوم‌تر از پنی‌سیلین‌ها هستند زیرا ساختمان آنها در مقابل این آنزیمها مقاوم‌تر است. سفالوسپورینها بر حسب فعالیت ضدباکتریائی به سه نسل (Generations) تقسیم میشوند. نسل اول فعالیت خوبی روی باکتریهای گرم مثبت و فعالیت متوسطی روی باکتریهای گرم منفی دارند بطوریکه E. coli، پروتئوس میرابیلیس و کلبسیلا پنومونیا را مهار میکنند.

بعضی از سفالوسپورینهای نسل دوم دارای فعالیت بیشتری بر علیه هموفیلوس بوده و ارگانیسهای گرم منفی بیشتری را مهار میکنند ولی فعالیت آنها روی استافیلوکوکها کمتر از نسل اول است. نسل سوم اثر ضد استافیلوکوک کمی کمتری داشته ولی بر علیه استرپتوکوکها، آنتروبا کتریاسه، نیسریا و انواع هموفیلوس فعالیت دارند. بعضی از سفالوسپورینهای نسل سوم، روی سودوموناس آئروژینوزا نیز اثر مهاری دارند. شکل (۲) فعالیت مهاری سفالوسپورینها روی باکتریها را بر حسب رنگ آمیزی گرم میکروارگانیسها نشان میدهد.

سفالوسپورینهای نسل اول شامل داروهایی مثل سفالوتین، سفرادین، سفازولین، سفالکسین و سفاکلور هستند که برای درمان عفونت‌های دستگاه تنفسی، پوست، دستگاه ادراری و نیز برای پیشگیری قبل از جراحی روی قلب یا انجام Prosthesis ارتوپدیک بکار میروند. از بین اینها سفالکسین و سفاکلور کمتر از بقیه داروهای نسل اول روی استافیلوکوکها مؤثرند ولی سفالکسین در برابر بتا-لاکتاماز خیلی مقاوم است. سفاکلور بر هموفیلوس آنفلوآنزا

خیلی مؤثر است ولی در برابر بتا-لاکتاماز ناپایدارتر از سفالکسین است و در عفونت‌های قسمتهای فوقانی دستگاه تنفسی بچه‌ها مصرف می‌شوند. نسل اولهای دیگر مثل سفاپیرین، سفرادین و سفادروکسیل از لحاظ اثر ضدباکتری شبیه سفالوتین هستند ولی از لحاظ بعضی خواص فارما کوینتیکی متفاوتند. سفالوسپورینهای نسل دوم، سفاماندول، سفوروکسیم، سفونیسید و سفوگزیتین هستند که سفاماندول و سفونیسید بر علیه انواع هموفیلوس و E. coli، کلبسیلا و سایر آنتروبا کتریاسه‌ها فعالیت از نسل اول هستند. بر علیه گرم مثبت‌ها فعالیت کافی دارند ولی روی سودوموناس یا باکترئیدها اثر مهاری ندارند. سفوروکسیم، گرم مثبت‌ها را مهار میکند و فعالیت عالی بر علیه گرم منفی‌ها مثل هموفیلوس و انواع نیسریا داشته و در برابر بتا-لاکتاماز پایدارتر از سفاماندول است. سفوگزیتین بر علیه گرم مثبت‌ها کمتر از نسل اول مؤثر است ولی در برابر بتا-لاکتامازها پایدارتر می‌باشد و مهار بیشتر باکتریهای مولد بتا-لاکتاماز و مهار ۸۵٪ باکتریهای بی‌هوازی باعث شده که داروی



شکل ۲

سودمندی باشد. بعلاوه سفوگریتین در برابر بتا-لاکتامازی که از طریق پلاسمید منتقل میشود و سفوتا کسیم و سفتری آکسون و سفنازیدیم (هر سه از نسل سوم) را هیدرولیز میکند، مقاوم است. ایندارو در درمان پنومونیت آسپیراسیون و عفونتهای درون شکمی و لگنی مصرف می‌شود.

سفالوسپورینهای نسل سوم شامل داروهایی مثل سفوتا کسیم، سفتری زوکسیم، سفتری آکسون، موکسالاکتام، سفوتتان، سفیکسیم و سفتامت (خوراکی) و دو داروی مؤثر بر سودوموناس یعنی سفنازیدیم و سفوپرازون هستند. سفوتا کسیم اولین سفالوسپورین نسل سوم بود که وارد بازار مصرف شد. بعنوان سرده نسل سوم به شرح این دارو می‌پردازیم. این دارو مثل بقیه نسل سومی‌ها

• ایمپینم برای اکثر اورگانیزم‌های گرم مثبت و منفی پدیده PAE را داراست.

که بعد از آن تهیه شدند، طیف ضدباکتری وسیعی دارد و بویژه بر علیه آنتروباکتریاسه از جمله آنهایی که بتالاکتاماز تولید می‌کنند مؤثر است.

سفوتا کسیم بر علیه انواع استرپتوکوک مثل استرپتوکوک پنومونیا و پیوژن، هموفیلوس و نیسریا فعالیت بسیار خوبی دارد. سفوتا کسیم متابولیتی بنام داستیل سفوتا کسیم ایجاد میکند

که بر علیه بیشتر باکتریها اثر ضدباکتریائی دارد و بطور ادیتیو یا سینرژیستیک با خود سفوتا کسیم بر علیه بیشتر سوشهای میکروبی عمل میکند. دو متابولیت دیگر این دارو بیشتر از خود سفوتا کسیم بر باکترئوئیدها مؤثرند. استرپتوکوکهای فکالایس و لیستریا منوسایترژن و نوکاردیا آسترئوئیدیس مقاومند. از استافیلوکوکها، هم سوشهای حساس به پنی سیلین و هم سوشهای مقاوم به پنی سیلین استف طلایی معمولاً تا حد متوسطی به سفوتا کسیم حساسند ولی سوشهای مولد پنی سیلیناز معمولاً مقاوم هستند. سودوموناس نیز در مقابل سفوتا کسیم مقاوم است. از بی‌هوازیها بر علیه پیتوکوکوس، پیتواسترپتوکوکوس و انواع Veillonella و کلاستریدیوم Perfringens و بعضی از انواع باکترئوئیدها مؤثر است ولی کلاستریدیوم دیفیسیل غالباً مقاومند. معمولاً بین غلظت‌های کشنده و مهاري سفوتا کسیم برای اغلب باکتریها تفاوت کمی وجود دارد. سفوتا کسیم با آمینو گلیکوزیدها ایجاد سینرژیس قابل توجهی میکند ولی با اسید کلاوولانیک (مهار کننده بتا-لاکتاماز) بندرت ایجاد آنتاگونیسم میکند.

سفوتا کسیم پس از تزریق دوز واحد يك گرمی بصورت بولوس، بصورت انفوزیون در عرض ۳۰ دقیقه و پس از تزریق عضلانی به ترتیب پیک پلاسمایی ۱۰۰ و ۴۰ و ۲۰ میلی گرم در لیتر ایجاد میکند. بهره‌دهی بیولوژیک دارو

از راه داخل عضلانی ۹۰ تا ۹۵ درصد است. غلظت یکنواخت خونی پس از چندین دوز ایجاد می‌شود و غلظت تراف (Trough concentration) سفوتا کسیم و داستیل سفوتا کسیم پس از دوزهای معمولی به ترتیب بیشتر از ۵۱۰ میلی‌گرم در لیتر است. سفوتا کسیم ۴۰٪ به پروتئین‌های خون متصل می‌شود و حجم ظاهری انتشار آن ۲۰ تا ۳۰ لیتر برای هر ۱/۷۳ متر مربع سطح بدن است. پس از تزریق دوزهای معمول آن، غلظت‌های مهارتی برای اکثر ارگان‌های حساس در بیشتر بافتها و مایعات بدن ایجاد می‌شود، گرچه نفوذ آن از پرده‌های منژ غیر ملتهب، مثل اکثر بتا-لاکتامها کم است. چون متابولیت اصلی آن نیز در بافتها و مایعات خوب منتشر می‌شود فاصله بین دوزهای سفوتا کسیم میتواند طولانی‌تر از فاصله‌ای باشد که بر اساس حذف خود دارو از بدن طرح‌ریزی شده است. سفوتا کسیم بطور مؤثری از جفت میگذرد ولی به شیر خیلی کم وارد میشود. حدود ۶۰-۵۰ درصد دارو دست‌نخورده، و مقداری بصورت متابولیت از ادرار دفع میشود. چون مقداری از دارو وارد صفرامی‌شود حدود ۲۰٪ دارو از طریق مدفوع دفع میگردد. نارسای کلیوی باعث کاهش کلیرنس دارو شده و نیمه‌عمر دارو و بویژه نیمه‌عمر متابولیت آنرا افزایش میدهد و لذا در بی‌کفایتی شدید کلیوی نصف دوز معمول لازم میشود. هپاتیت، فارماکو کینتیک سفوتا کسیم را چندان قابل توجه تغییر نمیدهد. سفوتا کسیم با دوز ۶-۲ گرم در روز در

درمان عفونتهای عارضه‌دار دستگاه ادراری کاملاً مؤثر است و به دوزهای معمولی سفوگزیتین، سفازولین، سفوروکسیم و جنتامایسین، ارجح بوده و معادل آزرتره‌تونام، آمپی‌سیلین + نتیل‌مایسین، سفتی‌زو کسیم و سفتری‌آکسون میباشد. دوز مشابه سفوتا کسیم در درمان عفونتهای قسمتهای تحتانی دستگاه تنفس مخصوصاً در پنومونیا کاملاً مؤثر است و معادل سایر سفالوسپورینهای نسل اول، دوم و سوم اثر میکند. در مورد عفونتهای ناشی از سودوموناس آئروژینوزا باید از بتا-لاکتام ضد سودوموناس ویژه و آمینو گلیکوزیدها بصورت همزمان استفاده شود. در مورد عفونت ناشی از انواع باکترئیدها، سفوتا کسیم باید با کلیندامایسین یا مترونیدازول همراه شود. سفوتا کسیم در درمان مننژیت (مخصوصاً در اطفال) بخوبی مطالعه شده و کارایی آن حداقل برابر با درمان استاندارد (آمپی‌سیلین + کلرآمفنیکول) است و در صورتیکه مقاومت باین دو دارو مشکل بالینی باشد میتواند بعنوان جانشین مناسب و خط اول مورد استفاده قرار گیرد. سفوتا کسیم بر علیه مننژیت ایجاد شده توسط آنتروباکتریاسه و استرپتوکوکوس پنومونیا خیلی مؤثر است ولی در مواردی که پاتوژن سودوموناس و سراتیا باشد درمان موفق نخواهد بود. لذا در مواردی که تصور شود با تأیید گردد که این باکتریها در ایجاد عفونت دخیلند باید سفوتا کسیم همراه با داروی ضدباکتری مناسب دیگری مصرف شود. در مننژیت باید دوز بالایی از سفوتا کسیم مصرف

سفوتا کسیم ۱ تا ۶ گرم در روز در ۲ یا ۳ قسمت است که از راه داخل وریدی یا داخل عضلانی تزریق میشود. برای عفونتهای دستگاه ادراری ۱-۲ گرم در روز، برای عفونتهای متوسط تا شدید ۳ گرم در روز و برای عفونتهای تهدید کننده زندگی تا ۶ گرم در روز باید مصرف شود.

• **آزتره‌ئونام در درمان باکتری، عفونتهای تنفسی، ادراری، اوستئومیلیت و عفونتهای پوستی که توسط گرم منفی‌های هوازی ایجاد شده باشند میتواند جان‌نشین آمینو گلیکوزیدها باشد.**

دوز مناسب معمولاً ۵/۰ تا ۲ گرم هر ۸ تا ۱۲ ساعت است. دوز برای نوزادان معمولاً ۵۰ میلی‌گرم برای هر کیلوگرم و برای اطفال بزرگتر و بچه‌ها ۱۰۰ تا ۱۵۰ میلی‌گرم برای هر کیلوگرم در روز است. برای عفونتهای خطرناک مثل مننژیت ۱۵۰ تا ۲۰۰ میلی‌گرم برای هر کیلوگرم در روز جهت نوزاد تا سن هفت روزه و ۲۰۰ میلی‌گرم برای هر کیلوگرم برای اطفال بزرگتر توصیه شده است. برای سوزاک بدون عارضه تک‌دوز ۱ گرمی از راه عضلانی و برای جلوگیری از عفونت ناشی از

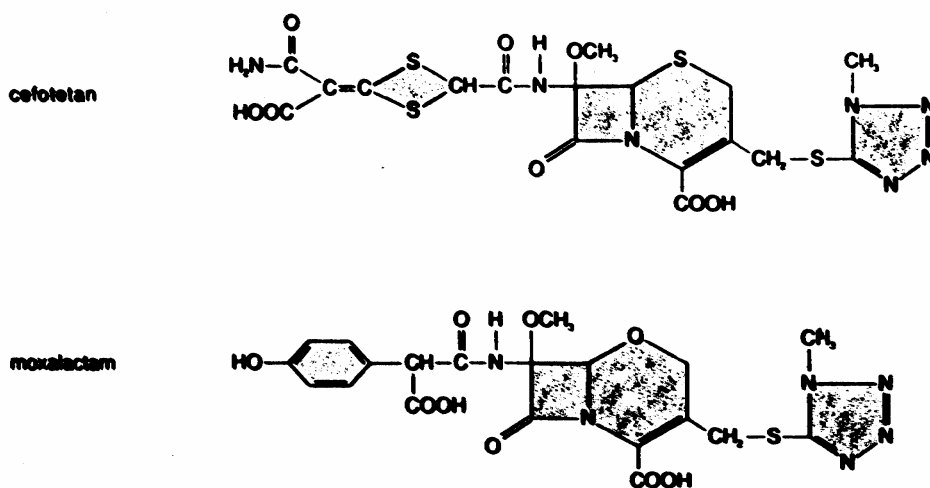
شود مثلاً در نوزادهای با وزن کم یا نارس ۵۰ تا ۱۰۰ میلی‌گرم برای هر کیلوگرم در روز که در دو قسمت تزریق می‌شود و در اطفال دیگر و بچه‌ها ۲۰۰ میلی‌گرم برای هر کیلوگرم در روز که در ۳ یا ۴ قسمت تزریق می‌گردد. در بزرگسالان روزانه ۶ تا ۸ گرم در ۳ یا ۴ دوز منقسم تزریق می‌گردد. در مواردی، سفوتا کسیم وقوع عارضه‌زایی نورولوژیک را کاهش داده و مدت بستری شدن بیماران مننژیتی را در بیمارستان در مقایسه با بیماران تحت درمان با آمپی‌سیلین + کلرآمفنیکول کم کرده است. اگر این موضع تأیید شود، سفوتا کسیم یقیناً بعنوان داروی انتخابی در این بیماری خطرناک خواهد بود.

سفوتا کسیم ۱ گرم بصورت تک دوز داخل عضله در درمان سوزاک ۱۰۰٪ مؤثر است. در مورد پیشگیری از عفونت پس از اعمال جراحی، سفوتا کسیم ۱ تا ۲ گرم بصورت تک دوز قبل از عمل و چند دوز هر ۸ ساعت پس از عمل کاملاً مؤثر است ولی در مورد neurosurgery نمیتواند مصرف شود چون عبور از منتهای غیرالتهابی خوب نیست. سفوتا کسیم توسط بزرگسالان و بچه‌ها خوب تحمل میشود از اثرات جانبی معمول آن اختلالات گوارشی بصورت اسهال، تهوع و استفراغ، واکنشهای پوستی بصورت کولیت پسودوما مبرانوس ناشی از کلستریدیوم دیفیسیل، هیپوپروترومبیمی، ترومبوسیتوپنی، انسفالوپاتی، استاتوس اپی‌لپتیکوس، انوزینوفیلی، لوکوپنی و نوتروپنی گزارش شده‌اند. دوز توصیه شده برای

سفتتان بر علیه استاف طلائی و استرپتو کوکها کمتر فعال است ولی اکثر آنتروباکتریاسه و اغلب بیهوازیها را مهار میکند و برای درمان عفونتهای داخل شکمی و لگنی مصرف میشود. سفنازیدیم و سفوپرازون فعالیت خوبی بر علیه سودوموناس آئروژینوزا دارند. سفنازیدیم اکثر استرپتو کوکها را با غلظت کم مهار میکند و بر علیه هموفیلوس آنفلوآنزا و نیسریا فعالیت خوب دارد. انواع مولدبتا-لاکتاماز این ارگانسمها و اکثر آنتروباکتریاسه را نیز مهار میکند ولی انواع باکترئوئیدها را مهار نمی کند. سفوپرازون کمتر از بقیه در برابر β -لاکتاماز پایدار است. سفیکسیم (Cefixime) نسل سومی خوراکی است که روی استافیلوکوکها و سودوموناس و باکترئوئیدها اثری ندارد و در درمان عفونتهای تنفسی مصرف میشود. اثر مهاری روی استرپتو کوکها، انواع هموفیلوس، انواع نیسریا و Moraxella و اغلب

جراحی قبل از عمل ۱ تا ۲ گرم و بعد از عمل ۳ دوز یک گرمی هر ۸ ساعت توصیه شده است. در بیمارانی که کلیرنس کره آتینین کمتر از ۱۰ میلی لیتر در دقیقه باشد دوز نصف شده فرکانس دوزها بهمان صورت حفظ می شود.

سفالوسپورینهای دیگر نسل سوم مثل سفتری زوکسیم و سفتری آکسون فعالیت شبیه سفوتا کسیم دارند. اینها در درمان عفونتهای تنفسی اکتسابی از بیمارستان (nosocomial)، عفونتهای دستگاه ادراری و عفونتهای پوستی، اوستئومیلیت و مننژیت مصرف میشوند. موکسالاکتام روی استرپتو کوکها و استافیلوکوکها کمتر فعال است ولی بر علیه انتروباکتریاسه از جمله مولدهای بتا لاکتاماز و بر علیه هموفیلوس و نیسریا اثر عالی دارد. همچنین اکثر باکترئوئیدها را مهار کرده و روی ۵۰٪ سودوموناسها فعال است. این دارو در آمریکا مصرف نمی شود.



آنتروباکتریاسه دارد.

ایمپینم به PBP-3 میل ترکیبی کمتری دارد. بعلت کوچک بودن ملکولش و حالت زویتریون، از غشاء های سلولی باکتری نفوذ کرده و به اهداف مورد نظرش (PBPS)

از سفالوسپورینهای نسل سوم که در ایران موجود میباشد سفتی زو کسیم است که روی سودموناس آئروژینوزا به تنهایی باندازه سفتازیدیم و سفوپرازون مؤثر نیست و لذا در مورد این باکتریها داروهای اخیر الذکر انتخابی هستند.

کارباپنمها

ایمپنم (Imipenem) سردسته کارباپنمها (گروه دیگر داروهای بتا-لاکتام) است که تفاوت آن از لحاظ ساختمان شیمیایی با پنیسیلین ها و سفالوسپورینها را یادآور شدیم. این دارو ارگانسیمهای گرم مثبت مثل استرپتوکوک بتا-همولیتیک، استرپتوکوک پنومونیا، استرپتوکوک گروه ویریدانس، آنتروکوکسیها، استافیلوکوک اورئوس را مهار میکند. اغلب آنتروباکتریاسه، انواع هموفیلوس و نیسریا و سودوموناس آئروژینوز (باندازه سفتازیدیم) در برابر این دارو آسیب پذیرند. بر علیه بی هوازیاها فعالیت زیادی دارد و اکثر باکترئوئیدها را مهار میکند (بر علیه باکترئوئید فراژیلیس قوی ترین بتا-لاکتام است). مکانیسم اثرش مثل بقیه بتا-لاکتامها است. وقتی باکتری با ایمپینم تماس پیدا میکند سریعاً بصورت کروی شکل درآمده و بعد لیز می شود. این اثر نتیجه اتصال دارو به PBP-2 میباشد. دارو ضمناً به PBP-1 متصل میشود و در نتیجه ایجاد پیوندهای متقاطع بین منومرهای پپتید و گلیکان را مهار مینماید.

• یک روش مقابله با عفونتهای مولد بتا-لاکتاماز اینست که همراه بتالاکتامهای حساس به بتالاکتاماز از داروهای مهار کننده بتا-لاکتاماز مثل اسید کلاوولانیک و سالباکتام استفاده کرد.

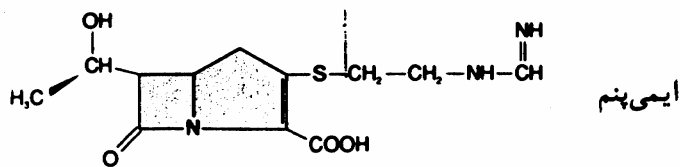
میرسد. بعلت کافورمیشن ترنس زنجیر جانی هیدروکسی اتیل در ساختمان ایمپینم، این دارو توسط بتالاکتاماز اکثر گرم مثبت ها هیدرولیز نمی شود (جز بعضی ارگانسیمها مثل بتا-لاکتاماز سودوموناس مالتوفیلیا). ایمپینم یک ایندیوسر قوی بتا-لاکتامز هائی است که بقیه آنتی بیوتیک های بتالاکتام را می شکنند.

ایمپینم برای درمان عفونتهای مختلط (Mixed) یعنی عفونتهای هوازی و بی هوازی، آنتروباکتریاسه ای و مخصوصاً ارگانسیمهای کسب کننده چند دارو مقاومند (multiresistant) بکار میرود.

ایمپینم بخاطر ناپایداری بودنش در pH اسیدی معده از راه خوراکی جذب نمی شود. در کلیه ها از طریق فیلتره شدن از گلوبولها و

کشته نشده باشند نمودن هنوز تا مدت ۲ الی ۴ ساعت از سر گرفته نمی شود. ایمنیم برای اکثر گرم مثبت ها و گرم منفی ها مثل آنتروباکتریا سیه و سودوموناس آئروژینوزا این اثر را ایجاد

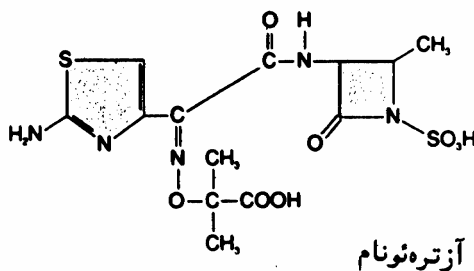
ترشح لوله ای دفع شده و در لوله های کلیوی توسط یک دی هیدرو پیتیداز هیدرولیز میشود. برای جلوگیری از این هیدرولیز، ایمنیم همراه یک مهار کننده دی هیدرو پیتیداز کلیوی



می کند در حالیکه اکثر بتا لاکتامها این اثر را در گرم منفی ها ایجاد نمی کنند.

مونوباکتامها

گروه دیگری از داروهای بتا-لاکتام هستند که از این گروه آزره نونام (Aztreonam) دارای خواص جالب از لحاظ بالینی است. آزره نونام، مونوباکتام مصنوعی است که در ساختمان خود فاقد حلقه ای است که به حلقه بتا-لاکتام متصل شده باشد. زنجیر جانبی اسیل موجود در ساختمان آن باعث میشود که نسبت به PBP بعضی از گرم منفی ها میل ترکیبی زیاد داشته باشد.

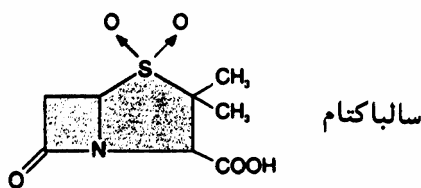
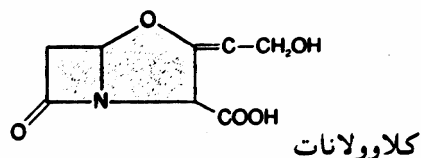


این دارو سنتز دیواره سلولی باکتری را با

(سیلاستاتین) مصرف می شود که خودش اثر ضدباکتری ندارد و فقط مانع هیدرولیز ایمنیم میشود. وقتی ایمنیم تنها مصرف شود ۲۵٪ آن بصورت دست نخورده همراه با مقدار زیادی محصولات متابولیک نفروتوکسیک از ادرار دفع میشود ولی وقتی همراه سیلاستاتین مصرف میشود ۷۰٪ دارو دست نخورده از ادرار دفع شده و فقط ۲۵٪ بصورت متابولیت دفع میشود. مقداری نیز از طریق صفرای دفع میشود که کافی برای درمان عفونتهای دستگاه صفراوی است. Primaxin فرآورده ای مرکب از ایمنیم و سیلاستاتین است که در درمان باکتری، عفونتهای تنفسی، داخل شکمی، زینکولوزیک، استخوانی، مفصلی و ادراری که از باکتریهای مقاوم به پنی سیلین ها و سفالوسپورینها آمینو گلیکوزیدها ایجاد شده باشد، مصرف میشود. در مورد ایمنیم، پدیده جالب PAE یا Postantibiotic effect ایجاد میشود یعنی پس از آنکه غلظت دارو در محیط به کمتر از غلظت مهار رسیده، باکتریهای که

استافیلوکوک اورئوس و بسیاری از باکتریهای گرم منفی از جمله بتا-لاکتامازهایی که فرامین مربوط به ساخت آنها از طریق پلاسمید منتقل می‌شود را در اشریشیا کولی، انواع هموفیلوس، نیسریا، سالمونلا و شیگلا و همچنین بتا-لاکتامازهایی را که سفالوسپورینهای طیف گسترده مثل سفوتاکسیم و سفنازیدیم را غیرفعال می‌کنند و آنزیمهایی که ساخته شدن آنها از طریق کروموزوم در انواع کلبسیلا واسطه‌گری می‌شود، مهار مینماید.

کلاوولانات دارای یک حلقه بتالاکتام است (شکل ۳) ولی فعالیت ضدباکتری حداقلی را دارا است. این دارو به PBPs انواع مختلف باکتریها خیلی ضعیف متصل میشود. کلاوولانات به سرین جایگاه فعال بتالاکتامازها بطور برگشتناپذیر متصل شده و باعث غیرفعال شدن آنزیم میگردد و باین ترتیب کلاوولانات بعنوان یک مهارکننده انتحاری



شکل ۳: مهارکننده‌های بتا-لاکتاماز (کلاوولانات و سالباکتام)

اتصال به 3-PBP تحت تأثیر قرار میدهد و فقط در گرم منفی‌های هوازی حساس بآن این کار را انجام میدهد. با این اثر باعث میشود که فرمهای رشته‌ای شکل باکتریهای گرم منفی تولیدشوند و در نهایت با کتری لیز گشته و کشته شود. این دارو به PBPs باکتریهای گرم مثبت متصل نمیشود و به PBPs باکتریهای بی‌هوازی مثل کلستریدیوم و باکترئوئیدها نیز میل ترکیبی کمی دارد و لذا روی این باکتریها اثر چندانی ندارد. برای اکثر باکتریهای حساس، MBC آن ۱۶-۴ برابر MIC است. فقط در مورد آنتروباکتریاها MBC برابر یا حداکثر ۴ برابر MIC است. آزره‌ئونام نیز از راه خوراکی جذب نمی‌شود و لذا داخل عضلانی یا وریدی تزریق میشود. از کلیه‌ها از طریق گلومرولها فیلتر شده و از سلولهای لوله‌های کلیوی ترشح و دفع میشود.

آزره‌ئونام در درمان باکترمی، عفونتهای تنفسی و ادراری، اوستئومیلیت و عفونتهای پوستی مؤثر است و میتواند جانشین آمینو گلیکوزیدها شده یا همراه با کلیندامایسین، پنی‌سیلین‌های نیمه‌صناعی و انکومایسین در درمان عفونتهای مختلط مصرف شود.

مهارکننده‌های بتا-لاکتاماز

اسید کلاوولانیک یا کلاوولانات

(Clavulanate) و سالباکتام (Salbactam)

از مهارکننده‌های آنزیم‌های بتا-لاکتاماز هستند.

کلاوولانات مهارکننده بتا-لاکتاماز

(Suicide inhibitor) عمل میکند. کلاوولانات β - لاکتام‌های سودوموناسها، آنتروباکتر و سراتیا را مهار نمی‌کند. توأم‌سازی کلاوولانات با آموکسی‌سیلین یا تی‌کارسیلین مورد مصرف بالینی دارد و برای درمان اوتیت مدیا در بچه‌ها و سینوزیت، تشدیدهای باکتریایی برونشیت و عفونت‌های قسمتهای تحتانی دستگاه تنفس در بزرگسالان مصرف میشود. همچنین در عفونت‌های پوستی بخصوص وقتی ارگانیسماهای بی‌هوازی و هوازی وجود دارند مؤثر است. زخم‌های ناشی از گاز گرفتن انسانی و حیوانی، گونوره و عفونت‌های قسمت تحتانی دستگاه ادراری نیز میتوانند با مصرف توأم این دو دارو درمان شوند. تی‌کارسیلین - کلاوولانات در درمان عفونت‌های تنفسی کسب شده از بیمارستان، داخل شکمی زنان و مامایی، پوستی و اوستئومیلیت وقتی که انواع باکتریها وجود داشته باشند مصرف می‌شود.

کلاوولانات از دستگاه گوارش در حد متوسطی جذب میشود و یکساعت پس از مصرف، حداکثر غلظت پلاسمایی خود را ایجاد میکند. مصرف توأم کلاوولانات و آموکسی‌سیلین (Augmentin)، فارماکوکینتیک هیچکدام از داروها را تغییر نمیدهد. غذا، شیر و آنتاسیدها جذب آنرا تحت تأثیر قرار نمیدهد. کلاوولانات با غلظت‌های درمانی وارد اکثر بخش‌های بدنی مثل مایع گوش میانی، بافت لوزه، ترشحات سینوسی، صفر و دستگاه ادراری

میشود.

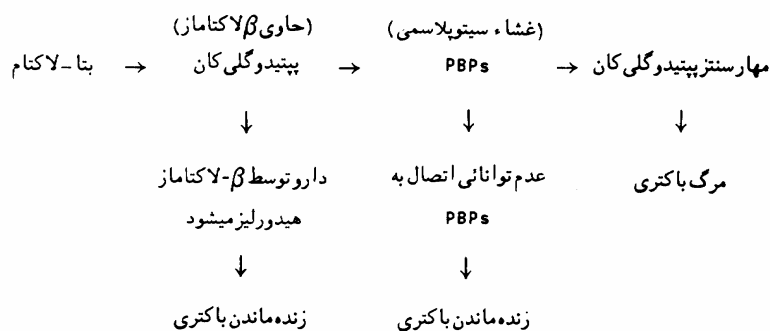
سالباکتام مشتقی از اسید پنی‌سیلانیک است (شکل ۳) که فعالیت ضدباکتری خیلی ضعیف بر علیه کوکسی‌های گرم مثبت و آنتروباکتریاسه دارد ولی در غلظت‌های بالا ارگانیسماهای دیگر را مهار میکند. سالباکتام بعنوان یک مهارکننده برگشت‌ناپذیر، مهارکننده بتا - لاکتامازها می‌باشد که توسط کلاوولانات مهار می‌شوند. سالباکتام بعنوان مهارکننده بتا - لاکتاماز مقداری ضعیف‌تر از کلاوولانات است و کمتر از کلاوولانات به فضای پری‌پلاسمیک (Periplasmic space) وارد میشود. سالباکتام بصورت توأم با آمپی‌سیلین (Unasyn) از طریق تزریقی مورد مصرف بالینی دارد. سالباکتام با سفوپرازون نیز بصورت توأم مصرف میشود. خواص فارماکوکینتیکی سالباکتام شبیه آمپی‌سیلین است و در بدن وسیعاً منتشر میشود بطوریکه در مننژیت براهتی وارد مایع منزی نخاعی میشود. سالباکتام متابولیزه نمیشود و ۷۵٪ یک دوز از آن از ادرار دفع میشود. نیمه‌عمر آن در صورت وجود نارسایی کلیه در بزرگسالان و نوزادان از یک ساعت به شش ساعت افزایش پیدا میکند.

مکانیسم پیدایش مقاومت به داروها؛
بتا - لاکتام

سه مکانیسم اصلی برای پیدایش مقاومت به بتا - لاکتامها وجود دارد:

۱- تخریب دارو توسط آنزیمهای

مخصوصاً در مورد ارگانسیم‌های گرم مثبت	بتا-لاکتاماز
ایجاد مقاومت به بتا-لاکتامها را می‌کند و باعث می‌شود که یک داروی β -لاکتام ویژه نتواند	۲- ناتوان شدن دارو برای رسیدن به PBP هدف
بسه PBP مربوطه اش متصل شود (شکل ۴). مثال	۳- ناتوان شدن دارو برای اتصال به PBP



شکل ۴: مکانیسم پیدایش مقاومت به ضدباکتریهای بتا لاکتام در ارگانسیمهای گرم مثبت

هدف مهم از لحاظ بالینی، مقاومت استافیلوکوکها به متی‌سیلین است که مشکل بیمارستانی جدی را ایجاد میکند. این استافیلوکوکها بعلمت میل ترکیبی کم PBPs آنها با هیچکدام از بتا-لاکتامهای فعلاً موجود مهار نمی‌شوند. ناتوانی در اتصال به PBPs، در سفالوسپورینها نیز دلیل مهار نشدن آنتروکوکی‌ها (مثل آنتروکوکوس فکالین و آنتروکوکوس Faecium)، توسط این داروها است. آزره‌ئونام نیز انواع گرم مثبت را مهار نمی‌کند زیرا قادر به اتصال به PBPs نیست.

در باکتریهای گرم منفی، فرم عادی مقاومت، حضور بتا لاکتاماز در فضای پری پلاسمیک و ناتوانی دارو برای رسیدن به

در عرض چند سال اول پس از مصرف گسترده پنی‌سیلین G، اکثر استافیلوکوکهای طلائی به این دارو مقاومت نشان دادند و این مسئله در بیمارستانها مشکل آفرین بود زیرا ارگانسیم در آنجا معمولاً وجود دارد. امروزه بیش از ۹۰٪ استافیلوکوکها به پنی‌سیلین G و آمپی‌سیلین مقاومند. مقاومت با انتشار پلاسمید حاوی ژن مولد بتا-لاکتاماز ایجاد میشود که حلقه بتا-لاکتام را اسیده کرده و دارو را غیرفعال میکند. در گرم مثبتها (مثل استافیلوکوکها) تولید بتا-لاکتامازها توسط پنی‌سیلین تحریک میشود و بعنوان اگزوانزیمها به محیط ترشح می‌شوند. وجود یک PBP تغییر ماهیت داده شده،

PBPs است (شکل ۵). سنتز بتا-لاکتامازهای باکتریهای گرم منفی میتواند از طریق Chromosomal-directed یا Plasmid directed باشد.

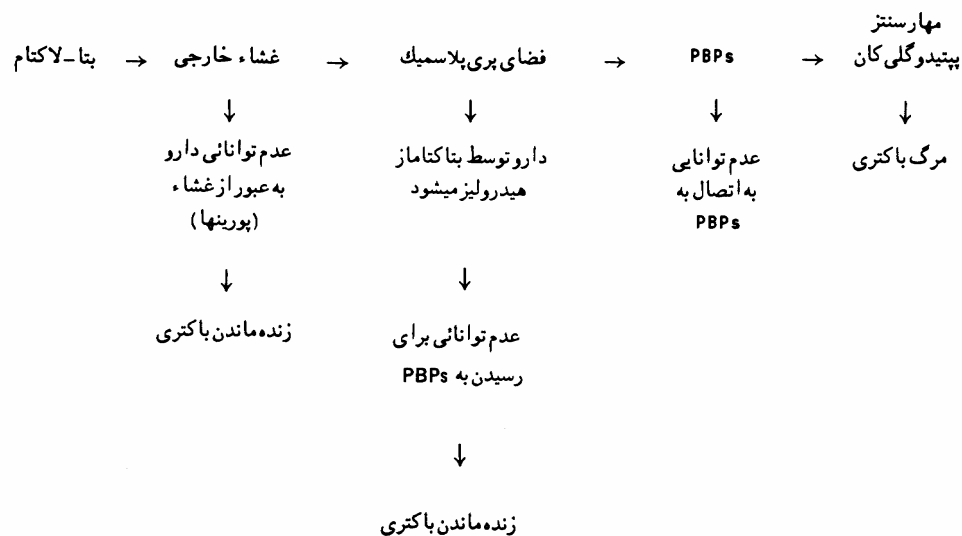
در مقایسه با گرم مثبت‌ها، توسط ارگانسیم‌های گرم منفی انواع متنوع‌تر بتالاکتاماز تولید میشوند و تولید این آنزیمها میتواند Constitutive بوده و یا بوسیله ایندکشن باشد.

باکتریهای گرم منفی دارای يك غشاء خارجی لیپیدی هستند که بتالاکتامها باید از آن عبور کرده و به PBPs که در غشاء سیتوپلاسمی مستقر می‌باشند برسند. کانالهای موسوم به پورین‌ها (Porins) یا پروتئینهای غشاء خارجی (OMP)، اجازه به عبور بتا-لاکتامها از این غشاء را میدهند. تغییرات

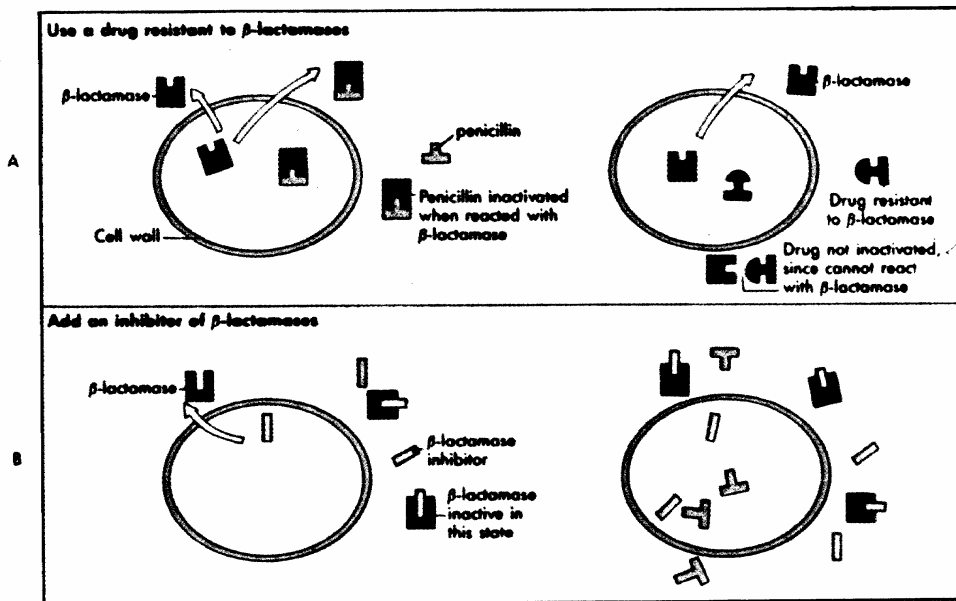
ایجاد شده در باکتریهای مقاوم باعث میشود که از طریق پروتئینهای پورین، مقدار کمتری دارو به PBPs برسد.

برای مقابله با ارگانسیمهای مولد بتا-لاکتاماز دو روش وجود دارد (شکل ۶). اول آنکه بجای مصرف يك داروی حساس به بتالاکتاماز مثل پنی‌سیلین G، از يك داروی مقاوم به بتا-لاکتاماز استفاده شود. دوم اینکه به داروهای حساس به بتالاکتامازها، يك داروی مهارکننده بتالاکتاماز اضافه شود که با آنزیم بتا-لاکتاماز متصل شده و آنرا غیرفعال کرده و مانع از تأثیر آن روی داروی بتالاکتام شود.

با توجه به ترتیب آمینواسیدها در آنزیمها، سه گروه آنزیم مشخص شده است: گروه A، B، C، که گروه A شامل آنزیمهای سرین و گروه B شامل متالوپروتئینها هستند. وزن



شکل ۵- مکانیسم پیدایش مقاومت به ضدباکتریهای بتالاکتام در ارگانسیمهای گرم منفی



شکل ۶- استراتژی‌های آلترناتیو برای مهار موفق ارگانیس‌های مولد بتا-لاکتامازها

مآخذ:

1. Lipman, B. and neu, H.C. Imipenem, a new carbapenem Antibiotic. The medical clinics of North America, 72(3): 576-579, 1988.
2. Molavi, A., Beta-Lactam Antibiotics, Basic pharmacology in Medicine, (Dipalma, J.D & Digregorio, J, eds), Macgraw-Hill Publishing company, 579-601, 1990.
3. Neu, H.C. Aztreonam: The first monobactam, The Medical clinics of north America, 72(3): 555-566, 1988.
4. Neu, H.C. β -lactam Drugs and β -lactamase inhibitors, Human pharmacology, Molecular to clinical (Wingard, L.B. et al, eds), wolfe publishing Limited, 629-655, 1991.
5. Todd, P.A. and Brogden R.N, cefotaxime, An update of its pharmacology and Therapeutic use, Drugs, 40(4): 608-651, 1990.

ملکولی بتا لاکتامازها از ۱۲۰۰۰ الی ۳۲۰۰۰ دالتون است. داروهائی مثل اسید کلاوولانیک و سالبکتام بعنوان مهار کننده قوی گروه A عمل می کنند ولی مهار کننده خوب برای گروه B و C نیستند. همراه کردن یک مهار کننده بتا-لاکتاماز با یک داروی بتا-لاکتام (شکل ۶) یک روش آلترناتیو برای استفاده از آنتی بیوتیکهای بتا لاکتامی هستند که ذاتاً به بتا-لاکتامازها مقاوم میباشند.

مقاومت به سفالوسپورینها نیز مثل پنی سیلینها، با سه مکانیسم یعنی هیدرولیز آنها توسط بتا-لاکتاماز، عدم توانائی دارو برای عبور از غشاء خارجی گرم منفیها و عدم توانائی دارو برای اتصال به PBPs ایجاد میشود.