دکتر مرتضی ثمینی *

علمی

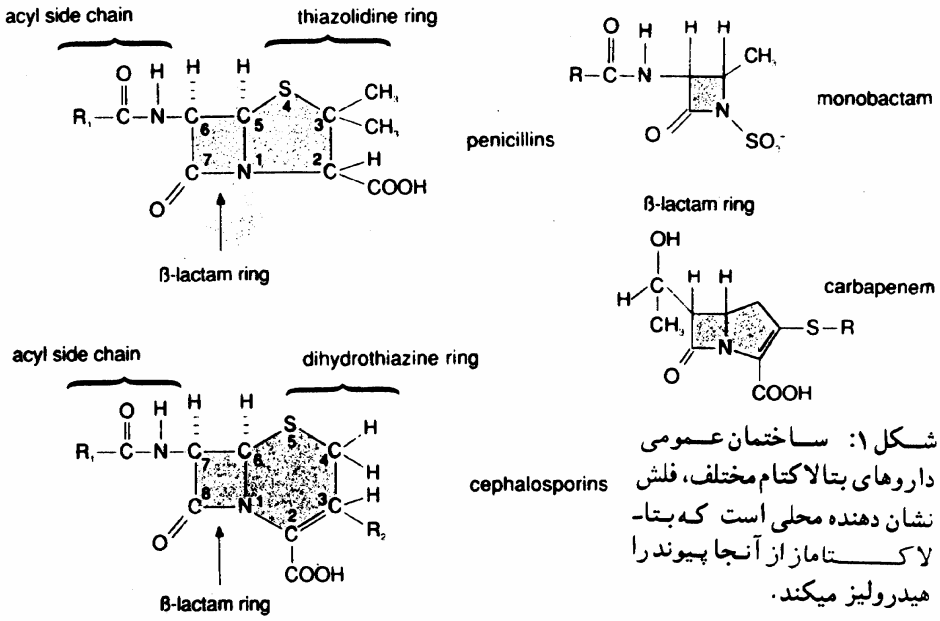
تازه‌های بتا ـ لاکتام‌ها

اولین گروه از داروهای بتا ـ لاکتام، پنی‌سیلینها بودند که کشف آنها انقلابی در زمینه بیماریهای عفونی بوجود آورد. امروزه گروههای دیگر داروهای بتا ـ 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 ـ لاکتام با هم مشترکند و بهمین جهت نیز باسم مشترك داروهای بتا ـ لاکتام نامیده شده‌اند. اخیراً به جمع این داروها، داروهای مهار کننده بتا ـ لاکتامازها اضافه شده‌اند که اینها نیز حلقه بتالاکتام دارند ولی فعالیت ضدباکتری چندانی ندارند. این داروها در موارد خاص برای محدود کردن غیرفعال شدن هیدرولیتیك آنتی‌بیوتیکهای بتا ـ لاکتام توسط بتالاکتامازها، همراه داروهای بتا ـ لاکتام مصرف میشوند.

حلقه بتا ـ لاکتام یك ساختمان تحت فشاری است که پایداری ذاتی کمی دارد و بهمین جهت بعضی از پنی‌سیلین‌ها در محیط های اسیدی و بازی بآسانی هیدرولیز میشوند و باین جهت از راه خوراکی مؤثر نمی‌باشند. با توجه به شکل (۱) تفاوت در ساختمانهای عمومی داروهای بتا ـ لاکتام مختلف با هم روشن میشود.

بطوریکه ملاحظه میشود پنی‌سیلین‌ها و سفالوسپورینها علاوه بر حلقه بتا ـ لاکتام (۴ ضلعی) به ترتیب دارای یك 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 ـ لاکتام، عامل اسید سولفونیك وجود دارد. در کارباپنمها، علاوه بر حلقه بتالاکتام، یك 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). درضمن در ساختمان کارباپنم‌ها، گوگردی در خارج حلقه وجود دارد.

* گروه فارماکولوژی ـ دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران



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

(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 باکتر می‌شود.

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

• مزیت عمده سفوگزیتین، مقاومت دربرابر بتا-لاکتاماز است.

شکسته و باعث مرگ باکتری میشود، زیرا در 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 پنی‌سیلین (PBPs) نامیده میشوند زیرا این پروتئینها بطور کووالانت به پنی‌سیلین Gنشاندار 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 رشته‌های پپتیدوگلی کان ساخته میشوند و بعد این رشته‌ها توسط آنزیم ترانس پپتیداز با هم ارتباط پیدا

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

• سفتازیدیم نسل سوم انتخابی برعلیه 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 یك غشاء خارجی (Outer membrane) از جنس لیپوپلی ساکاریدی هستند. در حالیکه در باکتریهای گرم مثبت، دیواره سلولی از ۱۵ تا ۳۰ لایه پپتیدو گلی کان ساخته شده و فاقد غشاء خارجی در بیرون این دیواره میباشند.

دریك ارگانیسم مشخص، PBPs برحسب کم شدن وزن ملکولی آنها درجهت 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، یك عدد نشان دهنده پروتئین مشخصی نیست. مثلاً PBP_3 در یك ارگانیسم با PBP_3 ارگانیسم دیگر متفاوت است.

پنی‌سیلین‌ها و سفالوسپورینها در فضا، دارای شکل سه‌بعدی 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 ـ لاکتام است. آنزیم متصل شده با این داروها غیرفعال شده و لذا در بین زنجیرهای پپتید گلی کان اتصال متقاطع ایجاد نمی‌شود و مهار سنتز دیواره سلولی نرمال، درنهایت باعث مرگ باکتری میگردد. بعضی از باکترها ممکن است فاقد اوتولایزین باشند و لذا

• شکل سه‌بعدی پنی‌سیلین‌ها وسفالوسپورینها درفضا ساختمان شبیه قسمتی ازدیواره سلولی است که درایجاد اتصالات متقاطع شرکت می‌کند وبا این قسمت با PBP-1 متصل شده ومانع ایجاد اتصالات متقاطع میشود.

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

* مثلاً وزن ملکولی PBP-1 و PBP-6 به ترتیب ۹۰۰۰۰ و ۴۰۰۰۰ دالتون میباشد.

(Tolerant) به بتا ـ لاکتام می‌نامند که نباید با باکتریهای مقاوم* به بتا ـ لاکتام اشتباه شوند.

وظیفه PBP-2 ابقاء شکل میله‌ای (rod) باکتری است. اگر بتا ـ لاکتامی باین پروتئین متصل شود، باکتری حالت کروی بخود میگیرد که در برابر اسموز ناپایدار است و درنهایت لیز خواهد شد. وظیفه PBP-3 ساختن دیواره عرضی در موقع تقسیم سلولی است. اگر بتا ـ لاکتامی به PBP-3 متصل شود فرم رشته‌ای (Filamentous) باکتری ساخته میشود که تقسیم نمیگردد ودرنهایت ارگانیسم لیز میشود. باین ترتیب ملاحظه میشود که غیرفعال کردن PBPs با وزن ملکولی بزرگ (از ۶۰۰۰۰ تا ۹۰۰۰۰ دالتون) باعث مرگ باکتریها میشود در حالیکه PBPs با وزن ملکولی کوچك، باعث مرگ باکتری نمی‌گردد. چون داروهای بتا ـ لاکتام با مهار سنتز دیواره سلولی عمل میکنند روی میکروارگانیسمهائی که در حال نمو هستند حداکثر اثر را دارند.

پنی‌سیلین‌ها رامیتوان ازلحاظ فعالیت ضدباکتری به شش گروه تقسیم نمود:

۱ـ پنی‌سیلین G و پنی‌سیلین V برعلیه کوکسی‌های گرم مثبت و بعضی از گرم منفی‌ها مؤثرند (باستثنای ارگانیسم‌های مولد بتا ـ لاکتاماز یا پنی‌سیلینیاز). اکثر گونه‌های بیهوازی (باستثنای باکتروئید فراژیلیس) به پنی‌سیلین G حساسندولی اکثر گرم منفی‌های هوازی، آنتروباکتریاسه و سودموناس‌ها، مقاومند.

۲ـ داروهای بتا ـ لاکتام مقاوم در برابر بتا ـ لاکتاماز شامل متی‌سیلین، اکساسیلین، نافسیلین، کلوکساسیلین و دی کلوکساسیلین میباشند که اینها استافیلوکوکها را مهار میکنند ولی روی استرپتوکوکها کمتر از پنی‌سیلین G مؤثر بوده و روی باسیلهای گرم منفی بی‌اثرند. این پنی‌سیلینها برای درمان عفونتهای استافیلوکوکی (مولد بتا ـ لاکتاماز) بکار میروند گواینکه گاهی بعضی از استافیلوکوکها با داشتن PBPs تغییر یافته، نسبت به این پنی‌سیلینها مقاوم میشوند.

• سفیکسیم وسفتامت نسل سوم‌های خوراکی هستند.

۳ـ آمینوپنی‌سیلینها مثل آمپی‌سیلین و آموکسی‌سیلین و استرهای آمپی‌سیلین، برعلیه ارگانیسم‌های گرم مثبت و گرم منفی مؤثرند و سوشهای عاری از بتا ـ لاکتاماز هموفیلوس انفلوآنزا، نیسریا گونوره، اشریشیا کلی، پروتئوس میرابیلیس و انواع سالمونلا را مهار میکنند. این پنی‌سیلین‌ها توسط بتا ـ لاکتامازهای باکتری گرم مثبت و منفی غیر فعال میشوند. آمپی‌سیلین و آموکسی‌سیلین

* ارگانیسمهای مقاوم به بتا ـ لاکتام‌ها هم به اثر مهاری وهم به اثر کشنده آنها مقاوم هستند.

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

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

• ایمیپنم قوی‌ترین β ـ لاکتام برعلیه باکتروئید فراژیلیس بوده و برعلیه سودوموناس آئروژینوزا و انواع هموفیلوس باندازه سفتازیدیم مؤثر است.

۵ـ یوره‌اید و پنی‌سیلین‌ها (آزلوسیلین، مزلوسیلین و پی‌پرسیلین) ارگانیسمهای حساس به آمپی‌سیلین و سودوموناس و بعضی از ارگانیسمهای کلبسیلایی (مزلوسیلین و پی‌پرسیلین) را مهار میکنند. پنج آنتی‌بیوتیك ذکر شده در بند ۴ و ۵ توسط بتا ـ لاکتامازهای باکتریهای گرم مثبت و منفی غیرفعال میشوند. بخاطر همین حساسیت به بتا ـ لاکتامها، گاهی اینها همراه یك مهار کننده بتالاکتاماز مصرف میشوند. در مورد سودوموناس آئروژینوزا، مصرف توأم یوره‌اید و پنی‌سیلین‌ها با آمینوگلیکوزیدها اثر سینرژیستیك ایجاد می‌کند.

۶ـ 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 ـ لاکتامها برعلیه بعضی از باکتریها ایجاد سینرژیسم میکنند زیرا بقیه پنی‌سیلین‌ها بیشتر به PBP-1 متصل میشوند.

سفالوسپورینها

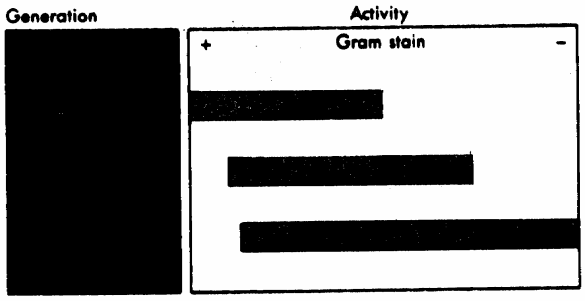
در سال ۱۹۴۵ کشف شدند. داروهائی که در موقعیت ۷ ملکول خود (شکل ۱) دارای عامل متوکسی باشند بنام سفامایسین‌ها نامیده می‌شوند (مثل سفوگزیتین و سفوتتان) و داروهایی که در موقعیت ۵ ملکول خود بجای گوگرد، اکسیژن دارند، اوکسی‌سفمها نامیده می‌شوند (مثل موکسالاکتام). این داروها همگی جزء سفالوسپورینها درنظر گرفته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

سفالوسپورینها در مقابل بتا ـ لاکتامازها مقاوم‌تر از پنی‌سیلین‌ها هستند زیرا ساختمان آنها در مقابل این آنزیمها مقاوم‌تر است. سفالوسپورینها برحسب 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 برعلیه هموفیلوس بوده و ارگانیسمهای گرم منفی بیشتری را مهار میکنند ولی فعالیت آنها روی استافیلوکوکها کمتر از نسل اول است. نسل سوم اثر ضداستافیلوکوکی کمتری داشته ولی برعلیه استرپتوکوکها، آنتروباکتریاسه، نیسریا و انواع هموفیلوس فعالترند. بعضی از سفالوسپورینهای نسل سوم، روی سودوموناس آئروژینوزا نیز اثر مهاری دارند. شکل (۲) فعالیت مهاری سفالوسپورینها روی باکتریها را برحسب رنگ‌آمیزی گرم میکروارگانیسمها 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 ارتوپدیك بکار میروند. از بین اینها سفالکسین و سفاکلور کمتر از بقیه داروهای نسل اول روی استافیلوکوکها مؤثرند ولی سفالکسین در برابر بتا ـ لاکتاماز خیلی مقاوم است. سفاکلور بر هموفیلوس آنفلوآنزا خیلی مؤثر است ولی در برابر بتا ـ 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 فارماکوکینتیکی متفاوتند.

سفالوسپورینهای نسل دوم، سفاماندول، سفوروکسیم، سفونیسید و سفوگزیتین هستند که سفاماندول و سفونیسید برعلیه انواع هموفیلوس و E.coli، کلبسیلا و سایر آنتروباکتریاسه‌ها فعالتر از نسل اول هستند. برعلیه گرم مثبت‌ها فعالیت کافی دارند ولی روی سودموناس یا باکتروئیدها اثر مهاری ندارند. سفوروکسیم، گرم مثبت ها را مهار میکند و فعالیت عالی برعلیه گرم منفی‌ها مثل هموفیلوس و انواع نیسریا داشته و در برابر بتا ـ لاکتاماز پایدارتر از سفاماندول است. سفوگزیتین برعلیه گرم مثبت‌ها کمتر از نسل اول مؤثر است ولی در برابر بتا ـ لاکتامازها پایدارتر می‌باشد و مهار بیشتر باکتریهای مولد بتا ـ لاکتاماز و مهار ۸۵ ٪ باکتریهای بی‌هوازی باعث شده که داروی



شکل ۲

سودمندی باشد. بعلاوه سفوگزیتین در برابر بتا ـ لاکتامازی که از طریق پلاسمید منتقل میشود و سفوتاکسیم و سفتری آکسون و سفتازیدیم (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 سفوتاکسیم، سفتی‌زوکسیم، سفتری آکسون، موکسالاکتام، سفوتتان، سفیکسیم و سفتامت (خوراکی) و دو داروی مؤثر بر سودوموناس یعنی سفتازیدیم و سفوپرازون هستند. سفوتاکسیم اولین سفالوسپورین نسل سوم بود که وارد بازار مصرف شد. بعنوان سردسته نسل سوم به شرح این دارو می‌پردازیم. این دارو مثل بقیه نسل سومی‌ها

• ایمیپنم برای اکثر اورگانیسم‌های گرم مثبت و منفی پدیده PAE را داراست.

که بعد از آن تهیه شدند، طیف ضدباکتری وسیعی دارد و بویژه برعلیه آنتروباکتریاسه از جمله آنهایی که بتالاکتاماز تولید می کنند مؤثر است.

سفوتاکسیم برعلیه انواع استرپتوکوک مثل استرپتوکوک پنومونیا و پیوژن، هموفیلوس و نیسریا فعالیت بسیار خوبی دارد. سفوتاکسیم متابولیتی بنام داستیل سفوتاکسیم ایجاد میکند که برعلیه بیشتر باکتریها اثر ضدباکتریائی دارد و بطور ادیتیو یا سینرژیستیك با خود سفوتاکسیم برعلیه بیشتر سوشهای میکروبی عمل میکند. دو متابولیت دیگر این دارو بیشتر از خود سفوتاکسیم بر باکتروئیدها مؤثرند. استرپتوکوکهای فکالیس ولیستریا منوسایتوژن و نوکاردیا آستروئیدیس مقاومند. از استافیلوکوکها، هم‌سوشهای حساس به پنی‌سیلین و هم سوشهای مقاوم به پنی‌سیلین استاف طلایی معمولاً تا حد متوسطی به سفوتاکسیم حساسند ولی سوشهای مولد پنی‌سیلنیاز معمولاً مقاوم هستند. سودوموناس نیز در مقابل سفوتاکسیم مقاوم است. از بی‌هوازیها برعلیه پپتوکوکوس، پپتواستریتوکوکوس وانواع Veillonella و کلستریدیوم Perfringens وبعضی ازانواع باکتروئیدها مؤثر است ولی کلستریدیوم دیفیسیل غالباً مقاومند. معمولاً بین غلظت‌های کشنده و مهاری سفوتاکسیم برای اغلب باکتریها تفاوت کمی وجوددارد. سفوتاکسیم با آمینوگلیکوزیدها ایجاد سینرژیسم قابل توجهی میکند ولی با اسید کلاوولانیك (مهار کننده بتا ـ لاکتاماز) بندرت ایجاد آنتاگونیسم میکند.

سفوتاکسیم پس از تزریق دوز واحد یك گرمی بصورت بولوس، بصورت انفوزیون در عرض ۳۰ دقیقه و پس از تزریق عضلانی به ترتیب پیك پلاسمایی ۱۰۰ و ۴۰ و ۲۰ میلی گرم در لیتر ایجاد میکند. بهره‌دهی بیولوژیك دارو

ازراه داخل عضلانی ۹۰ تا ۹۵ درصداست. غلظت یکنواخت خونی پس از چندین دوز ایجاد می‌شود و غلظت تراف (Trough concentration) سفوتاکسیم و داستیل سفوتاکسیم پس از دوزهای معمولی به ترتیب بیشتر از ۱۰و۵ میلی‌گرم در لیتر است. سفوتاکسیم ۴۰٪ به پروتئین‌های خون متصل می‌شود و حجم ظاهری انتشار آن ۲۰تا ۳۰ لیتر برای هر ۱/۷۳ مترمربع سطح بدن است. پس از تزریق دوزهای معمول آن، غلظت‌های مهاری برای اکثر ارگانیسمهای حساس در بیشتر بافتها و مایعات بدن ایجاد می‌شود، گرچه نفوذ آن از پرده‌های مننژ غیرملتهب، مثل اکثر بتا ـ لاکتامها کم است. چون متابولیت اصلی آن نیز در بافتها و مایعات خوب منتشر می‌شود فاصله بین دوزهای سفوتاکسیم میتواند طولانی‌تر از فاصله‌ای باشد که براساس حذف خود دارو از بدن طرح‌ریزی شده است. سفوتاکسیم بطور مؤثری از جفت میگذرد ولی به شیر خیلی کم وارد میشود. حدود ۶۰ـ۵۰ درصد دارو دست‌نخورده، و مقداری بصورت متابولیت از ادرار دفع میشود. چون مقداری از دارو وارد صفرا می‌شود حدود ۲۰٪ دارو از طریق مدفوع دفع میگردد. نارسایی 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، فارماکوکینتیک سفوتاکسیم را چندان قابل توجه تغییر نمیدهد.

سفوتاکسیم با دوز ۶ـ۲ گرم در روز در درمان عفونتهای عارضه‌دار دستگاه ادراری کاملاً مؤثر است و به‌دوزهای معمولی سفوگزیتین، سفازولین، سفوروکسیم و جنتامایسین، ارجح بوده ومعادل آزترئونام، آمپی‌سیلین+ نتیل‌مایسین، سفتی‌زوکسیم و سفتری‌آکسون میباشد. دوز مشابه سفوتاکسیم 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 ـ لاکتام ضدسودوموناس ویژه و آمینوگلیکوزیدها بصورت همزمان استفاده شود. در مورد عفونت ناشی از انواع باکتروئیدها، سفوتاکسیم باید با کلیندامایسین یا مترونیدازول همراه شود. سفوتاکسیم 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. سفوتاکسیم برعلیه 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 یا تأیید گردد که این باکتریها در ایجاد عفونت دخیلند باید سفوتاکسیم همراه با داروی ضدباکتری مناسب دیگری مصرف شود. در مننژیت باید دوز بالایی از سفوتاکسیم مصرف

شود مثلاً در نوزادهای با وزن کم یا نارس ۵۰ تا ۱۰۰ میلی گرم برای هر کیلو گرم در روز که در دو قسمت تزریق می‌شود و در اطفال دیگر و بچه‌ها ۲۰۰ میلی گرم برای هر کیلو گرم در روز که در ۳ یا ۴ قسمت تزریق می گردد. در بزرگسالان روزانه ۶ تا ۸ گرم در ۳ یا ۴ دوز منقسم تزریق می گردد. در مواردی، سفوتاکسیم وقوع عارضه‌زایی نورولوژیك 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، سفوتاکسیم یقیناً بعنوان داروی انتخابی در این بیماری خطرناك خواهد بود.

سفوتاکسیم ۱ گرم بصورت تك دوز داخل عضله در درمان سوزاك ٪ ۱۰۰ مؤثر است. در مورد پیشگیری از عفونت پس از اعمال جراحی، سفوتاکسیم ۱ تا ۲ گرم بصورت تك 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 مننژهای غیرالتهابی خوب نیست. سفوتاکسیم توسط بزرگسالان و بچه‌ها خوب تحمل میشود از اثرات جانبی معمول آن اختلالات گوارشی بصورت اسهال، تهوع و استفراغ، واکنشهای پوستی بصورت کولیت پسودوماممبرانوس ناشی از کلستریدیوم دیفیسیل، هیپوپروترومبینمی، ترومبوسیتوپنی، انسفالوپاتی، استاتوس اپی‌لپتیکوس، ائوزینوفیلی، لوکوپنی و نوتروپنی گزارش شده‌اند. دوز توصیه شده برای سفوتاکسیم 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 ۲-۱ 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 باکترمی، عفونتهای تنفسی، ادراری، اوستئومیلیت و عفونتهای پوستی که توسط گرم منفی‌های هوازی ایجاد شده باشند میتواند جانشین آمینوگلیکوزیدها باشد.

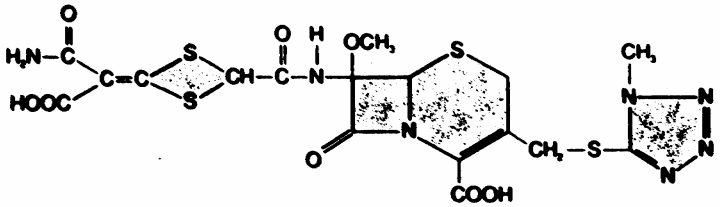
دوز مناسب معمولاً ۰/۵ تا ۲ گرم هر ۸ تا ۱۲ ساعت است. دوز برای نوزادان معمولاً ۵۰ میلی گرم برای هر کیلو گرم و برای اطفال بزرگتر و بچه‌ها ۱۰۰ تا ۱۵۰ میلی گرم برای هر کیلو گرم در روز است. برای عفونتهای خطرناك مثل مننژیت ۱۵۰ تا ۲۰۰ میلی گرم برای هر کیلو گرم در روز جهت نوزاد تا سن هفت روزه و ۲۰۰ میلی گرم برای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

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

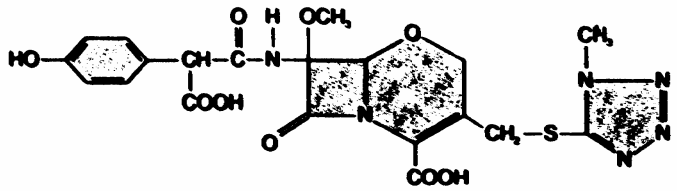
سفالوسپورینهای دیگر نسل سوم مثل سفتی‌زوکسیم و سفتری آکسون فعالیت شبیه سفوتاکسیم دارند. اینها در درمان عفونتهای تنفسی اکتسابی از بیمارستان (nosocomial)، عفونتهای دستگاه ادراری و عفونتهای پوستی، اوستئومیلیت و مننژیت مصرف میشوند. موکسالاکتام روی استرپتوکوکها و استافیلوکوکها کمتر فعال است ولی برعلیه انتروباکتریاسه از جمله مولدهای بتالاکتاماز و برعلیه هموفیلوس و نیسریا اثر عالی دارد. همچنین اکثر باکتروئیدها را مهار کرده و روی ٪ ۵۰ سودوموناسها فعال است. این دارو در آمریکا مصرف نمی‌شود.

سفوتتان برعلیه استاف طلائی و استرپتوکوکها کمتر فعال است ولی اکثر آنتروباکتریاسه و اغلب بیهوازیها را مهار میکند و برای درمان عفونتهای داخل شکمی و لگنی مصرف میشود. سفتازیدیم و سفوپرازون فعالیت خوبی برعلیه سودوموناس آئروژینوزا دارند. سفتازیدیم اکثر استرپتوکوکها را با غلظت کم مهار میکند و برعلیه هموفیلوس آنفلوآنزا و نیسریا فعالیت خوب دارد. انواع مولد بتا-لاکتاماز این ارگانیسمها و اکثر آنتروباکتریاسه را نیز مهار میکند ولی انواع باکتروئیدها را مهار نمی‌کند. سفوپرازون کمتر از بقیه در برابر β- لاکتاماز پایدار است. سفیکسیم (Cefixime) نسل سومی خوراکی است که روی استافیلوکوکها و سودوموناس و باکتروئیدها اثری ندارد و در درمان عفونتهای تنفسی مصرف میشود. اثر مهاری روی استرپتوکوکها، انواع هموفیلوس، انواع نیسریا و Moraxella و اغلب

cefotetan



moxalactam



آنتروباکتریاسه دارد.

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

کارباپنمها

ایمی‌پنم (Imipenem) سردسته کارباپنمها (گروه دیگر داروهای بتا ـ لاکتام) است که تفاوت آن از لحاظ ساختمان شیمیایی با پنی‌سیلین‌ها و سفالوسپورینها را یادآور شدیم. این دارو ارگانیسم‌های گرم مثبت مثل استرپتوکوک بتا ـ 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 آسیب‌پذیرند. برعلیه بی‌هوازیها فعالیت زیادی دارد و اکثر باکتروئیدها رامهار میکند (برعلیه باکتروئید فراژیلیس قوی‌ترین بتا ـ لاکتام است). مکانیسم اثرش مثل بقیه بتا ـ لاکتامها است. وقتی باکتری با ایمیپنم تماس پیدا میکند سریعاً بصورت کروی شکل درآمده و بعد لیز می‌شود. 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.

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

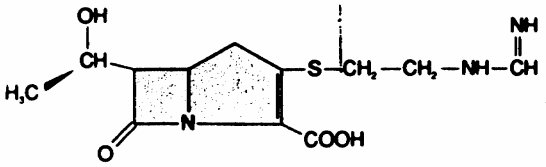
• یك روش مقابله با عفونتهای مولد بتا ـ لاکتاماز اینست که همراه بتالاکتامهای حساس به بتالاکتاماز ازداروهای مهار کننده بتا ـ لاکتاماز مثل اسید کلاوولانیك و سالباکتام استفاده کرد.

میرسد. بعلت کانفورمیشن ترنس زنجیر جانبی هیدروکسی‌اتیل در ساختمان ایمیپنم، این دارو توسط بتالاکتاماز اکثر گرم مثبت‌ها هیدرولیز نمی‌شود (جز بعضی ارگانیسمها مثل بتا ـ لاکتاماز سودوموناس مالتوفیلیا). ایمیپنم یك ایندیوسر قوی بتا ـ لاکتامازهائی است که بقیه آنتی‌بیوتیك‌های بتالاکتام را می‌شکنند.

ایمیپنم برای درمان عفونتهای مختلط (Mixed) یعنی عفونتهای هوازی وبیهوازی، آنتروباکتریاسه‌ای و مخصوصاً ارگانیسمهائی که به چند دارومقاومند (multiresistant) بکار میرود.

ایمیپنم بخاطر ناپایدار بودنش در pH اسیدی معده از راه خوراکی جذب نمی‌شود. در کلیه‌ها از طریق فیلتره شدن از گلومرولها و

ترشح لوله‌ای دفع شده و در لوله‌های کلیوی توسط یك دی‌هیدروپپتیداز هیدرولیز میشود. برای جلوگیری از این هیدرولیز، ایمیپنم همراه یك مهار کننده دی‌هیدروپپتیداز کلیوی

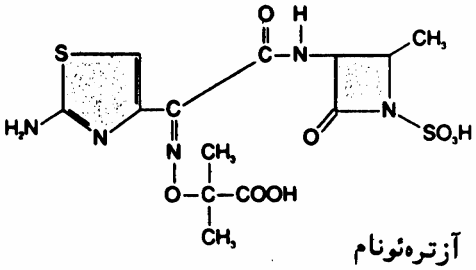


ایمی‌پنم

(سیلاستاتین) مصرف می‌شود که خودش اثر ضدباکتری ندارد و فقط مانع هیدرولیز ایمیپنم میشود. وقتی ایمیپنم تنها مصرف شود ٪ ۲۵ آن بصورت دست نخورده همراه با مقدار زیادی محصولات متابولیك نفروتوکسیك 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 صفرا دفع میشود که کافی برای درمان عفونتهای دستگاه صفراوی است. Primaxin فرآورده‌ای مرکب از ایمیپنم و سیلاستاتین است که در درمان باکترمی، عفونتهای تنفسی، داخل شکمی، ژینکولوژیك، استخوانی، مفصلی و ادراری که از باکتریهای مقاوم به پنی‌سیلین‌ها و سفالوسپورینها و آمینوگلیکوزیدها ایجاد شده باشد، مصرف میشود. در مورد ایمیپنم، پدیده جالب PAE یا Postantibiotic effect ایجاد میشود یعنی پس از آنکه غلظت دارو در محیط به کمتر از غلظت مهاری رسید، باکتریهائی که کشته نشده باشند نموشان هنوز تا مدت ۲ الی ۴ ساعت از سر گرفته نمی‌شود. ایمیپنم برای اکثر گرم مثبت‌ها و گرم منفی‌ها مثل آنتروباکتریاسه و سودوموناس آئروژینوزا این اثر را ایجاد می‌کند در حالیکه اکثر بتالاکتامها این اثر را در گرم منفی‌ها ایجاد نمی‌کنند.

مونوباکتامها

گروه دیگری از داروهای بتا ـ لاکتام هستند که از این گروه آزتره‌ئونام (Aztreonam) دارای خواص جالب از لحاظ بالینی است. آزتره‌ئونام، منوباکتام مصنوعی است که در ساختمان خود فاقد حلقه‌ای است که به حلقه بتا ـ لاکتام متصل شده باشد. زنجیر جانبی اسیل موجود در ساختمان آن باعث میشود که نسبت به PBP بعضی از گرم منفی‌ها میل ترکیبی زیاد داشته باشد.



آزتره‌ئونام

این دارو سنتز دیواره سلولی باکتری را با

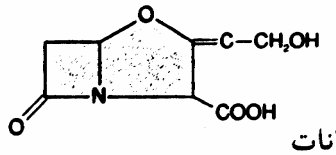
اتصال به PBP-3 تحت تأثیر قرار میدهد و فقط در گرم منفی‌های هوازی حساس بآن این کار را انجام میدهد. با این اثر باعث میشود که فرمهای رشته‌ای شکل باکتریهای گرم منفی تولیدشوندودرنهایت‌باکتری‌لیز گشته‌و کشته شود. این دارو به PBPs باکتریهای گرم مثبت متصل نمیشود و به PBPs باکتریهای بیهوازی مثل کلستریدیوم و باکتروئیدها نیز میل ترکیبی کمی دارد و لذا روی این باکتریها اثر چندانی ندارد. برای اکثر باکتریهای حساس، MBC آن ۱۶ـ۴ برابر MIC است. فقط در مورد آنتروباکتریاسه‌ها MBC برابر یا حداکثر ۴ برابر MIC است. آزتره‌ئونام 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.

آزتره‌ئونام در درمان باکترمی، عفونتهای تنفسی و ادراری، اوستئومیلیت و عفونتهای پوستی مؤثر است و میتواند جانشین آمینوگلیکوزیدها شده یا همراه با کلیندامایسین، پنی‌سیلین‌های نیمه‌صناعی وانکومایسین در درمان عفونتهای مختلط مصرف شود.

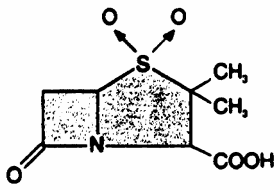
مهارکننده‌های بتاـلاکتاماز

اسید کلاوولانیک یا کلاوولانات (Clavulanate) وسالباکتام (Salbactam) ازمهارکننده‌های آنزیم‌های بتاـلاکتامازهستند. کلاوولانات مهارکننده بتاـلاکتاماز استافیلوکوک اورئوس و بسیاری از باکتریهای گرم منفی از جمله بتاـلاکتامازهائی که فرامین مربوط به ساخت آنها از طریق پلاسمید منتقل می‌شود را در اشریشیا کولی، انواع هموفیلوس، نیسریا، سالمونلا و شیگلا و همچنین بتاـلاکتامازهائی را که سفالوسپورینهای طیف گسترده مثل سفوتاکسیم و سفتازیدیم را غیرفعال می‌کنند و آنزیمهائی که ساخته شدن آنها از طریق کروموزوم در انواع کلبسیلا واسطه گری می‌شود، مهار مینماید.

کلاوولانات دارای یک حلقه بتالاکتام است (شکل۳) 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



کلاوولانات



سالباکتام

شکل۳: مهارکننده‌های بتاـلاکتاماز (کلاوولانات وسالباکتام)

(Suicide inhibitor) عمل میکند.

کلاوولانات β- لاکتامازهای Chromosomally mediated در انواع سودوموناسها، آنتروباکتر و سراتیا را مهار نمی کند. توأم‌سازی کلاوولانات با آموکسی‌سیلین یا تی کارسیلین مورد مصرف بالینی دارد و برای درمان اوتیت مدیا در بچه‌ها و سینوزیت، تشدیدهای باکتریائی برونشیت و عفونتهای قسمتهای تحتانی دستگاه تنفس در بزرگسالان مصرف میشود. همچنین در عفونتهای پوستی بخصوص وقتی ارگانیسمهای 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. تی کارسیلین ـ 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 پس‌از مصرف، حداکثر غلظت پلاسمایی خود را ایجاد میکند. مصرف توأم کلاوولانات و آموکسی‌سیلین (Augmentin)، فارماکوکینتیك 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، صفرا و دستگاه ادراری میشود.

سالباکتام مشتقی از اسید پنی‌سیلانیك است (شکل ۳) که فعالیت ضدباکتری خیلی ضعیف برعلیه کوکسی‌های گرم مثبت و آنتروباکتریاسه دارد ولی در غلظت‌های بالا ارگانیسم‌های دیگر رامهار میکند. سالباکتام بعنوان یك مهار کننده برگشت‌ناپذیر، مهار کننده بتا ـ لاکتامازهائی است که توسط کلاوولانات مهار می‌شوند. سالباکتام بعنوان مهار کننده بتا ـ لاکتاماز مقداری ضعیف‌تر از کلاوولانات است و کمتر از کلاوولانات به فضای پری‌پلاسمیك (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 براحتی وارد مایع مغزی نخاعی میشود. سالباکتام متابولیزه نمیشود و ۷۵٪ یك دوز از آن از ادرار دفع میشود. نیمه‌عمر آن در صورت وجود نارسایی کلیوی در بزرگسالان و نوزادان از یك ساعت به شش ساعت افزایش پیدا میکند.

مکانیسم پیدایش مقاومت به داروهای بتا ـ لاکتام

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

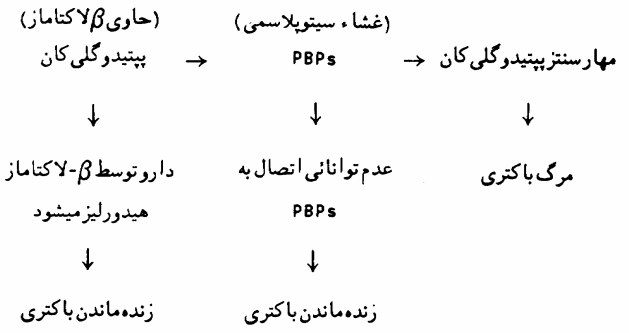
۱ـ تخریب دارو توسط آنزیمهای

بتا ـ لاکتاماز

۲ ـ ناتوان شدن دارو برای رسیدن به PBP هدف

۳ ـ ناتوان شدن دارو برای اتصال به PBP

مخصوصاً در مورد ارگانیسم‌های گرم مثبت ایجاد مقاومت به بتا ـ لاکتامها را می‌کند و باعث می‌شود که یك داروی β-لاکتام ویژه نتواند به PBP مربوطه‌اش متصل شود (شکل ۴). مثال



شکل ۴: مکانیسم پیدایش مقاومت به ضدباکتریهای بتالاکتام در ارگانیسمهای گرم مثبت

هدف

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 مشکل‌آفرین بود زیرا ارگانیسم در آنجا معمولاً وجود دارد. امروزه بیش از ۹۰٪ استافیلوکوکها به پنی‌سیلین G و آمپی‌سیلین مقاومند. مقاومت با انتشار پلاسمید حاوی ژن مولد بتا ـ لاکتاماز ایجاد میشود که حلقه بتا ـ لاکتام را اسیله کرده و دارو را غیرفعال میکند. در گرم مثبت‌ها (مثل استافیلوکوکها) تولید بتا ـ لاکتامازها توسط پنی‌سیلین تحریك میشود و بعنوان اگزوآنزیمها به محیط ترشح می‌شوند.

وجود یك PBP تغییر ماهیت داده شده، مهم از لحاظ بالینی، مقاومت استافیلوکوکها به متی‌سیلین است که مشکل بیمارستانی جدی را ایجاد میکند. این استافیلوکوکها بعلت میل ترکیبی کم PBPs آنها با هیچکدام از بتا ـ لاکتامهای فعلاً موجود مهار نمی‌شوند.

ناتوانی در اتصال به PBPs، در سفالوسپورینها نیز دلیل مهار نشدن آنتروکوکسی‌ها (مثل آنتروکوکوس فکالیس و آنتروکوکوس Faecium)، توسط این داروها است. آزتره‌ئونام نیز انواع گرم مثبت را مهار نمی‌کند زیرا قادر به اتصال به PBPs نیست.

در باکتریهای گرم منفی، فرم عادی مقاومت، حضور بتالاکتاماز در فضای پری‌پلاسمیك و ناتوانی دارو برای رسیدن به

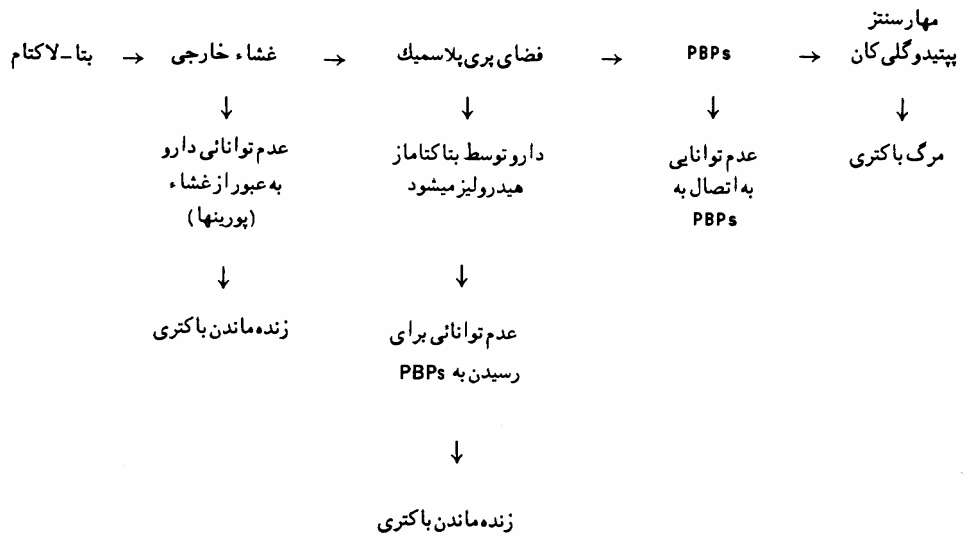
PBPs است (شکل ۵). سنتز بتا ـ لاکتامازهای باکتریهای گرم منفی میتواند از طریق Chromosomal-directed یا Plasmid directed باشد.

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

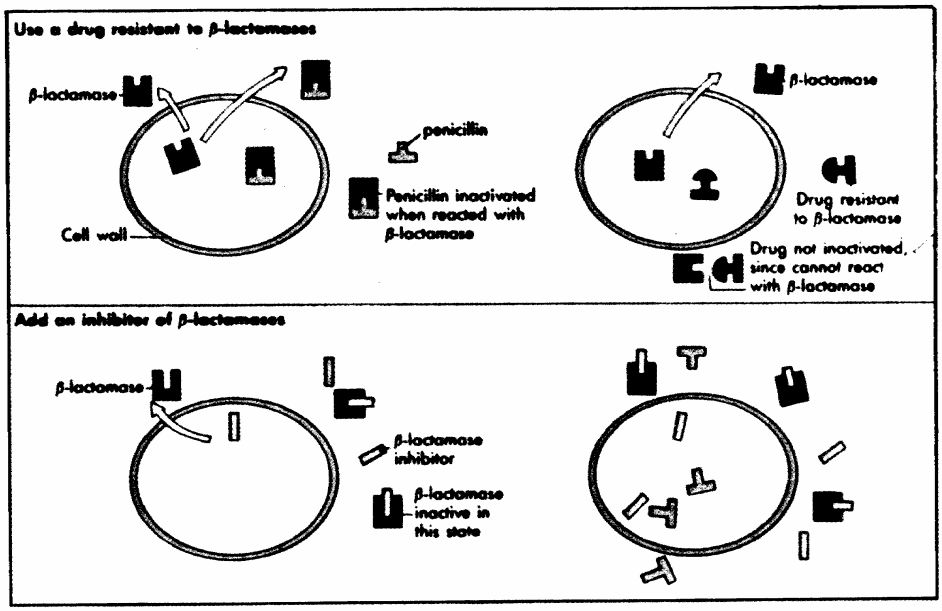
باکتریهای گرم منفی دارای یک غشاء خارجی لیپیدی هستند که بتالاکتامها باید از آن عبور کرده و به PBPs که در غشاء سیتوپلاسمی مستقر می‌باشند برسند. کانالهای موسوم به پورین‌ها (Porins) یا پروتئینهای غشاء خارجی (OMP)، اجازه به عبور بتا ـ لاکتامها از این غشاء را میدهند. تغییرات ایجاد شده در باکتریهای مقاوم باعث میشود که از طریق پروتئینهای پورین، مقدار کمتری دارو به PBPs برسد.

برای مقابله با ارگانیسمهای مولد بتا ـ لاکتاماز دو روش وجود دارد (شکل ۶). اول آنکه بجای مصرف یک داروی حساس به بتالاکتاماز مثل پنی‌سیلین G، از یک داروی مقاوم به بتا ـ لاکتاماز استفاده شود. دوم اینکه به داروهای حساس به بتالاکتامازها، یک داروی مهارکننده بتالاکتاماز اضافه شود که با آنزیم بتا ـ 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 شده‌است: گروه A، B و C، که گروه A و C شامل آنزیمهای سرین و گروه B شامل متالوپروتئینها هستند. وزن



شکل ۵ـ مکانیسم پیدایش مقاومت به ضدباکتریهای بتالاکتام در ارگانیسمهای گرم منفی



شکل ۶ـ استراتژی‌های آلترناتیو برای مهار موفق ارگانیسمهای مولد بتا ـ لاکتامازها

ملکولی بتالاکتامازها از ۱۲۰۰۰ الی ۳۲۰۰۰ دالتون است. داروهائی مثل اسید کلاوولانیك و سالباکتام بعنوان مهار کننده قوی گروه A عمل می کنند ولی مهار کننده خوب برای گروه B و C نیستند. همراه کردن یك مهار کننده بتا ـ لاکتاماز با یك داروی بتا ـ لاکتام (شکل ۶) یك روش آلترناتیو برای استفاده از آنتی‌بیوتیکهای بتالاکتامی هستند که ذاتاً به بتا ـ لاکتامازها مقاوم میباشند.

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

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. ß-lactam Drugs and ß-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.