



معرفی کتاب

دکتر فریدون سیامک‌نژاد

نام کتاب:

آنتی بیوتیک‌ها و درمان بیماری‌های عفونی

نویسنده:

مندل واگلاس

مترجم:

دکتر قربان بهزادیان نژاد

نوبت چاپ:

اول ۱۳۹۰

شمارگان:

۲۰۰۰ نسخه

قیمت:

۱۹۷۰۰ تومان

ناشر:

انتشارات حیان

آدرس ناشر:

بلوار کشاورز، خیابان قریب، نبش شیرازی، ساختمان حیان، تلفن ۶۶۵۹۴۶۰۰

کتاب بیماری‌های عفونی مندل یکی از کتاب‌های مرجع پزشکی است که بخشی از آن مربوط به آنتی‌بیوتیک‌ها است. آقای دکتر قربان بهزادیان‌نژاد که استاد دانشگاه تربیت مدرس هستند، این بخش از کتاب را ترجمه و انتشارات حیان آن را چاپ کرده است.

این کتاب از فصل ۱۸ که اصول درمان بیماری‌های عفونی را مورد بررسی قرار داده شروع شده، و در فصل نوزده نیز مکانیسم‌های مولکولی مقاومت در باکتری‌ها را پی گرفته است. در فصل بیستم نیز، فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک را مورد بررسی و ارزیابی قرار داده است.

از فصل بیست و یکم به بررسی آنتی‌بیوتیک‌ها در درمان بیماری‌های عفونی پرداخته، و پنی‌سیلین‌ها و مهارکننده‌های بتا لاکتام را مورد بررسی قرار داده است. از این فصل تا فصل چهل کتاب کلیه آنتی‌بیوتیک‌ها را دسته‌بندی کرده، و در هر فصل به بررسی و نقش آن‌ها در بیماری‌های مختلف عفونی پرداخته است.

برای آشنایی خوانندگان و همکاران گرامی، بخشی از فصل بیست و نهم که به بررسی مترونیدازول پرداخته را انتخاب کرده‌ایم که بد نیست به‌عنوان مشتم نمونه خروار آن را با هم مرور کنیم:

■ میرالاسالواتورالی

□ بورت آر. میرز

مترونیدازول داروی نیتروایمیدازول با فرمول شیمیایی ۱- (۲- هیدروکسی اتیل) -۲- متیل -۵- نیترووایمیدازول است.

دارو در سال ۱۹۵۹ برای درمان عفونت‌های تریکوموناس واژینالیس معرفی شد اما بعداً مشاهده شد که برای اغلب باکتری‌های هوازی اختیاری و بی‌هوازی‌ها و تک یاخته‌ها اثر باکتریسیدال دارد. با توجه به این که این دارو به خوبی تحمل می‌شود و بسیار فعال است و به داخل بافت‌ها از جمله سیستم اعصاب مرکزی خوب نفوذ می‌کند؛ در درمان تعدادی از عفونت‌های باکتریایی بی‌هوازی، عفونت‌های هلیکوباکتریپیلوری، آمیبیازیس، ژیاوردیازیس، تریکومونیاژیس، بیماری کرون و نیز در درمان پیشگیرانه قبل از مداخله اعمال جراحی به کار می‌رود.

■ مکانیسم عمل

مترونیدازول می‌تواند پیش‌دارویی تلقی گردد که برای تبدیل به دارو باید در ارگان‌های حساس، فعال شود.

مترونیدازول وزن مولکولی کمی (۱۷۱ کیلو دالتون) دارد و با انتشار غیرفعال وارد سلول شده و با تولید رادیکال‌های آزاد اثر سیتوتوکسیک خود را اعمال می‌نماید. اثر باکتری‌کشی آن سریع است و این کشندگی با غلظت دارو در باکتری‌های بی‌هوازی حساس، آن‌تامبا هیستولیتیکا و تریکوموناس واژینالیس متناسب است.

مترونیدازول با احیای گروه نیترو فعال می‌شود. گروه نیترو، پذیرنده الکترون‌های پروتیین‌های انتقال الکترون مانند فلاو و پروتیین‌ها در سلول‌های پستاندار و فرودو کسین‌ها در باکتری‌ها است. در مورد بی‌هوازی‌های مطلق که محیط دارای قدرت احیا خیلی کم دارند؛ این فرآیند به‌صورت یک

در هلیکوباکتر پیلوری نشان داده شده است که مترونیدازول با NADPH نیتروردوکتاز غیرحساس که به وسیله ژن *rdxA* رمز شده است، فعال می‌شود. این فعالیت با انتقال دو الکترون ایجاد شده و متابولیت سمی‌ای به وجود می‌آورد که نمی‌تواند در حضور اکسیژن به ترکیب اصلی دوباره تغییر پیدا کند؛ بنابراین از Futile Cycling جلوگیری می‌شود و مترونیدازول قادر است در محیط میکروآیروپیل عمل نماید.

انگل‌ها مانند ژیا ردیا یا آنتامبا، میتوکنندری ندارند و متابولیسم آن‌ها گلیکولیتیک است و در مرحله نهایی با پیرووات: فردو کسین اکسیدوردوکتاز به اجرا در می‌آید. این آنزیم به علاوه در فعالیت مترونیدازول مسؤول است. پیرووات: فردو کسین اکسیدوردوکتاز و فردو کسین ژیا ردیا قادرند که مترونیدازول را در آزمایشگاه فعال نمایند. انگل تک‌یاخته‌ای تریکوموناس واژینالیس نیز فاقد میتوکنندری است. نیازمندی به انرژی انگل با گلیکولیز گلوکز و استمرار آن تا تبدیل بیشتر پیرووات و مالیات در یک ارگانلی که هیدروژنوزوم نامیده می‌شود تأمین گردد. این ارگانل حاوی ترکیبات انتقال الکترون مرتبط با پیرووات است. فردو کسین اکسیدوردوکتاز احتمالاً در فعالیت مترونیدازول مسؤول است.

■ طیف فعالیت

مترونیدازول بر علیه تعدادی از باکتری‌های بی‌هوازی به همان اندازه باکتری‌های میکروآیروپیل و تک‌یاخته‌ها، اثر دارد. ارزیابی حساسیت به مترونیدازول به علت آن که آزمایش حساسیت بی‌هوازی‌ها به صورت روزمره انجام نمی‌شود،

مرحله احیای تک و دخالت انتقال یک الکترون ایجاد می‌شود. این واکنش با نیتروردوکتاز مانند پیرووات که: فردو کسین اکسیدوردوکتاز مشابه پیرووات دی‌هیدرو ژناز در باکتری‌های بی‌هوازی است. این آنزیم به صورت طبیعی از طریق دی‌کربوکسیداسیون اکسیداتیو پیرووات، الکترون‌هایی که معمولاً به فردو کسین‌ها انتقال می‌یابند را به دام می‌اندازد و آدنوزین تری فسفات می‌سازد. فکر به نظر می‌رسد مترونیدازول احیا می‌شود تا شیب غلظتی ایجاد کند که زیاد شدن ورود دارو را تضمین و تولید رادیکال‌های مترونیدازول ارتقاء یابد. این ترکیبات واسطه‌های احیا شده بسیار فعال ناپایدارند و قبل از آن که به شکل فرآورده‌های نهایی غیرفعال تبدیل شوند با اسیدهای نوکلئیک واکنش می‌دهند و موجب شکستن و ناپایداری و حقیقتاً مرگ باکتری می‌گردند.

مترونیدازول بر بی‌هوازی‌های اختیاری مانند هلیکوباکتر پیلوری و گاردنرلا واژینالیس نیز فعال است اما به نظر می‌رسد، مکانیسم عمل متفاوت باشد.

در میکروارگانیسم‌های بی‌هوازی با قدرت احیاء کم، مترونیدازول با مرحله انتقال یک الکترون احیا و به متابولیت می‌گردند به دام اندازنده فعال تبدیل می‌شود. در هلیکوباکتر پیلوری متابولیت‌های مترونیدازول تشکیل شده با انتقال یک الکترون در محیط میکروآیروپیلی به سرعت دوباره اکسیده می‌گردند. این فرآیند Futile Cycling نامیده شده و با تشکیل رادیکال‌های سمی اکسیژن که با سیستم به دام اندازنده فعال خنثی می‌گردند، همراه است.

حال، هیدروکسی متابولیت مترونیدازول، ۲ تا ۸ بار بر علیه گاردنرلا و آکتینوباسیلوس آکتینوماستمکو میتانس از ترکیب اصلی فعال تر است.

هلیکوباکتریپیلوری میکروآیروفیل معمولاً به مترونیدازول حساس است. به هر حال، مقاومت به مترونیدازول بالا است (MIC بیشتر از ۸ میکروگرم در میلی‌لیتر) و در چند کشور بین ۱۰ تا ۷۰ درصد گزارش شده است. تخمین حساسیت مترونیدازول آزمایشگاهی براساس روش مبتنی بر کشت (E تست و روش رقت در آگار) قابلیت تکرار و تفسیر دشواری دارد. مترونیدازول دیرزمانی نیست که برای آزمایش کردن روزمره هلیکوباکتر پیلوری توصیه شده است. به علاوه، به علت آن که مکانیسم مولکولی مقاومت به مترونیدازول در هلیکوباکتریپیلوری، هنوز کاملاً شناخته نشده است، در حال حاضر ارزیابی مولکولی برای تعیین مقاومت مترونیدازول وجود ندارد. به هر حال ممکن است براساس تعیین پروتیین rdxA سیستم مبتنی بر ایمونو بلائینگ ساخته شود.

گونه‌های کلستریدیوم معمولاً حساس‌اند اما کلستریدیوم راموزوم ممکن است برای مهار به غلظت بیشتری نیاز داشته‌اند.

کلستریدیوم دیفیسل عموماً به مترونیدازول با MIC کمتر یا معادل ۱ میکروگرم در میلی‌لیتر حساس است؛ در حالی که نسبت مقاومت ۶ درصد در اسپانیا گزارش شده است. در سال ۲۰۰۵ و ۲۰۰۶ مطالعه‌ای در لیدز بریتانیا انجام شد که در آن بروز کاهش حساسیت به مترونیدازول در ۲۴/۴ درصد جدایه‌های کلستریدیوم دیفیسل ریوتیپ ۰۰۱ (ریوتیپ غالب جدا شده در بریتانیا) نشان

ممکن است دشوار باشد. در بررسی ۳ ساله در چند مرکز از ۱۱۰۸ جدایه بی‌هوازی مترونیدازول در همه جدایه‌های حائز اهمیت بالینی، فعال بود. مطالعات مقیاس وسیع در باکتری‌های گروه باکترویدس فراژیلیس یا خود باکترویدس مقاومت به مترونیدازول دیده نشده است. تغییری در روند مقاومت در گروه باکترویدس یا سایر گونه‌های اصلی بی‌هوازی به مترونیدازول در جدایه‌های بررسی شده طی ۱۰ سال یا دوره زمانی طولانی‌تر، مشاهده نشده است. به هر حال جدایه‌های باکترویدس مقاوم گزارش داده شده است. بی‌هوازی‌های گرم منفی مانند پروتلا و فوزوباکتریوم معمولاً حساس‌اند اما سویه‌های مقاوم پروتلا، توصیف شده‌اند. تقریباً ۷۰ تا ۷۵ درصد گونه‌های آکتینومیسس و پروپیونی باکتریوم پروپیون نیکوم به مترونیدازول مقاوم‌اند. پروپیونی باکتریوم آکنه بسیار مقاوم است. حساسیت موبیلونکوس متغیر است؛ موبیلونکوس کورتیزی معمولاً به مترونیدازول مقاوم می‌باشد در حالی که موبیلونکوس مولیدی اغلب حساس است. مطالعه اخیر، نشان می‌دهد که اکثریت بیماری‌زاهای پرپودنتال (چه تولیدگر β لاکتاماز باشند یا نه) به‌وسیله مترونیدازول در غلظت کمتر از یا معادل با ۸ میکروگرم در میلی‌لیتر به جز در گونه‌های آکتینومیسس مهار می‌گردند. گونه‌هایی با ۷ تا ۱۰ درصد مقاومت از جدایه‌ها گزارش شده‌اند و بقیه حساس می‌باشند. بی‌هوازی‌های اختیاری، به‌عنوان مثال آکتینوباسیلوس کاپنوسیتوفاگا مقاومند. گاردنرلا واژینالیس نیز بی‌هوازی‌های اختیاری بوده و حساسیت متغیری به مترونیدازول دارد. به هر

پیرووات دی هیدروژناز این کار را می‌کند. به هر حال، گزارش اخیر ظهور سویه‌های باکتروبیوس با مقاومت آنتی‌بیوتیکی چندگانه را تأیید نمود. این مقاومت به ژن‌های قابل انتقال جدید (nimA) تا (nimD) نسبت داده شده است. ژن nim به طور مشابهی در مقاومت به مترونی‌دازول باکتری‌های گروه باکتروبیوس فراژیلیس و سایر بی‌هوازی‌ها مسؤو‌ل‌اند.

مقاومت هلیکوباکتری‌پیلوری به مترونی‌دازول نیز موجب فزونی مشکل شده است. کسب مقاومت به غیرفعال شدن جهش ژن rdxA ارتباط دارد؛ این ژن، NADPH نیتروردوکتاز غیرحساس به اکسیژن را رمز می‌نماید. غیرفعال شدن NADPH فلاوین اکسیدوردوکتاز، (FrxB) پروتیین شبه فرودوکسین) و احتمالاً سایر ژن‌های رمزکننده ردوکتاز نیز ممکن است در فنوتیپ مقاومت مشارکت داشته باشند. موارد متعددی از جدایه‌های تریکوموناس واژینالیس مقاوم به مترونی‌دازول در نوشته‌ها، گزارش شده است و مقاومت ژیا‌ردیا می‌تواند به فراوانی ۲۰ درصد جدایه‌ها باشد. مقاومت به مترونی‌دازول در تریکوموناس و ژیا‌ردیا، چند عاملی است. در جدایه‌های مقاوم احتمالاً کاهش فعالیت مترونی‌دازول با تنظیم پایین و کم شدن فعالیت آنزیم پیرووات: فرودوکسین اکسیدوردوکتاز و یا کاهش رونویسی ژن فرودوکسین با کاهش سطح داخلی سلولی فرودوکسین چنان که در مقاومت تریکوموناس و ژیا‌ردیا گزارش شده است، پیشنهاد گردیده است. به علاوه، پیرووات ترجیحاً در سیتوزول از طریق لاکتات دی هیدروژناز به لاکتات متابولیزه (تجزیه) می‌شود؛ این تجزیه در سیتوزول

داده شده است اما نه در دیگر ریوتیپ‌هایی که عموماً با PCR دیده می‌شوند. این افزایش مقاومت در جدایه‌های سال‌های ۱۹۹۵ تا ۲۰۰۱ وجود نداشت. مکانیسم(ها)ی این کاهش حساسیت به مترونی‌دازول هنوز ناشناخته است.

ترپونما پالیدوم، اسپیروکت‌های دهانی، کمپیلوباکترفتوس، تریکوموناس واژینالیس، ژیا‌ردیالامبلیا و آنتامبا هیستولیتی‌کا نیز معمولاً به مترونی‌دازول حساس‌اند.

■ مکانیسم‌های مقاومت به مترونی‌دازول

مقاومت به مترونی‌دازول در بی‌هوازی‌های شدید غیرمعمول است و ترکیب چند مکانیسم ممکن است برای پدیدار آمدن مقاومت سطح بالا، لازم باشد. در یک مطالعه گسترده طی دوره ۴ ساله هیچ تغییر معناداری در کل فعالیت و طیف آن داده نشد؛ نسبت کل مقاومت گونه‌های آزمایش شده تنها بین ۱/۸ و ۲/۵ درصد با توجه به روش آزمایش مورد استفاده، تغییر یافته است. عموماً شکست آزمایش حساسیت مترونی‌دازول در شرایط بی‌هوازی شدید ممکن است به گزارش مقاومت کاذب بیانجامد. با وجود آن که مقاومت پلاسمیدی و کروموزومی شرح داده است، به نظر می‌رسد انتقال به گونه‌های باکتروبیوس حساس به مترونی‌دازول مشکل نباشد. پیشنهاد شده است که مقاومت به درجات متفاوت کاهش در فعالیت پیرووات: فرودوکسین اکسیدوردوکتاز توام با کاهش ورود و تغییر تأثیر مترونی‌دازول نسبت داده می‌شود. باکتری‌های مقاوم، کاهش فعالیت پیرووات را جبران می‌کنند. فرودوکسین اکسیدوردوکتاز با افزایش فعالیت

به جای آن که در هیدروژنوزومها صورت بگیرد، انجام می‌شود. (دومین اکسیداز که الکترون‌ها را به فرودوکسین ارایه نمی‌کند و نمی‌تواند مترونیدازول را فعال نماید (۲) اکسو اسید اکسیدو ردوکتاز) فعالیت کاهش یافته، پیرووات: فرودوکسین ردوکتاز را جایگزین می‌نماید.)

سایر مکانیسم‌ها از جمله تغییر انتقال و بازآرایی ژن نیز در بروز مقاومت در ژیا ردیا به نظر می‌رسد دخالت داشته باشند. در مقاومت آمیب‌ها به مترونیدازول افزایش سوپر اکسید دیسموتاز حاوی آهن بدون کاهش معنادار پیرووات: فرودوکسین اکسیدورکتاز شرح داده شده است.

■ داروشناسی

□ فارماکو کینتیک

اطلاعات فارماکو کینتیک مترونیدازول در جدول ۱-۲۹ به اختصار بیان شده است. مقدار خونی متناسب با دوز مصرف می‌باشد. جذب مترونیدازول تحت تأثیر هضم غذا قرار نمی‌گیرد اما حداکثر سطح دارو ممکن است مشخصاً با تأخیر مواجه گردد. رژیم دوز استاندارد داخل رگی که در ایالات متحده استفاده می‌شود، متشکل از دوز آغازین ۱۵ میلی‌گرم در کیلوگرم وزن بدن و دوز نگهدارنده ۷/۵ میلی‌گرم در کیلوگرم وزن بدن، هر ۶ ساعت ادامه می‌یابد. تجویز چنین دوزی با میانگین حداکثر و سطح پلاسمایی ثابت دارو به ۲۵ و ۱۸ میکروگرم در میلی‌لیتر می‌رسد. نیمه عمر دارو ۸ ساعت است. مترونیدازول عمدتاً به صورت داروی آزاد (۸۰ درصد) گردش می‌کند. حجم انتشار ظاهری، معادل حدود ۸۰ درصد وزن بدن است و به همه بافت‌ها و مایعات

می‌رسد. دارو در مایع آمنیوتیک لوکوسیت‌های چند هسته‌ای، مجاری صفراوی نامسدود، پانکراس، استخوان آلیوولی، مایع مغزی نخاعی و محتوی آبسه مغزی، طناب نخاعی، مایع آمپیم صفاقی آبسه کبدی، مایع صفاقی، ترشح گوش میانی، مخاط گوش میانی، شیر، بافت‌های پلوپیک (غلظت در لوله‌های فالوپ و میومتريوم تقریباً مشابه سطح سرمی هم زمان آن می‌باشد)، مخاط کولونی، بزاق، مایع سمینال و ترشحات واژنی به سطح درمانی می‌رسد. مقادیری که در مایعات به دست می‌آید بین و ... سطح سرمی آن است. در بیماران بدون التهاب مننژ، سطح CSF تقریباً ۴۵ درصد غلظت سرمی هم زمان دارو است. این مقدار در مننژیت تجربی در CSF و غلظت سرمی آن مشابه است. مترونیدازول به آبسه مغزی نفوذ عالی دارد؛ جایی که غلظت آن تقریباً برابر با سرم است. دارو به خوبی به مثنه و سیستم صفراوی وقتی که حفره کیستیک ناپیدا باشد جذب می‌شود. به هر حال، مترونیدازول به مقدار کم و یا اصلاً از کیسه صفرا در بیمارانی که حفره کیستیک را سنگ مسدود کرده است، بازیابی می‌شود.

اکسیداسیون زنجیره‌های جانبی آلیفاتیک مترونیدازول در انسان راه متابولیک خاص دارد. مترونیدازول در کبد انسان از طریق خانواده آنزیم‌های سیتوکروم P-۴۵۰ (CYP)، به ۵ فرآورده اصلی از جمله هیدروکسی متابولیتی که ۳۰ تا ۶۵ درصد ترکیب اصلی فعالیت دارد، تجزیه می‌شود. به علاوه، متابولیت‌های اسیدی، استیل مترونیدازول، مترونیدازول گلوکوکورونید و کونژوگه گلوکوکورونید هیدروکسی مترونیدازول وجود دارند. کونژوگه‌های

قابل ملاحظه‌ای قرار نمی‌گیرد و تنها ۸/۹ درصد کل پاکسازی بدن می‌باشد. در بیماران با نارسایی کبدی، نیمه عمر دارو ممکن است به ۱۸ تا ۲۰ ساعت افزایش یابد. توصیه شده که دوزها، حداقل تا ۵۰ درصد در این جمعیت بیمار کاهش یابد. تنظیم دوز پیشنهادی در بیماران با کاهش عملکرد کلیه و کبد در جدول ۲-۲۹ به اختصار آمده است.

حذف مترونیدازول به صورت معناداری در نوزادان نارس کاهش می‌یابد و این عمل با پاکسازی و نیمه عمر مرتبط به سن بارداری اتفاق می‌افتد. بنابراین، تنظیم دوز دقیق در این بیماران توصیه شده است.

در خاتمه، ضمن تشکر و قدردانی از انتشارات حیان برای ارسال این کتاب به دفتر مجله رازی، مطالعه آن را به تمامی همکاران توصیه کرده و ترجمه خوب همکار گرانقدر آقای دکتر قربان بهزادیان‌نژاد را ستایش می‌کنیم.

سولفات‌ها نیز ممکن است گاه‌گاهی دیده شوند. مترونیدازول و مخصوصاً متابولیت‌های آن به‌طور اولیه در ادرار (۶۰ تا ۸۰ درصد دوز) و به شکل بدون تغییر (۶ تا ۱۸) درصد دفع می‌شوند. ۶ تا ۱۵ درصد به مدفوع می‌ریزند.

نیمه عمر مترونیدازول افراد سالم، بدون عملکرد کلیه، مشابه است. به هر حال، هیدروکسی متابولیت‌ها ممکن است در بیماران بدون عملکرد کلیه، تجمع پیدا کنند و در حالی که تنظیم دوز معمولاً در نبود بیماری کبدی ضروری تلقی نمی‌شود ولی ممکن است تنظیم دوز در بیمارانی که در آغاز، مقادیر بالینی از دارو را دریافت نموده‌اند مدنظر قرار گیرد. پاکسازی مترونیدازول در طی همودیالیز افزایش می‌یابد و نیمه عمر آن ۲ تا ۳ ساعت کوتاه‌تر می‌شود. فارماکوکینتیک مترونیدازول و متابولیت‌های آن با دیالیز صفاقی مزمن آمبولاتور و دیالیز صفاقی تحت تأثیر

