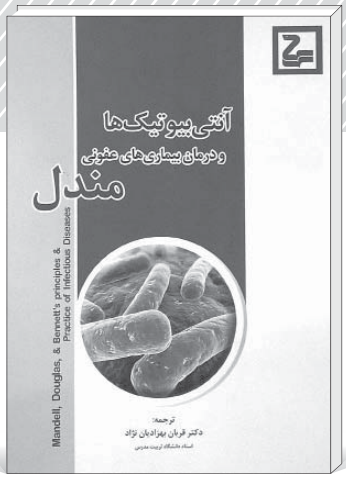

معرفی کتاب

دکتر فریدون سیامک‌نژاد

نام کتاب:
آنتی‌بیوتیک‌ها و درمان بیماری‌های عفونی

نویسنده:
مندل واگلاس

مترجم:
دکتر قربان بهزادیان‌نژاد

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

کتـاب بیماری‌هـای عفونـی منـدل یکـی از کتاب‌های مرجع پزشـکی اسـت که بخشی از آن مربوط به آنتی‌بیوتیک‌ها اسـت. آقای دکتر قربان بهزادیان‌نـژاد که اسـتاد دانشـگاه تربیت مدرس هسـتند، این بخش از کتاب را ترجمه و انتشارات حیان آن را چاپ کرده است.

ایـن کتـاب از فصـل ۱۸ کـه اصـول درمان بیماری‌های عفونی را مورد بررسی قرار داده شروع شده، و در فصل نوزده نیز مکانیسم‌های مولکولی مقاومت در باکتری‌ها را پی گرفته اسـت. در فصل بیسـتم نیز، فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک را مورد بررسی و ارزیابی قرار داده است.

از فصل بیست و یکم به بررسی آنتی بیوتیک‌ها در درمان بیماری‌های عفونی پرداخته، و پنی‌سیلین‌ها و مهارکننده‌هـای بتا لاکتام را مورد بررسـی قرار داده اسـت. از این فصل تا فصل چهل کتاب کلیه آنتی‌بیوتیک‌ها را دسـته‌بندی کرده، و در هر فصل به بررسـی و نقش آن‌هـا در بیماری‌های مختلف عفونی پرداخته است.

برای آشـنایی خوانندگان و همـکاران گرامی، بخشـی از فصـل بیسـت و نهم که به بررسـی مترونیـدازول پرداخته را انتخـاب کرده‌ایم که بد نیسـت به‌عنوان مشـت نمونه خروار آن را با هم مرور کنیم:

■ میرلاسالواتورالی

□ بورت آر. میرز

مترونیـدازول داروی نیتروایمیـدازول با فرمول شـیمیایی ۱ـ (۲ـ هیدروکسـی اتیل) ۲ـ متیل ۵ـ نیتروایمیدازول است.

دارو در سـال ۱۹۵۹ برای درمـان عفونت‌های تریکوموناس واژینالیس معرفی شد اما بعداً مشاهده شـد که برای اغلب باکتری‌های هوازی اختیاری و بی‌هوازی‌هـا و تک یاخته‌ها اثر باکتریسـیدال دارد. بـا توجه به ایـن که این دارو به‌خوبی تحمل می‌شود و بسـیار فعال است و به داخل بافت‌ها از جمله سیستم اعصاب مرکزی خوب نفوذ می‌کند؛ در درمان تعدادی از عفونت‌های باکتریایی بی‌هوازی، عفونت‌هـای هلیکوباکترپیلـوری، آمیبیازیـس، ژیاردیازیس، تریکومونیازیس، بیماری کرون و نیز در درمان پیشگیرانه قبل از مداخله اعمال جراحی به‌کار می‌رود.

■ مکانیسم عمل

مترونیدازول می‌تواند پیش دارویی تلقی گردد که برای تبدیل به دارو باید در ارگانیسم‌های حساس، فعال شود.

مترونیـدازول وزن مولکولی کمـی (۱۷۱ کیلو دالتون) دارد و با انتشـار غیرفعال وارد سلول شده و بـا تولیـد رادیکال‌های آزاد اثر سیتوتوکسـیک خـود را اعمـال می‌نمایـد. اثر باکتری‌کشـی آن سـریع اسـت و این کشـندگی با غلظت دارو در باکتری‌های بی‌هوازی حساس، آنتامبا هیستولیتیکا و تریکوموناس واژینالیس متناسب است.

مترونیدازول با احیای گروه نیترو فعال می‌شود. گروه نیتـرو، پذیرنده الکترون‌هـای پروتیین‌های انتقال الکترون مانند فلاو و پروتیین‌ها در سلول‌های پستاندار و فرودوکسـین‌ها در باکتری‌ها است. در مورد بی‌هوازی‌های مطلق که محیط دارای قدرت احیـا خیلی کـم دارند؛ این فرآینـد به‌صورت یک

مرحلــه احیای تک و دخالــت انتقال یک الکترون ایجــاد می‌شــود. ایــن واکنــش بــا نیتروردوکتاز مانند پیرووات که: فرودوکســین اکســیدو ردوکتاز مشــابه پیرووات دی هیدرو ژناز در باکتریای‌های بی‌هــوازی اســت. این آنزیم به‌صــورت طبیعی از طریق دی‌کربوکسیداسیون اکســیداتیو پیرووات، الکترون‌هایی که معمولاً به فرودوکسین‌ها انتقال می‌یابند را به دام می‌اندازد و آدنوزین تری‌فسفات می‌ســازد. فکر به نظر می‌رســد مترونیدازول احیا می‌شــود تــا شــیب غلظتی ایجــاد کند کــه زیاد شــدن ورود دارو را تضمیــن و تولید رادیکال‌های مترونیدازول ارتقاء یابد. این ترکیبات واســطه‌های احیا شــده بسیار فعال ناپایدارند و قبل از آن که به شــکل فرآورده‌های نهایی غیرفعال تبدیل شــوند با اســیدهای نوکلییک واکنش می‌دهند و موجب شکســتن و ناپایــداری و حقیقتــاً مــرگ باکتری می‌گردند.

مترونیــدازول بر بی‌هوازی‌هــای اختیاری مانند هلیکوباکترپیلــوری و گاردنرلا واژینالیس نیز فعال اســت اما به نظر می‌رسد، مکانیسم عمل متفاوت باشد.

در میکروارگانیسم‌های بی‌هوازی با قدرت احیاء کم، مترونیــدازول با مرحله انتقــال یک الکترون احیا و بــه متابولیت می‌گردند به دام اندازنده فعال تبدیل می‌شود. در هلیکوباکتر پیلوری متابولیت‌های مترونیدازول تشکیل شــده با انتقال یک الکترون در محیط میکروآیروفیلی 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.

در هلیکوباکتر پیلوری نشان داده شده است که مترونیدازول با NADPH نیترودوکتاز غیرحساس که به‌وســیله ژن rdxA رمز شده است، فعال می‌شود. ایــن فعالیت بــا انتقال دو الکترون ایجاد شــده و متابولیت سمی‌ای به‌وجود می‌آورد که نمی‌تواند در حضور اکســیژن به ترکیب اصلی دوباره تغییر پیدا کند؛ بنابراین از Futile Cycling جلوگیری می‌شود و مترونیدازول قادر است در محیط میکروآیروفیل عمل نماید.

انگل‌ها مانند ژیاردیا یا آنتامبا، میتوکندری ندارند و متابولیســم آن‌ها گلیکولیتیک است و در مرحله نهایی با پیروات: فردوکسین اکسیدوردوکتاز به اجرا در می‌آید. این آنزیم به‌علاوه در فعالیت مترونیدازول مسؤول است. پیروات: فرودوکسین اکسیدوردوکتاز و فرودوکســین ژیاردیا قادرند کــه مترونیدازول را در آزمایشــگاه فعــال نمایند. انــگل تک‌یاخته‌ای تریکوموناس واژینالیس نیز فاقد میتوکندری است. نیازمندی به انرژی انگل با گلیکولیز گلوکز و استمرار آن تا تبدیل بیشتر پیرووات و مالیات در یک ارگانلی که هیدروژنوزوم نامیده می‌شــود تأمین گردد. این ارگانــل حاوی ترکیبات انتقــال الکترون مرتبط با پیرووات است. فرودوکسین اکسیدوردوکتاز احتمالاً در فعالیت مترونیدازول مسؤول است.

■ طیف فعالیت

مترونیــدازول بر علیه تعــدادی از باکتری‌های بی‌هوازی به همان اندازه باکتری‌های میکروآیروفیل و تک‌یاخته‌هــا، اثــر دارد. ارزیابــی حساســیت به مترونیــدازول به علت آن که آزمایش حساســیت بی‌هوازی‌هــا به‌صــورت روزمره انجام نمی‌شــود،

ممکن اســت دشــوار باشد. در بررســی ۳ ساله در چنــد مرکز از ۱۱۰۸ جدایه بی‌هوازی مترونیدازول در همــه جدایه‌های حائز اهمیت بالینی، فعال بود. مطالعــات مقیاس وســیع در باکتری‌هــای گروه باکتروییــدس فراژیلیــس یــا خــود باکتروییدس مقاومت به مترونیدازول دیده نشده است. تغییری در رونــد مقاومــت در گروه باکتروییدس یا ســایر گونه‌هــای اصلی بی‌هــوازی به مترونیــدازول در جدایه‌های بررســی شــده طی ۱۰ ســال یا دوره زمانی طولانی‌تر، مشاهده نشده است. به هر حال جدایه‌های باکتروییدس مقاوم گزارش داده شــده اســت. بی‌هوازی‌های گرم منفــی مانند پروتلا و فوزوباکتریــوم معمولاً حســاس‌اند اما ســویه‌های مقــاوم پروتلا، توصیف شــده‌اند. تقریباً ۷۰ تا ۷۵ درصد گونه‌های آکتینومیسس و پروپیونی باکتریوم پروپیون نیکوم به مترونیدازول مقاوم‌اند. پروپیونی باکتریــوم آکنه بســیار مقاوم اســت. حساســیت موبیلونکوس متغیر اســت؛ موبیلونکوس کورتیزی معمولاً به مترونیدازول مقاوم می‌باشد در حالی که موبیلونکوس مولیدی اغلب حساس است. مطالعه اخیر، نشــان می‌دهــد که اکثریــت بیماری‌زاهای پریودنتــال (چــه تولیدگر β لاکتاماز باشــند یا نه) به‌وســیله مترونیدازول در غلظت کمتر از یا معادل بــا ۸ میکروگرم در میلی‌لیتر بــه جز در گونه‌های آکتینومیسس مهار می‌گردند. گونه‌هایی با ۷ تا ۱۰ درصد مقاومت از جدایه‌ها گزارش شــده‌اند و بقیه حساس می‌باشند. بی‌هوازی‌های اختیاری، به‌عنوان مثــال آکتینوباســیلوس کاپنوســیتوفاگا مقاومند. گاردنرلا واژینالیس نیز بی‌هوازی‌های اختیاری بوده و حساســیت متغیری بــه مترونیدازول دارد. به هر حال، هیدروکسی متابولیت مترونیدازول، ۲ تا ۸ بار بر علیه گاردنرلا و آکتینوباسیلوس آکتینومایستمکو میتانس از ترکیب اصلی فعال‌تر است.

هلیکوباکترپیلــوری میکروآیروفیــل معمولاً به مترونیدازول حساس اســت. به هر حال، مقاومت بــه مترونیــدازول بــالا اســت (MIC بیشــتر از ۸ میکروگرم در میلی‌لیتر) و در چند کشــور بین ۱۰تا ۷۰ درصد گزارش شــده اســت. تخمین حساسیت مترونیدازول آزمایشــگاهی براساس روش مبتنی بر کشــت (E تســت و روش رقت در آگار) قابلیت تکرار و تفسیر دشواری دارد. مترونیدازول دیرزمانی نیست که برای آزمایش کردن روزمره هلیکوباکتر پیلوری توصیه شــده اســت. به‌علاوه، به‌علت آن که مکانیســم مولکولی مقاومت بــه مترونیدازول در هلیکوباکترپیلوری، هنوز کاملاً شــناخته 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 بلاتینگ ساخته شود.

گونه‌های کلســتریدیوم معمولاً حســاس‌اند اما کلســتریدیوم راموزوم ممکن اســت برای مهار به غلظت بیشتری نیاز داشته‌اند.

کلستریدیوم دیفیســل عموماً به مترونیدازول با MIC کمتــر یا معــادل ۱ میکروگــرم در میلی‌لیتر حســاس اســت؛ در حالــی که نســبت 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 کلســتریدیوم دیفیسل ریبوتیپ ۰۰۱ (ریبوتیپ غالب جدا شــده در بریتانیا) نشــان

داده شــده اســت اما نه در دیگر ریبوتیپ‌هایی که عموماً با PCR دیده می‌شوند. این افزایش مقاومت در جدایه‌هــای ســال‌های ۱۹۹۵ تــا ۲۰۰۱ وجود نداشــت. مکانیسم(ها)ی این کاهش حساسیت به مترونیدازول هنوز ناشناخته است.

ترپونماپالیــدوم، اســپیروکت‌های دهانــی، کمپیلوباکترفتــوس، تریکومونــاس واژینالیــس، ژیاردیالامبلیا و آنتامبا هیســتولیتیکا نیز معمولاً به مترونیدازول حساس‌اند.

■ مکانیسم‌های مقاومت به مترونیدازول

مقاومت به مترونیدازول در بی‌هوازی‌های شدید غیرمعمول اســت و ترکیب چند مکانیســم ممکن اســت 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 درصــد 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 وجــود آن که مقاومت پلاســمیدی و کروموزومی شرح داده است، به نظر می‌رسد انتقال به گونه‌های باکتروییدس حساس به مترونیدازول مشکل نباشد.

پیشــنهاد شــده اســت که مقاومت بــه درجات متفاوت کاهــش در فعالیت پیروات: فرودکســین اکســیدوردوکتاز توام با کاهش ورود و تغییر تأثیر مترونیــدازول نســبت داده می‌شــود. باکتری‌های مقاوم، کاهش فعالیت پیرووات را جبران می‌کنند. فرودوکســین اکســیدوردوکتاز با افزایش فعالیت پیــرووات دی هیدروژناز این کار را می‌کند. به هر حال، گزارش اخیر ظهور ســویه‌های باکتروییدس با مقاومت آنتی‌بیوتیکی چندگانه را تأیید نمود. این مقاومــت به ژن‌های قابــل انتقال جدید (nimA تا nimD) نســبت داده شده اســت. ژن nim به‌طور مشــابهی در مقاومت به مترونیدازول باکتری‌های گروه باکتروییدس فراژیلیس و ســایر بی‌هوازی‌ها مسؤول‌اند.

مقاومــت هلیکوباکترپیلوری به مترونیدازول نیز موجب فزونی مشکل شــده است. کسب مقاومت به غیرفعال شدن جهش ژن rdxA ارتباط دارد؛ این ژن، NADPH نیتروردوکتاز غیرحساس به اکسیژن را رمز می‌نماید. غیرفعال شــدن NADPH فلاوین اکسیدوردوکتاز، (FrxB پروتیین شبه فردودکسین) و احتمالاً ســایر ژن‌هــای رمزکننــده ردوکتاز نیز ممکن اســت در فنوتیپ مقاومت مشارکت داشته باشــند. موارد متعددی از جدایه‌های تریکوموناس واژینالیــس مقاوم بــه مترونیدازول در نوشــته‌ها، گزارش شــده اســت و مقاومت ژیاردیــا می‌تواند بــه فراوانی ۲۰ درصد جدایه‌ها باشــد. مقاومت به مترونیدازول در تریکوموناس و ژیاردیا، چند عاملی است. در جدایه‌های مقاوم احتمالاً کاهش فعالیت مترونیــدازول با تنظیم پایین و کم شــدن فعالیت آنزیــم پیرووات: فرودوکســین اکســیدوردوکتاز و یا کاهش رونویســی ژن فرودوکســین با کاهش ســطح داخلی ســلولی فرودوتوکسین چنان که در مقاومت تریکوموناس و ژیاردیا گزارش شده است، پیشنهاد گردیده است. به‌علاوه، پیرووات ترجیحاً در سیتوزول از طریق لاکتات دی هیدروژناز به لاکتات متابولیزه (تجزیه) می‌شود؛ این تجزیه در سیتوزول

به جای آن کــه 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 کاهــش یافته، پیرووات: فرودوکســین ردوکتاز را جایگزین می‌نماید.)

سایر مکانیسم‌ها از جمله تغییر انتقال و بازآرایی ژن نیز در بروز مقاومت در ژیاردیا به نظر می‌رسد دخالــت داشــته باشــند. در مقاومــت آمیب‌ها به مترونیدازول افزایش سوپر اکسیددیسموتاز حاوی آهن بدون کاهش معنادار پیرووات: فرودوکســین اکسیدورکتاز شرح داده شده است.

■ داروشناسی

□ فارماکوکینتیک

اطلاعات فارماکوکینتیک مترونیدازول در جدول ۱-۲۹ بــه اختصار بیان شــده اســت. مقدار خونی متناسب با دوز مصرف می‌باشد. جذب مترونیدازول تحــت تأثیر هضم غذا قرار نمی‌گیــرد اما حداکثر ســطح دارو ممکن است مشــخصاً با تأخیر مواجه گردد. رژیم دوز استاندارد داخل رگی که در ایالات متحده استفاده می‌شود، متشکل از دوز آغازین ۱۵ میلی‌گرم در کیلوگــرم وزن بدن و دوز نگهدارنده ۷/۵ میلی‌گرم در کیلوگرم وزن بدن، هر ۶ ســاعت 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 به‌صورت 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 هســته‌ای، مجاری صفراوی نامسدود، پانکرآس، اســتخوان آلویولی، مایع مغزی نخاعی و محتوی آبســه مغزی، طناب نخاعی، مایــع آمپیم صفاقی آبســه کبدی، مایع صفاقی، ترشــح گوش میانی، مخاط گوش میانی، شیر، بافت‌های پلویک (غلظت در لوله‌های فالوپ و میومتریوم تقریباً مشابه سطح سرمی هم زمان آن می‌باشد)، مخاط کولونی، بزاق، مایع سمینال و ترشــحات واژنی به سطح درمانی می‌رســد. مقادیری که در مایعات به دست می‌آید بین و ... ســطح سرمی آن است. در بیماران بدون التهاب مننژ، ســطح CSF تقریباً ۴۵ درصد غلظت ســرمی هم زمان دارو است. این مقدار در مننژیت تجربی در CSF و غلظت ســرمی آن مشابه است. مترونیدازول به آبسه مغزی نفوذ عالی دارد؛ جایی که غلظت آن تقریباً برابر با ســرم اســت. دارو به خوبی به مثانه و سیســتم صفراوی وقتی که حفره کیســتیک ناپیدا باشــد جذب می‌شود. به هر حال، مترونیدازول به مقدار کم و یا اصلاً از کیسه صفرا در بیمارانی که حفره کیســتیک را ســنگ مسدود کرده است، بازیابی می‌شود.

اکسیداســیون زنجیره‌هــای جانبــی آلیفاتیک مترونیــدازول در انســان راه متابولیک خاص دارد. مترونیــدازول در کبــد انســان از طریــق خانواده آنزیم‌های ســیتوکروم P-۴۵۰ (cyp)، به ۵ فرآورده اصلی از جمله هیدروکسی متابولیتی که ۳۰ تا ۶۵ درصد ترکیب اصلی فعالیت دارد، تجزیه می‌شــود. به‌علاوه، متابولیت‌های اسیدی، استیل مترونیدازول، مترونیــدازول گلوکورونیــد و کونژوگه گلوکورونید هیدروکسی مترونیدازول وجود دارند. کونژوگه‌های

سـولفاته نیز ممکن اسـت گاه‌گاهی دیده شـوند. 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، مشـابه اسـت. به هـر حال، هیدروکسـی متابولیت‌ها ممکن است در بیماران بدون عملکرد کلیـه، تجمع پیدا کننـد و در حالی که تنظیم دوز معمـولاً در نبـود بیمـاری کبدی ضـروری تلقی نمی‌شـود ولی ممکن است تنظیم دوز در بیمارانی کـه در آغـاز، مقادیـر بالینـی از دارو را دریافت نموده‌اند مدنظر قرار گیرد. پاکسـازی مترونیدازول در طـی همودیالیز افزایش می‌یابد و نیمه عمر آن ۲ تا ۳ سـاعت کوتاه‌تر می‌شـود. فارماکوکینتیک مترونیـدازول و متابولیت‌های آن با دیالیز صفاقی مزمـن آمبولاتـوری و دیالیز صفاقـی تحت تأثیر قابـل ملاحظه‌ای قرار نمی‌گیرد و تنها ۸/۹ درصد کل پاکسازی بدن می‌باشد. در بیماران با نارسایی کبـدی، نیمه عمر دارو ممکن اسـت 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 تشـکر و قدردانی از انتشارات حیان برای ارسـال این کتاب به دفتر مجله رازی، مطالعـه آن را به تمامی همـکاران توصیه کرده و ترجمـه خوب همـکار گرانقدر آقـای دکتر قربان بهزادیان‌نژاد را ستایش می‌کنیم.