

بِسْمِ تَعَالَى



مجلس شورای اسلامی ایران
سازمان غذا و دارو

مروری بر

تجویز و مصرف منطقی آنتی بیوتیک ها

برای گروه های پزشکی و پیراپزشکی

گردآورندگان و ویرایش:

دکتر سمیه نصیری پور متخصص داروسازی بالینی

دکتر ساقی حمیدی متخصص فارماکولوژی

دکتر افشین وهابزاده متخصص اقتصاد و مدیریت دارویی

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

آبان ۱۳۹۶

معاونت غذا و دارو

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران

فهرست

۱. مقدمه..... ۴
۲. تجویز و مصرف منطقی آنتی بیوتیک ها..... ۵
۳. گروه آنتی بیوتیک های بتالاکتام..... ۸
 - ۱-۳. پنی سیلین ها..... ۸
 - ۲-۳. سفالوسپورین ها..... ۱۲
 - ۳-۳. کارباپنم ها..... ۱۴
 - ۴-۳. مونوباکتام ها..... ۱۵
۴. گروه آمینوگلیکوزید ها..... ۱۵
۵. گروه ماکرولید ها..... ۱۷
۶. گروه تتراسایکلین ها..... ۱۹
۷. گروه فلوروکینولون ها..... ۲۱
۸. گروه سولفونامید ها..... ۲۴
۹. وانکومایسین..... ۲۷
۱۰. سایر گروه های آنتی بیوتیکی..... ۳۰
۱۱. منابع..... ۳۲

مقدمه

یکی از عوامل به وجود آورنده مقاومت دارویی، تجویز نادرست دارو می باشد. گاهی علیرغم آشنایی پزشک با عامل به وجود آورنده بیماری، به دلیل عدم طیف موثر میکروبی، آنتی بیوتیک نامناسب برای بیمار تجویز می شود. در این میان می توان به نسخ زیادی که برای بیمار هم زمان آموکسی سیلین با سفیکسیم یا پنی سیلین پنادر تجویز شده، اشاره نمود که این تجویز به دلیل پوشش یکسان، منطقی نمی باشد. گرچه در مورد بعضی عفونت های بیمارستانی تجویز هم زمان آنتی بیوتیک هایی که اثر سینرژسم دارند مانند آمینوگلیکوزیدها و کینولون ها با کارباپنم ها و سفالوسپورین ها منطقی می باشد.

بنابراین با توجه به مسئولیت معاونت غذا و دارو دانشگاه علوم پزشکی ایران در خصوص تجویز صحیح و مصرف منطقی دارو، هم چنین با توجه به اهمیت تاثیر ضد میکروبی آنتی بیوتیک ها و مبحث مهم تداخلات، در این نوشتار سعی شده مروری مختصر بر تعدادی از آنتی بیوتیک های پر مصرف ارائه گردد.

دکتر مهران ولائی

معاون غذا و دارو

تجویز و مصرف منطقی آنتی بیوتیک ها:

آنتی بیوتیک ها برای از بین بردن عوامل ایجاد کننده بسیاری از بیماری های عفونی، به صورت گسترده در سراسر دنیا مصرف می شوند. با این همه، آن چه به شدت پژوهشگران را نگران کرده، بی اثر شدن آنتی بیوتیک ها در درمان برخی از بیماری های عفونی است.

به دنبال مطالعات انجام شده، یکی از علل بی اثر شدن آنتی بیوتیک ها پیدایش مقاومت تعدادی از عوامل عفونی به آنتی بیوتیک های موجود می باشد. میکروب ها با ایجاد ژن مقاوم در برابر آنتی بیوتیک ها، این مقاومت را از نسلی به نسل دیگر منتقل می کنند و حتی به صورت شایع، این ژن از یک گونه میکروبی به گونه دیگر انتقال می یابد. از این رو علیرغم تجویز آنتی بیوتیک، نه تنها نتیجه ای حاصل نمی شود بلکه عفونت نیز پایدار می ماند؛ به طوری که WHO از مقاومت دارویی در برابر آنتی بیوتیک ها به عنوان یک "تهدید بزرگ جهانی" نام برده است. چنان چه برای مقابله با این پدیده اقدام نشود، مقاومت دارویی تبعات بسیار خطرناکی را بر جای خواهد گذاشت. در حال حاضر در ایران ۵۰ درصد نسخ تجویزی حاوی آنتی بیوتیکها هستند در حالی که این رقم در اروپا کمتر از ۲۵ درصد و در امریکا کمتر از ۳۰ درصد است. بنابر یک گزارش، ضرورت استفاده از آنتی بیوتیک ها تنها در ۲۰ درصد از بیمارانی است که به دلیل عفونت های مختلف به پزشک مراجعه می کنند. در ایالات متحده آمریکا بیشترین مصرف آنتی بیوتیک ها مربوط به تجویز برای بیماری های فوقانی دستگاه تنفسی مثل فارنژیت، برونشیت و

آنفلوآنزای ویروسی می باشد، در حالی که گزارشات علمی بیانگر آن است که تجویز این آنتی بیوتیک ها اثر چندانی در جلوگیری از روند این بیماری ها نداشته است. زیرا آنتی بیوتیک ها تاثیری در درمان عفونت ویروسی ندارند.

تبعات استفاده نا به جا از آنتی بیوتیک ها:

خسارات ناشی از مصرف غیرمنطقی آنتی بیوتیک ها نه تنها منجر به بی اثر شدن آنتی بیوتیک ها می شود بلکه مانند هر داروی دیگری حتی اگر به صورت منطقی تجویز گردد باعث بروز عوارض ناخواسته دارویی می گردد. به طوری که یکی از مهم ترین عوامل آمار بالای نارسایی پیوند کلیه در ایران، مصرف خودسرانه آنتی بیوتیک ها است. هم چنین هر دارویی که به لیست داروهای بیمار اضافه می گردد، منجر به ایجاد تداخلات و اثرات ناگوار بیشتری در بیمار می گردد.

یکی از آنتی بیوتیک های بسیار قوی که اثربخشی آن علیرغم پوشش گرم منفی وسیع الطیف آن به شدت کاهش یافته، کارباپنم است که مصرف بی رویه آن در درمان تجربی عفونت های بیمارستانی، منجر به بروز گونه های مقاوم و عدم اثربخشی این آنتی بیوتیک گرانبها شده است.

به گزارش WHO، سوزاک نیز از بیماری هایی است که در کشورهایی مانند بریتانیا، کانادا، استرالیا، اتریش، فرانسه، ژاپن، نروژ، آفریقای جنوبی، اسلوانی و سوئد نسبت به آنتی بیوتیک های وسیع الطیف، مقاومت نشان داده است. رشد روز افزون مقاومت هوشمندانه انواع باکتری ها در مقابل آنتی بیوتیک ها قابل قیاس با هیچ دوره ای از تاریخ بشر نمی باشد و متأسفانه حتی باکتری

توبرکولوزیس که زمانی قابل مهار بوده امروزه به میزان بالایی به آنتی بیوتیک-های موثر بر آن مقاوم شده است.

در خصوص عوارض ناخواسته دارویی (ADR)، مطالب لازم آن طور که باید تاکنون بیان نشده است. بنابراین پیشگیری از بروز مقاومت دارویی با استفاده از گزارش های عوارض مشاهده شده، یکی از مهم ترین اقداماتی است که می تواند انجام شود.

۱. گروه آنتی بیوتیک های بتا لاکتام:

از آنتی بیوتیک های این ترکیب می توان به پنی سیلین ها، سفالوسپورین ها، مونوباکتام ها و کارباپنم ها اشاره نمود.

۱.۱. پنی سیلین ها:

- پنی سیلین جی (موثر علیه کوکسی گرم مثبت، باسیل گرم مثبت مثل لیستریا، کوکسی گرم منفی مثل نایسریا، بیشتر بی هوازی ها به جز باکترئیدها).

- پنی سیلین های ضد استافیلوکوکوس (مانند کلوزاسیلین، اگزاسیلین، نفسیلین) نسبت به وانکومایسین در درمان عفونت های استافیلوکوکوس حساس به اگزاسیلین موثرتر می باشد. اگرچه در صورت وجود گونه های استافیلوکوکوس مقاوم به متی سیلین، وانکومایسین گزینه بهتری است. این دسته بر روی نایسریا، انتروکوکسی و لیستریا اثری ندارد.

- پنی سیلین های وسیع الطیف، این دسته از پنی سیلین ها با فعالیت شان علیه باسیل های گرم منفی متمایز می شوند که به ۳ نسل زیر تقسیم می شوند:

- نسل دوم: مانند آمپی سیلین و آموکسی سیلین (موثر علیه گرم مثبت ها به جز گونه های مترشحه بتالاکتاماز و گرم منفی E.Coli، شیگلا، سالمونلا، پروتئوس و هموفیلوس آنفلوآنزا). طیف فعالیت این دو آنتی بیوتیک مشابه هم بوده اما آموکسی سیلین وقتی از راه خوراکی مصرف می شود جذب گوارشی بهتری داشته و سطح خونی و ادراری بهتری ایجاد می کند (در

مصرف وریدی این دو تفاوت وجود ندارد). بنابراین در هنگام تجویز، آموکسی سیلین گزینه بهتری بوده به علاوه عارضه راش پوستی با آموکسی سیلین کمتر می باشد و تنها در صورت کشت گونه های آمپی سیلین حساس به شیگلا، آمپی سیلین تجویز می شود.

- نسل سوم: مانند تیکارسیلین (موثر علیه سودوموناس، انتروباکتر، پروتئوس). تیکارسیلین نمک دی سدیم بوده و می تواند منجر به تجمع مایع گردد، هم چنین به دلیل طولانی نمودن زمان خونریزی و مهار عملکرد پلاکتی می تواند منجر به خونریزی شود.

- نسل چهارم: مانند پیمپراسیلین (طیف اثر مشابه با تیکارسیلین دارد با این تفاوت که علیه کلبسیلا و باکترئوئید فراژیلیس نیز موثر است، همچنین بر روی انتروباکتریاسه و سودوموناس اثر بهتری دارد. اگرچه هم چنان مانند تیکارسیلین وقتی به تنهایی در درمان عفونت های سودوموناس شدید استفاده شود کارایی لازم را ندارد). به منظور افزایش اثربخشی مناسب باید همراه با یک مهارکننده آنزیم بتالاکتاماز مصرف شود.

یکی از پرمصرف ترین داروهای این دسته، آموکسی سیلین می باشد که در هنگام تجویز، توجه به تداخلات زیر باید مد نظر باشد:

تداخل آموکسی سیلین با داکسی سایکلین: این دو دارای اثرات آنتا گونیستی هستند که به منظور پیشگیری از بروز این تداخل، آموکسی سیلین باید حداقل دو ساعت قبل از داکسی سایکلین مصرف گردد.

تداخل آموکسی سیلین با متوترکسات: آموکسی سیلین می تواند از طریق رقابت با ترشح متوترکسات از توبول های کلیوی باعث کاهش حذف ۳۵ تا ۶۶ درصدی متوترکسات از توبول کلیوی گردد که این امر منجر به افزایش سطح پلاسمایی متوترکسات و ایجاد سمیت در بدن می شود. توجه به نکات زیر در صورت لزوم مصرف هم زمان ضروری می باشد:

- اندازه گیری غلظت سرمی متوترکسات و کاهش دوز متوترکسات بر اساس سطح دارو.
- میتوان با توجه به نوع میکروارگانیزم به جای استفاده از آموکسی سیلین از دیگر آنتی بیوتیک های دسته پنی سیلین استفاده کرد.
- توجه به علائم مسمومیت با متوترکسات مثل ساپرس مغز استخوان که می تواند سبب بروز علائمی نظیر عفونت و در نتیجه بالا رفتن دمای بدن، خشکی گلو، بی حالی و در نتیجه ترومبوسیتوپنی منجر به بروز خونریزی گردد؛ در این صورت بیمار باید داروی خود را قطع نموده و به پزشک مراجعه نماید.

تداخل آموکسی سیلین با وارفارین: استفاده هم زمان وارفارین با آموکسی سیلین مانع از تجمع ترومبوسیت ها می شود. هم چنین به دلیل از بین بردن میکروارگانیزم های دخیل در سنتز ویتامین کا، میزان ویتامین کا را کاهش داده و منجر به افزایش اثرات وارفارین شده و در نتیجه احتمال بروز خونریزی را افزایش می دهد. در صورت الزام به مصرف هم زمان توجه به نکات زیر ضروری می باشد:

- تنظیم دوز وارفارین در صورت استفاده هم زمان با آنتی بیوتیک بر اساس مانیتورینگ PT/INR.
 - به بیمار توصیه می شود که در طول درمان و حتی بعد از قطع مصرف آنتی بیوتیک، به بروز علائم خونریزی دقت نماید. در صورت بروز علائم خونریزی (کبودی و تیرگی پوست، تغییر رنگ ادرار و مدفوع، خونریزی بینی، لثه) داروی خود را قطع نموده و به پزشک مراجعه کند.
- پنی سیلین ها شایع ترین آنتی بیوتیک هایی هستند که می توانند منجر به انسفالوپاتی گشته و دوزهای بیشتر از ۲۰ میلیون واحد در روز پنی سیلین به ویژه در افراد با نارسایی کلیه و سابقه قبلی مشکلات نورولوژیک می تواند منجر به تشنج گردد.
- اسهال یکی از عوارض شایع ناشی از مصرف آنتی بیوتیک هاست. در بین بتالاکتام ها بیشترین عارضه گوارشی مربوط به آمپی سیلین می باشد.

PT/INR: Prothrombin Time/ International Normalized Ratio

۱. ۲. سفالوسپورین ها:

- سفالوسپورین های نسل اول: مؤثر بر گرم مثبت مانند سفالکسین، سفازولین تزریقی و سفالوتین تزریقی
- سفالوسپورین های نسل دوم: مؤثر بر هموفیلوس و موراکسلا مانند سفاکلور و سفوروکسیم
- سفالوسپورین های نسل سوم: مؤثر بر گرم منفی ها اما با اثر اندک بر روی سودوموناس مانند سفتریاکسون، سفتیزوکسیم، سفوتاکسیم و سفتازیدیم
- سفالوسپورین های نسل چهارم: نفوذ بهتر به لایه خارجی میکروارگانسیم و تمایل کمتر به بتالاکتاماز مترشحه از ارگانسیم نسبت به سفالوسپورین های نسل سوم، اثر بر گرم مثبت در حد نسل اول و اثر بر گرم منفی در حد نسل سوم مثل سودوموناس، اگرچه بر روی کلبسیلا موثر نمی باشد مانند سفپیم تزریقی
- سفالوسپورین های نسل پنجم: فعالیت علیه گرم منفی مشابه سفتریاکسون و هم چنین موثر بر روی باکتری های گرم مثبت مانند استافیلوکوکوس مقاوم به متی سیلین با اثر بخشی معادل با وانکومایسین و استرپتوکوکوس پنومونی مقاوم به پنی سیلین مانند سفتارولین. اگرچه سفتارولین علیه سودوموناس، کلبسیلا، انتروکوکوسی، باکتروید فراژیلیس و انتروکوک ESBL موثر نیست.

مهم ترین **تداخلات** سفالوسپورین ها:

- سفالوسپورین ها مانند دیگر آنتی بیوتیک ها در مصرف هم زمان با قرص های ضدبارداری می توانند منجر به کاهش اثربخشی قرص های ضدبارداری و بروز لکه بینی و بارداری ناخواسته گردند.

ESBL: Extended-spectrum beta-lactamases

- در مصرف هم زمان سفالوسپورین ها با داروهای دیپورتیک و آمینوگلیکوزیدها امکان بروز نفروتوکسیسیته وجود دارد که توصیه به مانیتورینگ کراتینین می شود.

- سفالوسپورین ها با داروهای ضد انعقادی مانند وارفارین تداخل داشته و سبب افزایش اثر وارفارین و خونریزی می شوند و در صورت تمایل به مصرف هم زمان باید INR و PT بیمار چک شده و تنظیم دوز وارفارین بر مبنای آن ها انجام گردد.

- به طور کلی سفتریاکسون نباید هم زمان با سرم ها و فرآورده های حاوی کلسیم مانند هارتمن یا رینگر و یا محلول های تغذیه وریدی حاوی کلسیم از یک رگ تزریق شود. در صورت مصرف هم زمان باید از دو لاین جداگانه تزریق صورت گیرد یا در صورت استفاده از یک لاین بعد از فلاشینگ و شستشوی لاین مربوطه تزریق انجام شود. زیرا واکنش های کشنده در نتیجه رسوب کلسیم- سفتریاکسون گزارش شده است.

- در اطفال کمتر از ۲۸ روز در صورتی که بیمار فرآورده حاوی کلسیم مصرف کرده یا قرار است فرآورده حاوی کلسیم برای نوزاد تجویز شود از مصرف سفتریاکسون حتی علیرغم تجویز از دو رگ مجزا باید اجتناب نمود زیرا تشکیل بالقوه رسوب کلسیم می تواند منجر به ایجاد ضایعات گوناگون در ارگان های مختلف به ویژه مغز گردد.

PT: Prothrombine Time

INR: International normalized Ratio

۱. ۳. کارباپنم ها:

کارباپنم ها گروه دیگری از آنتی بیوتیک های بتالاکتام با طیف گسترده ای از فعالیت های ضد باکتری از گرم مثبت گرفته تا گرم منفی و بی هوازی می باشند که به دلیل این طیف گسترده، در درمان عفونت های شدید به صورت تجربی تا قبل از آماده شدن و گزارش نتایج کشت، تجویز می شوند. از داروهای این دسته می توان به ایمپنم و مروپنم اشاره نمود. استفاده از این دسته آنتی بیوتیکی نیز مانند سایر آنتی بیوتیک ها می تواند منجر به اسهال ناشی از کلستریدیوم دیفیسیل حتی تا دو ماه بعد از قطع دارو گردد. کارباپنم ها به ویژه ایمپنم از طریق کاهش سطح دارویی والپروئیک اسید، بیمار را نسبت به ریسک بروز حمله صرعی در فردی که قبلاً بیماری اش با والپروئیک اسید تحت کنترل بوده مستعد می کند. بنابراین باید از یک دسته آنتی بیوتیکی دیگر استفاده نمود و در صورت ضرورت به مصرف هم زمان، باید یک داروی ضد صرع دیگر به درمان اضافه شود. ایمپنم خیلی سریع در بدن تجزیه می شود و نیمه عمر کوتاهی دارد و هم چنین بعد از تجزیه، متابولیت های سمی تولید می کند که می تواند منجر به آسیب های کبدی و کلیوی شود به این دلایل این دارو همراه با سیلاستاتین استفاده می شود. ایمپنم توسط دی هیدروپیتیدازها در توپول های کلیوی غیر فعال می شود که این موضوع منجر به افت غلظت آن در ادرار می گردد اما با اضافه نمودن سیلاستاتین که یک مهار کننده آنزیم دی هیدروپیتیداز است این مشکل برطرف می شود. مروپنم به دی هیدروپیتیداز مقاوم است بنابراین نیازی به اضافه نمودن سیلاستاتین به آن نمی باشد. هم چنین مروپنم نسبت به ایمپنم عوارض نورولوژیک کمتر مثل تشنج دارد.

۱. ۴. مونوباکتام ها:

مونوباکتام ها یک کلاس جدید آنتی بیوتیکی از منوسیکلیک ها هستند که هسته اصلی آن ها حلقه بتالاکتام است. این داروها فقط علیه باسیل های گرم منفی هوازی از قبیل سودوموناس آئروژینوزا موثر بوده و فاقد حساسیت روی کوکسی های گرم مثبت و میکروب های غیرهوازی می باشند. تنها نمونه تجاری ساخته شده، آزوتروئونام است که به طور کلی دارای طیف اثر آنتی باکتریال مشابه با آمینو گلیکوزیدها می باشد اما نسبت به آن ها عوارض کمتری دارد. از آنجایی که آزوتروئونام تنها بر روی گرم منفی ها موثر است، مانند آمینوگلیکوزیدها اغلب همراه با یک آنتی بیوتیک موثر بر گرم مثبت و بی هوازی مانند کلیندامایسین تجویز می شود. در نتیجه این ترکیب دارویی، طیف گسترده ای از باکتری ها تحت تاثیر قرار می گیرند.

۲. گروه آمینوگلیکوزید ها:

این گروه از آنتی بیوتیک ها شامل آمیکاسین، جنتامایسین، نئومایسین، استرپتومایسین و توبرامایسین می باشند و تمام این آنتی بیوتیک ها باکتریسید هستند و بر روی بعضی از باکتری های گرم مثبت و اغلب باکتری های گرم منفی موثرند. آمیکاسین، جنتامایسین و توبرامایسین بر روی سودوموناس آئروژینوزا، و استرپتومایسین بر روی مایکوباکتریوم توبرکولوزیس موثر هستند و امروزه استرپتومایسین فقط برای درمان سل در نظر گرفته می شود. آمینوگلیکوزیدها از راه دستگاه گوارش جذب نمی شوند به همین

دلیل در درمان عفونت های سیستمیک به صورت تزریقی مصرف می شوند. برای استفاده در زمانی که دیگر آنتی بیوتیک ها قابلیت درمان چندانی ندارند به دلیل داشتن اثر سینرژسم با سایر آنتی بیوتیک ها به ویژه بتالاکتام ها به درمان اضافه می شوند. آمینوگلیکوزیدها در بسیاری از وضعیت های بالینی به جز اندوکاردیت انتروکوکوی، استرپتوکوکوی، استافیلوکوکوی به صورت تک دوز روزانه تجویز می گردند زیرا دوز منفرد روزانه آمینوگلیکوزیدها به همان اندازه دوزهای متعدد کوچک تر موثر است و در عین حال سمیت کمتری دارد. این دسته از آنتی بیوتیک ها در دوران بارداری و در بیماران مبتلا به میاستنی گراویس به دلیل بلاک عصب عضلانی، منع مصرف مطلق دارند.

آمیکاسین دارای مقاومت میکروبی کمتری نسبت به جنتامایسین است، اما نباید به صورت روتین و در موارد عفونت خفیف مصرف شود و باید تنها در مورد عفونت های شدید و موارد مقاوم به جنتامایسین تجویز گردد.

چک کراتینین ادراری به منظور تشخیص زود هنگام سمیت کلیوی و تست شنوایی قبل، حین و پس از درمان به ویژه در افرادی که بیش از دو هفته دارو را مصرف نموده اند پیشنهاد می شود و دوز مصرفی آن ها باید به دقت بر اساس کلیرانس کراتینین محاسبه شده باشد در غیر این صورت باعث خطرات جدی به لحاظ تجمع در بعضی از ارگان ها به خصوص مغز استخوان، گوش داخلی و کلیه می شود که در نهایت می تواند باعث عوارض جانبی اتوتوکسیسیستی، نفروتوکسیسیستی، تخریب مغز استخوان و در نهایت مرگ شود.

به منظور کاهش عارضه کلیوی و گوشه بهتر است کل دوز به صورت منفرد و یک بار در روز تجویز شده، بیمار خوب هیدراته گردد و از مصرف با سایر داروهایی که سمیت کلیوی ایجاد می کند ترجیحاً اجتناب شود. اندازه گیری غلظت دارو بهتر است بعد از شروع درمان یا بعد از هر گونه تنظیم دوز انجام شود. به منظور به دست آوردن غلظت تراف ۳۰ دقیقه مانده به دوز بعدی و برای غلظت پیک ۴۵-۳۰ دقیقه بعد از پایان انفوزیون و ۶۰ دقیقه بعد از تزریق عضلانی باید نمونه خون گرفته شود. در صورت لزوم مصرف هم زمان آمینوگلیکوزیدها با آنتی بیوتیک های بتالاکتام (پنی سیلین ها و سفالوسپورین ها)، از مخلوط کردن دو دارو باید اجتناب کرد، چرا که هر دو تا حد زیادی بی اثر خواهند شد. در این گونه موارد، دو دارو را باید جداگانه و در دو نقطه تزریق کرد و هم چنین نباید دو دارو را در یک محلول انفوزیون مخلوط کرد.

۳. گروه ماکرولیدها :

از مهم ترین داروهای این خانواده می توان به اریترومایسین، آزیترومایسین و کلاریترومایسین اشاره کرد.

- آزیترومایسین و کلاریترومایسین طیف اثر بیشتری نسبت به اریترومایسین به ویژه بر روی عفونت های تنفسی مانند استرپتوکوک پنومونی، هموفیلوس، موراکسلا و پاتوزن های آتیپیک مانند کلامیدیا دارند. اگرچه آزیترومایسین موثرتر می باشد زیرا غلظت آزیترومایسین در خلط ۱۰۰-۱۰ برابر غلظت پلاسمایی در حالی که کلاریترومایسین ۸-۶ برابر غلظت پلاسمایی می باشد.

- کلاریترومایسین دارای اثر مناسب بر روی هلیکوباکتر بوده و در رژیم های درمانی پاک سازی هلیکوباکتر بسیار موثر است.
- در بین ماکرولیدها بیشترین طولانی شدن فاصله QT با اریترومایسین گزارش شده است، گرچه طولانی شدن فاصله QT با سایر ماکرولید ها نیز گزارش شده است. بنابراین در بیماران با سابقه یا ریسک بالا برای طولانی شدن فاصله QT مثل تورسادی پوینت، هایپوکالمی اصلاح نشده، هایپومنیزیمی، هایپوکلسمی، هایپوتیروئیدی، بی اشتهایی عصبی، برادی کاردی، سکته قلبی، هایپوترمی و تجویز هم زمان با داروهایی که سبب طولانی شدن فاصله QT می گردند، باید با احتیاط مصرف شوند.
- کمترین تداخل در بین ماکرولیدها با آزیترومایسین گزارش شده است.
- در نارسایی کلیوی، آزیترومایسین نیاز به تعدیل دوز ندارد در حالی که دوز کلاریترومایسین در $GFR < 30 \text{ ml/min}$ باید به نصف کاهش یابد.
- مصرف هم زمان با استاتین ها به ویژه لواستاتین و سیمواستاتین منع مصرف مطلق داشته، زیرا می تواند سبب میوپاتی و هم چنین بالا رفتن احتمالی آریتمی قلبی شود.

QT interval: a measure of the time between the start of the Q wave and the end of the T wave in the heart's electrical cycle.

GFR: Glomerular filtration rate

- با توجه به شایع بودن عوارض گوارشی، توصیه می شود همراه غذا و یا بعد از غذا استفاده شوند. اما اریترومايسين نباید همراه شیر و نوشیدنی های اسیدی مثل نوشابه مصرف شود زیرا اریترومايسين در PH اسیدی ناپایدار می شود. بر خلاف آن، آزیترومایسین و کلاریترومایسین در PH اسیدی معده پایدار بوده و غذا تاثیری بر روی اثربخشی آنها ندارد.

- ماکرولیدها به ویژه آزیترومایسین در مطالعات بعد از ورود دارو به بازار نارسایی کبدی، نکرور کبدی و هپاتیت نشان داده اند و می توانند منجر به سمیت کبدی گشته و باید به محض مشاهده علائم هپاتیت مثل زردی، تیره شدن ادرار، خارش و درد شکمی قطع گردند. هم چنین در افراد با زردی کلستاتیک و نارسایی کبدی قبلی با آزیترومایسین، منع مصرف مطلق دارند. تداخلات این دسته از آنتی بیوتیک ها با سایر داروها، گسترده است و برای مشاهده جزئیات به منابع جامع مراجعه گردد.

۴. گروه تتراسایکلین ها:

تتراسایکلین ها خانواده ای از آنتی بیوتیک های باکتریوستاتیک هستند که در مقابل باکتری های گرم منفی و گرم مثبت، مایکوپلاسماها، کلامیدها و ریکتزیاها فعال می باشند. تتراسایکلین برای درمان آکنه نیز استفاده می شود. ترکیب تتراسایکلین ها با داروهای باکتریسیدال اثرات کمتری از هر یک از آنتی بیوتیک ها به تنهایی دارد. به عنوان مثال ترکیب تتراسایکلین ها با

پنی سیلین ها، طیف میکروبی کمتری از پنی سیلین ها به تنهایی دارد بنابراین بهتر است از مصرف هم زمان این دو دسته دارویی اجتناب شود.

مهم ترین تداخلات داکسی سایکلین:

- تداخلات داکسی سایکلین با کاربامازپین: کاربامازپین از طریق القای آنزیم های کبدی منجر به کاهش غلظت داکسی سایکلین و در نتیجه کاهش اثرات ضد میکروبی آن می شود. در صورت لزوم مصرف هم زمان، پاسخ بالینی بیمار به درمان ضد میکروبی مانیتور شود و ممکن است نیاز به افزایش دوز داکسی سایکلین باشد.
- تداخلات داکسی سایکلین با کاتیون های چند ظرفیتی: مانند آهن، کلسیم، آلومینیوم و منیزیم؛ این کاتیون ها به دلیل تشکیل شلات با تتراسایکلین جذب آن را مختل می نمایند و داکسی سایکلین باید با فاصله ۲-۳ ساعت نسبت به این کاتیون ها مصرف شود.
- تداخلات داکسی سایکلین با آموکسی سیلین: تتراسایکلین ها سبب کاهش اثر کلیه پنی سیلین ها به وسیله مهار سنتز پروتئین سلولی که برای مهار سنتز دیواره سلولی توسط پنی سیلین لازم است می شوند. در صورت امکان باید از این ترکیب اجتناب نمود.
- در اطفال زیر ۸ سال به دلیل تغییر رنگ دایمی دندان ها به زرد تا قهوه ای و از طرفی تشکیل شلات با کلسیم موجود در استخوان و ایجاد دفورمیتی منع مصرف دارند. اما چنان چه مجبور به تجویز آن ها در این گروه سنی شدیم داکسی سایکلین ارجح می باشد.

- تتراسایکلین ها به ویژه مینوسایکلین می توانند سبب ایجاد لوپوس دارویی و راش های پروانه ای بر روی پوست صورت شوند.
- از مصرف تتراسایکلین های تاریخ گذشته به دلیل ایجاد سندرم فانکونی و نارسایی کلیه باید اجتناب نمود.
- داروهای این دسته می تواند باعث ایجاد فتوسنستیویتی شود. در صورت بروز اریتم مصرف دارو قطع شود. حتما از ضدآفتاب استفاده شده و از تماس طولانی مدت با آفتاب خودداری شود.

۵. گروه فلوروکینولون ها:

فلوروکینولون ها آنتی بیوتیک های باکتریسیدال وسیع الطیفی هستند که بر روی باکتری های گرم مثبت و گرم منفی موثرند. تمامی انواع، دارای اثر خوبی بر روی باسیل گرم منفی هوازی هستند در حالی که انواع جدیدتر، اثر قوی تری روی استرپتوکوک پنومونی و به طور کلی کوکسی گرم مثبت دارند. طبقه بندی کینولون ها:

نسل اول: نالیدیکسیک اسید

نسل دوم: سیپروفلوکساسین، نورفلوکساسین، اوفلوکساسین

نسل سوم: اسپارفلوکساسین، گاتی فلوکساسین، لووفلوکساسین

نسل چهارم: موکسی فلوکساسین، جمی فلوکساسین

- فلوروکینولون ها می توانند منجر به طولانی شدن فاصله QT در نوار قلبی شوند بنابراین در بیماران با سابقه یا ریسک بالا برای طولانی شدن فاصله QT مثل تورساد دی پوینت، هایپوکالمی اصلاح نشده، هایپومنیزیمی، برادی کاردی و تجویز هم زمان با داروهایی که سبب طولانی شدن فاصله QT می گردند مانند آنتی آریتمی کلاس Ia و III، سیزاپراید، اریتروماپسین، داروهای ضد سایکوز و ضد افسردگی های سه حلقه ای باید با احتیاط مصرف شوند.
- به دلیل داشتن عوارض بر سیستم اعصاب مرکزی، احتمال بروز تشنج، سرگیجه شدید، توهم و سایکوز تمایل آسیب به خود وجود دارد که در صورت مشاهده باید بلافاصله قطع شود.
- فلوروکینولون ها می توانند منجر به اختلال در تنظیم گلوکز خون گشته و در مواردی باعث ایجاد هایپوگلیسمی کشنده به ویژه در بیماران مسن و دیابتی گردند، اگرچه این عارضه می تواند حتی در افراد غیر دیابتی نیز ایجاد گردد و تشخیص به موقع و درمان آن حایز اهمیت می باشد.
- فلوروکینولون ها می توانند منجر به سمیت کبدی گشته و باید به محض مشاهده علائم هپاتیت مثل زردی، تیره شدن ادرار، خارش و درد شکمی قطع گردند.
- احتمال بروز واکنش های پوستی از یک راش ساده پوستی تا واکنش های کشنده استیون جانسون و واسکولیت با فلوروکینولون ها وجود دارد. به همین دلیل به محض بروز کوچک ترین عارضه پوستی باید دارو قطع

گردد. هم چنین فلوروکینولون ها می توانند منجر به حساسیت به نور گردند.

- فلوروکینولون ها می توانند باعث نوروپاتی و ایجاد حس گزگز و مور مور در انتهای اندام ها شوند که در صورت بروز این عارضه باید قطع گردند.

- عارضه التهاب و پارگی تاندون می تواند در هر سنی رخ دهد اگرچه احتمال بروز آن در مصرف هم زمان با کورتیکوستروئیدها، آرتريت روماتوئید، دریافت کنندگان پیوند، افراد با سابقه قبلی پارگی تاندون و سن بیشتر از ۶۰ سال و فعالیت فیزیکی شدید، افزایش می یابد. عارضه التهاب و پارگی تاندون اغلب در تاندون آشیل رخ می دهد اگرچه می تواند در هر تاندونی رخ دهد و احتمال بروز آن پس از قطع دارو نیز وجود دارد. به محض مشاهده احساس درد یا التهاب باید مصرف دارو قطع شود.

- ممکن است در بیماران میاستنی، ضعف عضلانی را تشدید نماید.

- فلوروکینولون ها بهتر است در بیماران با کمبود آنزیم G6PD یا فاویسم تجویز نگردند.

- مانند کلیه آنتی بیوتیک های دیگر، از تجویز هم زمان فلوروکینولون ها با واکسن ب ث ژ و واکسن تیفوئید نوع زنده به دلیل کاهش اثربخشی واکسن باید اجتناب نمود.

- مصرف هم زمان فلوروکینولون ها با وارفارین اثرات ضد انعقادی وارفارین را افزایش می دهد.

G6PD: Glucose-6-phosphatase dehydrogenase

- ممکن است احتمال بروز تشنج در مصرف هم زمان با NSAID ها افزایش یابد که در صورت بروز تشنج باید بلافاصله قطع گردد. هم چنین به دلیل افزایش احتمال بروز تشنج در افراد با سابقه بیماری صرع یا مصرف داروهایی که آستانه تشنج را کاهش می دهد مثل تثوفیلین، بهتر است از داروی ضد میکروبی دیگری استفاده نمود. از مصرف هم زمان داروهای گروه فلوروکینولون به ویژه سیپروفلوکساسین، با تثوفیلین بهتر است به دلیل بروز تشنج، استاتوس اپی لپتیکوس، ایست قلبی و نارسایی تنفسی اجتناب شود و در صورتی که تجویز فلوروکینولون ها اجتناب ناپذیر باشد باید حتما سطح تثوفیلین را اندازه گیری نمود و بر اساس آن دوز را تنظیم نماییم .

تداخلات این دسته از آنتی بیوتیک ها با سایر داروها، گسترده است و برای مشاهده به تفصیل، به منابع جامع مراجعه گردد.

۶. گروه سولفونامیدها:

این گروه در درمان عفونت های گرم مثبت و منفی، کلامیدیا، نوکاردیا، پونوموسیستیس کارینی و تعدادی از پروتوزوآها موثر می باشد. تعدادی از کاربردهای شایع آن عبارتند از: عفونت مجاری ادراری ساده (تریپل سولفا و سولفیسوکسازول)، عفونت های چشمی (سولفاستامید)، سوختگی (مفناید و سیلور سولفادیاژین)، کولیت اولسر و روماتوئید آرتریت (سولفاسالازین).

از مهم ترین داروهای این دسته می توان به کوتریماکسازول که ترکیبی از

NSAID: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs

تری متوپریم و سولفامتوکسازول می باشد اشاره نمود که درمان انتخابی در عفونت های ادراری ناشی از E.Coli، پروتئوس، کلبسیلا، انتروباکتر و هم چنین پنومونی ناشی از پنوموسیستیس کارینی می باشد. گرچه به دلیل مصرف گسترده به ویژه در درمان عفونت ادراری به آن مقاومت ایجاد شده است.

مهم ترین **تداخلات** کوتریماکسازول عبارت اند از:

- تداخل کوتریماکسازول با متوترکسات: سولفونامیدها حذف کلیوی متوترکسات را کاهش داده در نتیجه سطح سرمی متوترکسات آزاد افزایش یافته و ریسک ساپرش مغز استخوان نیز به تبع آن افزایش می یابد. سولفونامیدها هم چنین سبب جا به جا شدن متوترکسات از محل های اتصال پروتئینی مانند آلبومین گشته که خود منجر به افزایش بیشتر سطح آزاد متوترکسات و سمیت بیشتر می گردد. سمیت متوترکسات حتی در افرادی که دوزهای هفتگی پایین دریافت می کردند نیز گزارش شده است. بنابراین از تجویز هم زمان متوترکسات با سولفونامیدها باید تا حد امکان اجتناب نمود. چنان چه مجبور به تجویز هم زمان این دو دارو با هم شدیم شمارش کامل سلول های خونی به صورت دوره ای و توجه پزشک به علائم آنمی، لیکوپنی و پان سیتوپنی توصیه می شود.

- بیمار باید هر گونه علائم مسمومیت مانند تهوع، استفراغ، اسهال، التهاب دهان و لب ها، گلودرد، تب، لرز، راش، کبودی، هر گونه خونریزی، تیره شدن ادرار، زردی، ادم انتهاها و کوتاهی نفس را به پزشک خود اطلاع دهد.

- مصرف هم زمان تری متوپریم و متوترکسات در نتیجه اثرات سینرژیسم و اضافه شونده آنتاگونیستی فولات منجر به میلوساپرشن شدید و آنمی مگالوبلاستیک به ویژه در افراد سالمند و بیماران با نارسایی کلیه می گردد.
- درحد امکان از تجویز هم زمان تری متوپریم حتی در دوزهای پایین با متوترکسات باید اجتناب نمود. چنان چه مجبور به تجویز هم زمان این دو دارو با هم شدید مانیتورینگ سمیت خونی باید حتما انجام شود. ممکن است در بعضی موارد نیاز به تجویز مکمل فولات شود.
- در صورتی که بیمار هرگونه علائم و نشانه ساپرس مغز استخوان و آنمی مانند تب، لرز، گلودرد، کبودی و خونریزی، رنگ پریدگی، سرگیجه، خستگی، بی حالی، زخم های دهانی و احساس گزگز در دست ها و پاها را مشاهده نمود باید بلافاصله به پزشک مراجعه نماید.
- تداخلات کوتریماکسازول با وارفارین: تجویز هم زمان سولفونامیدها با وارفارین ممکن است غلظت پلاسمایی و اثرات ضد انعقادی وارفارین را افزایش دهد. این تداخل در مطالعات بالینی نیز مشاهده شده است و می تواند منجر به خونریزی و افزایش زمان PT گردد. افزایش در زمان INR در ۶۹ درصد بیماران که هم زمان کوتریماکسازول و وارفارین مصرف می کنند گزارش شده و در ۴۴ درصد بیماران میزان INR حتی به بالاتر از ۴ افزایش یافته است.

PT: Prothrombin Time

INR: International Normalized Ratio

کوتریماکسازول یکی از دو دارویی است که وقتی به رژیم دارویی بیمارانی که روی وارفارین INR آن‌ها کنترل بوده اضافه می‌شود، سبب به هم خوردن این تنظیم و افزایش INR می‌گردد. در صورت لزوم مصرف باید نکات زیر را مد نظر داشت:

بیمارانی که روی وارفارین درمان سولفونامیدی برایشان شروع یا قطع می‌شود به ویژه آن‌هایی که INR آن‌ها کنترل شده بوده است، باید حتماً برایشان INR چک شود و بر اساس آن دوز وارفارین تنظیم شود. بیماران باید در صورت مشاهده هر گونه علائم خونریزی مانند درد، تورم، سردرد، سرگیجه، ضعف، خونریزی طولانی از محل‌هایی که دچار بریدگی شده، افزایش خونریزی قاعدگی، خونریزی واژینال، خونریزی از لثه‌ها، خونریزی و کبودی‌های غیرطبیعی، قهوه‌ای یا قرمز شدن رنگ ادرار و قرمز شدن یا سیاه شدن رنگ مدفوع بلافاصله به پزشک مراجعه نمایند.

۷. وانکومايسين:

وانکومايسين آنتی‌بیوتیک گلیکوپپتیدی می‌باشد که علیه باکتری‌های گرم مثبت هوازی و بی‌هوازی مؤثر است. این آنتی‌بیوتیک با اثر بر روی دیواره سلولی، بر روی اغلب باکتری‌ها اثر باکتری‌سیدال دارد و در درمان عفونت‌های گرم مثبت مهاجم مثل استافیلوکوکوس مقاوم به متی‌سیلین، انتروکوک‌ها و اندوکارдит کاربرد دارد.

عوارض جانبی وانکومایسین تزریقی شامل راش، واکنش های ناشی از انفوزیون، سوپراینفکشن، سمیت کلیوی و سمیت گوشه می باشد. وانکومایسین وقتی از راه خوراکی تجویز می شود جذب اندکی داشته و عارضه ای ندارد.

سندرم مرد قرمز (Red man syndrome): بر اثر آزادسازی ناگهانی هیستامین در طی تزریق یا بلافاصله بعد از انفوزیون وانکومایسین رخ می دهد و منجر به فلاشینگ به ویژه در صورت و گردن، هیپوتانسیون و در مواردی نادر ایست قلبی می گردد. این عارضه با آهسته کردن و افزایش زمان انفوزیون، کاهش یافته یا حذف می شود. توصیه می گردد هر ۵۰۰ میلی گرم در طی ۳۰ دقیقه انفوزیون شود (بنابراین هر یک گرم طی حداقل یک ساعت انفوزیون شود)، هم چنین کنترل فشار خون در حین انفوزیون مرتباً صورت گیرد؛ بیماران با سابقه ابتلا به سندرم مرد قرمز، پیش از شروع درمان با وانکومایسین، آنتی هیستامین مصرف نمایند و زمان انفوزیون وانکومایسین نیز در این بیماران طولانی تر گردد.

پتانسیل سمیت کلیوی مونوترابی با وانکومایسین به خوبی فهمیده نشده است. در فرمولاسیون های ابتدایی وانکومایسین، سمیت کلیوی نسبت به فرمولاسیون های کنونی، بیشتر شایع بود. به طوری که در فرمولاسیون های کنونی هنگامی که وانکومایسین به تنهایی تجویز می شود تنها در ۱۵-۵ درصد موارد، کاهش حاد در عملکرد کلیوی رخ می دهد. سمیت کلیوی مونوترابی با وانکومایسین شایع نمی باشد، اما افزایش در سطح تراف

وانکومایسین با میزان بروز سمیت کلیوی ارتباط مستقیم دارد. تجویز هم زمان با سایر داروهای نفروتوکسیک مثل آمینوگلیکوزیدها منجر به بروز نفروتوکسیسیته گشته به طوری که در این شرایط نارسایی حاد کلیه می تواند به ۲۰-۳۰ درصد افزایش یابد. سمیت کلیوی در بیماران با سابقه قبلی نارسایی کلیه، سن بالا و دهیدراتاسیون به احتمال بیشتری می تواند رخ دهد.

سمیت گوشی به ویژه در بیماران با سابقه قبلی مشکلات شنوایی، سابقه قبلی نارسایی کلیه و سن بالا بروز می یابد. در افرادی که دارای مشکلات شنوایی می باشند توصیه به انجام تست شنوایی می شود. در صورت بروز مشکلات شنوایی، دارو باید بلافاصله قطع شود.

در افرادی که وانکومایسین بیش از یک هفته تجویز می گردد یا دوز کل دریافتی بیشتر از ۲۵ گرم می باشد، می تواند منجر به نوتروپنی شود. بنابراین چک مرتب CBC در حین مصرف این دارو توصیه می گردد.

CBC: Complete blood count

۸. سایر گروه های آنتی بیوتیکی:

۸-۱. لینزولید

۸-۲. نیتروفورانتوئین

۸-۳. استرپتوگرامین ها

۸-۱. لینزولید

لینزولید باکتریوستاتیک است و به عنوان یک آنتی بیوتیک وسیع الطیف و در صورتی که عفونت به سایر آنتی بیوتیک ها مقاوم باشد باید استفاده شود. طیف ضد میکروبی لینزولید عمدتاً شامل گرم مثبت ها از جمله استرپتوکوکوس، استافیلوکوکوس مقاوم به متی سیلین و تا حدی پنوموکوکوس می باشد. لینزولید هم چنین در برابر باکتری های بی هوازی از خانواده کلستریدیوم دیفیسیل موثر است. بیماران باید از مصرف غذاهای حاوی تیرامین (به عنوان مثال پنیر بالغ، عصاره مخمر، مشروبات الکلی و محصولات سویا تخمیر مانند سس سویا) به دلیل مهار آنزیم مونوآمینواکسیداز اجتناب نمایند. استفاده هم زمان از مهارکننده های بازجذب سروتونین مانند داروهای ضد افسردگی ممکن است باعث بروز سندرم سروتونین (نوروپاتی محیطی و نوری) و نیز بروز اسیدوز لاکتیک گردد. درمان با لینزولید با توجه به خطر عوارض جانبی نباید بیش از ۲۸ روز به طول انجامد.

۸-۲. نیتروفورانئوتئین

نیتروفورانئوتئین بر باکتری E.coli موثر است در حالی که اثری بر سودوموناس و پروتئوس ندارد. در PH کمتر از ۵.۵ فعال است. از مصرف هم زمان این دارو با داروهای دیگر، به ویژه داروهای ضد دیابت خوراکی، سولفونامیدها، داروهای ضد نفرس (پروبنسید، سولفین پیرازون)، داروهای که سمیت عصبی دارند یا داروهایی که روی خون اثر می گذارند باید اجتناب نمود.

۸-۳. استرپتوگرامین ها

این دسته، گروه جدید از آنتی بیوتیک ها هستند که ساختار شیمیایی مانند آنتی بیوتیک ماکرولیدی را دارا می باشند. آن ها به صورت داخل وریدی استفاده و در کبد متابولیزه می شوند. از جمله آنتی بیوتیک های این دسته می توان به Synercid که ترکیبی از دو آنتی بیوتیک Quinupristin و Dalfopristin می باشد اشاره کرد که در قالب تزریق کوتاه تجویز می شود. نیمه عمر هر دوی این داروها حدود ۰/۸ ساعت می باشد. نفوذ به مایع مغزی نخاعی ضعیف است؛ متابولیزه آن ها در کبد است و عمدتاً در صفرا دفع می شوند، بنابراین برای کسانی که عوارض کلیوی دارند تنظیم دوز، مورد نیاز نیست. در نارسایی کبدی باید با احتیاط تجویز شود. باکتری های گرم مثبت نسبت به استرپتوگرامین ها حساس هستند و از آن ها به ویژه برای درمان عفونت های انتروکوککی مقاوم به وانکومایسین استفاده می شود.

منابع

- Brian K. Alldredge, Robin L. Corelli, Michael E. Ernst, Lippincott Williams & Wilkins, Koda-Kimble and Youngs, Applied Therapeutics the clinical use of drugs, 10th edition, 2012
- Up To Date, version 2.14.0, 1.3.7
- Wilson AP, Cepeda JA, Hayman S, Whitehouse T, Singer M, Bellingan G (August 2006). "In vitro susceptibility of Gram-positive pathogens to linezolid and teicoplanin and effect on outcome in critically ill patients". Antimicrobial Agents and Chemotherapy
- Hans P. Schlecht, Christopher Bruno, Department of Medicine, Division of Infectious Diseases & HIV Medicine, Drexel University College of Medicine Philadelphia, revision January 2015
- Bertram G. Katzung, Anthony J. Trevor, Basic and Clinical Pharmacology 13th edition, 2015