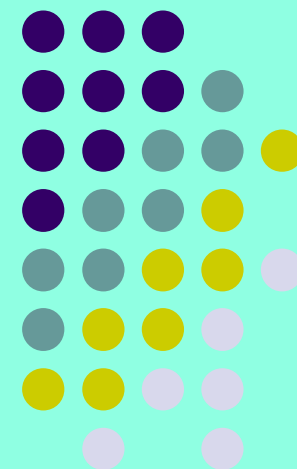


فارماکولوژی دامپزشکی ۲

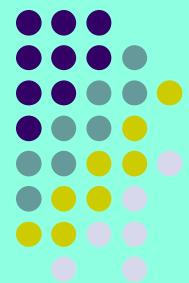
شیمی درمانی

بخش چهارم - مهار کننده های سنتز پروتئین



گودرز صادقی هاشجین
دانشیار فارماکولوژی
سال تحصیلی ۹۰-۱۳۸۹





پیشگفتار

(۱) تفاوت دستگاه ساخت پروتئین، از جمله ریبوزوم ها، در باکتری ها با سلولهای پستانداران و نقش آن سمیت انتخابی این داروها

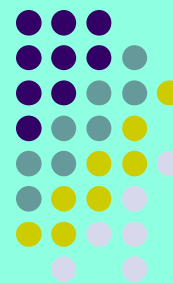
(۲) اتصال این داروها به یک پروتئین داخل سلولی (زیر واحد ریبوزوم) \Leftarrow لزوم راهیابی به داخل سلول

a. از راههای اصلی مقاومت: متوقف ساختن ورود آنها به باکتری

(۳) ماهیت اثر:

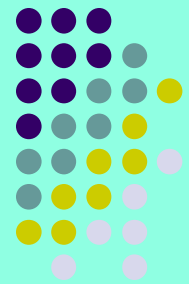
(۱) آمینوگلیکوزیدها: باکتریوسید

(۲) مابقی: باکتریوستاتیک



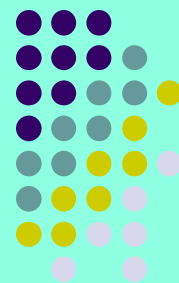
دستجات مختلف

- (۱) آمینوگلیکوزیدها (استرپتومايسين)
- (۲) آمینوسیکلیتول ها (اسپکتینومايسين)
- (۳) تتراسیکلین ها (اکسی تتراسایکلین)
- (۴) کلرامفنیکل و مشتقات آن
- (۵) ماکرولیدها (اریترومايسين)
- (۶) لینکوزامیدها (لینکومايسين)
- (۷) سایر عوامل: کتولیدها، استرپتوگرامین ها، اکسازولیدین دیون ها



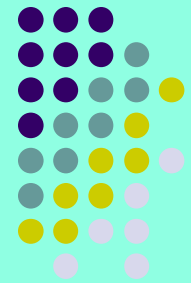
آمینوگلیکوزیدها - کلیات

- (۱) پر قدرت و با سمیت بالا
 - (۲) اعضای گروه: استرپتومایسین، دی هیدرواسترپتومایسین، نئومایسین، کانامایسین، جنتامایسین، توبرامایسین، آمیکاسین، نتیلمایسین
 - (۳) توجه: ختم اسامی به "mycin" یا "micin" ختم می شود به جز آمیکاسین
- a. امکان اشتباه: کلیندامایسین و ماکرولیدها (اریترومایسین، کلاریترومایسین و غیره) و اسامی تجارتي برخی از تتراسیکلین ها (ختم به "mycin")

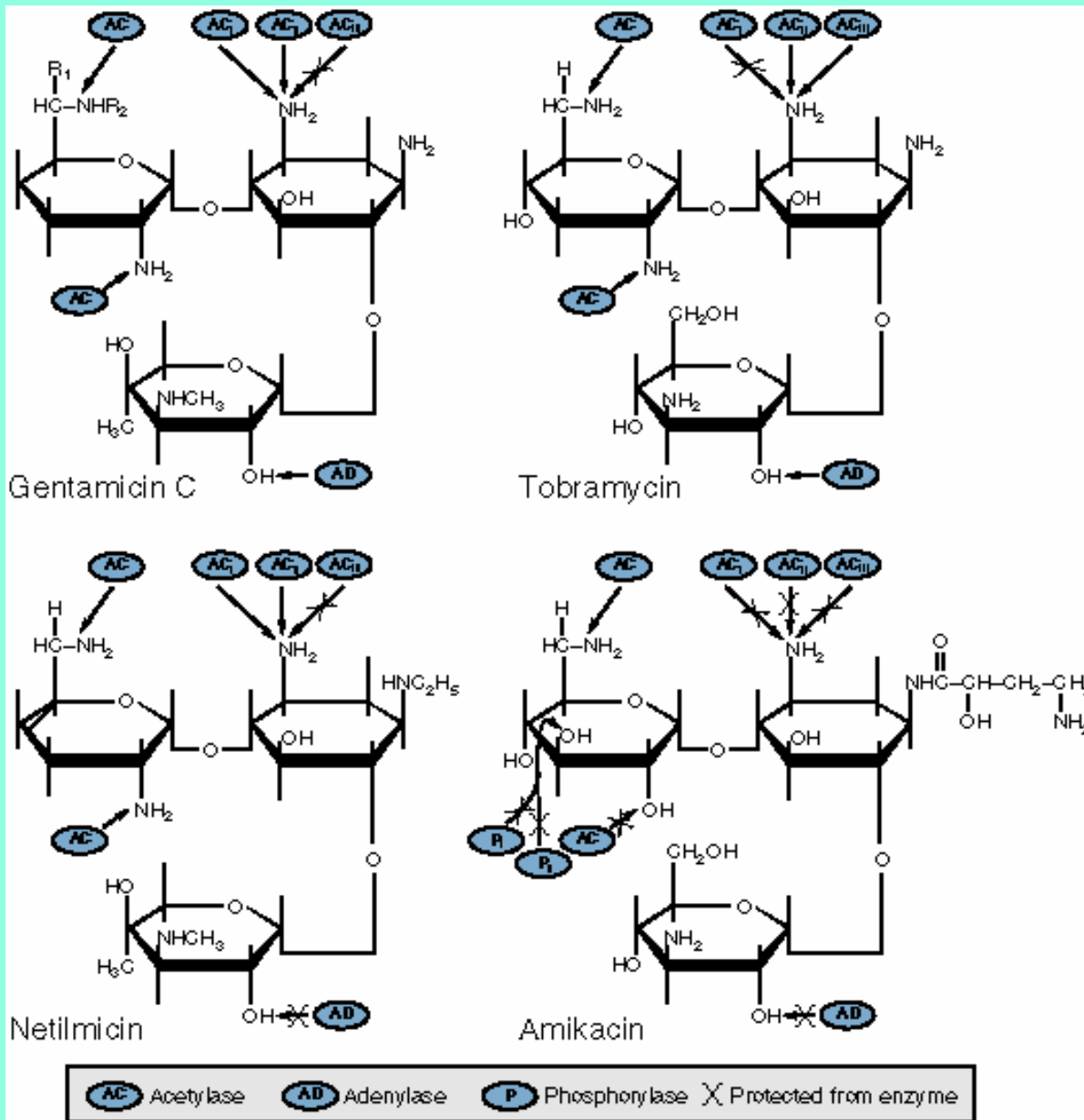


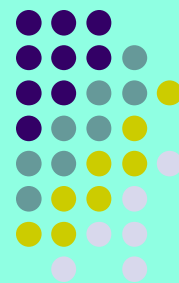
آمینوگلیکوزیدها - شیمی

- (۱) متشکل از ۲ یا ۳ قند آمینی متصل شده به آمینوسیکتول (یک هگزوز) توسط بندهای گلیکوزیدی
- (۲) شدیداً قطبی و نیز قلیایی بعلت گروههای آمینوی متعدد
- (۳) املاح سولفات: محلول در آب



آمینو گلیکوزیدها - شیمی





آمینوگلیکوزیدها - مکانیسم عمل

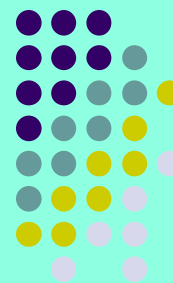
(۱) اتصال به 30S ریبوزوم \Leftarrow سنتز پروتئینهای غیرطبیعی

(۲) جذب آمینوگلیکوزیدها به داخل باکتری: وابسته به انرژی و اکسیژن

(۱) مقاومت باکتری های بی هوازی

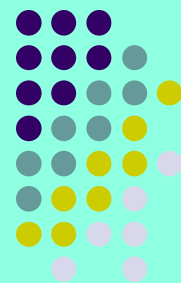
(۳) تداخل جذب در سلول باکتری: یونهای کلسیم یا منیزیم

(۴) ماهیت اثر: باکتریسید



آمینو گلیکوزیدها – فارماکوکینتیک

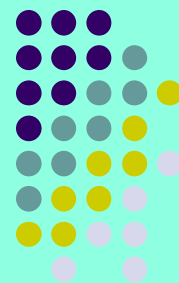
- (۱) جذب گوارشی: کمتر از ۱۰٪
(۱) اغلب تجویز غیر خوراکی
- (۲) جذب پوستی: عدم جذب از پوست سالم، جذب از پوست آسیب دیده یا خراشیده و محل‌های جراحی
- (۳) جذب از رحم یا مثانه: ناچیز
- (۴) شدیداً قطبی بوده و نسبتاً نامحلول در چربی
a. انتشار محدود به مایع خارج سلولی و ترانس سلولی
b. حجم انتشار در نوزادان بیشتر از بالغین
- (۵) نفوذ در بافت‌های CNS و چشم: بسیار ناچیز
- (۶) سد جفت: عبور میکنند.
- (۷) ترشحات برونشial: وارد میشوند \Leftarrow کارایی در عفونتهای تنفسی
- (۸) تجمع در قشر کلیه و اندولنف گوش \Leftarrow مسمومیت
- (۹) دفع: تغییر نیافته با فیلتراسیون گلومرولی
- (۱۰) $t_{1/2}$ پلاسمایی: ۱-۳ ساعت در اکثر گونه‌ها
- (۱۱) تجمع در بدن: در صورت کاهش فعالیت کلیوی
(۱) کهولت، دهیدراتاسیون، شوک یا بیماری کلیوی



آمینوگلیکوزیدها – طیف اثر

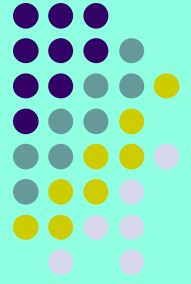
- (۱) وسیع الطیف
- (۲) بی اثر در برابر باکتری های بی هوازی
- (۳) مؤثر در درمان عفونتهای حاصل از باکتریهای گرم منفی هوازی در تمام گونه های حیوانی
- (۴) دشواری در نفوذ باکتریایی بدون کمک پنی سیلین ها یا انتقال فعال

a. سینرژیسیم بین پنی سیلین ها و آمینوگلیکوزیدها



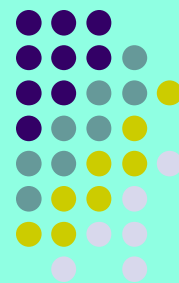
آمینوگلیکوزیدها – فرآورده ها و کاربردها

- (۱) استرپتومایسین و دیهیدرو استرپتومایسین: قدیمی، محدودالطیف
- (۲) نئومایسین: (عفونتهای گوارشی) و موضعی (پوست، گوش!، چشم)
- (۳) جنتامایسین و آمیکاسین: پسودوموناس، پروتئوس، استافیلوکوک و کورینه باکتریوم و نیز باکتریهای گرم منفی هوازی
- (۴) مصرف در تمام گونه ها: عفونتهای ادراری، جلدی، تنفسی، گوش، چشم
- (۵) کانامایسین: شبیه جنتامایسین ولی فاقد اثر بر پسودوموناس، مصرف در سگ و گربه.
- (۶) توبرامایسین: شبیه جنتامایسین، اثر ضد پسودوموناس شدیدتر.



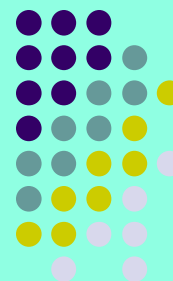
آمینوگلیکوزیدها - تجویز

- (۱) عفونتهای سیستمیک: i.m. یا s.c.، هر ۸-۱۲ ساعت یکبار
- (۲) عفونتهای گوارشی: p.o.، ۱-۲ بار در روز
- (۳) لزوم تمیز کردن آبنه ها یا عفونتهای موضعی پیش از درمان
- (۴) سینرژیسیم با پنسیلین ها
- (۵) منع نگهداری با پنی سیلین ها در یک سرنگ یا بطری



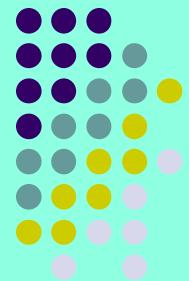
آمینوگلیکوزیدها – مقاومت باکتریایی

- (۱) با واسطه پلاسمید و سریع
- (۲) امکان مقاومت متقاطع
- (۳) مکانیسم اصلی: تخریب بوسیله آنزیمهای باکتریایی
 - (۱) آنزیم ها: استیلازها، فسفوریلازها و آدنیلازها
 - (۲) گروههای تحت حمله: گروههای جانبی آمینو و هیدروکسیل
- (۴) مکانیسم فرعی: جلوگیری از ورود به داخل باکتری
- (۵) مقاومترین عضو گروه: آمیکاسین



آمینوگلیکوزیدها – اثرات سوء

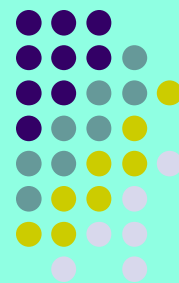
- (۱) نسبتاً سمیتر از بقیه آنتی بیوتیکها
- (۲) تجویز خوراکی: فاقد سمیت مگر در نوزادان، حیوانات مبتلا به کمکاری روده و یا مبتلا به بیماریهای هموراژیک یا نکروتیک روده.
- (۳) اتوتوکسیسیتی:
 - a. پاتوژنز:
 - i. آسیب پیشرونده به سلولهای حسی حلزون گوش داخلی
 - ii. وزوز گوش، کم شنوایی، فقدان شنوایی در مورد صداهای با فرکانس بالا یا ناشنوایی کامل
 - iii. آسیب سلولهای دهلیز گوش
 - i. عدم ثبات در گام برداشتن (آتاکسی)، سرگیجه. ممکن است برگشت ناپذیر باشد.
 - b. امکان وقوع در جنین
 - c. مشکلات ویژه در سگها: سگهای افراد نابینا، سگهای خدماتی و کار
 - d. حساسیت ویژه در گربه ها: خطر چرخش، سقوط و نیستاگموس - ارزیابی ریسک-نفع



آمینوگلیکوزیدها – اثرات سوء

نفروتوکسیسیتی:

- a. نئومایسین: خطرناکترین
- b. پاتوژنز: آسیب غشایی سلولهای توبولهای پروکسیمال \Leftarrow انهدام آنزیمهای برآش بوردر
- c. عوارض: اختلال باز جذب، پروتئینوری، کاهش میزان فیلتراسیون. امکان بهبود
- d. احتیاط: در حیوانات مبتلا به نارسائی کلیوی
- e. سمیت در جنین: ممکن است.
- f. کنترل: با آزمایشات مربوط به کلیه مقدور است:
- i. **BUN**، کراتینین سرم، وزن مخصوص ادرار، وجود کست (cast) یا پروتئین در ادرار (اولین علامت مسمومیت)، سنجش غلظت پلاسمایی دارو



آمینوگلیکوزیدها - اثرات سوء

بلوک عصبی-عضلانی:

a. بندرت، معمولاً به دنبال تزریق وریدی

b. پاتوژنز:

a. بلوک پیش سیناپسی آزادی و کاهش حساسیت پس سیناپسی به استیل کولین

b. مکانیسم: جلوگیری از آزادی کلسیم از ذخایر داخل سلولی

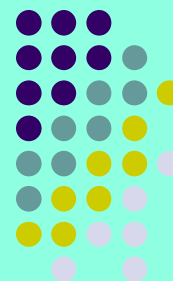
c. علائم: ضعف عمومی، فلجی شلی، تضعیف تنفس

d. درمان: کلسیم گلوکونات

(۱) منع استعمال همزمان با:

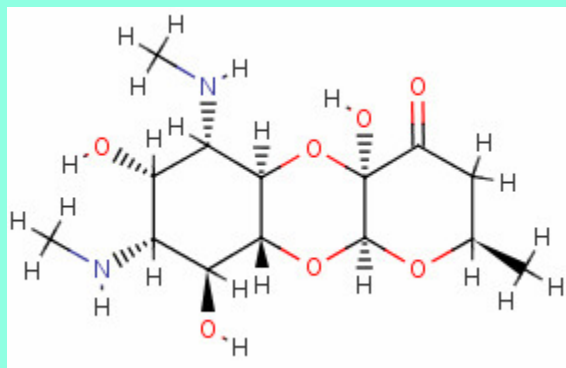
(۱) داروهای اتوتوکسیک (فوروزماید)

(۲) داروهای نفروتوکسیک (سفالوسپورینها، آمفوتریسین B)



آمینوسیکلیتول ها

شیمی، مکانیسم، فارماکوکینتیک، طیف اثر



● شیمی: بسیار شبیه آمینوگلیکوزیدها

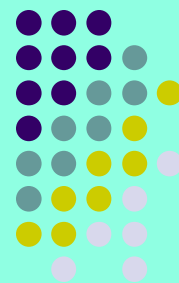
● مکانیسم: مهار سنتز پروتئین، باکتریوستاتیک

(۱) فارماکوکینتیک: جذب گوارشی کمتر از ۱۰٪، انتشار در ECF در

صورت تجویز تزریقی، دفع کلیوی بدون تغییر

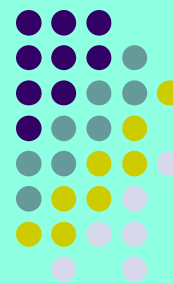
(۲) طیف اثر: عمدتاً مؤثر بر باکتریهای گرم منفی هوازی و

مایکوپلاسماها



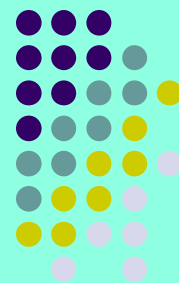
آمینوسیکلیتول ها – اسپکتینومایسین

- (۱) گونه ها: سگ، گربه، اسب، خوک و طیور
- (۲) نحوه تجویز: معمولاً همراه با لینکومایسین (بنام لینکوسپکتین)
- (۳) کاربرد بالینی:
 - a. عفونتهای گوارشی: خوراکی
 - b. عفونتهای تنفسی: تزریقی



آمینوسیکلیتول ها – آپرامایسین

- (۱) گونه ها: خوک، گوساله، ماکیان
- (۲) کاربرد: درمان بیماریهای روده ای، بخصوص کولی باسیلوز
- (۳) دوزاژ: تزریقی 20 mg/kg روزانه ۱-۲ بار
- (۴) زمان پرهیز از کشتار: در نشخوارکنندگان ۳۵ روز و در ماکیان ۷ روز است.
- (۵) منع مصرف: در طیور تخمگذار



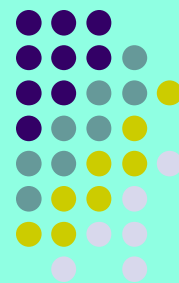
آمینوسیکلیتول ها – مقاومت و اثرات سوء

(۱) مقاومت باکتریایی:

- (۱) از بین رفتن توانایی 30S در اتصال با دارو
- (۲) مقاومت پلاسمیدی از طریق آنزیمهای تخریبی: کمتر شایعند

(۲) اثرات سوء:

- (۱) بر خلاف آمینوگلیکوزیدها، سمیت معنی داری در مصرف بالینی این داروها ایجاد نمیشود.



تتراسیکلین ها - شیمی

- (۱) ترکیبات چند حلقه ای آمفوتریک، تولید فلورسانس در مجاورت نور ماوراء بنفش
- (۲) اکثراً بصورت املاح هیدروکلراید
- (۳) تشکیل چلاتها با کاتیونهای ۲ و ۳ ظرفیتی:
 - (۱) کلسیم، منیزیم، آهن، مس، آلومینیوم

تتراسیکلین ہا - شیمی

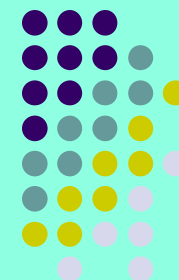
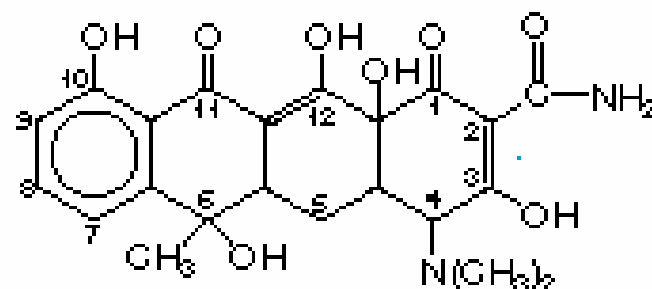


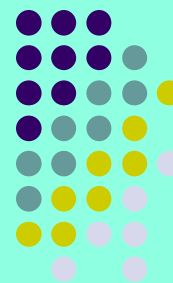
Table 47-1

Structural Formulas of the Tetracyclines



TETRACYCLINE

CONGENER	SUBSTITUENT(S)	POSITION(S)
Chlortetracycline	—Cl	(7)
Oxytetracycline	—OH, —H	(5)
Demeclocycline	—OH, —H; —Cl	(6, 7)
Methacycline	—OH, —H; =CH ₂	(5, 6)
Doxycycline	—OH, —H; —CH ₃ , —H	(5, 6)
Minocycline	—H, —H; —N(CH ₃) ₂	(6, 7)



تتراسیکلین ها – مکانیسم عمل

(۱) تجمع در داخل سلول باکتریایی با کمک یک سیستم انتقال وابسته به انرژی

a. فقدان این سیستم در سلولهای میزبان \Leftarrow تغلیظ در سلولهای باکتریایی (و نه سلولهای حیوانی)

b. در مقادیر خیلی زیاد \Leftarrow توقف فعالیت در میتوانند سلولهای حیوانی

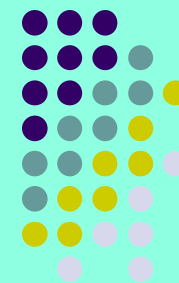
c. جهش باکتریایی \Leftarrow سلب توانایی برای تجمع دارو سلب \Leftarrow مقاومت

(۲) مهار سنتز پروتئین با اتصال به 30S

a. جلوگیری از اتصال امینواسیل tRNA به کمپلکس mRNA-ریبوزوم

b. توقف افزوده شدن اسیدهای آمینه به زنجیر در حال رشد پپتیدی \Leftarrow فعالیت باکتریوستاتیک

تتراسیکلین ها - فارماکوکینتیک (جذب و پخش)



(۱) جذب خوراکی: ۶۰-۹۰٪

a. کلر تتراسیکلین: ۳۵٪

b. اختلال در جذب توسط کاتیونهای ۲ یا ۳ ظرفیتی:

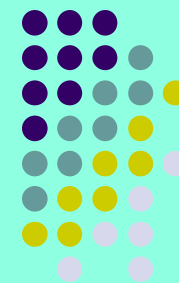
i. شیر، پنیر، آنتاسیدها، کائولین-پکتین، بیسموت ساب سالیسیلات، املاح آهن

ii. بمدت ۳ ساعت قبل تا ۳ ساعت بعد از تجویز تتراسیکلینها مصرف نشوند.

iii. استثناء: تنها ۲۰٪ از جذب داکسی سایکلین کاسته میشود

(۲) پخش: در تمام بافتها بجز CNS

تتراسیکلین ها – فارماکوکینتیک (دگرگونی و دفع)



(۱) دگرگونی زیستی: متابولیسم کم در حیوانات اهلی

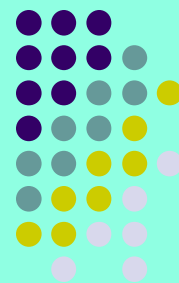
(۱) نیمه عمر: بین ۶-۱۲ ساعت

(۲) دفع:

a. راه اصلی دفع فیلتراسیون گلومرولی و راه فرعی صفراو

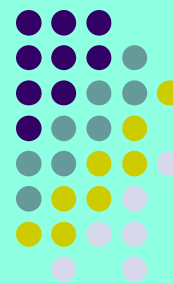
b. استثنا: دوکسی سایکلین (۷۵٪ دفع صفراوی)

c. اهمیت چرخه روده ای-کبدی در مورد تتراسایکلینها



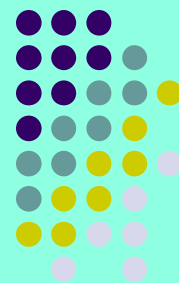
تتراسیکلین ها - طیف اثر

- (۱) وسیع الطیف
- (۲) مؤثر بر: عفونت های ناشی از ارگانیزم های گرم مثبت و گرم منفی هوازی - بیهوازی اختیاری و نیز بیهوازی
- (۳) سایر اجرام حساس: ریکتزیاها، اسپروکتها، کلامیدیاها، مایکوپلاسماها، و برخی پروتوزوآها (مانند آناپلاسما و هموبارتونلا)



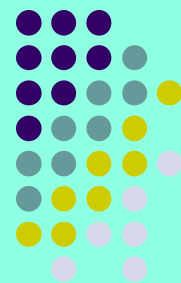
تتراسایکلین ها – فراورده ها و کاربردها

- (۱) تتراسایکلین، کلرتتراسایکلین، و اکسی تتراسایکلین:
- a. عفونتهای موضعی و سیستمیک باکتریایی، کلامیدیایی، ریکتزیایی و پروتوزوایی در گاو، گوسفند، اسب
 - b. افزودنی غذایی و محرک رشد در گاو
- (۲) دوکسی سایکلین و تتراسایکلین:
- a. درمان عفونتهای تنفسی و ادراری در سگ و گربه
 - b. درمان اختصاصی برای عفونتهای ناشی از بورلیا (بیماری لایم)، بروسلا، هموبارتونلا در سگ و گربه، و ارلیشیا
 - c. درمان پسیتاکوزیس در پرندگان
- (۳) بیماریهای ریکتزیایی، پنومونی مایکوپلاسمایی، کلامیدیوزیس (عفونتهای چشمی در گربه)



تتراسایکلین ها - نحوه تجویز

- (۱) از راههای p.o. یا i.v. هر ۸-۱۲ ساعت یکبار
- (۱) اکسی تتراسایکلین LA هر ۲-۳ روز یکبار
- (۲) منع تجویز p.o. در نشخوارکنندگان و احتیاط در تک سمیها
- (۳) لزوم استفاده از محلولهای بافره از راه i.m.
- (۴) اکسی تتراسایکلین: مناسب برای تزریق (جذب خوب عضلانی)
- (۵) تتراسایکلین: مناسب برای تجویز خوراکی



تتراسیکلین ها - مقاومت باکتریایی

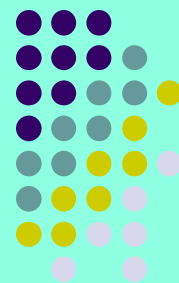
(۱) شیوع جدی مقاومت

(۱) علت: مصرف زیاد در دامپزشکی بخصوص در حیوانات تغذیه ای

(۲) با واسطه پلاسمید ←

(۱) کاهش جذب باکتریایی دارو

(۲) اخراج فعال آن به بیرون از باکتری



تتراسایکلین ها - اثرات سوء

(۱) نارسائی حاد کلیوی: توسط اکسی تتراسایکلین و تتراسایکلین

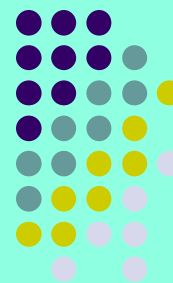
a. منع تجویز در بیماران کلیوی یا تحت بیهوشی با متوکسی فلوران

(۲) رنگی شدن دائمی دندانهای درنیامده در حیوانات نابالغ:

a. زرد یا لکه لکه شدن بعلت تشکیل کمپلکس تتراسایکلین-فسفات کلسیم در مینا و عاج دندان

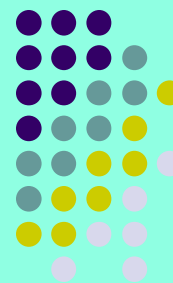
i. عدم استعمال در چند ماه اول زندگی

ii. داکی سایکلین کمتر این عارضه را ایجاد میکند.



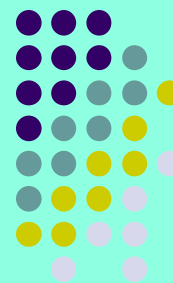
تتراسیکلین ها – اثرات سوء

- (۱) جلوگیری از رشد استخوانها در غلظتهای بالا
a. منع مصرف در نیمه دوم آبستنی، مگر در صورت اضطرار
- (۲) عفونتهای ثانویه
a. رشد قارچ، مخمر یا باکتریهای مقاوم در دستگاه GI در تجویز طولانی مدت
تتراسایکلینها (و دیگر آنتی بیوتیکهای وسیع الطیف)
- (۳) اختلالات گوارشی در سگها: اسهال، استفراغ، بی اشتهایی
- (۴) عدم تحمل در گربه ها: تب، افسردگی و یا دل درد
- (۵) فتوتوکسیسیتی و هیپاتوتوکسیسیتی
a. معمولاً در انسان و بندرت در دامها



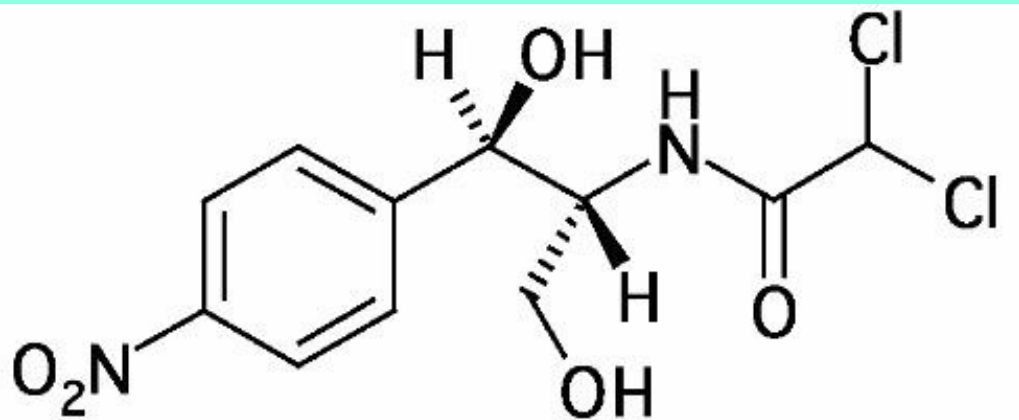
تتراسیکلین ها – اثرات سوء

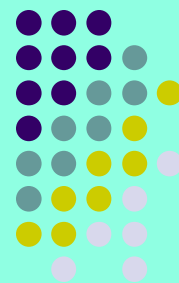
- (۱) بهم زدن میکروفلور در تجویز خوراکی:
 - a. شکمبه در نشخوارکنندگان بالغ
 - b. کولون در تک سمیها
- (۲) عوارض تزریق وریدی داکسی سایکلین در اسبها:
 - a. آریتمی قلبی، کلاپس و مرگ حتی در دوزهای کم!
 - i. مکانیسم احتمالی: بستن کلسیم بخود
 - ii. در سایر حیوانات تنها در دوزهای درمانی احتمال وقوع وجود دارد.
 - iii. منع استعمال سیستمیک داکسی سایکلین در اسبها
- (۳) احتمال آنتاگونیسم تتراسایکلینها با پنیسیلینها و سفالوسپورینها: سؤال برانگیز
- (۴) سندرم فانکونی:
 - a. آسیب سلولهای پروگزیمال: توسط تتراسایکلین و اکسی تتراسایکلین تاریخ گذشته
 - i. در اثر آن بعلت کاهش بازجذب گلیکوزوری دیده میشود (بر خلاف دیابت شیرین غلظت خونی گلوکز طبیعی است!)



کلرامفنیکل - شیمی

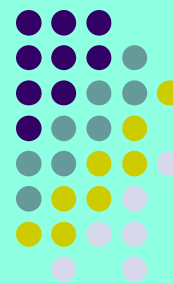
- (۱) یک ترکیب طبیعی نامعمول بخاطر داشتن اجزاء دی کلرواستات و نیتروبنزن در ساختمان آن
- (۲) املاح پالمیتات: نامحلول در آب، برای تجویز خوراکی
- (۳) ملح سدیم سوکسینات: محلول در آب، برای تجویز تزریقی





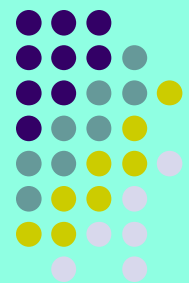
کلرامفنیکل – مکانیسم عمل

- (۱) اتصال به ریبوزوم 50S، مهار تشکیل پیوند پپتیدی و سنتز پروتئین
- (۲) در غلظت‌های پایین باکتریوستات و در غلظت‌های بالا احتمالاً باکتریسید
- (۳) مختل کردن فعالیت میتوکندری در سلول‌های مغز استخوان پستانداران



کلرامفنیکل – فارماکوکینتیک

- (۱) جذب سریع از دستگاه GI
- (۲) انتشار خوب به تمام بافتها، شامل CNS و چشم
- (۳) ورود در شیر حیوانات
- (۴) متابولیسم کبدی: کونژوگاسیون گلوکورونیدی
 - (۱) ۷۵٪ در گربه و ۹۰٪ در سگ
- (۵) مهار آنزیمهای میکروزومال کبدی:
 - (۱) کاهش متابولیسم فنوباربیتال، پنتوباربیتال، پریمیدون و فنی توئین
- (۶) نیمه عمر دفع ۱,۵-۱ ساعت در سگ و ۴-۵ ساعت در گربه



کلرامفنیکل – طیف اثر و کاربرد درمانی

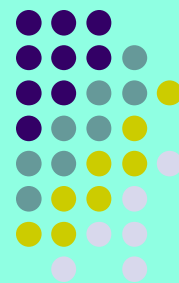
(۱) وسیع الطیف، مؤثر بر بیشتر باکتریهای هوازی و بیهوازی (بجز پseudomonas) و ریکتزیایها

(۲) مصرف در سگ، گربه، اسب و پرندگان

(۱) درمان عفونتهای موضعی و سیستمیک (تنفس، CNS، و چشم)

(۲) درمان عفونتهای ناشی از باکتریهای بیهوازی و سالمونلا

(۳) در انسان: تنها در عفونتهای خیلی خطرناک، به دلیل عوارض نامطلوب و تهدید کننده حیات



کلرامفنیکل – تجویز و مقاومت

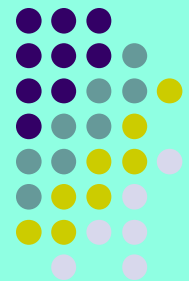
(۱) خوراکی:

(۱) سگ، پرندگان و اسب: هر ۶-۸ ساعت یکبار

(۲) گربه: هر ۱۲ ساعت یکبار

(۲) مقاومت:

(۱) غیرفعال شدن توسط استیل ترانسفراز و دیگر آنزیمهای متابولیزه کننده



کلرامفنیکل – اثرات سوء

(۱) آنمی وابسته به دوز:

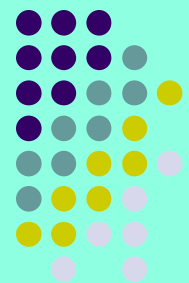
(۱) در حیوانات و انسان، مهار گرفته شدن آهن بوسیله اریتروسیتها و کند کردن سرعت بلوغ آنها در مغز استخوان، لنفوسیتوپنی، نوتروپنی

(۲) آنمی ناوابسته به دوز در انسان: نادر (۱ مورد در هر ۴۰,۰۰۰ نفر)، معمولاً کشنده

a. خطر انتقال بقایای کلرامفنیکل از تولیدات دامی به انسان و تولید آنمی آپلاستیک

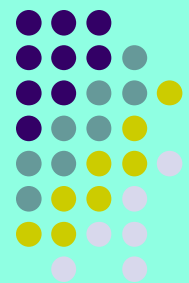
b. لزوم داشتن پوشش مناسب در هنگام کار با کلرامفنیکل

c. ممنوعیت مصرف در حیوانات مولد غذا از سوی FDA



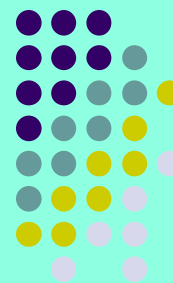
کلرامفنیکل - اثرات سوء

- (۱) منع استعمال در حیوانات شیروار
- (۲) حساسیت بیشتر حیوانات نوزاد (بویژه بچه گربه ها)
- (۳) بی اشتهایی و اسهال: در مقادیر بالا یا مصرف طولانی، بیشتر در گربه ها
- (۴) آنتاگونیسم با پنسیلینها، ماکرولیدها و لینکوزامیدها



کلرامفنیکل – فلورفنیکل

- (۱) قرابت با کلرامفنیکل
- (۲) تأیید شده برای مصرف در گاو:
 - (۱) درمان بیماریهای تنفسی مانند تب حمل و نقل یا پنومونی
- (۳) فاقد اثر سوء در مغز استخوان انسان
- (۴) تزریق عضلانی با فاصله ۴۸ ساعت فقط دو بار، زمان منع کشتار ۲۸ روز
- (۵) منع مصرف در سن تولید مثل گاو:
 - (۱) عدم اطلاعات کافی در تولید مثل، آبستنی و شیرواری گاو



ماکرولیدها – اعضا و شیمی

(۱) اعضای گروه:

a. با مصرف دامی گسترده: اریترومايسين، تایلوزین، تیلماکوزین، آیولوزین، کیتازامایسین

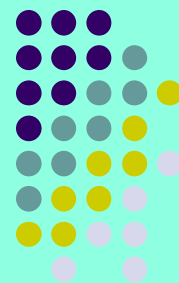
b. با مصرف محدود یا عدم مصرف در دامپزشکی: آزیترومایسین، کلاریترومایسین، دیریترومایسین، ترولئاندومايسين

(۲) قلیایی، محلول در چربی، حاوی قندهای داکسی متصل به حلقه لاکتون

(۳) املاح مختلف:

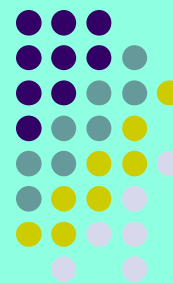
a. مناسب برای تزریق: املاح سولفات

b. مناسب برای تجویز خوراکی: املاح استریفیه استئارات، تارتارات، استولات، یا لاکتوبیونات



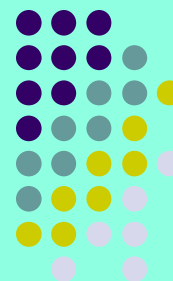
ماکرولیدها – مکانیسم عمل

- (۱) اتصال به ریبوزوم 50S و جلوگیری از جابجایی اسیدهای آمینه به زنجیر پپتیدی در حال رشد
- (۲) مهار کننده سنتز پروتئین و باکتریوستاتیک



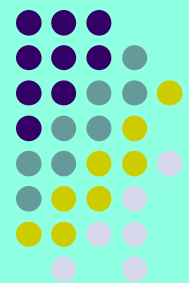
ماکروولیدها – فارماکوکینتیک

- (۱) حساس به اسید معده. راههای جلوگیری از تخریب معدی:
 - a. فراورده های پوششدار روده ای
 - b. مصرف املاح استریفیه پایدار
- (۲) انتشار به تمام بافتها، مگر CNS
- (۳) تیلمیکوزین: رسیدن به ۶۰ برابر غلظت سرمی در بافت ریه
- (۴) اریترومايسين: متابولیسم کبدی و دفع صفراوی غالب است.
- (۵) تایلوزین و تیلمیکوزین: دفع بصورت تغییر نیافته در صفرا و ادرار



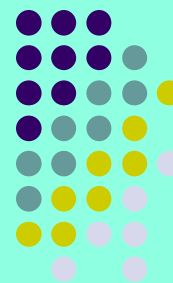
ماکروئیدها – کاربردها

- (۱) اریترومايسين:
- a. جانشین پنيسيلين برای درمان عفونتهای ناشی از باکتریهای گرم مثبت هوازی و بیهوازی در سگ، گربه و اسب
 - b. داروی انتخابی آنتریت ناشی از کمپیلوباکتر ژژونی در سگ و کره اسب
 - c. درمان پنومونی ناشی از رودوکوکوس اکوئی در کره اسب
- (۲) تایلوزین:
- a. درمان عفونتهای موضعی و سیستمیک ناشی از مایکوپلازما، باکتریهای گرم مثبت و برخی باکتریهای گرم منفی (مانند پاستورلا و هموفیلوس)
 - b. محرک رشد در تمام گونه ها
 - c. درمان کولیت مزمن در سگ و گربه
- (۳) تیلمایکوزین:
- a. درمان بیماریهای تنفسی ناشی از پاستورلا در گاو
- (۴) اریترومايسين و ترکیبات مرتبط با آن یک کاربرد ویژه در درمان بیماران دچار عفونت های مایکوپلازمایی و کلامیدیایی دارند.



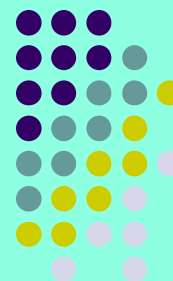
ماکرولیدها - نحوه تجویز

- (۱) اریترومايسين: خوراکی یا داخل عضلانی، ۳ بار در روز، در سگ و گربه و کره اسب
- (۲) تایلوژین: داخل عضلانی یا خوراکی، ۱-۲ بار در روز، در گوساله و بره و سگ و گربه
- (۳) تیلمیکوزین: زیر جلدی، هر ۷۲ ساعت یکبار، در گاو



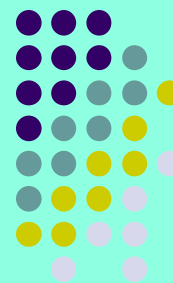
ماکرولیدها – مقاومت باکتریایی

- (۱) کروموزومی یا پلاسمیدی
- (۲) کاهش دادن اتصال آنتی بیوتیک به ریبوزوم 50S



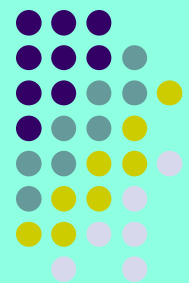
ماکرولیدها – اثرات سوء

- (۱) اریترومایسین و تایلوزین: نسبتاً محدود، شامل:
 - a. اختلال معدی-روده ای خفیف در تجویز خوراکی
 - b. درد و تحریک در محل تزریق داخل عضلانی
- (۲) اریترومایسین: اسهال شدید بدنبال تجویز خوراکی در
نشخوارکنندگان بالغ
- (۳) تایلوزین:
 - a. اسهال شدید بدنبال تجویز خوراکی یا تزریقی در اسبها
 - b. ادم مخاط رکتوم و پرولاپس خفیف آنال در خوک بدنبال تزریق عضلانی
- (۴) تیلمیکوزین: سمیت قلبی-عروقی در حیوانات بجز گاو



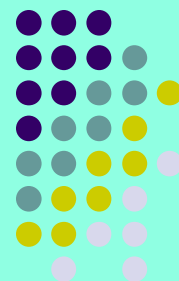
ماکرولیدها – آیولوزین (Aivlosin)

- (۱) تهیه شده با استفاده از بیوتکنولوژی، مشتقی از تایلوزین، اثر قویتر بر علیه مایکوپلاسماها (حتی موارد مقاوم به تایلوزین)، وسیع الطیفتر از دیگر ماکرولیدها
- (۲) موارد مصرف: کنترل، پیشگیری و درمان CRD طیور (مرغ، اردک و بوقلمون) در آب آشامیدنی
- (۳) اثرات سوء مهمی در دوزاژ توصیه شده ندارد.
- (۴) مدت منع مصرف گوشت و تخم مرغ: ۵ روز



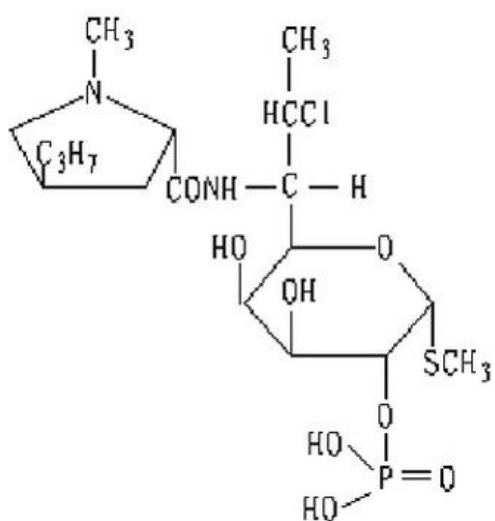
ماکرولیدها – کیتازامایسین (Kitazamycin)

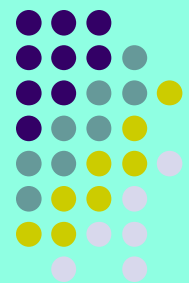
- (۱) طیف اثر: باکتریهای گرم مثبت، اسپروکتها و مایکوپلاسماها
- (۲) فارماکوکینتیک: دفع صفراوی (و کمی در ادرار)، عدم انباشتگی در بدن
- (۳) موارد مصرف: درمان و پیشگیری CRD طیور و محرک رشد، مصرف در آب آشامیدنی
- (۴) منع مصرف: ۴ روز تخم مرغ و ۱ روز گوشت



لینکوزامیدها - شیمی و اعضای گروه

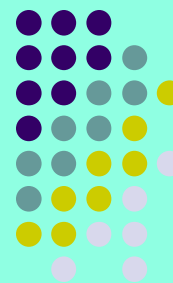
- (۱) اعضای گروه: لینکومایسین و اسپیکتینو مایسین
- (۲) مشتقات یک اکتوز گوگرددار با یک زنجیر جانبی شبیه اسید آمینه هستند.
- (۳) اشکال محلول در آب: املاح هیدروکلرید یا فسفات
- (۴) اشکال نامحلول در آب: پالمیتات کلیندامایسین برای تجویز خوراکی





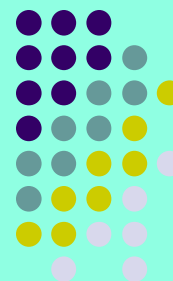
لینکوزامیدها – مکانیسم عمل

- (۱) اتصال به ریبوزوم 50S، مهار سنتز پروتئین
- (۲) آنتاگونیسم با کلرامفنیکل یا ماکرولیدها (بعلت جایگاه اثر مشابه)
- (۳) باکتریوستاتیک



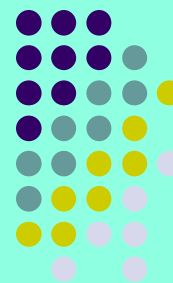
لینکوزامیدها – فارماکوکینتیک

- (۱) جذب خوراکی: لینکومایسین ۵۰٪ و کلیندامایسین ۹۰٪
- (۲) انتشار گسترده و نفوذ عالی در در استخوان و بافت‌های نرم شامل غلاف‌های تاندونی
- (۳) سطوح دارو در CNS کم است مگر در صورت التهاب منژها
- (۴) متابولیسم کبدی: لینکومایسین ۶۰٪ و کلیندامایسین ۹۰٪
- (۵) دفع: متابولیت و دارو از راه‌های ادرار، صفرا و مدفوع
- (۶) نیمه عمر دفع: ۳-۵ ساعت در سگ و گربه



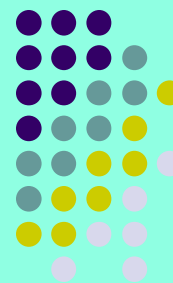
لینکوزامیدها - طیف اثر

- (۱) شامل: (۱) باکتریهای گرم مثبت هوازی و بیهوازی، (۲) توکسوپلازما، و (۳) مایکوپلازما
- (۲) فعالیت کلیندامایسین (بوئژه علیه بیهوازیها) بیشتر از لینکومایسین است.



لینکوزامیدها – کاربردها

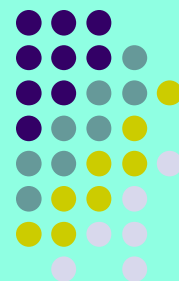
- (۱) لینکومايسين: (۱) خوک: کنترل و درمان اسهال خونی خوک و درمان عفونتهای استافیلوکوکی، استرپتوکوکی، و مایکوپلاسمایی
- (۲) کلیندامایسین در سگ و گربه: (۱) بیماریهای لثه، استئومیلیت، درماتیت، و عفونتهای بافتهای نرم عمقی ناشی از باکتریهای گرم مثبت، و (۲) توکسوپلاسموز



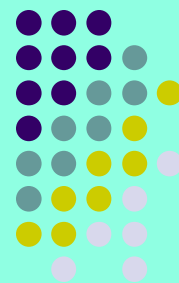
لینکوزامیدها - تجویز

- (۱) لینکومایسین در خوک: عضلانی (۱ بار در روز) یا افزودن به آب آشامیدنی
- (۲) کلیندامایسین در سگ و گربه: خوراکی یا عضلانی (۲ بار در روز)

لینکوزامیدها - مقاومت



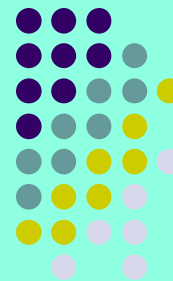
- (۱) شکل شایع: تغییر ریبوزوم باکتریایی
- (۲) بروز مقاومت متقاطع بین لینکوزامیدها و ماکرولیدها



لینکوزامیدها - اثرات سوء

(۱) منع استعمال در اسب، خرگوش، هامستر و خوکچه هندی:
بعلت اسهال شدید و اغلب کشنده در اثر تغییر فلور
معدی-روده ای

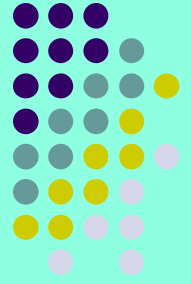
(۲) سگ، گربه و خوک: اثرات سوء نادرند، امکان بلوک
عصبی-عضلانی در صورت تزریق مقادیر زیاد یا همراه با
هوشبرها



لینکوزامیدها – تیامولین (Tiamulin)

- (۱) مکانیسم اثر: اتصال به 50S، ایجاد گسستگی در زنجیر پپتیدی، باکتریوستاتیک
- (۲) فارماکوکینتیک: جذب ۹۰٪ از راه خوراکی، حداکثر غلظت سرمی ۴ ساعت بعد، متابولیسم کبدی، دفع صفراوی (۷۰٪) و کلیوی (۳۰٪)، نیمه عمر ۲۵ دقیقه در گوساله ها
- (۳) طیف اثر: وسیع، مایکوپلاسما، تریپونما، اوره پلاسما، لپتوسپیرا، استافیلوکوک، استرپتوکوک، کلستریدیوم، لیستریا، اریزوپلوتریکس، کورینه باکتریوم، پاستورلا، کلبسیلا، هموفیلوس، فوزوباکتریوم، باکتریوئیدس، و کمپیلوباکتر.
- (۴) موارد مصرف: (۱) پیشگیری و درمان عفونتهای تنفسی طیور مخصوصاً CRD و نیز عفونتهای ناشی از باکتریهای گرم مثبت، سینوویت عفونی، کریزا - معمولاً بصورت پودر محلول در آب آشامیدنی و (۲) کنترل و درمان پنومونی هموفیلوسی و دیسانتری خوک
- (۵) اثرات سوء (در خوک): ایجاد درماتیت توأم با سرخی و خارش توسط متابولیتهای ادراری آن
- (۶) موارد منع مصرف: همراه با داروهای ضد کوکسیدیوز، خوراکی در نشخوارکنندگان بالغ (تخریب در لوله گوارش، ماه آخر آبستنی)
- (۷) منع مصرف تولیدات: شیر و گوشت دام ۵ روز، تخم مرغ ۳ روز، گوشت طیور ۱۰ روز

خدایا چنان کن سرانجام کار
تو خشنود باشی و ما رستگار



www.gsadeghi.com
gsadeghi@ut.ac.ir