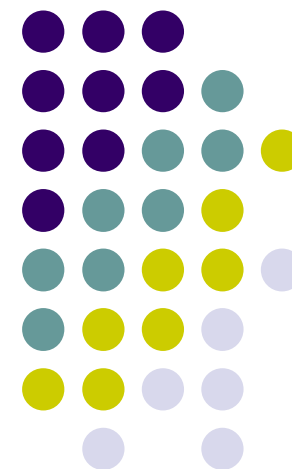


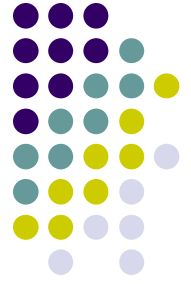
فارماکولوژی دامپزشکی ۲

شیمی درمانی

بخش دوم - مهار کننده های سنتز دیواره:
بتالاکتام ها



گودرز صادقی هاشجین
دانشیار فارماکولوژی
سال تحصیلی ۹۰-۱۳۸۹

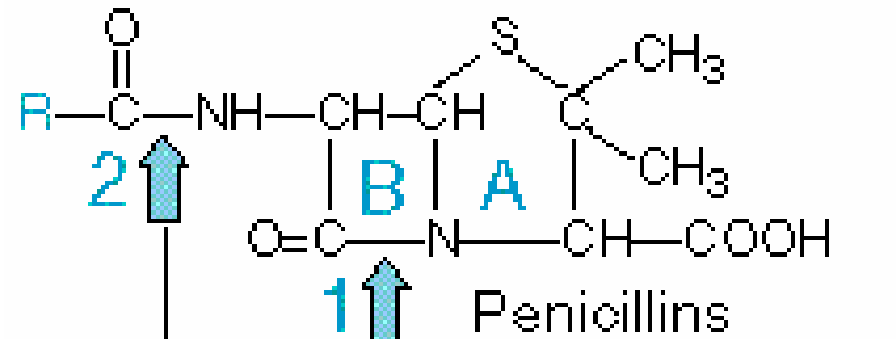


پیشگفتار

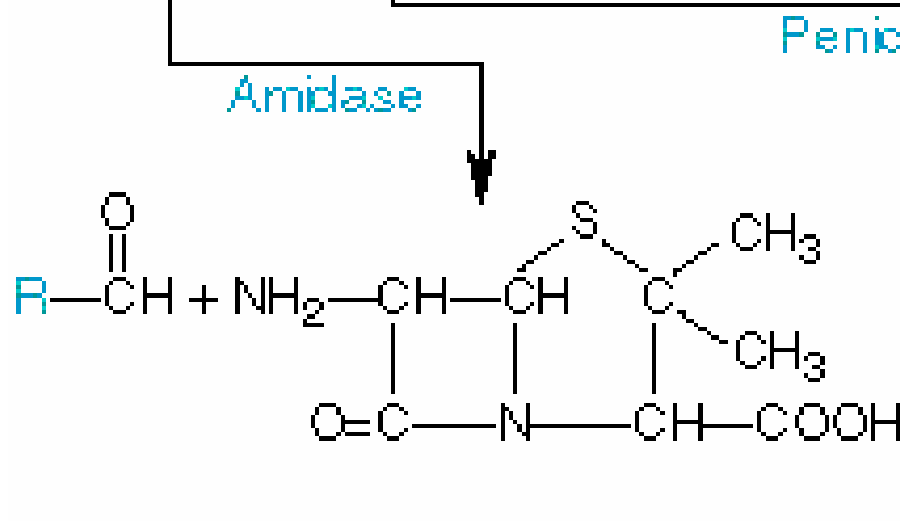
- (۱) گروهی از آنتی بیوتیک ها که همگی دارای حلقه بتا-لاکتام در ساختمان خود هستند.
- (۲) از کم خطرترین آنتی بیوتیکها محسوب میشوند.
- (۳) این گروه خود به ۴ گروه زیر طبقه بندی میشوند: پنی سیلین ها، سفالوسپورین ها، کارباپنم ها و مونوباکتامها.
- (۴) در دامپزشکی پنی سیلین ها به وفور و سفالوسپورین ها نیز تا حدود زیادی کاربرد دارند ولی بقیه کاربردی ندارند.



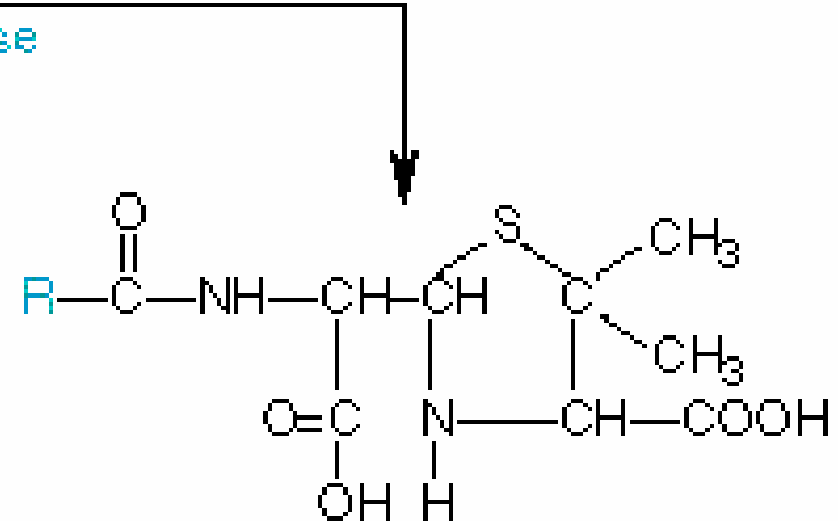
پنی سیلین ها: شیمی



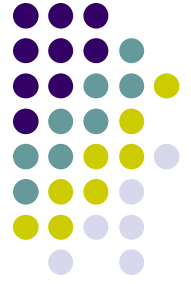
- 1 Site of action of penicillinase
- 2 Site of action of amidase
- A Thiazolidine ring
- B β -Lactam ring



R + 6-Aminopenicillanic Acid



Penicilloic Acids



پنی سیلین ها: مکانیسم عمل

● مہار ترانس پتیداز درگیر در اتصال متقاطع رشته های پتیدوگلیکان \Leftarrow اختلال در سنتز دیواره \Leftarrow مرگ باکتری

● فعال کردن اتولیزینها

● باکتریسیدال و موثر بر اجرام سریع التکثیر، آنتاگونیسم با باکتریوستاتہامہار ترانس پتیداز درگیر در اتصال متقاطع رشته های پتیدوگلیکان \Leftarrow اختلال در سنتز دیواره \Leftarrow مرگ باکتری

(۱) فعال کردن اتولیزینها

(۲) باکتریسیدال و موثر بر اجرام سریع التکثیر، آنتاگونیسم با باکتریوستاتہا



پنی سیلین ها: طبقه بندی

طیف اثر	نوع پنی سیلین
باریک (گرم مثبت)، حساس به پنی سیلیناز	طبیعی PENICILLIN G PENICILLIN V Benzathine pen G
باریک (گرم مثبت)، هدف از ساخت: مقاومت در برابر پنی سیلیناز	مقاوم در برابر پنی سیلیناز METHICILLIN Oxacillin Cloxacillin Dicloxacillin Nafcillin
وسیع (علاوه بر گرم مثبتها بر برخی گرم منفی ها نیز مؤثرند)، حساس به پنی سیلیناز، مقاوم در برابر اسید معده	آمینوپنی سیلین ها AMOXICILLIN AMPICILLIN
فعال در برابر پseudomonas ها، در برابر باکتریهای گرم مثبت نسبتاً غیرفعال هستند.	گروههای ضد pseudomonas و داروهای با طیف اثر گسترش یافته Carbenicillin Piperacillin Ticarcillin Azlocillin Mezlocillin



پنی سیلین ها: ترکیبات طبیعی

a. پنیسیلین G (بنزیل پنیسیلین): استر پروکائین (عضلانی، ۲۴ ساعت موثر، حداکثر تا ۴۸ ساعت)، استر بنزاتین (عضلانی، ۴۸-۷۲ ساعت موثر، حداکثر تا ۵ روز) و سدیم یا پتاسیم (وریدی، عضلانی یا زیرجلدی، ۴-۶ ساعت موثر)

b. پنیسیلین V (فنوکسی متیل پنیسیلین): خوراکی، ۱ ساعت قبل تا ۲ ساعت بعد از غذا مصرف نشود، سوسپانسیون در یخچال تا ۱۴ روز قابل نگهداری است.

۱. فنوکسی اتیل پنیسیلین (فنتیسیلین)، مشابه پنی سیلین V، خوراکی

پنی سیلین ها: ترکیبات مقاوم به پنی سیلیناز



طیف اثر محدودتر نسبت به گروه طبیعی و
آمینوپنیسیلینها

اعضای گروه: متیسیلین، نفسیلین، اکساسیلین،
کلوکساسیلین، دیکلوکساسیلین

پنی سیلین ها: آمینوپنیسیلینهای با طیف گسترده



- a. مقاوم به اسید و حساس به پنیسیلیناز، فراهمی زیستی تحت تأثیر محتویات معده
- b. آمپی سیلین: سوسپانسیون، کپسول، تزریقی
- c. آموکسیسیلین: یک استثنا بخاطر تأثیر ناپذیری از غذا و جذب بهتر از آمپیسیلین، شایع در دامهای کوچک، برای عفونتهای سیستمیک (غیر از دستگاه گوارش) بهتر از آمپی سیلین است.
- d. پروآمپیسیلینها (هتاسیلین، باکامپیسیلین): پیش ساز آمپی سیلین، جذب بهتر دارند

پنی سیلین ها: ترکیبات ضد پseudomonas و با طیف گسترش یافته

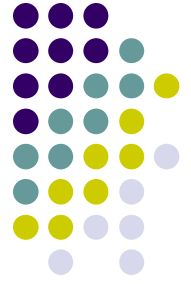


(۱) ترکیبات ضد پseudomonas:

کاربنیسیلین، تیکارسیلین

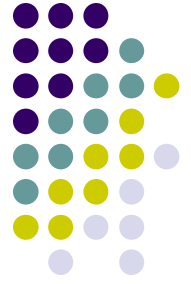
(۲) پنیسیلینهای با طیف گسترش یافته:

آزلوسیلین، مزلوسیلین، پیراسیلین



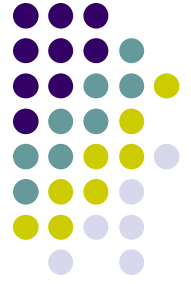
پنی سیلین های تقویت شده

- (۱) پنیسیلینهای تقویت شده: دارای حلقه بتالاکتام هستند، اثر ضد باکتریایی مستقیم ندارند، از اثر بتالاکتاماز جلوگیری میکنند، گران و حساس به رطوبت
- (۲) اعضا: اسید کلاوولانیک (همراه با آموکسی سیلین به نام کوآموکسی کلاو)، سولباکتام



پنی سیلین ها: طیف اثر

- (۱) ترکیبات محدود الطیف: گرم مثبت هوازی و بیهوازی
- (۲) وسیع الطیف: پاتوژنهای گرم مثبت و منفی
- (۳) کلاً گرم منفی ها مشکل تر تأثیر میپذیرند
(بعلت اشکال در نفوذپذیری)



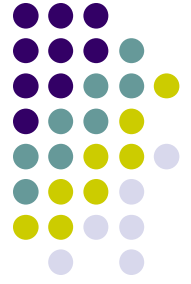
پنی سیلین ها: طیف اثر

- (۱) ترکیبات محدود الطیف: گرم مثبت هوازی و بیهوازی
- (۲) وسیع الطیف: پاتوژنهای گرم مثبت و منفی
- (۳) کلاً گرم منفی ها مشکل تر تأثیر میپذیرند
(بعلت اشکال در نفوذپذیری)



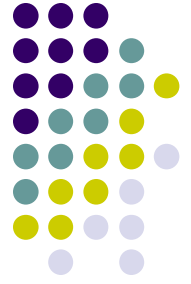
فارماکوکینتیک پنی سیلین ها: جذب

- (۱) جذب خوراکی پنی سیلین ها اندک است اما استثنائاتی نیز در این زمینه وجود دارد.
- (۲) برخی به اسید معده حساس هستند و از راه خوراکی قابل جذب نمیباشند: پنسیلین G، متیسیلین، تیکارسیلین
- (۳) برخی در برابر اسید معده مقاومند و از راه خوراکی نیز تجویز میشوند: پنسیلین V، آمپیسیلین، آموکسیسیلین، هتاسیلین، اکساسیلین، کلوکساسیلین، دیکلوکساسیلین، ملح ایندانیل کربنیسیلین



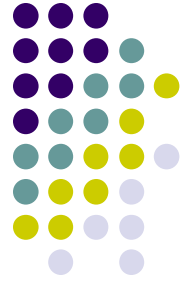
فارماکوکینتیک پنی سیلین ها: انتشار

- (۱) دارای قدرت نفوذ خوب در بافتها و مایعات ترانس سلولی
- (۲) عدم نفوذ در CNS و چشم
- (۳) بسیاری از این داروها تنها می توانند در موارد التهاب از سد خونی - مغزی عبور نمایند.
- (۴) غلظت کم در CNS حتی در صورت وجود مننژیت (به علت سیستم فعال اخراج آنها از سیستم)



فارماکوکینتیک پنی سیلین ها: متابولیسم

- (۱) خیلی کم متابولیزه میشوند.
- (۲) متابولیت: مشتقات اسید پنیسیلوئیک:
خاصیت آلرژن دارد ولی خاصیت
ضدمیکروبی ندارد.
- (۳) در ادرار فعال هستند و برای عفونتهای
ادراری مناسبند.



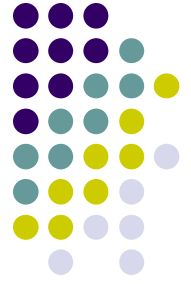
فارماکوکینتیک پنی سیلین ها: دفع

- (۱) پنی سیلین ها با فرآیند ترشح فعال لوله ای دفع می شوند و این فرآیند با پروبنسید (Probenesid) متوقف می شود.
- (۲) پنی سیلین ها در اغلب موارد با ترشح فعال لوله ای در توبولهای پروکسیمال دفع می شوند.
- (۳) بلوک کردن ترشح لوله ای: شیوه ساده ای جهت طولانی کردن مدت زمان تأثیر پنی سیلین هاست.
- (۴) می توان همراه پنی سیلین ها، پروبنسید نیز تجویز کرد تا ترشح لوله ای را مهار نماید. پروبنسید طول مدت اثر آنها را افزایش میدهد.



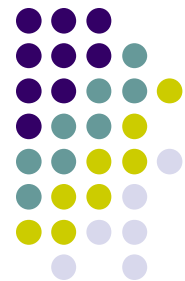
کاربردهای درمانی پنی سیلینها - ۱

- (۱) اکثر پنی سیلین ها بطور کلی: عفونتهای دستگاه ادراری، تنفسی و گوارشی.
- (۲) پنسیلین G: عفونتهای حاصل از پاتوژنهای گرم مثبت غیر مولد پنسیلیناز. قویترین پنی سیلین (فقط در برابر عفونتهای حساس)
- (۳) پنسیلین V: PO، درمان طولانی مدت عفونتهای گرم مثبت در سگ و گربه و اسب
- (۴) مقاوم به پنسیلیناز: عفونتهای شدید حاصل از استافیلوکوکهای مولد پنسیلیناز، ورم پستان استافیلوکوکی (بصورت انفوزیون داخل پستانی)، استئومیلیت استافیلوکوکی، پیودرم استافیلوکوکی



کاربردهای درمانی پنی سیلینها - ۲

- (۱) وسیع الطیف: عفونتهای حاصل از بسیاری از اجرام گرم منفی (اشرشیا کلی، پروتئوس، هموفیلوس) و گرم مثبت؛ مصرف در تمام گونه ها
- (۲) ضد پseudomonas: به تنهایی یا همراه با جنتامایسین یا توبرامایسین در درمان عفونتهای حاصل از pseudomonas، عمدتاً در دامهای کوچک
- (۳) با طیف گسترش یافته: کاربرد ویژه برای برخی اجرام گرم منفی شامل pseudomonas، انتروباکتر، و کلبسیلا فقط در دامهای کوچک (بعلت گرانی)

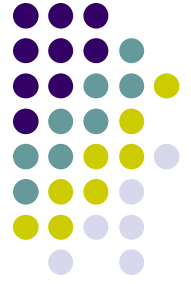


کاربردهای درمانی پنی سیلینها - ۳

(۱) داروهای ضد بتالاکتاماز: خاصیت ضد باکتری ندارند ولی از شکسته شدن پنی سیلینها توسط آنزیمهای بتالاکتاماز جلوگیری میکنند.

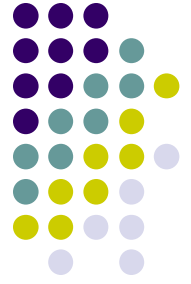
(۱) اسید کلاوولانیک (Clavulanic acid): همراه با آموکسیسیلین (کلاواموکس، کوآموکسی کلاو) یا تیکارسیلین

(۲) سولباکتام (Sulbactam): همراه با آمپیسیلین



مقاومت در برابر پنی سیلینها

- (۱) پدیده مقاومت متقاطع شایع است.
- (۲) مکانیسم اصلی: تولید بتا-لاکتاماز (پنیسیلیناز) باکتریایی
- (۳) مکانیسم های دیگر مانند تغییر در ساختمان پروتئین های باند شونده به پنی سیلین (PBPs)



عوارض جانبی پنی سیلینها - ۱

(۱) پرمصرف ترین آنتی بیوتیک ها هستند چرا که کم خطرترین آنها محسوب میشوند.

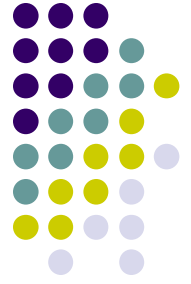
(۲) تمامی پنی سیلین ها می توانند سبب ایجاد واکنشهای آلرژیک شوند. این واکنشها به سه گروه تقسیم می شوند: فوری، تسریع شده و تأخیری. قوی ترین آنها نوع فوری است.



عوارض جانبی پنی سیلینها - ۲

(۱) واکنش ازدیاد حساسیت فوری:

- a. با واسطه ایمونوگلوبین E تولید شده بر ضد ذرات کوچک دارو اتفاق می افتد.
- b. در طی ۲۰ دقیقه پس از تجویز دارو از راه غیر خوراکی رخ داده و مشتمل است بر: ایجاد حالت اضطراب، خارش، پارسستی (گرخت شدن و حس خارش و سوزش)، تنفس همراه با خس خس کردن، حالت خفگی، تب، ادم و کهیر عمومی.
- c. این امر می تواند باعث افت فشار خون، شوک، از دست رفتن هوشیاری و مرگ شود.
- d. درمان: تزریق سریع داخل وریدی اپینفرین (توجه: آنتی هیستامینها اثر چندانی ندارند)



عوارض جانبی پنی سیلینها - ۳

(۱) واکنش ازدیاد حساسیت تسریع شده:

- a. در طی ۱ تا ۷۲ ساعت پس از مصرف دارو رخ میدهد.
- b. علامت اصلی: اورتیکاریا (کهیر)
- c. درمان: آنتی هیستامینها

(۲) واکنش ازدیاد حساسیت تأخیری:

- a. در اثر مصرف پنی سیلین های نیمه صناعی شایعتر است.
- b. در طی ۷۲ ساعت تا چند هفته پس از تجویز دارو رخ می دهد.
- c. عمدتاً در برگیرنده ایجاد جوشهای پوستی است.



عوارض جانبی پنی سیلینها - ۴

(۱) اثرات سوء ویژه در دام ها:

- a. واکنش‌های آلرژیک (بخصوص در گاو): کنده شدن پوست، آنژیوادم و آنافیلاکسی؛ در تزریق شایعتر است، احتمال حساسیت متقاطع. درمان با اپینفرین و کورتیکوستروئیدها صورت میگیرد.
- b. تعدادی از اثرات آلرژیک دیگر در حیوانات: جوشهای جلدی، کهیر، تورم صورت، تورم غدد لنفاوی، تغییرات خونی (ائوزینوفیلی و نوتروپنی) و تب
- c. منع مصرف پروکائین در پرندگان، مارها، لاک پشت، خوکچه هندی، و راسو
- d. بهم خوردن میکروفلور GI و superinfection (مرگ در خوکچه هندی، هامستر و خرگوش)
- e. ملح پتاسیم: هیپرکالمی و آریتمی قلبی

(۲) ملح سدیم: بالا بردن فشار خون و افزایش کار و بار قلب در حیوانات مبتلا به نارسایی قلبی

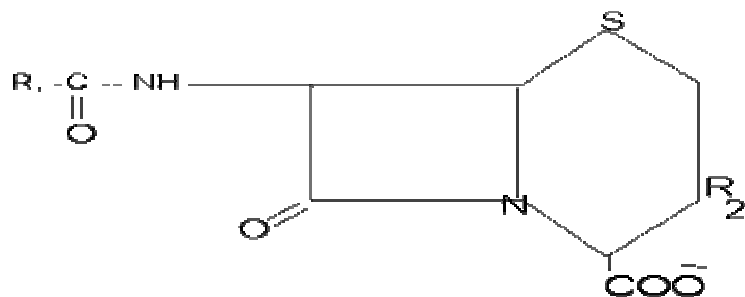


سفالوسپورین ها – کلیات و شیمی

- (۱) این داروها به چند نسل تقسیم می شوند.
- (۲) به خاطر سپردن اسامی تمامی این داروها ناممکن به نظر می رسد (اما تقریباً همه آنها با "cef" یا "ceph" آغاز می شوند).
- (۳) بنابراین روی تفاوت های بین نسل ها متمرکز شوید و سعی کنید در هر نسلی حداقل نام ۳ دارو را به خاطر بسپارید.

(۴) شیمی

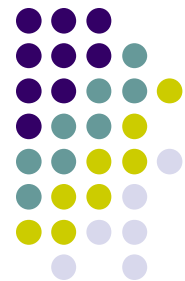
- (۵) ساختمان پایه: ۷-آمینو سفالوسپورانیک اسید (7-ACA)
- (۶) اسیدهای ضعیف، تجویز بصورت املاح سدیم، مونوهیدرات، یا خالص





سفالوسپورین ها – نسل اول

- a. بیشتر بر باکتریهای گرم مثبت مؤثرند (استرپتوکوک و استافیلوکوک)
- b. طیف اثر محدودی دارند (تقریباً بین پنی سیلین های طبیعی و آمینوپنی سیلین ها)
- c. به بتالاکتامازها (سفالوسپورینازها) حساسند.
- d. از سد خونی-مغزی عبور نمیکنند.
- i. ترکیبات: **سفالكسين**، سفادروکسیل، سفاپیرین، سفالوتین،
سفازولین



سفالوسپورین ها – نسل دوم

اثر بیشتری بر باکتری های گرم منفی دارند.
در برابر بتالاکتامازها مقاومترند.

ترکیبات: سفاکالر، سفوکسیتین، سفاماندول،
سفوروکسایم، سفوروکسایم آکستیل، لوراکاربف،
سفونیسید، سفوتتان، سفوراناید



سفالوسپورین ها – نسل سوم

طیف اثر وسیعتر دارند ولی بیشتر بر گرم منفی ها (و کمتر بر گرم مثبت ها) مؤثرند.
در برابر بتالاکتامازها مقاوم و از غشاهای بیولوژیکی بهتر عبور میکنند.
فقط قابل تزریق هستند.

به شیوه ای گسترده در درمان و پیشگیری از عفونت های ایجاد شده در بیماران انسانی
بستری مورد استفاده قرار می گیرند.

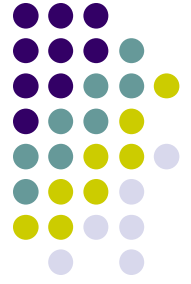
به علت گرانی، در دامپزشکی مصرف کمی دارند.

ترکیبات: سفتیوفور، موکسالاکتام، **سفوتاکسایم**، سفپودوکسایم پروکستیل،
سفیتیزوکسایم، **سفتریاکسون**، سفوپرازون، **سفتازیدیم**



سفالوسپورین ها – فارماکوکینتیک

- (۱) اکثراً هر ۸ ساعت یکبار تجویز میشوند.
- (۲) اکثراً ناپایدار در اسید معده، از سد جفت عبور میکنند.
- (۳) نسل اول: برخی مقاوم در برابر اسید (سفالکسین و سفادروکسیل)، جذب خوراکی خوب ولی تحت تأثیر غذا، نفوذ خوب در بافتها و مایعات بدن بجز در CSF
- (۴) نسل سوم: عبور از BBB
- (۵) متابولیسم ناچیز، بعضیها (سفالوتین و سفوتاکسیم) در کبد داستیله میشوند.
- (۶) دفع کلیوی (فیلتراسیون گلومرولی و ترشح فعال لوله ای)، غلظت ادراری بالا
- (۷) در کل سفالوسپورین های نسل سوم (و برخی از سفالوسپورین های نسل دوم) به سیستم اعصاب مرکزی نفوذ کرده و در موارد مننژیت قابل تجویز هستند.



سفالوسپورین ها – کاربرد بالینی

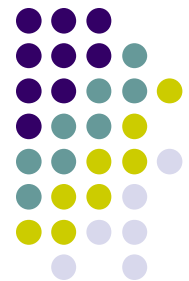
- (۱) دارای حساسیت متغیر و لزوم کشت باکتریایی
 - (۲) نسل اول: جایگزین اول برای پنسیلینها در درمان عفونتهای گرم مثبت، عفونتهای استخوان و بافتهای نرم در تمام گونه ها، پروفیلاکسی آنتی بیوتیکی، انفوزیون داخل پستانی (سفاپیرین)
 - (۳) نسل دوم: عدم کاربرد عمده در دامپزشکی
 - (۴) نسل سوم: مننژیت گرم منفی در دامهای کوچک
- a. سفتیوفور:** کاربرد ویژه در بیماریهای تنفسی گاو



سفالوسپورین ها – اثرات سوء

- (۱) **نفروتوکسیسیتی:** در مصرف طولانی (بخصوص توسط سفالوریدین که حذف شده است)
 - a. لزوم کاهش دوز دارو در مبتلایان به ناراحتی کلیوی
 - b. تشدید توسط آمینوگلیکوزیدها و آمفوتریسین B
- (۲) **اثرات موضعی:** درد در محل تزریق عضلانی، التهاب موضعی، تورم و نکروز موضعی در اطراف عروق
- (۳) **ازدیاد حساسیت و واکنش‌های آلرژیک:**
 - a. قابل مصرف در حیوانات حساس به پنسیلین
 - b. امکان بروز حساسیت متقاطع با پنی سیلین ها
 - c. علائم آلرژی: تب، جوش، ائوزینوفیلی و آنافیلاکسی
- (۴) **کمبود ویتامین K:** به علت نابود کردن باکتریهای مولد ویتامین و در نتیجه خونریزی های خودبخودی
- (۵) خنثی شدن اثر توسط باکتریوستاتها
- (۶) در انسان: برخی از سفالوسپورین ها می توانند سبب ایجاد واکنش هایی مشابه واکنش ناشی از داروی دیسولفیرام شوند زیرا اینها سبب متوقف شدن اکسیداسیون الکل و در نتیجه تجمع استالدئید می شوند.

خدایا چنان کن سرانجام کار تو خشنود باشی و ما رستگار



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