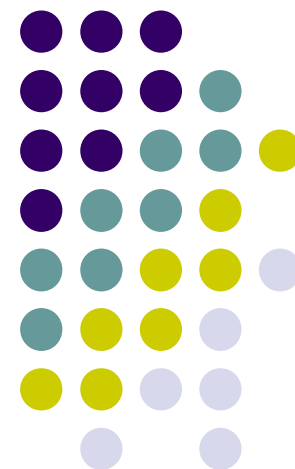


# فارماکولوژی دامپزشکی ۲

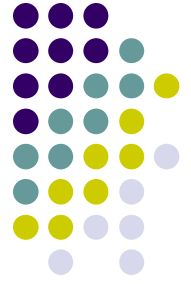
## شیمی درمانی

### بخش اول - اصول و کلیات



گودرز صادقی هاشجین  
دانشیار فارماکولوژی  
سال تحصیلی ۹۰-۱۳۸۹





# مقدمه ای بر شیمی درمانی

(۱) **شیمی درمانی (Chemotherapy):** یک اصطلاح کلی است و به درمان دارویی کلیه عفونتهای ناشی از اجرام پاتوژن اطلاق میشود.

a. **اجرام پاتوژن:** باکتریها، انگلهای داخلی و خارجی، تک یاخته ها، ویروسها، قارچها و سلولهای سرطانی

(۲) **اصول مورد آزمایش:** عملکرد داروهای ضد باکتریایی

(۳) **تفاوت بین آنتی بیوتیک (Antibiotic) و عوامل ضد میکروبی (Antimicrobial Agent)**



## راهنمای یادگیری مبحث

(۱) مشکلات: تعداد زیاد داروها و به خاطر سپردن میکروارگانیزم ها

(۲) چگونه فارماکولوژی آنتی بیوتیک ها را فرا بگیریم؟

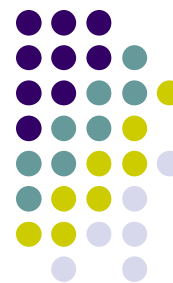
a. گام اول: قواعد کلی درمان و اصطلاحات مهم

b. گام دوم: باید گروه های مختلف آنتی بیوتیک ها و مکانیسم عمل هر کدام از گروه ها

c. گام سوم: عوارض نامطلوب ویژه یا جنبه های خاص تجویز هر گروه

d. گام چهارم: گروه های عمده باکتریایی حساس به گروه دارویی و داروی انتخابی

(۳) خود را بیش از حد درگیر آموختن داروهای خط دوم درمان نکنید.



## سمیت انتخابی

۱. آنتی بیوتیک مفید: ترکیبی که بدون ایجاد آسیب در حیوان از رشد باکتری ممانعت می کند.
۲. در واقع ترکیب دارویی باید بر جنبه هایی از سلول باکتریایی عمل کند که در سلولهای پستانداران وجود ندارد.
۳. این امر اساس سمیت انتخابی (**Selective Toxicity**) آنتی بیوتیک هاست.
  - a. مبانی سمیت انتخابی:
    - a. دیواره سلولی در باکتریها
    - b. تفاوت در زیر واحدهای ریبوزومی

# انتشار به محل عفونت: شرط اثر آنتی بیوتیکها



کلید: دارو برای رسیدن به باکتری باید بتواند در بافتهای بدن نفوذ نماید.

(۱) مبانی پایه:

(۱) آیا دارو بصورت خوراکی قابل جذب است؟

(۲) آیا این دارو از سد خونی - مغزی عبور میکند؟

(۲) مثالها:

(۱) مثال اول: عفونت در دستگاه گوارش - نئومايسين

(۲) مثال دوم: مننژیت - کلرامفنیکل



## طيف اثر

داروی با طيف باریک (محدود الطيف)

Narrow-Spectrum

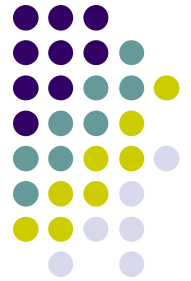
داروی با طيف وسیع (وسیع الطيف)

Broad-Spectrum

داروی با طيف اثر گسترده شده

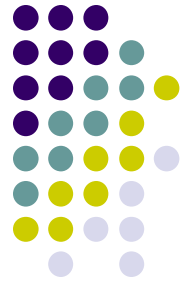
Extended-Spectrum

# طبقه بندی آنتی بیوتیک ها بر اساس ماهیت عمل



- (۱) **باکتریوسید (Bacteriocide):** یک یا چند نوع از میکروب ها را می کشند.
- (۲) **باکتریوستات (Bacteriostatic):** تنها سبب ممانعت از رشد دیگری می شوند.
- (۳) ارتباط موضوع با فعالیت دستگاه ایمنی
- (۴) همپوشانی گروههای فوق

# علل اختلاف حساسیت باکتریها به آنتی بیوتیک ها



## ● گرم مثبت یا گرم منفی بودن باکتریها:

(۱) اختلاف در ترکیب دیواره سلولی:

(۱) باکتریهای گرم مثبت: دیواره ضخیم خارجی متشکل از لایه‌های پپتیدوگلیکان و تأثیر بهتر آنتی بیوتیک‌هایی که با سنتز پپتیدوگلیکان تداخل میکنند

(۲) باکتریهای گرم منفی: غشاء خارجی محلول در چربی و محافظ لایه نازک پپتیدوگلیکان

(۲) منافذ غشایی در باکتریهای گرم منفی: عبور مولکولهای کوچک آب دوست و عدم عبور آنتی بیوتیک‌های درشت

● برخی باکتریهای گرم منفی مثل پزودموناس: تغییر ژنتیکی قطر منافذ



# علل اختلاف حساسیت باکتریها به آنتی بیوتیک ها

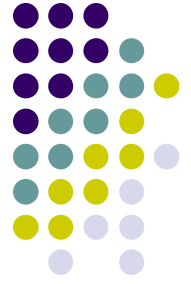


## ● هوازی و بیهوازی بودن باکتریها:

(۱) ارگانیس‌های هوازی: ساخت آنزیم‌ها و سم‌های متنوع  $\Leftarrow$  نکروز وسیع بافتی  $\Leftarrow$  محدود کردن نفوذ باکتری به محل عفونت یا غیرفعال کردن آنها

(۲) عملکرد برخی از آنتی بیوتیک‌ها ممکن است وابسته به حضور اکسیژن باشد و به همین خاطر روی اجرام بیهوازی بی تأثیر باشند.

# علل اختلاف حساسیت باکتریها به آنتی بیوتیک ها



## ● قابل پیش بینی بودن یا نبودن الگوی حساسیت:

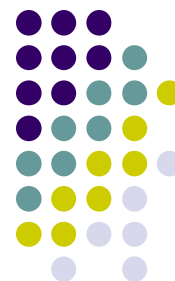
(۱) باکتریهای با الگوی حساسیت قابل پیش بینی بالا:

a. مثال یک، پاستورلا ریکتزیا توانایی کم در کسب مقاومت

b. مثال دو: استافیلوکوکوس بتالاکتاماز + مقاومت پایدار

(۲) باکتریهای با الگوی حساسیت غیر قابل پیش بینی: در اکثریت، لزوم کشت

a. ۱۸ ساعت انکوباسیون برای تعیین MIC



# مقاومت باکتری ها در برابر آنتی بیوتیک ها

**موتاسیون (جهش) خودبخودی:** نادر، با فراوانی یک سلول در هر ده به توان ۱۶ سلول. ممکن است جهش سبب مقاوم شدن باکتری به یک آنتی بیوتیک شود و یا اینکه تأثیری بر آن نداشته باشد.

**سازگاری:** سازگاری از چند طریق ایجاد می شود:

a. باکتری ممکن است با تغییر در پوشش لیپوپلی ساکاریدی خود جذب دارو را تغییر دهد.

b. باکتری ممکن است یک سیستم انتقال فعال برای خود ترتیب دهد که دارو را از داخل سلول پاک می کند.

c. باکتری ممکن است یک مسیر متابولیسمی خود را به شیوه ای افزایش دهد که اثر دارو بر آن بخش از متابولیسم که تحت تأثیر آنتی بیوتیک قرار گرفته را دور بزند.



# مقاومت باکتری ها در برابر آنتی بیوتیک ها

**انتقال ژن:** انتقال ژن به وسیله پلاسمیدها و ترانسپوزون ها صورت می پذیرد.

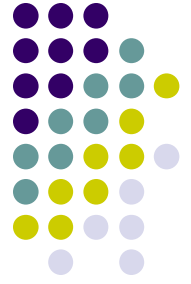
.a پلاسمیدها: عناصر ژنی خارج کروموزومی (قطعاتی از RNA یا DNA)

i. ممکن است این عناصر آنزیم هایی را کد کنند که آنتی میکروبیال ها را غیرفعال نمایند.

ii. پلاسمیدها در اثر پدیده الحاق (conjugation) یا حلول (transduction) از یک باکتری به دیگری منتقل می شوند. این پلاسمیدها را فاکتور مقاومت (R Factor) مینامند.

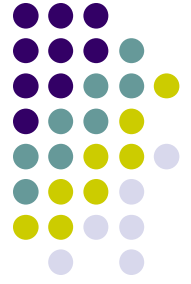
.b ترانسپوزون ها در واقع قطعاتی از ماده ژنتیکی بوده که دارای توالی هایی هستند که در آنها پدیده اضافه شدن بازهای نوکلئوتیدی (Insertion) رخ داده است.

.a این ها وارد آرایش ماده ژنتیکی باکتری شده و می توانند آنزیم هایی را کد نمایند که آنتی میکروبیال را غیرفعال می سازند.



# جلوگیری از مقاومت دارویی

- (۱) آنتی بیوتیکها باید بر اساس **تستهای حساسیت** آزمایشگاهی انتخاب شوند.
- (۲) در غلظت درمانی برای **کمترین دوره** از زمان که لازم است تا عفونت از بین برود تجویز شوند.
- (۳) اصولاً در درمان عفونتهای باکتریایی باید حتی الامکان از داروی با **طیف اثر باریک** استفاده شود.
- (۴) روده: مهمترین مکان تبادل پلاسمیدها در باکتریهای پاتوژن  
(۱) لزوم دقت بیشتر در **مصرف خوراکی** این داروها
- استفاده از آنتی بیوتیکها در **حیوانات مولد غذا** و در نتیجه آن القاء مقاومت آنتی بیوتیکی به پاتوژنهای قوی انسان مثل سالمونلا، کمپیلوباکتر، اشریشیاکولی موجب شده است تا قوانین سختی برای استفاده آنتی بیوتیکها در حیوانات مولد غذا وضع شود.



# عوارض نامطلوب آنتی بیوتیک ها

(۱) عوارض عمومی مشابه سایر داروها: آلرژی، سمیت و ایدیوسنکرازی

**a.** واکنش های ایدیوسنکراتیک: واکنش هایی هستند که ارتباطی به پاسخهای ایمنی و یا خصوصیات دارویی شناخته شده ندارند. در انسان بهتر و بیشتر از حیوانات مطالعه شده است.

**b.** مثال یک: همولیز متعاقب درمان با سولفونامیدها در بیماران انسانی دچار کمبود آنزیم گلوکز ۶- فسفات دهیدروژناز (G-6-PD)

**c.** مثال دو: نوروپایی محیطی پس از مصرف ایزونیازید در بیماران انسانی که بصورت ژنتیکی استیلاسیون را به کندی انجام می دهند



# عوارض نامطلوب آنتی بیوتیک ها

## (۱) تغییر در فلور نرمال بدن

- a. از بین بردن باکتری های مفید در روده: خطر تجویز خوراکی آنتی بیوتیک ها
- b. رشد باکتری های مقاوم در برابر دارو و تغییر جمعیت باکتری های دستگاه گوارش به نفع خود
- c. از چنین عفونت ثانویه ای گاهی اوقات با نام «عفونت اضافه شونده» (**superinfection**) یاد می شود.

(۲) مثال شایع: رشد بیش از حد باکتری کلسترییدیوم دیفیسيله (*Clostridium difficile*)

- (۱) تولید توکسین و ایجاد «التهاب کولون همراه با غشای کاذب» ⇐ خطر مرگ در اسب و خرگوش به دنبال مصرف تتراسایکلین ها



# ناتوانی آنتی بیو تیکها در درمان عفونتها

## ● وجود سدهای فیزیکی:

(۱) سد خونی- مغزی و سد خونی- مایع مغزی نخاعی در درمان عفونت‌های

CNS

a. آنتی بیوتیک با حلالیت بالا در چربی و میزان کم یونیزاسیون (مانند کلرامفنیکل، مترونیدازول و کلیندامایسین) از سد خونی- مغزی به خوبی نفوذ میکنند.

b. دیگر داروها (مثل پنی‌سیلین‌ها و سفالوسپورین‌ها) زمانی میتوانند وارد CNS شوند که سلامت سد از بین رفته باشد.

(۲) دیگر سدهای مهم: سد خونی- شبکیه‌ای، سد خونی- آبی در چشم، کیپسول فیبری کم عروق در اطراف آبسه‌ها

## ● غیر فعال شدن دارو در محل عفونت:

a. مثال یک: سولفانامیدها در حضور چرک غیرفعال می‌شوند.

b. مثال دو: آمینوگلیکوزیدها در بافتهای نکروتیک غیرفعال هستند.





# ناتوانی آنتی بیوتیکها در درمان عفونتها

## ● رژیم درمانی نامناسب:

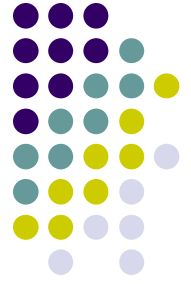
- (۱) دز نامناسب دارو یا طول دوره نامناسب درمان
- (۲) استفاده از راه تجویز نامناسب
- (۳) اهتمام برای درمان یک بیماری غیرباکتریایی با یک داروی ضد باکتری

## ● پاسخ ایمنی نامناسب:

- (۱) استفاده از یک داروی باکتریوستات در حیوان با مشکل سیستم ایمنی

## ● بروز مقاومت:

- مقاوم شدن سویه ای که قبلاً حساس بوده است.



# مصرف همزمان دو یا چند آنتی بیوتیک

- (۱) مثال یک (آنتاگونیسم): یک مهار کننده ساخت پروتئین با خاصیت باکتریواستاتیک مانند **اکسی تتراسایکلین** را با دارویی که روی سنتز دیواره سلولی اثر منفی دارد مانند **آموکسی سیلین**
- a. منطقی نیست. مهار کننده ساخت پروتئین رشد سلول را متوقف ساخته و از تقسیم سلول جلوگیری می کند، بنابراین داروی دوم هیچ تأثیری (جز عوارض جانبی احتمالی) نخواهد داشت.
- (۲) مثال دو (سینرژیسیم): ترکیب کردن دو دارو که هر دو تولید یک فرآورده متابولیک کلیدی را در دو مکان مختلف در مسیر متابولیک، مهار می کنند
- a. سودمند است. دو داروی **تری متوپریم** و **سولفامتوکسازول**
- (۳) مثال سه (سینرژیسیم): ترکیب یک مهار کننده سنتز دیواره سلولی و دارویی که باید در داخل سلول عمل کند
- a. بسیار مفید است. ترکیب یک **پنی سیلین** و یک **آمینوگلیکوزید**



# آزمون حساسیت باکتری ها به آنتی بیوتیکها

(۱) بهترین راه در تعیین داروی آنتی میکروبیال مناسب، کشت و شناسایی ارگانیزم است.

(۲) سپس تعیین Minimum Inhibitory Concentration (MIC)

(۳) دارویی که ارگانیزم نسبت به آن حداکثر حساسیت را دارد در واقع دارویی است که کمترین MIC در مورد آن وجود دارد.

(۴) عیب کار: چندین روز زمان

● شاخص دیگر تعیین حساسیت: Minimum Bactericidal Concentration (MBC)



# استفاده تجربی از آنتی بیوتیک ها

- (۱) اگرچه منطقی نیست ولی گاهی لازم است:
  - (۱) عفونت‌های تهدید کننده زندگی
  - (۲) عدم تشخیص محل عفونت
  - (۳) انتظار برای نتایج تست حساسیت آزمایشگاهی
- (۲) شرط استفاده تجربی: اطمینان از وجود عفونت باکتریائی، تلاش برای نمونه‌گیری از مواد عفونی و انجام Gram staining
- (۳) انتخاب آنتی بیوتیک باید بر اساس موارد زیر صورت گیرد:
  - a. اطلاع از پاتوزن‌های احتمالی
  - b. الگوی حساسیت آنتی بیوتیکی
  - c. دانستن فاکتورهای کنترل کننده غلظت دارو در محل عفونت
  - d. دانش سمیت دارویی
  - e. سایر فاکتورهای مؤثر بر تصمیم: قیمت دارو در حیوانات مزرعه، قوانین و مقررات دولتی



# خطرات استفاده از آنتی بیوتیک‌ها

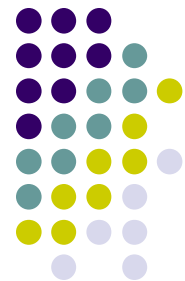
- (۱) رابطه دوز-سمیت در اکثر موارد:
  - (۱) آمینوگلیکوزیدها و سمیت کلیوی
  - (۲) اثرات ایدیوسنیکراتیک غیر وابسته به دز و غیر قابل پیش بینی:
    - (۱) سولفونامیدها در سگ: سندرم چشم خشک، التهاب کبد، دیسکرازی خونی
    - (۲) کلرامفنیکل در انسان: آنمی آپلاستیک
  - (۳) به هم زدن فلور باکتریایی طبیعی بدن
  - (۴) بروز مقاومت باکتریایی در انسان و حیوان
  - (۵) باقی ماندن آنتی بیوتیکها در تولیدات دام و طیور



## طبقه بندی آنتی میکروبیال ها

- (۱) **مهارکننده های سنتز دیواره سلولی:** بتا-لاکتام ها (پنی سیلین ها، سفالوسپورین ها، کرباپنم ها و مونوباکتامها)، پلی پتیدها (باسیتراسین، ونکومایسین)
- (۲) **مهار کننده های سنتز پروتئین:** تتراسیکلینها، آمینوگلیکوزیدها، کلرامفنیکل، ماکرولیدها (اریترومایسین)، لینکوزامیدها، کتولیدها، استرپتوگرامیدین، اکسازولیدینون
- (۳) **آنتاگونیست های فولات:** سولفونامیدها، تری متوپریم و مشتقات آن
- (۴) **سایر داروهای ضد باکتریایی:** کینولون ها، ضد عفونی کننده های ادرار

# خدایا چنان کن سرانجام کار تو خشنود باشی و ما رستگار



[www.gsadeghi.com](http://www.gsadeghi.com)  
[gsadeghi@ut.ac.ir](mailto:gsadeghi@ut.ac.ir)