



دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران
بخش فارماکولوژی

درسنامه فارماکولوژی دامپزشکی ۲ مبحث شیمی درمانی



گردآوری و تألیف: دکتر گودرز صادقی (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) معمولاً در بخش کلیات شیمی درمانی و به قصد آشنایی با اصول عمل این داروها، بحث با **داروهای ضد باکتریایی** آغاز میشود.
- (۳) تفاوت بین **آنتی بیوتیک (Antibiotic)** و **عوامل ضد میکروبی (Antimicrobial Agent)**: اولی منشأ طبیعی و دومی منشأ ساختگی دارد

راهنمای یادگیری مبحث

- (۱) دانشجویان اغلب در مبحث آنتی بیوتیک ها (پادزیست ها) با مشکل مواجه می شوند. این امر نه به خاطر دشوار بودن مفاهیم بلکه به دلیل **تعداد زیاد داروهای** است که در این گروه قرار میگیرند. در ضمن به خاطر سپردن میکروارگانیسم هایی (ریز جاندارانی) که به هر دارو حساس هستند نیز بسیار سخت است.
- (۲) چگونه فارماکولوژی آنتی بیوتیک ها را فرا بگیریم؟
 - a. گام اول: پیش از پرداختن به تک تک داروها و گروههای مختلف آنتی بیوتیکی، مطمئن شوید که از قواعد کلی درمان و اصطلاحات مهم آگاهی کافی دارید.
 - b. گام دوم: باید گروه های مختلف آنتی بیوتیک ها و مکانیسم عمل هر کدام از گروه ها را شناخت و به جنبه های مشترک تمام داروهای موجود در یک گروه توجه خاصی مبذول نمود.
 - c. گام سوم: عوارض نامطلوب ویژه یا جنبه های خاص تجویز داروها در هر گروه را بیاموزید. بعنوان نمونه از خود بپرسید آیا برخی از داروهای این گروه عوارض جانبی کشنده بالقوه دارند یا خیر؟
 - d. گام چهارم: گروه های عمده باکتریایی حساس به گروه دارویی و اینکه کدام یک از داروهای این گروه داروی انتخابی در درمان عفونت با یک ارگانیسم خاص است را فرا گیرید. به عنوان مثال از خود بپرسید که آیا تمامی داروهای این گروه بر ضد تمام باکتریهای گرم مثبت مؤثر بوده اما روی باکتری های گرم منفی بی اثرند یا خیر؟ مرور مختصری بر شایعترین باکتری ها در اینجا راهگشا خواهد بود. آیا می توانید بگویید کدام باکتری ها گرم مثبت و کدام باکتری ها گرم منفی هستند؟ شناخت کافی از این موضوع در هنگام مطالعه آنتی بیوتیک کمک مهمی برای شما خواهد بود.
 - i. به خاطر داشته باشید که حساسیت باکتری ها نسبت به آنتی بیوتیک ها با گذشت زمان و همچنین در موقعیت های مختلف تغییر می یابد.
- (۳) خود را بیش از حد درگیر آموختن داروهای خط دوم درمان که برای درمان ارگانیسم های خاصی بکار گرفته میشوند یا اینکه کدام دارو در موارد آلرژی (حساسیت) کاربرد دارد و مطالبی از این دست نکنید. این مطالب را می توانید بعداً به شناخت کلی که در اینجا کسب می کنید اضافه کنید.

سمیت انتخابی

یک آنتی بیوتیک مفید ترکیبی است که بدون ایجاد آسیب در حیوان از رشد باکتری ممانعت می کند.

- جمله فوق به نظر واضح و آشکار می رسد، اما در واقع پایه و اساس فهم مکانیسم عمل این داروها به شمار می رود.
- در واقع ترکیب دارویی باید بر جنبه هایی از سلول باکتریایی عمل کند که در سلولهای پستانداران وجود ندارد.
- این امر اساس سمیت انتخابی (**Selective Toxicity**) آنتی بیوتیک هاست.
 - یکی از دلایل این موضوع این است که باکتری ها **دیواره سلولی** دارند ولی سلولهای پستانداران خیر و دلیل دیگر این که **زیر واحدهای ریبوزومی** باکتری ها با پستانداران تفاوت دارد
 - بنابراین، هدف قرار دادن دیواره سلولی یا سنتز پروتئین بدون کشتن سلول میزبان باعث از میان رفتن باکتری می شود.
 - در مباحث اختصاصی مربوط به مکانیسمهای اثر، این موضوع بیشتر شکافته خواهد شد.

انتشار به محل عفونت: شرط اثر آنتی بیوتیکها

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

- جمله فوق نیز واضح به نظر می رسد اما باز هم باید گفت که این امر پایه دانستن این موضوع است که آیا دارو بصورت **خوراکی قابل جذب** است یا خیر یا اینکه آیا این دارو از **سد خونی - مغزی** عبور خواهد کرد یا خیر؟
 - مثال اول: اگر بیمار دچار **عفونت در دستگاه گوارش** است میتوان دارویی تجویز کرد که از دستگاه گوارش قابل جذب نباشد (مانند **نئومایسین**). در این شرایط عفونت باکتریایی از بین رفته و بیمار دچار عوارض جانبی بسیار کمی خواهد بود.
 - مثال دوم: دارویی که برای درمان **مننژیت** به کار گرفته می شود باید از سد خونی - مغزی عبور کند (مانند **کلرامفنیکل**). دارویی که شدیداً بر ضد هموفیلوس آنفلوآنزا (*Haemophilus influenzae*) مؤثر است اگر نتواند خود را (در محل عفونت) به ارگانسیم برساند، به حال بیمار مفید نخواهد بود.

طیف اثر

طیف (**spectrum**) - که همراه با کلمات باریک (**narrow**)، وسیع (**broad**) و گسترده شده (**extended**) می آید - عبارتی است که برای بیان گروهی از باکتری ها که آن دارو در مقابل آنها مؤثر است بکار گرفته میشود.

- اگر داروی مورد نظر تنها بر ضد یک گروه خاص از باکتری ها مؤثر باشد "داروی با طیف باریک (محدود الطیف)" خوانده می شود.
- اگر بر ضد گروههایی وسیعتر از باکتری ها مؤثر باشد "داروی با طیف وسیع (وسیع الطیف)" نامیده می شود.

۳) چنانچه یک دارو با طیف اثر باریک از نظر شیمیایی تغییر داده شود (مثلاً یک زنجیره جانبی به آن اضافه شود) و ترکیب جدید نسبت به ترکیب والد بر ضد باکتری های بیشتری مؤثر باشد داروی جدید "داروی با طیف اثر گسترده شده" نامیده می شود.

طبقه بندی آنتی بیوتیک ها بر اساس ماهیت عمل

باکتریواستات (bacteriostatic) در مقابل باکتریوسید (bactericidal) – مطمئن شوید که تفاوت بین این دو را میدانید.

- ۱) در کتب مرجع اغلب روی این موضوع که آیا داروی مورد نظر رشد و تکثیر باکتری را متوقف می سازد و یا اینکه باکتری را می کشد تأکید زیادی می شود.
- ۲) برخی از داروها یک نوع از میکروب ها را می کشند (باکتریوسید) در حالی که برخی از آنها تنها سبب ممانعت از رشد دیگری می شوند (باکتریواستات).
- ۳) اگر دارو باکتریواستات است، دستگاه ایمنی بدن بیمار باید وظیفه پاک کردن بدن از مهاجمین را به اتمام برساند.
- ۴) به بیماری که سیستم ایمنی آن دچار اختلال است باید داروی باکتریوسید تجویز کرد نه باکتریواستات.
- ۵) به هر حال باید گفت که این عبارات با یکدیگر همپوشانی دارند و در برخی موارد صحیح از آب در نمی آیند.

علل اختلاف حساسیت باکتریها به آنتی بیوتیک ها

گرم مثبت یا گرم منفی بودن باکتریها:

- ۱) ناشی از اختلاف در ترکیب دیواره سلولی است.
- ۲) باکتریهای گرم مثبت دارای دیواره ضخیم خارجی متشکل از تعدادی لایه های پپتیدوگلیکان هستند. آنتی بیوتیک هایی که با سنتز پپتیدوگلیکان تداخل میکنند در باکتریهای گرم مثبت آسان تر به محل عمل خود می رسند.
- ۳) باکتریهای گرم منفی دارای غشاء خارجی محلول در چربی هستند که یک لایه نازک پپتیدوگلیکان را محافظت می کند.
- ۴) منافذ غشایی در باکتریهای گرم منفی: به مولکولهای کوچک آب دوست اجازه عبور می دهند. بعضی آنتی بیوتیک های درشت مانند گلیکوپپتیدها در بیرون باکتریهای گرم منفی می مانند و نمی توانند از آن منافذ عبور کنند.
- a. برخی باکتریهای گرم منفی مثل پزودموناس به صورت ژنتیکی قطر منافذ را برای محدود کردن ورود آنتی بیوتیکها تغییر میدهند.

هوای و بیهوای بودن باکتریها:

- ۱) حساسیت آنتی بیوتیکی در باکتریهای هوای و بیهوای متفاوت است.
- ۲) ارگانسیم های هوای آنزیمها و سم های متنوعی را می سازند که می تواند باعث نکروز وسیع بافتی یا محدود کردن نفوذ باکتری به محل عفونت و یا غیرفعال کردن آنها بشود.

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

قابل پیش بینی بودن یا نبودن الگوی حساسیت:

- ۱) باکتریهای با الگوی حساسیت قابل پیش بینی بالا:
 - a. مثال یک، پاستورلا ریکتزیا توانایی کمی در کسب مقاومت از خود نشان میدهد.
 - b. مثال دو: استافیلوکوکوس بتالاکتاماز + مقاومت پایداری از خود نشان میدهد.
- ۲) باکتریهای با الگوی حساسیت غیر قابل پیش بینی: در اکثریت هستند و برای این پاتوژنها بسیار مهم است که نمونه‌ای برای کشت باکتریائی و آزمایش حساسیت آنتی بیوتیکی در محیط آزمایشگاهی بدست آورد.
 - a. تست حساسیت آزمایشگاهی حداقل غلظت مهاری (MIC) را مشخص می کند که حداقل غلظتی از یک آنتی بیوتیک است که از رشد قابل رویت باکتری بعد از ۱۸ ساعت انکوبه کردن جلوگیری می کند.

مقاومت باکتری ها در برابر آنتی بیوتیک ها

مقاوم شدن باکتریها به یک آنتی بیوتیک می تواند در اثر جهش، سازگاری یا پدیده انتقال ژن صورت پذیرد.

- ۱) اخیراً به مسأله مقاومت باکتریایی توجه شدید و بجایی مبذول شده است. بسیاری از باکتری ها در حال مقاوم شدن به داروهای موجود هستند و دانستن مکانیسم های مقاومت باکتریایی امری الزامی است.
- ۲) **موتاسیون (جهش):** نادر است و باکتری ها با فراوانی یک سلول در هر 10^{16} سلول دچار موتاسیونهای خودبخودی می شوند. ممکن است جهش سبب مقاوم شدن باکتری به یک آنتی بیوتیک شود و یا اینکه تأثیری بر آن نداشته باشد.
- ۳) **سازگاری:** سازگاری از چند طریق ایجاد می شود:
 - a. باکتری ممکن است با تغییر در پوشش لیپوپولی ساکارییدی 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.
- ۴) **انتقال ژن:** انتقال ژن به وسیله پلاسمیدها و ترانسپوزون ها صورت می پذیرد.
 - a. پلاسمیدها عناصر ژنی خارج کروموزومی (قطعاتی از RNA یا DNA که بخشی از کروموزوم نیستند) هستند.
 - 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.
 - i. 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) مهمترین مکانی که تبادل پلاسمیدهها در باکتریهای پاتوژن صورت می گیرد روده است. در **مصرف خوراکی** این داروها باید دقت ویژه به عمل آورد.
- ۵) 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

عوارض نامطلوب این داروها می تواند ایجاد حساسیت (**hypersensitivity**)، ایجاد سمیت (**toxicity**)، عوارض ایدیوسنکراتیک (**idiosyncratic reactions**) یا عوارض ناشی از تغییر در فلور طبیعی بدن باشد.

- ۱) عوارض نامطلوب آنتی بیوتیک به گروه های عمومی تری دسته بندی می شود.
 - a. ۳ گروه اول (یعنی عوارض آلرژیک، سمی و ایدیوسنکراتیک) در مورد داروهای دیگر نیز عمومیت دارند.
 - b. تغییر در فلور نرمال بدن تنها در اثر مصرف آنتی بیوتیک ها ممکن است ایجاد شود.
- ۲) **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.
 - a. مثال یک: همولیز متعاقب درمان با سولفونامیدها در بیماران انسانی دچار کمبود آنزیم گلوکز ۶- فسفات دهیدروژناز (G-6-PD)
 - b. مثال دو: نوروپایی محیطی پس از مصرف ایزونیازید در بیماران انسانی که بصورت ژنتیکی استیلاسیون را به کندی انجام می دهند
- ۳) **تغییر در فلور نرمال بدن:** معمولاً به تغییراتی که در دستگاه گوارش رخ داده است اشاره دارد.
 - a. بطور معمول روده میزبان دارای باکتری های مفیدی است که در هضم غذایی که می خورد کمک می کنند. اگر یک داروی آنتی میکروبیال بصورت خوراکی تجویز شود، ممکن است این باکتری های مفید را نیز از بین ببرد.
 - b. در این صورت باکتری های دیگری که در برابر دارو مقاوم هستند رشد بیش از حدی داشته و در واقع جمعیت باکتری های دستگاه گوارش را به نفع خود تغییر می دهند.
 - c. از چنین عفونت ثانویه ای گاهی اوقات با نام «عفونت اضافه شونده» (**superinfection**) یاد می شود.
 - i. مثال: شایعترین مورد رشد بیش از حد باکتری کلوستریدیوم دیفیسیله (*Clostridium difficile*) است. این باکتری توکسینی تولید می کند که باعث ایجاد اختلالی می گردد که «التهاب کولون همراه با غشای کاذب» نامیده می شود. چنین اختلالی در حیواناتی مانند اسب و خرگوش به دنبال مصرف تتراسایکلین امکان وقوع دارد.

ناتوانی آنتی بیوتیکها در درمان عفونتها

گاهی علیرغم اینکه آنتی بیوتیک انتخابی بر اساس تست حساسیت آزمایشگاهی مؤثر تشخیص داده شده ممکن است در درمان دارویی به نتیجه خوبی منجر نشود.

وجود سدهای فیزیکی:

(۱) یکی از دلایل احتمالی ناموفق بودن درمان، عدم توانایی عبور دارو از سدهای فیزیکی و رسیدن به محل عفونت است. از سدهای مهم میتوان به سد خونی- مغزی و سد خونی- مایع مغزی نخاعی در درمان عفونت‌های CNS اشاره کرد.

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 پنی سیلین‌ها و سفالوسپورین‌ها) زمانی میتوانند وارد CNS شوند که سلامت سد از بین رفته باشد.

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

غیر فعال شدن دارو در محل عفونت:

(۱) از دیگر دلایل برای نارسائی آنتی‌بیوتیک محسوب میشود.

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

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

رژیم درمانی نامناسب:

(۱) درمان آنتی بیوتیکی شاید به خاطر دز نامناسب دارو یا طول دوره نامناسب درمان ناکارآمد باشد.

(۲) استفاده از راه تجویز نامناسب، اهتمام برای درمان یک بیماری ویروسی با یک داروی ضد باکتری و مواردی از این دست ممکن است به بی نتیجه شدن درمان منجر گردد.

پاسخ ایمنی نامناسب:

(۱) درمان آنتی بیوتیکی غیر موفق شاید ناشی از پاسخ ایمنی نامناسب و ناکافی میزبان باشد.

(۲) اگر در یک حیوان مبتلا به نقص ایمنی به جای یک باکتریسید از یک داروی باکتریوستات استفاده شود ممکن است بیمار بطور مناسب و کافی درمان نشود.

بروز مقاومت:

ممکن است علیرغم حساسیت اولیه باکتری، در مقابل آنتی بیوتیک مقاومت کسب کرده، در برابر درمان ایستایی نشان دهد.

مصرف همزمان دو یا چند آنتی بیوتیک

ترکیب کردن داروهای آنتی میکروبیال می تواند با توجه به مکانیسم عمل آنها سبب بروز اثرات سینرژیستی یا آنتاگونیستی شود.

- ۱) در هنگام ترکیب کردن آنتی میکروبیال ها فهم مکانیسم و محل عمل آنها اهمیت زیادی دارد.
 - a. شما می توانید داروهای با مکان اثر متفاوت را با یکدیگر ترکیب نمایید.
- ۲) مثال یک (آنتاگونیسم): یک مهار کننده ساخت پروتئین با خاصیت باکتریواستاتیک مانند اکسی تتراسایکلین (که از رشد سلول ممانعت میکند) را با دارویی که روی سنتز دیواره سلولی اثر منفی دارد مانند آموکسی سیلین (که تأثیر آن منوط به وقوع پدیده تقسیم سلولی است) با هم ترکیب کنید. آیا این نوع ترکیب کردن منطقی خواهد بود؟
 - a. پاسخ: 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.
- ۳) مثال دو (سینرژیسم): ترکیب کردن دو دارو که هر دو تولید یک فرآورده متابولیک کلیدی را در دو مکان مختلف در مسیر متابولیک، مهار می کنند منطقی است؟
 - a. پاسخ: این نوع ترکیب سودمند است. دو داروی تری متوپریم و سولفامتوکسازول هر دو ساخت اسید فولیک را متوقف می کنند (اما در گامهای متفاوت در مسیر متابولیک). این دو به طور منطقی به هم کمک می کنند.
- ۴) مثال سه (سینرژیسم): ترکیب یک مهار کننده سنتز دیواره سلولی و دارویی که باید در داخل سلول عمل کند منطقی است یا خیر؟
 - a. پاسخ: این ترکیب بسیار مفید است. ترکیب یک پنی سیلین و یک آمینوگلیکوزید مثالی از این مورد است. پنی سیلین دیواره سلولی را تخریب نموده، نفوذ آمینوگلیکوزیدها به داخل را تشدید می کنند.

آزمون حساسیت باکتری ها به آنتی بیوتیکها

کشت و آزمون حساسیت، جهت تعیین حداقل غلظت مهار کننده (MIC) دارو در برابر باکتری بکار برده می شود.

- ۱) بهترین راه در تعیین داروی آنتی میکروبیال مناسب برای بیمار، کشت و شناسایی ارگانیزم است. سپس آزمایشگاه آزمونی جهت تعیین حساسیت آن به گروهی از آنتی میکروبیال ها ترتیب می دهد. به این شکل امکان تعیین Minimum Inhibitory Concentration (MIC) که کمترین غلظت دارویی است که رشد باکتری را مهار می کند وجود دارد.
- ۲) دارویی که ارگانیزم نسبت به آن حداکثر حساسیت را دارد در واقع دارویی است که کمترین MIC در مورد آن وجود دارد.

- ۳) کشت و آزمون حساسیت در انتخاب بهترین داروی آنتی میکروبیال بسیار سودمند است اما این کار بسته به سرعت رشد ارگانیسم ممکن است به چندین روز زمان نیاز داشته باشد.
- ۴) شاخص دیگر تعیین حساسیت: حداقل غلظت کشنده باکتری یا Minimum Bactericidal Concentration (MBC) نامیده میشود.

استفاده تجربی از آنتی بیوتیک ها

- ۱) اگرچه منطقی نیست ولی در واقعیت زمانهائی وجود دارد که لازم است درمان آنتی بیوتیکی به صورت تجربی آغاز شود.
- ۲) این امر زمانی لازم است که عفونت‌های تهدید کننده زندگی وجود داشته باشد، یا زمانی که محل عفونت نمی‌تواند مشخص شود، یا زمانی که شخص منتظر نتایج تست حساسیت آزمایشگاهی می‌باشد.
- ۳) در این موارد شخص باید مطمئن باشد که عفونت باکتریائی وجود دارد و تلاشها باید برای نمونه‌گیری از مواد عفونی و انجام Gram staining صورت گیرد.
- ۴) انتخاب آنتی بیوتیک باید بر اساس موارد زیر صورت گیرد:
- اطلاع از پاتوژن‌های احتمالی
 - الگوی حساسیت آنتی بیوتیکی
 - دانستن فاکتورهای کنترل کننده غلظت دارو در محل عفونت
 - دانش سمیت دارویی
 - سایر فاکتورهای مؤثر بر تصمیم: قیمت دارو در حیوانات مزرعه، قوانین و مقررات دولتی

خطرات استفاده از آنتی بیوتیک‌ها

- ۱) در مورد بعضی آنتی بیوتیک‌ها اثرات سوء رابطه کمی مستقیمی با مقدار مصرف دارند: آمینوگلیکوزیدها باعث سمیت وابسته به دز کلیه می‌شوند.
- ۲) برخی دیگر از داروها اثرات ایدیوسنیکراتیک غیر وابسته به دز و غیر قابل پیش بینی دارند: ایجاد واکنش‌های ایدیوسنیکراتیک شامل سندرم چشم خشک، التهاب کبد، دیسکرازی خونی به واسطه ایمنی توسط سولفونامیدها
- ۳) به هم زدن فلور باکتریائی طبیعی بدن
- ۴) بروز مقاومت باکتریایی به دنبال استفاده غیراختصاصی از آنتی‌بیوتیک‌ها و مشکلات بعدی در انسان و حیوان
- ۵) باقی ماندن آنتی بیوتیکها در گوشت و محصولات حیوانات مولد غذا و ایجاد عارضه در انسان

طبقه بندی آنتی میکروبیال ها

۱) مهارکننده های سنتز دیواره سلولی: بتا-لاکتام ها (پنی سیلین ها، سفالوسپورین ها، کرباپنم ها و مونوباکتامها)، پلی پپتیدها (باسیتراسین، ونکومایسین)

۲) مهارکننده 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، ضدعفونی کننده های ادرار

- ۲) به شیوه ای که کتب مرجع این داروها را طبقه بندی کرده است توجه کنید. برخی کتابها اساساً بر **ساختمان** شیمیایی و برخی عمدتاً بر **مکانیسم عمل** تأکید دارند. اجازه ندهید که این امر سبب سردرگمی شود.
- ۳) توجه کنید که در واقع **۲ گروه اصلی این داروها عبارتند از:** مهارکننده های سنتز دیواره سلولی و مهارکننده های سنتز پروتئین.

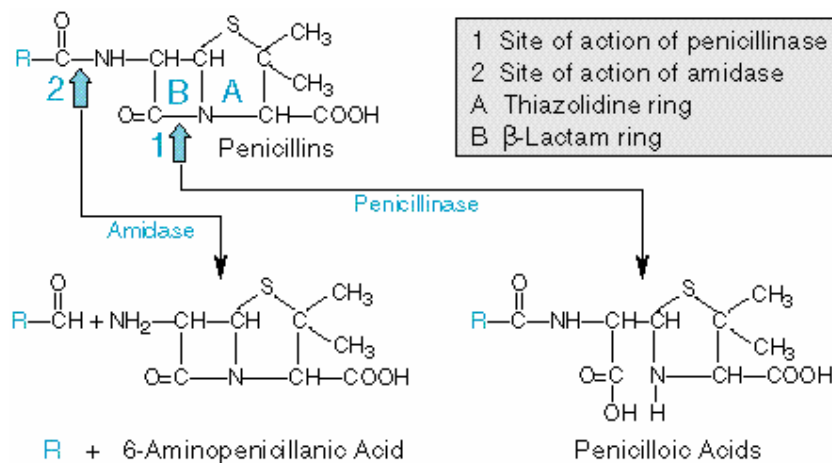
آنتی بیوتیک‌های بتا-لاکتام

- (۱) گروهی از آنتی بیوتیک‌ها 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 سیلین‌ها، سفالوسپورین‌ها، کارباپنم‌ها و مونوباکتامها.
- (۴) در دامپزشکی پنی سیلین‌ها به وفور و سفالوسپورین‌ها نیز تا حدود زیادی کاربرد دارند ولی بقیه کاربردی ندارند.

الف - پنی سیلینها

شیمی

- (۱) دارای هسته 6-APA حاوی حلقه های بتا-لاکتام و تiazolidinone
- (۲) محل تشکیل استخلافهای اصلی، محل حمله بتالاکتاماز، محل حمله آمیداز و محل تشکیل ملح (گروه کربوکسیل) در تصویر دیده میشوند.



مکانیسم عمل

- (۱) مهار ترانس پپتیداز درگیر در اتصال مقاطع رشته های پپتیدوگلیکان \Leftarrow اختلال در سنتز دیواره \Leftarrow مرگ باکتری
- (۲) فعال کردن اتولیزینها
- (۳) باکتریسیدال و موثر بر اجرام سریع التکثیر، آنتاگونیسم با باکتریوستاتها

طبقه بندی

- (۱) اغلب کتاب‌ها پنی‌سیلین‌ها را به ۳ یا ۴ دسته تقسیم می‌کنند. پنی‌سیلین‌های طبیعی به وسیله کپک‌ها تولید می‌شوند.
- (۲) بقیه آنها با ایجاد تغییرات شیمیایی در ساختمان پنی‌سیلین‌های با منشأ طبیعی تهیه شده‌اند تا طیف اثر ضد باکتریایی آنها و نیز مقاومت آنها در برابر پنی‌سیلیناز (بتا-لاکتاماز) افزایش یابد.

طیف اثر	نوع پنی‌سیلین
باریک (گرم مثبت)، حساس به پنی‌سیلیناز	طبیعی PENICILLIN G PENICILLIN V Benzathine pen G
باریک (گرم مثبت)، هدف از ساخت: مقاومت در برابر پنی‌سیلیناز	مقاوم در برابر پنی‌سیلیناز METHICILLIN Oxacillin Cloxacillin Dicloxacillin Nafcillin
وسیع (علاوه بر گرم مثبتها بر برخی گرم منفی‌ها نیز مؤثرند)، حساس به پنی‌سیلیناز، مقاوم در برابر اسید معده	آمینوپنی‌سیلین‌ها 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

- (۱) تشخیص پنی‌سیلین‌ها با توجه به پسوند "cillin" راحت است. به خاطر سپردن این داروها ساده است.
- (۲) گروه بندی آنها را به خاطر بسپارید و رئوس کلی مطالب را درباره طیف اثر آنها به یاد داشته باشید. این اطلاعات برای شما مفید و کافی خواهد بود.
- (۳) ترکیبات طبیعی:
- پنیسیلین G (بنزیل پنیسیلین): استر پروکائین (عضلانی، ۲۴ ساعت موثر، حداکثر تا ۴۸ ساعت)، استر بنزاتین (عضلانی، ۷۲-۴۸ ساعت موثر، حداکثر تا ۵ روز) و سدیم یا پتاسیم (وریدی، عضلانی یا زیرجلدی، ۶-۴ ساعت موثر)
 - 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.
 - فنوکسی اتیل پنیسیلین (فنتیسیلین)، مشابه پنی‌سیلین V، خوراکی
- (۴) مقاوم به پنیسیلیناز: طیف اثر محدودتر نسبت به گروه طبیعی و آمینو پنی‌سیلینها
- اعضای گروه: متیسیلین، نفسیلین، اکساسیلین، کلوکساسیلین، دیکلوکساسیلین
- (۵) آمینو پنی‌سیلینهای وسیع الطیف:
- 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
- ۶) ترکیبات ضد پسودوموناس: کاربنیسیلین، تیکارسیلین
- ۷) پنیسیلینهای با طیف گسترش یافته: آزوسیلین، مزلوسیلین، پیپراسیلین
- ۸) پنیسیلینهای تقویت شده: دارای حلقه بتالاکتام هستند، اثر ضد باکتریایی مستقیم ندارند، از اثر بتالاکتاماز جلوگیری میکنند، گران و حساس به رطوبت
- a. اعضا: اسید کلاوولانیک (همراه با آموکسی سیلین به نام کوآموکسی کلاو)، سولباکتام

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

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: پنیسیلین G، متیسیلین، تیکارسیلین
- ۳) برخی در برابر اسید معده مقاومند و از راه خوراکی نیز تجویز میشوند: پنیسیلین V، آمپیسیلین، آموکسیسیلین، هتاسیلین، اکساسیلین، کلوکساسیلین، دیکلوکساسیلین، ملح ایندانیل کربنیسیلین

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)

متابولیسم:

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

پنی سیلین ها با فرآیند ترشح فعال لوله ای دفع می شوند و این فرآیند با پروبنسید (Probenesid) متوقف می شود.

- ۱) پنی سیلین ها در اغلب موارد با ترشح فعال لوله ای در توبولهای پروکسیمال دفع می شوند.
- ۲) بلوک کردن ترشح لوله ای: شیوه ساده ای جهت طولانی کردن مدت زمان تأثیر پنی سیلین هاست. a 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.

کاربرد های درمانی

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

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

عوارض جانبی

مهمترین عارضه جانبی پنی سیلین ها به عنوان یک گروه دارویی، ایجاد واکنش های ازدیاد حساسیت است که میتواند کشنده باشد.

- (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.

۳ 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، پارستزی (کرخت شدن و حس خارش و سوزش)، تنفس همراه با خس خس کردن، حالت خفگی، تب، ادم و کپیر 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)

۴ واکنش ازدیاد حساسیت تسریع شده:

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

۵ واکنش ازدیاد حساسیت تأخیری:

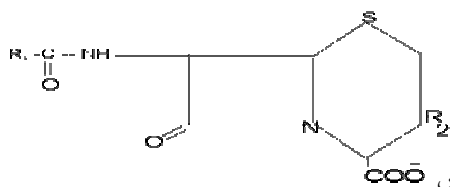
- a. در اثر مصرف پنی سیلین های نیمه صناعی شایعتر است.
b. در طی ۷۲ ساعت تا چند هفته پس از تجویز دارو رخ می دهد.
c. عمدتاً در برگرنده ایجاد جوشهای پوستی است.

۶ 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 کورتیکواستروئیدها صورت میگیرد.
b. تعدادی از اثرات آلرژیک دیگر در حیوانات: جوشهای جلدی، کپیر، تورم صورت، تورم غدد لنفاوی، تغییرات خونی (اُوزینوفیلی 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
f. ملح سدیم: بالا بردن فشار خون و افزایش کار و بار قلب در حیوانات مبتلا به نارسایی قلبی

ب - سفالوسپورین ها

- (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.



شیمی

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

مکانیسم عمل

- (۱) مشابه پنسیلینها، باکتریسیدال

نسل ها، خصوصیات و ترکیبات مختلف

- (۱) 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: سفالکسین، سفادروکسیل، سفاپیرین، سفالوتین، سفازولین
- (۲) نسل دوم:
 - a. اثر بیشتری بر باکتری های گرم منفی دارند.
 - b. در برابر بتالاکتامازها مقاومترند.
 - c. ترکیبات: سفاکلر، سفوکسیتین، سفاماندول، سفوروکسایم، سفوروکسایم آکستیل، لوراکاربف، سفونیسید، سفوتتان، سفوراناید
- (۳) نسل سوم:
 - a. طیف اثر وسیعتر دارند ولی بیشتر بر گرم منفی ها (و کمتر بر گرم مثبت ها) مؤثرند.
 - b. در برابر بتالاکتامازها مقاوم و از غشاهای بیولوژیکی بهتر عبور میکنند.
 - c. فقط قابل تزریق هستند.

- d. به شیوه ای گسترده در درمان و پیشگیری از عفونت های ایجاد شده در بیماران انسانی بستری مورد استفاده قرار می گیرند.
- e. به علت گرانی، در دامپزشکی مصرف کمی دارند.
- f. ترکیبات: سفتیوفور، موکسالاکتام، سفوتاکسایم، سفیدوکسایم پروکستیل، سفتیزوکسایم، سفتریاکسون، سفوپرازون، سفنازیدیم

(۴) نسل چهارم:

- a. وسیع الطیف (گرم مثبت و گرم منفی)، مؤثر بر پزودوموناس آئروژینوزا
- b. به منظور مقابله با ارگانسیم های دارای مقاومت دارویی چندگانه طراحی شده اند.
- c. ترکیبات: سفپایم، سفپیروم

(۵) متفرقه:

- a. لوراکاربف (Loracarbef) در گروه سفالوسپورین ها قرار دارد اما نام آن با دیگر داروهای این گروه متفاوت است. از دید فنی این دارو در خانواده دیگری (کرباسفم ها) قرار دارد. فقط مصرف انسانی دارد.

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

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.

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

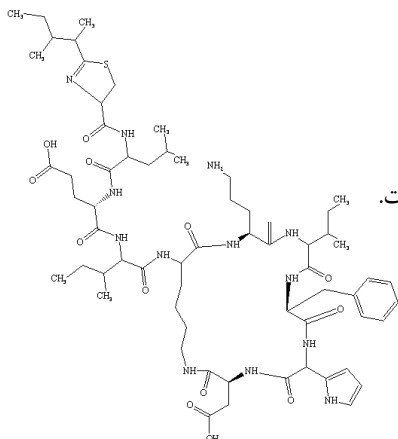
مقاومت باکتریایی

- (۱) تولید بتا-لاکتاماز (حساسیت کمتر از پنیسیلینها)
a. بتالاکتاماز اختصاصی بر علیه سفالوسپورینها را سفالوسپوریناز مینامند.

اثرات سوء و تداخل دارویی

- (۱) داروهای این گروه نسبتاً غیرسمی هستند.
(۲) **نفروتوکسیسیته**: 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
(۳) **اثرات موضعی**: درد در محل تزریق عضلانی، التهاب موضعی، تورم و نکروز موضعی در اطراف عروق
(۴) **ازدیاد حساسیت و واکنشهای آلرژیک**:
a. قابل مصرف در حیوانات حساس به پنیسیلین
b. امکان بروز حساسیت متقاطع با پنی سیلین ها
c. علائم آلرژیک: تب، جوش، ائوزینوفیلی و آنافیلاکسی
(۵) **کمبود ویتامین K**: به علت نبود کردن باکتریهای مولد ویتامین و در نتیجه خونریزی های خودبخودی
(۶) خنثی شدن اثر توسط باکتریوستاتها
(۷) 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.

سایر داروهای جلوگیری کننده از سنتز دیواره باسیترا سین ها



شیمی

- 1) گروهی از آنتی بیوتیکهای پلی پپتیدی که جزء اصلی آنها باسیترا سین A است.
- 2) یک واحد از آن برابر 26 µg از استاندارد USP است.

مکانیسم عمل

- 1) مهار مرحله دوم سنتز دیواره (انتقال پیش سازها)، باکتریسیدال
- 2) به یک ناقل چربی که پیش سازهای دیواره سلولی را به دیواره سلولی در حال رشد منتقل می کند متصل می شود.

فارماکوکینتیک

- 1) عدم جذب خوراکی یا پوستی و در نتیجه عدم مسمومیت
- 2) نامناسب برای تجویز سیستمیک (بعلت نفروتوکسیسیته کشنده)

طیف اثر

- 1) شامل باکتریهای گرم مثبت و اسپیروکتها

مصارف درمانی

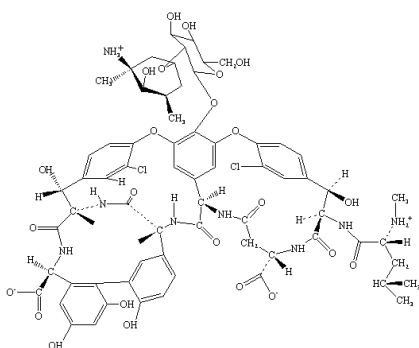
- 1) به علت سمیت کلیوی بسیار بالا تنها بصورت موضعی مصرف می شود.
- 2) بصورت پماد یا محلول برای درمان عفونتهای موضعی، معمولاً همراه با پلی میگزین B یا نئومایسین یا هر دو
- 3) خوراکی در طیور (غذا یا آب آشامیدنی) و خوک برای پیشگیری و درمان آنتریت کلسترییدیایی و بعنوان محرک رشد

باسیترا سین (bacitracin) در واقع مخلوطی از پلی پپتیدهایی است که ساخت دیواره سلولی را مهار می کنند. این دارو بصورت موضعی مصرف می شود.

ونکومايسين

شیمی

(۱) گلیکوپپتید سه حلقه ای پیچیده و نامتعارف با وزن مولکولی ۱۵۰۰ دالتون



مکانیسم عمل

- (۱) ونکومايسين و جدیدترین وابسته آن یعنی تیکوپلانین (teicoplanin) از طریق جلوگیری از پلی مریزه شدن پپتیدوگلیکان های خطی سنتز دیواره سلولی را مهار میکنند.
- (۲) مهار مرحله دوم سنتز دیواره، باکتریسیدال

فارماکوکینتیک

- (۱) عدم جذب خوراکی
- (۲) انتشار در ECF و TCF
- (۳) دفع بدون تغییر برونش فیلتراسیون گلومرولی

طیف اثر

ونکومايسين تنها در برابر ارگانيسم های گرم مثبت مؤثر است. جذب خوراکی این دارو بسیار اندک است.

- (۱) شامل اجرام گرم مثبت

مصارف درمانی

- (۱) آنتی بیوتیک برای روز مبادا!
- (۲) بطور داخل وریدی برای درمان عفونتهای ناشی از استافیلوکوکهای مقاوم به متیسیلین در استخوان و بافتهای نرم سگ و گربه

اثرات سوء

- (۱) نفروتوکسیسیته: در مقادیر زیاد یا تجویز طولانی مدت

۲) اتوتوکسیسییتی: بصورت وابسته به دوز سمیت گوش ایجاد نماید که علائم آن عبارتند از: تینیتوس (tinnitus) یا وزوز و زنگ زدن گوش، کری نسبت به صداهای با تون بالا، از دست دادن قوه شنوایی و کری احتمالی

سایر عوامل مهار کننده سنتز دیواره

۱) سایر بتالاکتامها:

a. مونوباکتام ها

b. کارباپنم ها

۲) فسفومایسین

۳) داپتومایسین

آنتی بیوتیک‌های ممانعت کننده از سنتز پروتئین

- (۱) دستگاه ساخت پروتئین، از جمله ریبوزوم ها، در باکتری ها تا حدی با سلولهای پستانداران متفاوت است. همین امر سبب انتخابی عمل کردن این دسته از داروها در باکتری ها می شود.
- (۲) این مسأله که یک گروه دارویی به کدام یک از زیر واحدهای ریبوزومی متصل می شود اهمیت زیادی ندارد.
- (۳) این داروها برای اعمال اثر خود باید به یک پروتئین داخل سلولی (زیر واحد ریبوزوم) متصل شوند. بنابراین باید حتماً بتوانند به داخل سلول راه یابند.
- a یکی از راههای اصلی ایجاد مقاومت در برابر این داروها متوقف ساختن ورود آنها به داخل سلول به وسیله باکتری است.
- (۴) ماهیت اثر: بجز آمینوگلیکوزیدها (باکتریوسید) مابقی باکتریوستاتیک هستند.
- (۵) طبقه بندی: بر اساس ساختمان شیمیایی

گروه های مهار کننده های سنتز پروتئین عبارتند از:

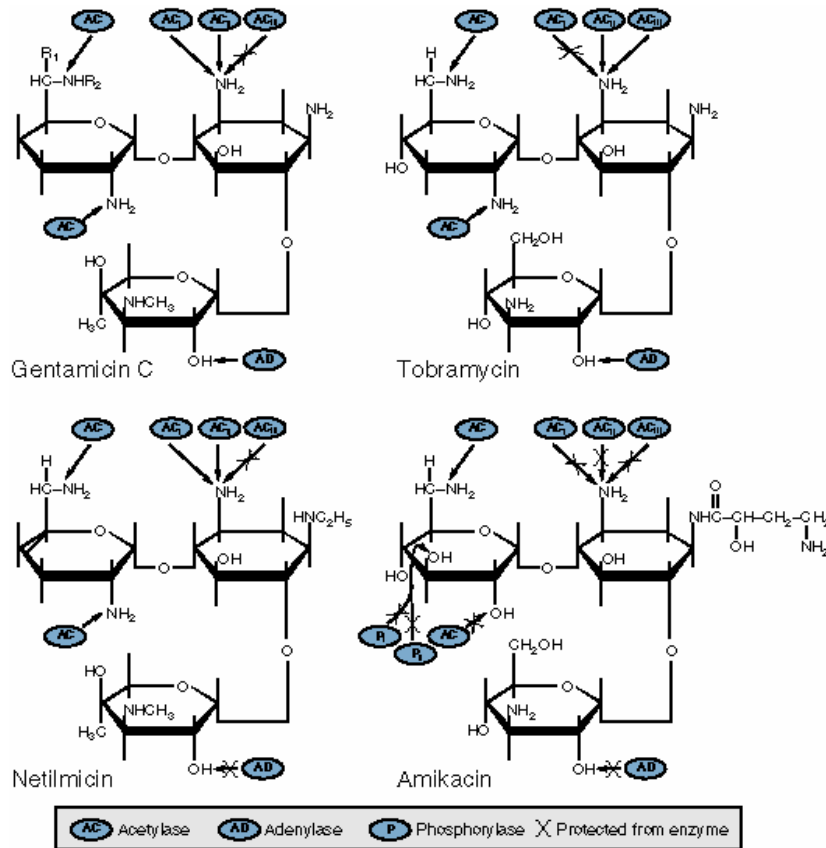
آمینوگلیکوزیدها (استرپتومایسین)
آمینوسیکلیتول ها (اسپکتینومایسین)
تتراسیکلین ها (مانند اکسی تتراسایکلین)
کلرامفنیکل و مشتقات آن
ماکرولیدها (مانند اریترومایسین)
لینکوزامیدها (مانند لینکومایسین)
سایر عوامل: کتولیدها، استرپتوگرامین ها، اکسازولیدین دیون ها

آمینوگلیکوزیدها

- (۱) پر قدرت و با سمیت بالا
- (۲) اعضای گروه: استرپتومایسین، دی هیدرواسترپتومایسین، نئومایسین، کانامایسین، جنتامایسین، توبرامایسین، آمیکاسین، نتیلمایسین
- (۳) توجه کنید که اسامی تمامی این داروها 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 نیز به "mycin" ختم می شوند.

الف) شیمی

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



ساختمان شیمیایی تعدادی از آمینوگلیکوزیدها و محل حمله آنزیمهای مخرب باکتریایی.

مکانیسم عمل

- (۱) اتصال به 30S ریبوزوم و مهار سنتز پروتئین و درستی ترجمه mRNA و در نتیجه سنتز پروتئینهای غیرطبیعی
 - (۲) جذب آمینوگلیکوزیدها به داخل باکتری وابسته به انرژی است (EDP_1) و با اکسیژن مرتبط است.
 - (۳) یونهای کلسیم یا منیزیم جذب باکتریایی دارو را مختل میسازد.
 - (۴) باکتریسید هستند.
 - (۵) برخی از باکتری ها با استفاده از یک سیستم انتقال وابسته به اکسیژن آمینوگلیکوزیدها را وارد سلول می کنند.
- a باکتری های بی هوازی (که متابولیسم آنها بر پایه بکارگیری اکسیژن نیست) فاقد این سیستم هستند. بنابراین بطور کلی نسبت به آمینوگلیکوزیدها مقاومند.

فارماکوکینتیک

- (۱) به میزان کمتر از ۱۰٪ از دستگاه GI جذب میشوند.
- (۲) اغلب آمینوگلیکوزیدها بصورت غیر خوراکی تجویز می شوند.
- (۳) عدم جذب از پوست سالم، جذب از پوست آسیب دیده یا خراشیده و محللهای جراحی
- (۴) جذب ناچیز از رحم یا مثانه
- (۵) این داروها ترکیبات شدیداً قطبی بوده و نسبتاً در چربی نامحلول هستند.

- a. انتشار آنها به مایع خارج سلولی و ترانس سلولی محدود میگردد: حجم انتشار در نوزادان بیشتر از بالغین است (بعلت زیادی مایع خارج سلولی نسبت به چربی)
- ۶ نفوذ در بافتهای CNS و چشم بسیار ناچیز است. از سد جفت عبور میکنند.
- ۷ ورود در ترشحات برونشیا: کارایی در درمان عفونتهای تنفسی
- ۸ تمایل به تجمع در قشر کلیه و اندولنف گوش آنها را مستعد مسمومیت میسازد.
- ۹ بطور تغییر نیافته با فیلتراسیون گلومرولی از ادرار دفع میشوند، عدم بازجذب توبولی
- ۱۰ در اکثر گونه ها $t_{1/2}$ پلاسمایی ۱-۳ ساعت است.
- ۱۱ کاهش فعالیت کلیوی (بعلت کهولت، دهیدراتاسیون، شوک یا بیماری کلیوی) موجب کاهش دفع میشود.

جذب آمینوگلیکوزیدها از دستگاه گوارش اندک است.

طیف اثر

آمینوگلیکوزیدها آنتی میکروبیال های وسیع الطیفی هستند اما باکتری های بی هوازی در کل به آنها مقاومند.

- ۱ کاربرد در درمان عفونتهای حاصل از باکتریهای گرم منفی هوازی در تمام گونه های حیوانی
- ۲ این داروها بدون کمک پنی سیلین ها یا یک سیستم انتقال قادر نیستند که به راحتی به داخل اغلب سلول ها نفوذ نمایند.
- a. سینرژسم بین پنی سیلین ها و آمینوگلیکوزیدها را به خاطر بیاورید: پنی سیلین ها باعث ایجاد اختلالاتی در دیواره سلولی شده و به این ترتیب به آمینوگلیکوزیدها این امکان را می دهند که وارد سلول باکتری شوند.

فراورده ها و مصارف بالینی

- ۱ استرپتومایسین و دیهیدرو استرپتومایسین: قدیمیترین، محدودالطیفترند و از مصرف آنها کاسته میشود.
- ۲ نتومایسین: تجویز خوراکی (درمان عفونتهای گوارشی) و موضعی (درمان عفونتهای پوست، گوش و چشم)
- ۳ جنتامایسین و آمیکاسین: مؤثر بر علیه پseudomonas، پروتئوس، استافیلوکوک و کورینه باکتریوم و نیز باکتریهای گرم منفی هوازی. مصرف در تمام گونه ها برای درمان عفونتهای جلدی، تنفسی، گوش، چشم و دستگاه ادراری.
- ۴ کانامایسین: شبیه جنتامایسین ولی فاقد اثر بر pseudomonas، مصرف در درمان عفونتهای گرم منفی پوست و بافتهای نرم، دستگاه ادراری و دستگاه تنفس در سگ و گربه.
- ۵ توبرامایسین: شبیه جنتامایسین، اثر ضد pseudomonas شدیدتر.

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 ضایعات سلولی (مانند چرک) اثر این داروها را خنثی میکنند (تمایل داروها به اسیدهای نوکلئیک موجود در لاشه های سلولی): لزوم تمیز کردن آبنه ها یا عفونتهای موضعی پیش از درمان
- ۴ سینرژسم بین آمینوگلیکوزیدها و پنیسیلینها
- ۵ منع نگهداری جنتامایسین، آمیکاسین، کانامایسین و توبرامایسین همراه با پنیسیلینها در یک سرنگ یا بطری (غیر فعال شدن شیمیائی آمینوگلیکوزیدها ظرف چند روز)، لزوم آزمایش نمونه های پلاسما برای آمینوگلیکوزیدها (در صورت درمان همزمان با پنیسیلینها) هر چه سریعتر یا در داخل فریزر

مقاومت باکتریایی

- ۱ با واسطه پلاسمید و سریع
- ۲ امکان مقاومت متقاطع (ولی کمتر از پنیسیلینها)
- ۳ تخریب بوسیله آنزیمهای باکتریایی مکانیسم اصلی است.
- ۴ آنزیمهای مخرب: استیلازها، فسفوریلازها و آدنیلازها
- ۵ گروههای تحت حمله: گروههای جانبی آمینو و هیدروکسیل
- ۶ مکانیسم دیگر: جلوگیری از ورود دارو به داخل باکتری
- ۷ مقاومترین عضو این گروه: آمیکاسین

اثرات سوء

- ۱ نسبتاً سمیتر از بقیه آنتی بیوتیکها
- a حریم اطمینان آنها کم است (غلظت سمی این داروها به میزان ناچیزی از غلظت درمانی آنها فراتر است).
- ۲ تجویز خوراکی سمیت ایجاد نمیکند، 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 (تخریب انتخابی سلول های مژکدار خارجی در اجسام کورتی) با علایم وزوز گوش، کم شنوایی، فقدان شنوایی در مورد صداهای با فرکانس بالا یا ناشنوایی کامل
- ii. آسیب سلولهای دهلیز با علایم عدم ثبات در گام برداشتن (آتاکسی) یا سرگیجه. ممکن است برگشت ناپذیر باشد.
- b سمیت گوش در جنین هم امکان وقوع دارد.
- c سگها: مشکلات در سگهای همدم افراد نابینا (خطر ناشنوایی) و سگهای خدماتی و کار (خطر آتاکسی)
- d گربه ها: حساسترند (خطر چرخش، سقوط و نیستاگموس - لزوم ارزیابی منفعت در برابر خطر)
- ۴ نفروتوکسیسیتی:
- a نئومایسین از همه خطرناکتر است.

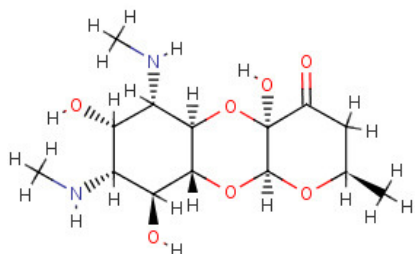
- b. پاتوژنز: آسیب‌های سلول‌های توبولهای پروکسیمال و در نتیجه از بین رفتن آنزیم‌های برآش‌بورد، اختلال بازجذب، پروتئینوری، و کاهش میزان فیلتراسیون، امکان برگشت در صورت قطع پیش از نکرز گسترده توبولی
- c. احتیاط: کاهش دوز یا افزایش فواصل تجویز در حیوانات مبتلا به نارسائی کلیوی (و نه کاهش دوز)، حتی یک بار در روز نیز ممکن است کافی باشد (حتی در حیوانات سالم!)
- d. نکات ویژه: سمیت کلیوی در جنین هم ممکن است. سمیت جنتامایسین در حیوانات وحشی و پرندگان نیز گزارش شده است. با قطع درمان برگشت پذیر است.
- e. 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 پلاسمايي دارو

۵) بلوک عصبی-عضلانی:

- a. میزان شیوع: بندرت و معمولاً به دنبال تزریق وریدی
- b. پاتوژنز: بلوک پیش‌سیناپسی آزادی استیل‌کولین و کاهش حساسیت پس‌سیناپسی به استیل‌کولین
- c. مکانیسم: جلوگیری از آزادی کلسیم از ذخایر داخل سلولی
- d. علائم: ضعف عمومی، فلجی شلی، تضعیف تنفس
- e. درمان: کلسیم گلوکونات
- ۶) منع استعمال: با دیگر داروهای اتوتوکسیک (فوروزماید) یا نفروتوکسیک (سفالوسپورینها، آمفوتریسین B)

آمینوگلیکوزیدها سبب سمیت در گوش، سمیت کلیوی و سمیت عصبی-عضلانی می‌شوند.

آمینوسیکلیتول‌ها



شیمی و مکانیسم عمل

- از نظر شیمیایی شبیه آمینوگلیکوزیدها
- مشابه آمینوگلیکوزیدها، مهار سنتز پروتئین، باکتریوستاتیک

فارماکوکینتیک

- جذب گوارشی کمتر از ۱۰٪
- انتشار در ECF در صورت تجویز تزریقی
- دفع کلیوی بدون تغییر

طیف اثر

- عمدتاً مؤثر بر باکتریهای گرم منفی هوازی و مایکوپلاسماها

فراورده ها و مصارف درمانی

- (۱) اسپکتینومایسین: مصرف در سگ، گربه، اسب، خوک و طیور، معمولاً همراه با لینکومایسین (بنام لینکوسپکتین) برای درمان:
- a. عفونتهای گوارشی: خوراکی
 - b. عفونتهای تنفسی: تزریقی
- (۲) آپرامایسین: مورد مصرف در خوک و گوساله ها برای درمان بیماریهای روده ای، بخصوص کولی باسیلوز
- a. دوزاژ: بصورت محلول تزریقی 20 mg/kg روزانه ۱-۲ بار تزریق میشود.
 - b. زمان پرهیز از کشتار: در نشخوارکنندگان ۳۵ روز و در ماکیان ۷ روز است.
 - c. منع مصرف: در طیور تخمگذار

مقاومت باکتریایی

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

اثرات سوء

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

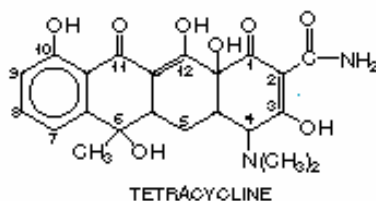
تتراسایکلین ها

(۱) به خاطر سپردن این اسامی دارویی ساده است زیرا همگی آنها به "cycline" ختم می شوند.

شیمی

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

Table 47-1
Structural Formulas of the Tetracyclines



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)

مکانیسم عمل

(۱) تتراسایکلین ها نیز نظیر آمینوگلیکوزیدها با کمک یک سیستم انتقال وابسته به انرژی در داخل سیتوپلاسم سلول تجمع می یابند.

- a. این سیستم ناقل در سلولهای پستانداران وجود ندارد.
- b. در سلولهای باکتریایی (و نه سلولهای حیوانی) تغلیظ میشوند.
- c. در مقادیر خیلی زیاد میتوانند سلولهای حیوانی را نیز متوقف نمایند.
- d. هنگامی که باکتری دچار جهشی شود که توانایی آن را جهت تجمع دارو سلب نماید، در برابر دارو مقاوم می شود.

(۲) مهار سنتز پروتئین با اتصال به 30S

- a. جلوگیری از اتصال امینواسیل tRNA به کمپلکس mRNA-ریبوزوم
- b. متوقف کردن افزایش اسیدهای آمینه به زنجیر در حال رشد پپتیدی

c. باکتریوستات هستند.

فارماکوکینتیک

(۱) جذب خوراکی: ۶۰-۹۰٪

- a. استثنا: کلرتراسیکلین تنها ۳۵٪
- b. اختلال در جذب توسط کاتیونهای ۲ یا ۳ ظرفیتی: شیر، پنیر، آنتاسیدها، کائولین-پکتین، بیسموت ساب سالیسیلات یا املاح آهن
 - i. بمدت ۳ ساعت قبل تا ۳ ساعت بعد از تجویز تتراسیکلینها مصرف نشوند.
 - ii. مواد فوق تنها ۲۰٪ از جذب داکسی سایکلین میکاهند (فاقد اهمیت بالینی).
 - iii. وجود غذا حتی از اثرات سوء کم میکند!

(۲) انتشار: در تمام بافتها بجز CNS.

(۳) دگرگونی زیستی: در حیوانات اهلی کم متابولیزه میشوند. اکثراً نیمه عمرشان بین ۱۲-۶ ساعت است.

(۴) دفع: راه اصلی دفع فیلتراسیون گلومرولی و راه فرعی صفراوی است.

- a. استثنا: دوکسی سایکلین (۷۵٪ دفع صفراوی)
- b. اهمیت چرخه روده ای-کبدی در مورد تتراسایکلینها

(۵) مینوسایکلین و داکسی سایکلین:

- a. جذب بهتر، نیمه عمر طولانیتر، حلالیت بیشتر در چربی و طیف اثر وسیعتر دارند.
- b. حضور غذا جذب آنها را مختل نمیکند.
- c. از سدهای مغزی و چشمی و پروستات بهتر عبور میکنند.
- d. داروهایی با مصرف عمدتاً انسانی هستند و در دامپزشکی بصورت غیر قانونی تجویز میشوند.

طیف اثر

تتراسیکلین ها آنتی بیوتیکهای وسیع الطیف هستند.

- (۱) تتراسیکلین ها در درمان عفونت های ناشی از ارگانیزم های گرم مثبت و گرم منفی هوازی - بیهوازی اختیاری و نیز بیهوازی مؤثر واقع می شوند.
- (۲) سایر اجرام حساس: ریکتزیاها، اسپیروکتها، کلامیدیاها، مایکوپلاسماها، و برخی پروتوزوآها (مانند آناپلازما و هموبارتونلا)

تتراسیکلین ها همچنین در درمان بیماری های ریکتزایی (تب لکه ای کوههای راک)، بیماری های کلامیدیایی، سالمونلایی، اسپیروکتی و پنومونی مایکوپلاسمایی کاربرد دارند.

فراورده ها و کاربردهای درمانی

- (۱) تتراسایکلین، کلر تتراسایکلین، و اکسی تتراسایکلین:
 - a. عفونتهای موضعی و سیستمیک باکتریایی، کلامیدیایی، ریکتزایی و پروتوزوایی در گاو، گوسفند، اسب و خوک
 - b. افزودنی غذایی و محرک رشد در گاو و خوک
- (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 پسیٹاکوزیس در پرندگان
- (۳) بیماریهای ریکتزایی (تب خالدار کوه راکی در انسان)، مسمومیت با ماهی آزاد در سگ، پنومونی مایکوپلاسمایی، کلامیدیوزیس (بخصوص عفونتهای چشمی در گربه)
- (۴) کنترل ازدیاد جریان اشک به علت انسداد مجرای اشکی (اپیفورا) در سگها: نتایج متغیر

نحوه تجویز

- (۱) از راههای p.o. یا i.v. هر ۸-۱۲ ساعت یکبار
- (۲) منع تجویز p.o. در نشخوارکنندگان و احتیاط در تک سمیها
- (۳) از راه i.m. لازم است از محلولهای بافره استفاده شود (برای احتراز از درد و تحریک موضعی)
- (۴) اکسی تتراسایکلین برای تجویز تزریقی (جذب خوب عضلانی) و تتراسایکلین برای تجویز خوراکی مناسبترند.
- (۵) اکسی تتراسایکلین LA هر ۲-۳ روز یکبار تجویز میشود.

مقاومت باکتریایی

- (۱) مقاومت بسیار شایع است (بعلت مصرف زیاد در دامپزشکی بخصوص در حیوانات تغذیه ای)
- (۲) با واسطه پلاسمید
- (۳) کاهش جذب باکتریایی دارو یا اخراج فعال آن به بیرون از باکتری

اثرات سوء

- (۱) نفروتوکسیسیته (به استثنای دوکسی سایکلین):
 - a. منع تجویز در بیماران کلیوی و منع مصرف در حیوانات بیهوش شده با متوکسی فلوران
 - i. فقط اکسی تتراسایکلین و تتراسایکلین منجر به نارسایی کلیوی حاد میگردند.
- (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. داکسی سایکلین کمتر این عارضه را ایجاد میکند.

۳) جلوگیری از رشد استخوانها در غلظتهای بالا

a. در نیمه دوم آبستنی مصرف نشود، مگر در صورت اضطرار

۴) عفونتهای ثانویه

a. رشد قارچ، مخمر یا باکتریهای مقاوم در دستگاه GI در تجویز طولانی مدت تتراسایکلینها (و دیگر

آنتی بیوتیکهای وسیع الطیف)

۵) اختلالات گوارشی در سگها: اسهال، استفراغ، بی اشتها

۶) عدم تحمل در گربه ها: تب، افسردگی و یا دل درد

۷) فتوتوکسیسیتی و هپاتوتوکسیسیتی

a. در انسان امکان بروز دارند

b. در دامها به ندرت ممکن است دیده شوند.

۸) بهم زدن میکروفلور در تجویز خوراکی:

a. میکروفلور شکمبه در نشخوارکنندگان بالغ

b. میکروفلور کولون در تک سمیها

۹) عوارض تزریق وریدی داکسی سایکلین در اسبها:

a. حتی در مقادیر جزئی موجب آریتمی قلبی، کلاپس و مرگ!

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

۱۰) احتمال آنتاگونیسم تتراسایکلینها با پنیسیلینها و سفالوسپورینها: سؤال برانگیز

(۱) سندرم فانکونی:

a. تتراسایکلین و اکسی تتراسایکلین تاریخ گذشته ترکیباتی میدهند که سلولهای پروگزیمال آسیب

میرسانند.

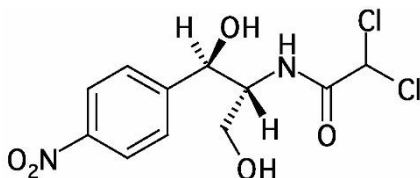
i. در اثر آن بعلت کاهش باز جذب گلیکوزوری دیده میشود (بر خلاف دیابت شیرین غلظت

خونی گلوکز طبیعی است!)

کلرامفنیکل و مشتقات آن

شیمی

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



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

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 از طریق کونژوگه شدن با گلوکورونید (۷۵٪ در گربه و ۹۰٪ در سگ)
- ۵) مهار آنزیمهای میکروزومال کبدی: کاهش متابولیسم فنوباربیتال، پنتوباربیتال، پریمیدون و فنی توئین
- ۶) عمدتاً دفع بدون تغییر در گربه ها
- ۷) نیمه عمر دفع ۱-۵ ساعت در سگ و ۴-۵ ساعت در گربه

طیف اثر

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

کاربرد درمانی

- ۱) مصرف در سگ، گربه، اسب و پرندگان
- ۲) درمان عفونتهای موضعی و سیستمیک (تنفس، CNS، و چشم)
- ۳) درمان عفونتهای ناشی از باکتریهای بیهوازی و سالمونلا

۴) در انسان: کلرامفنیکل به دلیل عوارض نامطلوب و تهدید کننده حیات آن تنها در موارد عفونت های بسیار خطرناک بکار گرفته می شود.

تجویز

- ۱) خوراکی در سگ، پرندگان و اسب: هر ۶-۸ ساعت یکبار
- ۲) خوراکی در گربه: هر ۱۲ ساعت یکبار

مقاومت باکتریایی

- ۱) غیرفعال کردن کلرامفنیکل با تولید استیل ترانسفراز و دیگر آنزیمهای متابولیزه کننده

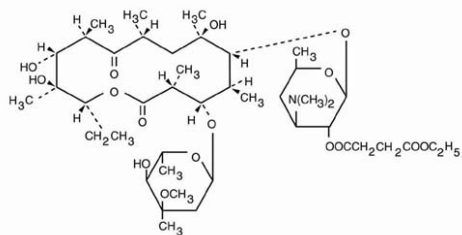
اثرات سوء و تداخل دارویی

- ۱) آنمی وابسته به دوز: 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 (تماس، استنشاق و ...)
 - c. ممنوعیت مصرف در حیوانات مولد غذا از سوی FDA
- ۳) منع استعمال در حیوانات شیروار
- ۴) حساسیت بیشتر حیوانات نوزاد (بویژه بچه گربه ها)
- ۵) بی اشتها و اسهال: در مقادیر بالا یا مصرف طولانی، بیشتر در گربه ها
- ۶) آنتاگونیسم با پنسیلینها، ماکرولیدها و لینکوزامیدها

فلورنیکل

- ۱) قرابت با کلرامفنیکل و نیز اختلاف با آن
- ۲) برای مصرف در گاو تأیید شده است (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 (عدم اطلاعات کافی در تولید مثل، آبستنی و شیرواری گاو)

ماکرولیدها



اعضای گروه و شیمی

(۱) اعضای گروه:

- a. با مصرف دامی گسترده: اریترومایسین، تایلوزین، تیلماکوزین، آیولوزین، کیتازامایسین
b. با مصرف محدود یا عدم مصرف در دامپزشکی: آزیترومایسین، کلاریترومایسین، دیریترومایسین، ترولئاندومایسین

(۲) قلبایی، محلول در چربی، حاوی قندهای داکی متصل به حلقه لاکتون

(۳) املاح مختلف:

- a. مناسب برای تزریق: املاح سولفات
b. مناسب برای تجویز خوراکی: املاح استریفیه استنارات، تارتارات، استولات، یا لاکتوبیونات

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

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) اریترومایسین: متابولیسم کبدی و دفع صفراوی غالب است.
(۵) تایلوزین و تیلمیکوزین: دفع بصورت تغییر نیافته در صفرا و ادرار

کاربردهای درمانی

(۱) اریترومایسین:

- a. جانشین پنسیلین 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) تایلوژین:

- a. درمان عفونتهای موضعی و سیستمیک ناشی از مایکوپلاسما، 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

اریترومایسین و ترکیبات مرتبط با آن یک کاربرد ویژه در درمان بیماران دچار عفونت های مایکوپلاسمایی و کلامیدیایی دارند.

نحوه تجویز

- ۱) اریترومایسین: 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) تیلمایکوزین: زیر جلدی، هر ۷۲ ساعت یکبار، در گاو

مقاومت باکتریایی

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

اثرات سوء

- ۱) اریترومایسین و تایلوژین: 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) تایلوژین:
 - a. اسهال شدید بدنبال تجویز خوراکی یا تزریقی در اسبها
 - b. ادم مخاط رکتوم و پرولاپس خفیف آنال در خوک بدنبال تزریق عضلانی
- ۴) تیلمایکوزین: سمیت قلبی-عروقی در حیوانات بجز گاو

آیولوزین (Aivlosin)

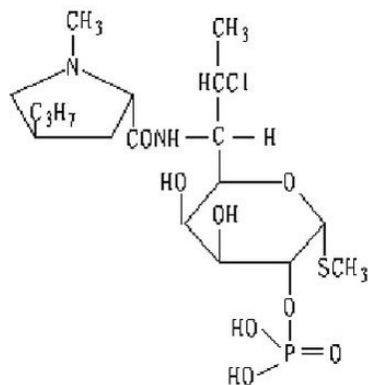
- (۱) تهیه شده با استفاده از بیوتکنولوژی، مشتقی از تایلوزین، اثر قویتر بر علیه مایکوپلاسماها (حتی موارد مقاوم به تایلوزین)، وسیع الطیفتر از دیگر ماکرولیدها
- (۲) موارد مصرف: کنترل، پیشگیری و درمان CRD طیور (مرغ، اردک و بوقلمون) در آب آشامیدنی
- (۳) اثرات سوء مهمی در دوزاژ توصیه شده ندارد.
- (۴) مدت منع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

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

اعضای گروه و شیمی



- (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

مکانیسم عمل

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

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 مننژها
- (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

طیف اثر

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

کاربردهای درمانی

- (۱) لینکومایسین: (۱) خوک: کنترل و درمان اسهال خونی خوک و درمان عفونتهای استافیلوکوکی، استرپتوکوکی، و مایکوپلازمایی

- ۲ کلیندامایسین در سگ و گربه: (۱) بیماریهای لته، استئومیلیت، درماتیت، و عفونتهای بافتهای نرم عمقی ناشی از باکتریهای گرم مثبت، و (۲) توکسوپلاسموز

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)

مقاومت باکتریایی

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

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

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 صفاوی (۷۰٪) و کلیوی (۳۰٪)، نیمه عمر ۲۵ دقیقه در گوساله ها
(۳) طیف اثر: وسیع، مایکوپلاسما، تریپونما، اوره پلاسما، لپتوسپیرا، استافیلوکوک، استرپتوکوک، کلسترییدیوم، 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

آنتی بیوتیکهای تخریب کننده غشاء (پلی میگزینها)

مکانیسم عمل و طیف اثر

- (۱) تداخل با فسفولیپیدها در غشاء سلولی باکتریها و اثر مشابه مواد پاک کننده
- (۲) شدیداً باکتریسید بر علیه باکتریهای گرم منفی، محدود الطیف
- (۳) سینرژیسیم با تتراسیکلینها (از هر یک یک هفتم یا یک ششم مقدار اولیه لازم است)
- (۴) یونهای فلزی دوظرفیتی از جذب پلی میگزینها به باکتریها ممانعت میکنند.

فارماکوکینتیک

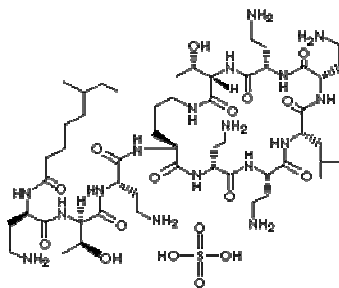
- (۱) عدم جذب خوراکی، عدم تجویز تزریقی (بعلت سمیت کلیوی)
- (۲) تزریق: عدم نفوذ در چشم و مفاصل، دفع ادراری، تخریب کامل در لوله گوارش (دفع تنها بخش کوچکی بصورت بدون تغییر)

پلی میگزین B (Polymyxin B)

کاربرد های درمانی و اثرات سوء

- (۱) بصورت موضعی: درمان عفونتهای ناشی از باکتریهای گرم منفی در پوست، چشم و گوش در تمام گونه ها
- (۲) معمولاً همراه با باسیتراسین برای اثر بر باکتریهای گرم مثبت
- (۳) خوراکی: در گاو و خوک برای درمان عفونتهای روده ای گرم منفی
- (۴) عدم اثرات سوء در تجویز موضعی یا خوراکی

پلی میگزین E = کولیسیتین (Colistin)



کاربرد درمانی

- (۱) ورم پستان پزودوموناسی در گاو (همراه با اکسی تتراسیکلین)
- (۲) افزودن به اسپرم گاو جهت جلوگیری از رشد پseudomonas
- (۳) درمان اوتیت خارجی در سگ
- (۴) درمان آنتریت ناشی از E. coli در گوساله ها و ناشی از E. coli و سالمونلا و پseudomonas در ماکیان
- (۵) گندزدایی روده ها پیش از عمل جراحی

موارد منع مصرف، اثرات سوء و زمان بازداری

- (۱) ایجاد نارسائی کلیوی در صورت تزریق یا همراه با سفالوسپورینها
- (۲) سینرژیسیم با: سولفانامیدها، کلرامفنیکل، اریترومایسین، باسیتراسین، نوویوسین، کلیندامایسین، کوتریموکسازول، و آنتی بیوتیکهای بتا-لاکتام
- (۳) ایجاد دل‌درد توسط ملح سولفات
- (۴) زمان بازداری: گوشت طیور ۲ روز و تخم مرغ نیازی نیست!

سولفونامیدها

پیشگفتار



(۱) در سال ۱۹۳۵ یک دانشمند آلمانی بنام Domagk خاصیت درمانی ضد باکتریایی یک رنگ آزو بنام پروتوسیل را که دارای گروه p-آمینوبنزن سولفونامید میباشد نشان داد.

a. بخاطر مشارکت سطح بالا در توسعه دانش، وی در سال ۱۹۳۹ جایزه نوبل را در رشته پزشکی بدست آورد.

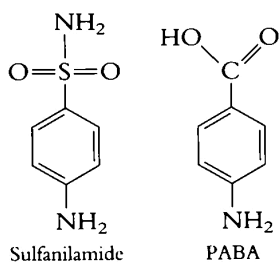
b. فعالیت ضد باکتریایی دارو ناشی از جزء سولفانیلامید آن بود.

c. سولفانیلامید و مشتقات آن را عموماً بعنوان سولفونامید یا داروهای سولفا مینامند.

(۲) سولفونامیدها عوامل شیمی درمانی صنعتی هستند. آنها تا پیش از اختراع آنتی بیوتیکها بعنوان داروهای ضد میکروبی مصرف متداولی داشتند.

(۳) بروز مداوم مقاوم متقاطع دارویی در باکتریهای جدا شده از حیوانات امروزه از ارزش بالینی آنها کاسته است.

(۴) مصرف آنها در ترکیب با تریمتوپریم یا ارمتوپریم بعلت عمل سینرژیستی آنها و نیز جلوگیری از پیدایش باکتریهای مقاوم طرفدارانی دارد.



شیمی

(۱) داروهای سولفا از نظر شیمیایی آمفوتریک هستند.

(۲) آنها بعنوان اسیدهای آلی ضعیف رفتار نموده، pKa آنها ۴٫۷۹ تا ۸٫۵۶ میباشد.

(۳) اگرچه در آب کم محلولند، حلالیت آنها در pH قلیایی افزوده میشود.

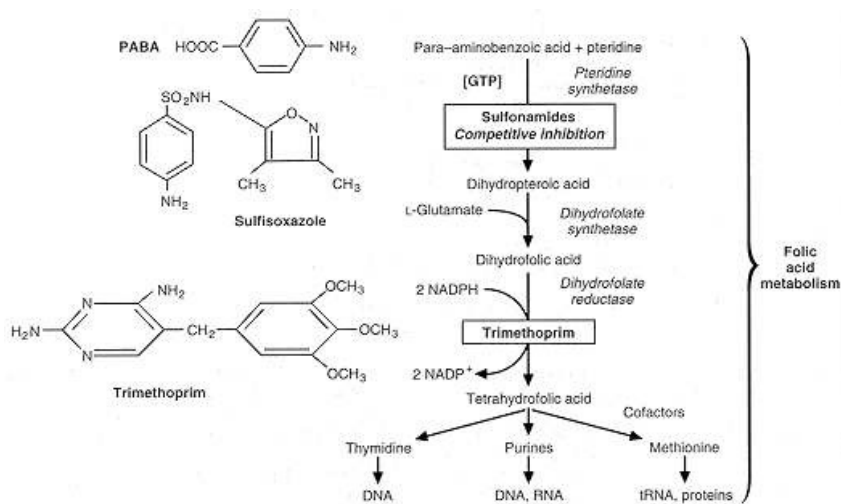
a. املاح سدیم به آسانی در آب حل میشوند.

(۴) سولفاستامید از نظر pH خنثی است و میتواند در مبارزه با عفونتهای چشمی بکار برده شود.

رابطه ساختمان-عمل (برای مطالعه آزاد)

- (۱) نیتروژن گروه آمینو در موقعیت پارا بعنوان N4 و نیتروژن موجود در SO₂NH₂ با N¹ معرفی میشوند.
- (۲) داروهای سولفای سیستمیک با استخلاف در موقعیت N¹ تهیه میشوند در حالیکه داروهای سولفای مؤثر در روده با استخلاف در موقعیت N⁴ تولید میگردند.
- (۳) با استخلاف در موقعیتهای N¹ و N⁴ حدود ۵۰۰۰ ترکیب مختلف ساخته میشوند.
 - a. از بین آنها تنها ۳۰ ترکیب دارای اهمیت بالینی میباشد.
- (۴) وجود گروه پارا آمینوی آزاد برای فعالیت ضد باکتریایی ضرورت دارد.
- (۵) استخلاف اجزاء آروماتیک هتروسیکلیک در موقعیت N⁴ موجب تولید داروهای سولفای قویتر میگردد.
- (۶) هرگونه استخلاف در حلقه بنزن موجب از بین رفتن فعالیت میگردد.
- (۷) وجود گروه SO₂NH₂ چندان ضرورتی ندارد، معذالک اتم سولفور مستقیماً با حلقه بنزن مرتبط است.
- (۸) هرچه گروه SO₂ در N¹ منفی تر باشد، دارو فعالیت ضد باکتریایی قویتری خواهد داشت.
- (۹) استخلافهای داده شده در NH₂ آمیدی (N¹) منجر به فعالیت ضد باکتریایی متغیری میگردد.
- (۱۰) گروه پارا NH₂ (یعنی N₄) را میتوان با گروههای شیمیایی که بتوانند در بدن به گروه NH₂ آزاد تبدیل شوند جایگزین نمود یا استخلاف کرد.

مکانیسم عمل



- (۱) سولفونامیدها با پارا آمینوبنزوئیک اسید (PABA) برای محل کاتالیتیک آنزیم دی هیدروپتروآت سنتتاز رقابت نموده، از تبدیل PABA به اسید فولیک در سلولهای باکتریایی ممانعت میکنند.
- (۲) این عمل سولفونامید در باکتریهای انتخابی بوده، تداخلی را در سلولهای حیوانی بهمراه ندارد.
- (۳) با اینحال، عمل ضد باکتریایی را میتوان با برداشتن سولفونامید یا افزودن PABA برطرف نمود.
- (۴) رشد باکتریایی بوسیله عمل باکتریوستاتیک مهار میشود. باکتریهای مهار شده میتوانند بوسیله سیستم دفاع میزبان و ترجیحاً بطریقه فاگوسیتوز حذف گردند.

دسته بندی سولفونامیدها

الف) بر اساس ساختمان شیمیایی (برای مطالعه آزاد):

- ۱) سولفونامیدهای استخلاف شده در N^1 و N^4 : سوکسینیل سولفاتiazول و فتالیل سولفاتiazول
- ۲) سولفونامیدهای استخلاف شده در N^1 : سولفاپیریدین، سولفاتiazول، سولفادیمیدین، سولفامرازین، سولفانازول، سولفامتوکسازول، سولفادیمتوکسین، سولفاستامید، سولفاکینوکسالین، سولفا اتوکسی پیریدازین، سولفا متوکسی پیریدازین، سولفاسومیدین، سولفیسوکسازول، سیلور سولفادiazین، سولفامیلون، سولفاسیمازول، سولفاگوانیدین ...

ب) بر اساس محل عمل:

- ۱) سولفونامیدهای گوارشی (مؤثر در روده): سوکسینیل سولفاتiazول، فتالیل سولفاتiazول، و سولفاگوانیدین
- ۲) سولفونامیدهای سیستمیک: تمامی سولفونامیدهای استخلاف شده در N^1 بجز سولفاگوانیدین و سولفونامیدهای مورد مصرف موضعی
- ۳) سولفونامیدهای کلیوی: سولفیسوکسازول (سولفافورازول) و سولفاسومیدین
- ۴) سولفونامیدهای موضعی: سولفامیلون، سیلور سولفادiazین
- ۵) سولفونامیدهای چشمی: سدیم سولفاستامید

ج) بر اساس مدت اثر:

- ۱) طولانی اثر: سولفامتازین (نشخوار کنندگان)، سولفامرازین (سگ)، سولفامتوکسی پیریدازین، و سولفا اتوکسی پیریدازین
- ۲) متوسط الاثر: سولفاسیمازول و سولفامتوکسازول
- ۳) کوتاه اثر: سولفاتiazول و سولفاسومیدین

طیف ضد باکتریایی و بروز مقاومت

- ۱) سولفونامیدها عوامل ضد میکروبی وسیع الطیفی هستند که در برابر باکتریها، کلامیدیا، توکسوپلازما و کوکسیدیا مؤثرند.
- ۲) معذالک، مایکوباکتريا، مایکوپلازما، ریکتزیا، سودوموناس و اسپيروکتها به آنها مقاومند.
- ۳) آنها در وحله اول باکتریوستاتیک هستند ولی در غلظتهای خیلی بالا بخصوص در دستگاه ادراری ممکن است باکتریسیدال باشند.
- ۴) درمان با سولفونامیدها باید بسرعت در مرحله تکثیر باکتریها، یعنی در شرایط حاد بیماری، آغاز گردد. آنها اثر کمی در بیماریهای مزمن دارند.
- ۵) سولفونامید درمانی تا از بین بردن کامل عامل عفونی تداوم مییابد. اگر درمان پیش از انهدام میکروارگانيسمها پایان داده شود، سويه های مقاومتر آنها ممکن است سر برآورد.
- ۶) غلظتهای درمانی سولفونامیدها در خون 5-15 mg/100 ml میباشد.

۷) بروز باکتریهای مقاوم به دارو شایع است. مقاومت متقاطع عموماً رخ میدهد. عللی که برای بروز مقاومت وجود دارد عبارتند از:

a. سازگاری آنزیمی

b. مسیر آنزیمی جایگزین

c. جهش کروموزومی یا میانجیگری پلاسمیدی (فاکتور R)

۸) در هنگام ارزیابی قدرت اثر دارو، همبستگی ضعیفی بین آزمایشهای *in vitro* و *in vivo* گزارش میگردد. در مقایسه با نتایج *in vitro*، غلظت بالاتری برای درمان موفق لازم است. MIC در حد 10-40 µg/ml معرف حساسیت باکتریایی برای سولفونامیدهای سیستمیک کوتاه اثر میباشد. بروز سویه مقاوم باکتری را میتوان بطرق ذیل مانع شد:

a. خودداری از مصرف بیرویه (نامتامیز) سولفونامید

b. شروع درمان در حالت حاد بیماری و

c. نگهداری غلظت خونی باکتریوستاتیک مناسبی از سولفونامید (5-15 mg%)

۹) طول درمان با سولفونامید: از درمان بسیار کوتاه مدت با سولفونامید عموماً خودداری میگردد تا بهبودی دچار شکست نگردد. در شرایط معمول و در صورت کسب پاسخ مطلوب در ۳ روز اول، سولفونامید درمانی بمدت ۷ روز توصیه میشود. در صورت شکست، سولفونامید درمانی را نباید بیشتر از ۳ روز ادامه داد. مقادیر اولیه سولفونامیدها برای برقرار کردن غلظت خونی درمانی بالاتر و دوزهای بعدی کمتر در نظر گرفته میشوند.

تداخل های دارویی

- ۱) سولفونامیدها را نباید با پنسیلین پروکائین همراه نمود چرا که این ترکیب آنتاگونیستیک خواهد بود. سولفونامیدها در درمان توکسوپلاسموز با پیریمتامین همراه میگرددند.
- ۲) کلسیم و آنتاسیدهای تجویز شده همراه سولفونامیدها میتوانند جذب خوراکی سولفونامیدها را مهار کنند. اسیدی کردن ادرار خطر کریستالوری را افزایش میدهد. ترکیب داروی سولفا با تریمتوپریم واجد اثر سینرژیستی میباشد.

خصوصیات فارماکوکینتیکی

- ۱) سولفونامیدها در مایعات بیولوژیک بصورت فرم غیر یونیزه وجود دارند. آنها بسرعت از دستگاه GI جذب و در تمام بافتها و مایعات منتشر میگرددند.
- ۲) با اینحال، انتشار دارو به یونیزاسیون دارو و سدهای عروقی در برابر انتشار بستگی دارد. انتشار دارو بطریقه نفوذ غیرفعال صورت میگیرد. متابولیسم دارو فعالیت سمی ضد باکتریایی آن را تحت تأثیر قرار میدهد. سولفونامیدها در بدن بوسیله استیلآسیون، اکسیدآسیون، کونژوگه شدن با سولفات یا اسید گلوکوکورونیک و شکسته شدن حلقه هتروسیکلیک متابولیزه میشوند.
- ۳) سولفونامیدهای استیله، هیدروکسیله و کونژوگه فعالیت ضد باکتریایی کمی دارند. داروهای استیله بخاطر عدم حالیت آنها آسیب کلیوی ایجاد میکنند. غلظتهای خونی 5-15 mg% بیخطر و مؤثر ارزیابی میگرددند.
- ۴) در سگها استیلآسیون اتفاق نمیافتد. معذالک، سمیت در سگ کمتر است چون دارو از طریق کونژوگه شدن با اسید گلوکوکورونیک متابولیزه میشود و کونژوگه گلوکوکورونیدی در آب محلول است. اما در گاو، سمیت بالا بخاطر استیلآسیون است. سولفانامیدهایی که نیمه عمر حذف پلاسمایی طولانیتری دارند عموماً بر ترکیبات با نیمه عمر کوتاهتر ترجیح داده میشوند.

۵) سولفونامیدها بصورت تغییر نیافته یا محصولات متابولیکی دفع میشوند. آنها در ادرار، مدفوع، صفر، شیر و عرق دفع میگردند. اپیتلیوم غده پستان به شکل غیر یونیزه سولفونامیدها نفوذپذیر است.

راههای تجویز

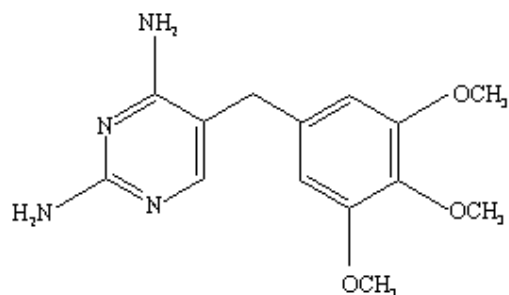
- ۱) راه خوراکی: راه معمول است. دارو بشکل قرص، بولوس، محلول و پودر محلول در آب در دسترس است. در نشخوارکنندگان (گاو و گوسفند) سولفونامیدهای تجویز شده از راه خوراکی اثرات سرکوب کنندگی و سوء بر میکروارگانیسمهای شکمبه دارند.
- ۲) راه داخل وریدی: عموماً برای درمان عفونت حاد استفاده میشود. تجویز IV بعداً با تجویز مصرف خوراکی دارو برای نگهداری درمان دنبال میگردد. تجویز دارو از این راه آهسته صورت میگیرد.
- ۳) راههای داخل عضلانی و زیر جلدی: فراورده های ویژه ای که به pH خنثی بافر شده اند برای این منظور میتوانند استفاده شوند.
- ۴) راه داخل صفاقی: معمول نیست. فراورده های قلیایی را نباید از راه IP تجویز نمود.
- ۵) راه داخل رحمی: دارو همراه با اوره برای درمان عفونتهای رحمی تجویز میشود.
- ۶) مصرف موضعی: برای درمان زخمها مناسب نیست چون بقایای مرده بافتی با دارو تداخل مینمایند. محلول و پماد سولفاستامید عموماً برای درمان عفونتهای ملتحمه در چشم تجویز میشوند.

اثرات سوء

- ۱) نفروتوکسیسیتی: یک اثر سوء شایع است. آسیب کلیوی با کریستالوری، هماچوری و انسداد توبولهای کلیوی مشخص میگردد. در طول درمان باید آب بسهولت در دسترس حیوان باشد تا با مصرف کافی آن از بروز کریستالوری ممانعت گردد. اسیدوری خطر کریستالوری را افزایش میدهد و بهمین خاطر برای قلیایی کردن ادرار از بیکربنات سدیم استفاده میشود. در ادرار قلیایی سولفونامیدها حل میشوند و شانس کریستالوری تخفیف مییابد. مصرف سولفونامیدهای تریپل (مخلوط سولفونامید) غلظت هر یک از سولفونامیدها را در ادرار میکاهد و، بنابراین، شانس تشکیل کریستال را به حداقل میرساند. علائم کریستالوری عبارتند از بی اشتها، افسردگی، هماچوری، دلدرد کلیوی، تکرر ادرار و افزایش سطح BUN. در صورت مشاهده چنین علائمی، تجویز دارو را قطع و مایع درمانی را برقرار سازید.
- ۲) مسمومیت حاد در سگ:
 - a. بدنبال تجویز 1 g/kg
 - b. علائم: سیلان بزاق، استفراغ، اسهال، افزایش تعداد تنفس، هیجان، ضعف عضلانی، آتاکسی و سفتی اندامها.
- ۳) مسمومیت حاد در گوساله:
 - a. بدنبال تجویز 140 mg/kg
 - b. علائم: ضعف، آتاکسی و کولاپس
- ۴) در صورت تداوم درمان برای مدت طولانی، سیستم خونساز مختل شده، منجر به ترومبوسیتوپنی و لوکوپنی میگردد.
- ۵) به علت اختلال عملکردی کبدی یرقان ایجاد میشود. یرقان و نوریت در گاو مشاهده میشوند.

- ۶) در سگها سیانوز ایجاد میشود.
- ۷) کاهش تولید تخم مرغ، کاهش وزن، تولید تخم مرغهای با پوسته زبر و نازک، جراحات کبد و کلیه، آگرانولوسیتوز و آنمی در طیور مشاهده میگرددند.

تری متوپریم

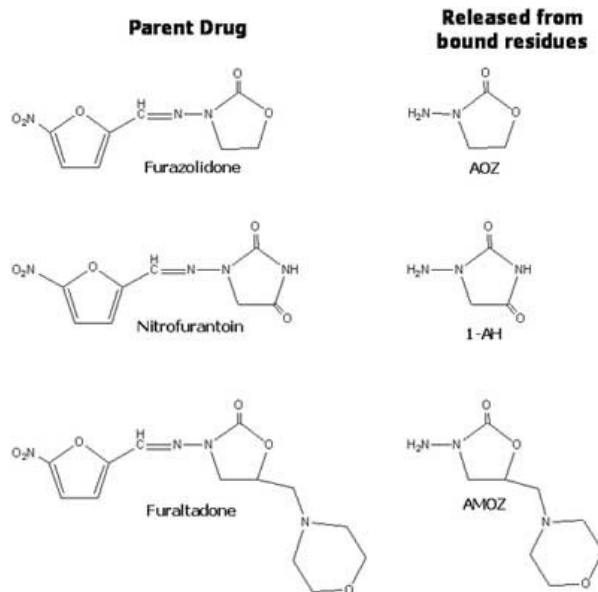


- ۱) مکانیسم عمل: جلوگیری از احیاء دی هیدروفولیک اسید به تتراهیدروفولیک اسید، سینترژیسم با سولفونامیدها
- ۲) طیف اثر: مشابه سولفونامیدها
- ۳) کاربرد: همراه با سولفونامیدها در درمان عفونتهای حساس به دارو
- a. مثال: سولفامتوکسازول + تری متوپریم = کوتریموکسازول
- ۴) ترکیبات مشابه:
- a. ارمتوپریم: دارای کاربرد مشابه تری متوپریم در دامپزشکی
- b. پیریمتامین: دارای اثر ضد مالاریا و با کاربرد انسانی

آنتی بیوتیک‌های مؤثر بر DNA یا RNA

نیتروفورانها

معرفی و شیمی



- (۱) نیتروفورانها ترکیبات نیتروفورانه سنتتیک و با طیف وسیع هستند. آنها در اصل بر علیه باکتریهای گرم مثبت استفاده میشوند.
- (۲) تعدادی از باکتریهای گرم منفی، میکوپلاسماها، پروتوزوا و قارچها نیز تأثیر میپذیرند. گروه ۵-نیترو در نیتروفورانها با فعالیت ضد باکتریایی آنها مرتبط است (شکل ۴-۲۵). بسته به غلظت مورد استفاده، آنها ممکن است باکتریوستاتیک یا باکتریسیدال باشند.
- (۳) در تست دیسک دیفوزیون، باکتریایی که یک ناحیه مهاری معادل 25 µg/ml نشان میدهند حساس تلقی میگردند.

مکانیسم عمل

- (۱) مکانیسم دقیق عمل نیتروفورانها نامشخص است. آنها ممکن است یک فرایند اکسیداتیو آنزیمی را مهار نموده، منجر به شکسته شدن رشته های DNA در باکتری گردند و سنتز DNA را مهار نمایند.
- (۲) با مصرف نیتروفورانها مقاومت در باکتریها بروز مینماید که کروموزومی بوده، با میانجیگری پلاسمید صورت نمیگیرد.

فارماکو کینتیک

- (۱) بیشتر نیتروفورانها بدنبال تجویز خوراکی بخوبی جذب میشوند.
- (۲) آنها در اصل از طریق کلیه ها در ادرار ترشح میگردند.
- (۳) متابولیسم آنها چندان مشخص نشده است. معذالک، نیتروفورازون و فورازولیدون بمیزان ناچیزی محلول هستند و بهمین خاطر بدنبال تجویز خوراکی جذب نمیشوند.

ترکیبات مختلف

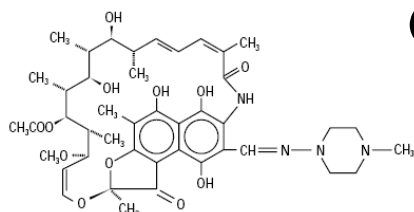
- نیتروفورانها و اسید نالیدیکسیک بطور همزمان مصرف نمیشوند چون اثرات آنتاگونیستی دارند. از زمان معرفی ساختمان پایه در سال ۱۹۳۰، بیش از هزار ترکیب ساخته شده اند. تنها ۵ ترکیب از آنها دارای اهمیت کلینیکی هستند.
- (۱) **نیتروفورازون (فوراسین):** پودر زرد رنگی است که در برابر حرارت مقاوم و در آب کمی محلول است. بطور موضعی برای درمان زخمهای پوست، و بیماریهای چشم، گوش و دستگاه تولید مثل مصرف میشود. در پرندگان از راه خوراکی برای پیشگیری از کوکسیدیوز داده میشود. در خوک همراه با غذا با غلظت 100-500 ppm یا به میزان 50-500 g/kg یا در آب آشامیدنی با غلظت 100 mg/l برای پیشگیری از آنتریت تجویز میگردد.
 - (۲) **نیتروفورانئوئین (فورادانتین):** پودر تلخی است که عمل ضد باکتریایی وسیعی بر علیه اجرام گرم مثبت و گرم منفی دارد. از دستگاه GI جذب میشود، باکتریهای مفید روده ای را منهدم نمیسازد و بمیزان ۴۰٪ بدون تغییر از راه ادرار دفع میشود. غلظت حاصله در ادرار باکتریسیدال است. این دارو منحصراً در درمان عفونتهای دستگاه ادراری مصرف میشود. در سگها دوز خوراکی 4 mg/kg روزانه ۳ بار بمدت ۷-۵ هفته میباشد. دارو را میتوان روزانه ۲ بار از راه IM به میزان 3.3 mg/kg تجویز نمود. در انسان برای درمان عفونتهای دستگاه ادراری با دوز 50-100 mg روزانه ۴ بار از راه خوراکی داده میشود.
 - (۳) **فورازولیدون (فوروکسون):** این دارو نیز پودر زرد رنگی است که عموماً بصورت افزودنی به غذا تجویز میشود. بالاترین فعالیت ضد باکتریایی را نشان میدهد و نیتروفورازون و نیتروفورانئوئین از این نظر بدنبال این دارو قرار میگیرند. با استیل شدن CoA تداخل میکند. برای پیشگیری از کوکسیدیوز و عفونتهای روده ای باکتریایی در طیور و عفونتهای روده ای حاصل از E. coli و سالمونلا در خوک تجویز میشود. در اسبها برای درمان اسهال کره ها با دوز 4.4 mg/kg روزانه ۳ بار از راه خوراکی داده میشود. بعنوان افزودنی غذایی برای خوک و طیور با غلظت 10-2000 g/900 mg تجویز میشود.
 - (۴) **فورالتادون:** به سهولت از دستگاه GI جذب میشود. داروی انتخابی برای درمان ماستیت گاو با دوز 500 mg برای هر کارتیه است. برای پیشگیری از کولی باسیلوز گوساله ها با غلظت 13.2 mg/kg به جانشین شونده های شیر افزوده میشود. در طیور، بر علیه تیفوئید ماکیان و مایکوپلاسموزیس مؤثر است. برای درمان دارو باید با غلظت ۰.۰۴٪ در آب آشامیدنی جوجه ها افزوده شود.
 - (۵) **نیتروکوئین:** برای درمان ورم پستان حاصل از مایکوپلاسم بوویس، ورم پستان باکتریایی و نیز درمان گاو خوک بصورت پماد داخل پستانی استفاده شده است.

اثرات سوء

- (۱) وقتی که نیتروفورانها در مقادیر بالا بمدت طولانی مصرف شوند بسیار سمی خواهند بود.

- ۲) آنها موتاژنیک و نوروتوکسیک هستند.
- ۳) آنها همچنین ممکن است در دامها disthesis هموراژیک، کمخونی، بی اشتها، تهوع و استفراغ، و در پرندگان سمیت قلبی را موجب گردند.
- ۴) سمیت آنها مصارف آنها را به کاربرد موضعی و درمان عفونتهای روده ای و ادراری محدود مینماید.

ریفامپین (Rifampin)



مکانیسم عمل و طیف اثر

- ۱) ریفامپین به زیر واحد β - از آنزیم RNA پلیمرز وابسته به DNA متصل می شود.
- ۲) این مجتمع غیرفعال بوده و در نتیجه سنتز RNA متوقف می شود.
- ۳) مهار RNA پلیمرز وابسته به DNA و جلوگیری از شروع سنتز RNA
- ۴) عدم تأثیر در سلولهای حیوانی
- ۵) باکتریسیدال (یا باکتریوستاتیک)
- ۶) مقاومت باکتریایی: سریع، جهش نقطه ای و تغییر در زیر واحد β
- a. جلوگیری از اتصال ریفامپین به آن
- ۷) طیف اثر: میکوباکتریها (عامل سل انسانی) و پاتوژنهای گرم مثبت (و برخی گرم منفی ها)

ریفامپین با تشکیل یک مجموعه پایدار با RNA پلیمرز وابسته به DNA، از سنتز RNA جلوگیری می کند.

فارماکوکینتیک

- ۱) جذب خوراکی، نفوذ سریع در سلولها و بافتها (اثر بر پاتوژنهای داخل سلولی)
- ۲) متابولیسم کبدی
- a. داستیله شدن به یک متابولیت فعال
- ۳) القاء آنزیم های P450 میکروزومی کبد
- a. افزایش متابولیسم داروهای که با این سیستم متابولیزه می شوند.
- ۴) دفع عمدتاً صفراوی، دفع مختصر در سایر ترشحات شامل ادرار

کاربردهای درمانی

- ۱) همراه با اریترومايسين برای درمان عفونتهای ناشی از رودوکوکوس اکوتی (کورینه باکتریوم) در کره اسبها
- ۲) همراه با داروهای ضد قارچ برای درمان آسپرژیلوزیس یا هیستوپلاسمازموزیس در سگ و گربه

اثرات سوء

- ۱) هپاتوتوکسیسیتی در حیوانات مبتلا به اختلالات کبدی و زردی
- ۲) القاء آنزیمهای میکروزومال کبدی
a. سرعت بخشیدن به متابولیسم پروپرانولول، کینیدین، کلرامفنیکل، بنزودیازپینها، باربیتوراتها و کورتیکوستروئیدها
- ۳) تغییر رنگ ادرار، اشک، عرق، بزاق و مدفوع به نارنجی-قرمز

ریفامپین در کبد متابولیزه شده و می تواند قویاً آنزیم های P-۴۵۰ را القاء نماید. این دارو می تواند سبب ایجاد هپاتیت شده و در ضمن باعث شود که ترشحات بدن به رنگ قرمز- نارنجی در آیند.

ریفابوتین آنالوگ ریفامپین است که بر ضد مایکوباکتریوم توبرکولوزهای مقاوم در برابر ریفامپین تا حدی فعال است. این دارو تنها کاربرد انسانی دارد.

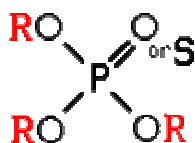
داروهای ضد انگل های پریاخته

نوروترانسسمیترهای تحریکی و مهاری دخیل در سیستم عصبی انگلهای پریاخته

انگل	ترانسسمیتر تحریکی	ترانسسمیتر مهاری
نماتود	استیل کولین	گابا، هیستامین
سستود	سروتونین	استیل کولین
ترماتود	سروتونین	استیل کولین، دوپامین، نورآدرنالین
آرتروپود	استیل کولین	گابا، اکتوپامین

داروهای ضد انگلهای خارجی

الف) ارگانوفسفاتها



(۱) تقسیم بندی بر اساس ساختمان شیمیایی:

a. ترکیبات اکسی: دارای اکسیژن در ترکیب خود هستند.

i. جذب بطئی از غشاها و کیتین

ii. ترکیبات: Dichlorvos, tetrachlorvinphos, trichlorfon

b. ترکیبات تیو: در ساختمان خود گوگرد دارند.

c. پیش دارو (یا پیش سم) محسوب میشوند چون برای بروز اثر باید به ترکیبات اکسی متابولیزه شوند.

d. حلالیت بالا در چربی دارند و از غشاها و کیتین بهتر عبور میکنند.

e. ترکیبات: Coumaphos, cythioate, fenthion, chlorpyrifos, diazinon, famfur, phosmet,

pirimifos

(۲) مکانیسم عمل: مهار برگشت ناپذیر کولین استراز، تجمع استیل کولین و در نتیجه فلج اسپاستیک

(۳) مزایا:

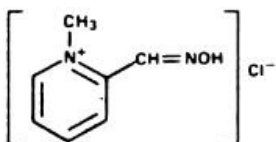
a. وسیع الطیف هستند.

b. در طبیعت تجمع نمی یابند و خطرات زیست محیطی زیادی ندارند.

(۴) معایب: ایجاد سمیت حاد در حیوان و انسان با علائم فلجی عضلات اسکلتی، اختلال در تنفس و سیانوز، تحریک

و تشنج، اغما و تضعیف سیستم اعصاب مرکزی در مراحل نهایی و سرانجام مرگ

a. درمان مسمومیت: آتروپین و پرایدوکسیم



(۵) نکات ویژه:

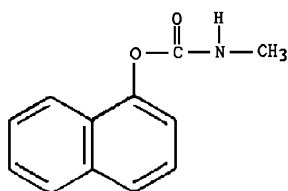
a. ترکیبی بنام Azamethiphos در ایران: حاوی تریکوزن نیز میباشد که هورمونی جنسی برای جذب

مگسهاست.

b. کومافوس: در گربه ها استفاده نشود.

ب) کارباماتها

(۱) ترکیبات: Carbaryl, propoxur.



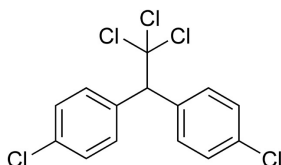
۲) مکانیسم عمل: مانند ارگانوفسفات ها ولی مهار کولین استراز از نوع برگشت پذیر است.

۳) مسمومیت: مشابه ارگانوفسفاتها ولی با شدت کمتر

a. کارباریل از همه ترکیبات کارباماته ایمنتر است.

b. درمان مسمومیت: آتروپین (توجه: نیازی به پرالیدوکسیم نیست)

ج) هیدروکربنهای کلرینه



۱) تقسیم بندی بر اساس ساختمان شیمیایی:

a. مشتقات کلرینه اتان: DDT, methoxychlor.

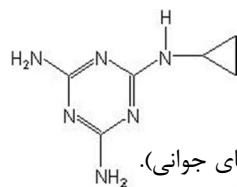
i. مکانیسم عمل: افزایش سدیم داخل سلولی و سپس کلسیم، جلوگیری از انبار شدن کلسیم،

نهایتاً فلج اسپاستیک در انگل

b. هگزاکلروسیکلوهگزانها: lindane (r-BHC)

i. مکانیسم: آنتاگونیسم گیرنده های گابا

c. معایب: بخصوص در مورد DDT امکان تجمع در طبیعت بالاست.



د) تعدیل کننده های رشد حشرات

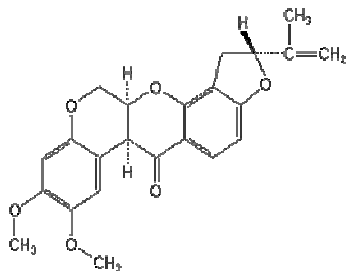
۱) مکانیسم عمل: هورمون هایی هستند که باعث عدم بلوغ حشرات می شوند (آنالوگ هورمون های جوانی).

۲) ترکیبات: Cyromazine, fenoxycarb, methoprene

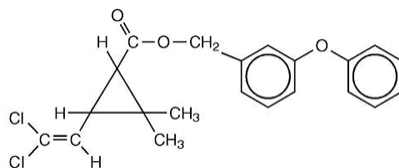
ه) بوتانیکالها

۱) روتنون (Rotenone)

a. مکانیسم: مهار متابولیسم تنفسی سلولی



۲) پایرتروئیدها



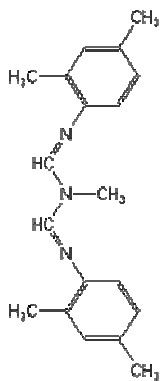
a. مکانیسم: مهار گیرنده های نیکوتینی و افزایش آزادی گابا ترکیبات: pyrethrins, allethrin,

cypermethrin, lambdacyhalothrin, permethrin

b. در ایران: سایفلوترین (cyfluthrin)، فلومتترین (flumethrin)، فلووالینات (fluvalinate)

و) دیگر حشره کشها

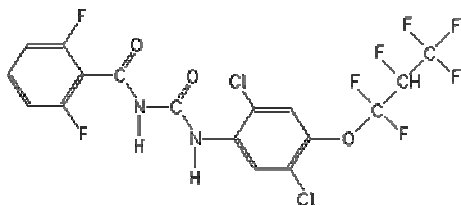
۱) آمیتراز (Amitraz)



- a. مکانیسم: فعال کردن گیرنده های اکتوپامین
- b. منع مصرف در تکسمیها بعلت مرگ ناشی از انباشتگی کولون
- c. کاربرد در زنبور عسل برای مقابله با کنه واروآ، سمی برای ماهیان
- d. سمیت: تحریک گیرنده های آلفا-۲ آدرنرژیک و اثرات شبیه زایلازین
- i. درمان: یوهمبین

۲) لوفنورون (lufenuron) = پروگرام

- a. مکانیسم: مهار سنتز کیتین



داروهای ضد نماتود

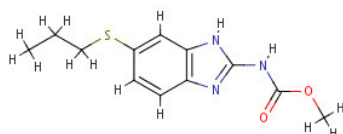
دسته بندی داروهای ضد نماتود بر اساس طیف اثر

وسیع الطیف	بنزیمیدازولها، عوامل شبه نیکوتین، ارگانوفسفاتها، آنتی بیوتیکها
محدود الطیف	فنوتیازین، پیپرازین، تولوئن، تنیوم کلوزیلات

مقایسه داروهای ضد نماتود وسیع الطیف از نظر میزان سمیت

آنتی بیوتیکها و بنزیمیدازولها > ارگانوفسفاتها > لوامیزول و پیرانتل
--

الف) بنزیمیدازولها



- (۱) مکانیسم: مهار فومارات ردوکتاز \Leftarrow ممانعت از ساخته شدن سوکسینات از فومارات \Leftarrow مهار سنتز ATP
(۲) عوامل دارویی:

1. Thiabendazole
2. Newer benzimidazoles: albendazole, fenbendazole, mebendazole, oxfendazole, oxibendazole,...
3. Probenzimidazoles: febantel (fenbendazole + oxfendazole)

(۳) فارماکوکینتیک:

- a. تیابندازول محلول در چربی است و در مایعات گوارشی انحلال ناچیزی دارد، در نتیجه جذب آن کم یا متغیر است. سایر عوامل در این رابطه متنوع هستند.
- b. این داروها در کبد متابولیزه میشوند.
- c. تیابندازول از راه کلیه و سایرین عمدتاً بدون تغییر از راه مدفوع دفع میشوند.
- d. بقایای دارویی بمدت ۲۱-۲ روز در بافتها میمانند.
- e. زمان منع کشتار: آلبندازول ۲۷ روز، فنبندازول ۸ روز، اکسفندازول ۷ روز

(۴) کاربردهای بالینی:

- a. نشخوارکنندگان:
 - i. تیابندازول: درمان نماتوهای عمده GI
 ۱. فاقد اثر بر کرمهای شلاقی، کرمهای ریوی یا فیلاریا
 - ii. سایر داروها: درمان نماتوهای بالغ و لاروی در GI و نیز کرمهای ریوی
 - b. تک سمیها:
 - i. تیابندازول: درمان استرونیلها بالغ (کم اثر بر ا. وولگاریس)، کرمهای نخعی و سنجاقی روده، اثر نسبی بر علیه لارو و تخم
 - ii. سایر داروها: طیف وسیعتری داشته، بر علیه آسکاریسها و هابروما نیز مؤثرند.
 - c. سگ و گربه:
 - i. درمان آسکاریدها، کرمهای شلاقی و کرمهای قلابدار
 - ii. مدت تجویز: ۳-۵ روز مداوم

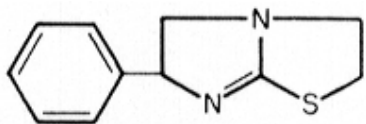
iii. اثر ضد لاروی و ضد تخم داروهای جدیدتر بیشتر از تیبندازول است.

iv. توجه: در گربه ها تنها مصرف فبانتل مجاز است.

(۵) اثرات سوء:

- a. کلاً بعلت عدم وجود فومارات ردوکتاز در حیوانات این داروها کم خطرند.
- b. آلبندازول و اکسفندازول تراوتوزنیک هستند.
- c. در سگها بدنبال مصرف مداوم ۳-۵ روزه امکان هپاتوتوکسیسیته وجود خواهد داشت.

ب) داروهای شبه نیکوتین



(۱) مکانیسم عمل: بلوک دیپولاریزان عصبی-عضلانی

(۲) بعلت سینرژیزم اثرات سوء، اعضای مختلف این داروها را با یکدیگر استفاده نکنید.

(۳) ترکیبات: levamisole, butamisolol, pyrantel, morantel

(۴) لوامیزول (Levamisole):

- a. از راههای خوراکی، موضعی و تزریقی بخوبی جذب میشود.
- b. از راه ادرار در ۲ روز دفع میشود.
- c. منع کشتار در گاو ۷ روز است.
- d. در نشخوارکنندگان برای درمان کرمهای گوارشی بالغ مؤثر و مصرف آن مجاز است.
- e. در سگها اثر میکروفیلرکشی در کرم قلب دارد.
- f. سمیت: بخصوص در شکل تزریقی بسیار سمی است. علائم مسمومیت شامل تحریک پاراسمپاتیک، تشنج، تضعیف CNS، و خفگی است. آتروپین اثری در رفع مسمومیت ندارد و سمیت آن با پیرانتل تشدید میشود.

(۵) بوتامیزول (Butamisolol):

- a. از راه تزریق در سگها برای درمان کرمهای شلاقی و قلبی مصرف میشود.
- b. اثرات سوء: مانند لوامیزول + در صورت آلودگی به لارو کرم قلب مصرف آن ممکن است منجر به شوک آنافیلاکتیک گردد.
- c. منع مصرف: در حیوانات شدیداً ناتوان یا مبتلا به نارسائی کلیوی و نارسائی کبدی

(۶) پیرانتل (Pyrantel):

- a. فارماکوکینتیک:
 - i. ملح تارتارات آن در آب محلول است و جذب خوبی دارد.
 - ii. ملح پاموات دارو در آب نامحلول و مصرف آن محدود به درمان کرمهای روده ای است.
 - iii. متابولیسم سریعی دارد، عمدتاً از راه صفرا و تا حدودی از راه ادرار دفع میگردد.
- b. کاربردهای بالینی:
 - i. اسب: درمان استرونیلهها، آسکاریدها، و کرمهای سنجاقی
 - ii. سگ: تقریباً بر تمام نماتودهای گوارشی مؤثر است ولی بر کرمهای شلاقی کمتر اثر میکند.
 - c. اثرات سوء: در دوزهای درمانی اثر سوئی از آن ظاهر نمیشود اگر چه در سگها ممکن است استفراغ ایجاد نماید.

d. توجه ویژه: در مجاورت نور در محلول ناپایدار میباشد. در شیشه های ضد نور (رنگی) نگهداری شود و سریعاً مصرف گردد.

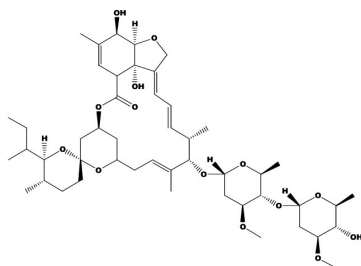
۷) مورانتل (Morantel):

- a. استر متیل پیرانتل است و محلول آن پایدار است.
- b. فارماکوکینتیک: ملح تارتارات آن از شیردان و روده جذب میشود. متابولیسم و دفع آن شبیه پیرانتل است و در گاو ۱۴ روز منع کشتار را میطلبد.
- c. مصارف درمانی: در نشخوارکنندگان برای درمان کرمهای معدی، کرمهای گرهی و دیگر کرمهای مهم روده ای

ج) ارگانوفسفاتها

- ۱) ترکیبات: dichlorvos, trichlorfon, coumaphos
- ۲) در اسب و سگ از دیکلر فوس و تری کلروفون و در گاو از کومافوس استفاده میشود.
- ۳) دیکلر فوس در قالب پلتهای پلی وینیل کلراید (یک نوع رزین) عرضه میشود که موجب آزادی تدریجی دارو میشود. ۵۰٪ دارو در ۴۸ ساعت اول آزاد میشود و بقیه در مدتی طولانیتر اثر نموده، لاروهای مگس را در مدفوع نیز میکشد.
- ۴) تری کلروفون یک پیش سم است که به دیکلر فوس تبدیل میشود. سرعت متابولیزه میشود و بمدت ۲-۳ هفته اثر میکند.
- ۵) اثرات سوء: پیشتر بحث شده است. در مسمومیت حاد علائم SLUD و در مسمومیت مزمن سمیت عصبی مزمن (از بین رفتن میلین) را موجب میگردند.
- ۶) منع مصرف: حیوانات ضعیف یا مبتلا به اختلالات گوارشی و نیز مصرف همزمان آنها با سایر عوامل آنتی کولین استراز
- ۷) موارد مصرف:

- a. دیکلر فوس: در سگها برای درمان کرمهای شلاقی، کرمهای گرهی، استرونژیلوئیدس ها، کرمهای قلابدار و آسکاریدها و در اسبها برای درمان مگسها (bots)، استرونژیلها، آسکاریدها و کرمهای سنجاقی مصرف میشود.
- b. تریکلر فون: در اسبها کاربردی مشابه دیکر فوس دارد و در استخرهای پرورش ماهی نیز جزو کم خطرترین ارگانوفسفاتها محسوب میگردد.
- c. کومافوس: در گاوها برای درمان کرمهای معدی، کرمهای شلاقی و کوپریا مصرف میشود. برای جلوگیری از مسمومیت توصیه میشود در غذای حیوان افزوده شود. دوز دارو 2 mg/kg در روز بمدت ۶ روز میباشد.



Ivermectin

د) آنتی بیوتیکها

- ۱) اعضای گروه: آیورمکتین (Ivermectin) و میلبمایسین (Milbemycin)
- ۲) مکانیسم عمل: جلوگیری از نوروترانسمیشن با فعال کردن گیرنده های GABA-A و افزایش آزادی گابا در انگل (و میزبان)

۳) فارماکوکینتیک:

- a. آیورمکتین: بدنبال تزریق بمیزان ۹۵٪ در کبد متابولیزه میشود و نیمه عمر آن در گاو ۳ ساعت است. بمدت طولانی در بافتها میماند و یک دوز آن بمدت ۴-۲ هفته مؤثر واقع میگردد.
- b. منع استعمال در گاو شیرده
- c. مدت منع کشتار: ۳۵ روز
- d. میلیمایسین: از راه خوراکی تنها بمیزان ۱۰٪ جذب میگردد و ۹۰٪ آن پیش از جذب دفع میگردد. داروی جذب شده از راه ادرار دفع میشود.
- ۴) مصارف درمانی آیورمکتین: در تمام گونه ها بر تمام انگلهای خارجی بخصوص مایتها مؤثر است.
- a. دامهای بزرگ:

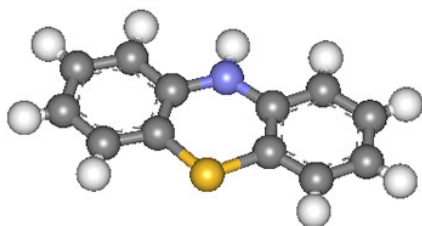
- i. نشخوار کنندگان: مؤثر بر علیه تمام کرمهای گوارشی و ریوی مهم
- ii. تک سمیها: مؤثر بر علیه bots، کرمهای معدی، استرونیلهها، کرمهای سنجاقی و آسکاریدهها
- iii. تجویز از راههای خوراکی یا زیرجلدی به میزان 0.2 mg/kg
- b. سگها:
- i. بر علیه آسکاریدهها، کرمهای قلابدار و کرمهای شلاقی با دوزاژ نشخوار کنندگان اثر میکند ولی این دوز خطرناک بوده، توصیه نمیشود.
- ii. اثر کشندگی بر میکروفیلاریا (50 µg/kg) دارد و از کرم قلب پیشگیری نیز میکند (6-12 µg/kg).

۵) مصارف درمانی میلیمایسین:

- a. این دارو در سگها برای درمان لارو دیروفیلاریا ایمیتیس، کرمهای قلابدار، کرمهای شلاقی و آسکاریدهها مؤثر است.
- b. در تمام سگها (اعم از آبستن و غیره) دوزاژ دارو 0.5 mg/kg است که بیخطر میباشد.
- ۶) اثرات سوء آیورمکتین:

- a. ضریب درمانی بالا در نشخوار کنندگان و تک سمیها و قابل تجویز در حیوانات آبستن
- b. تحریک موضعی در تجویز زیرجلدی ممکن است تحریک موضعی
- c. تضعیف CNS در دوزهای بالا CNS با علائم بیحالی، میدریاز، آتاکسی، زمینگیری و اغما
- i. متأسفانه پیکروتوکسین (که آنتاگونیست GABA میباشد) اثر آن را خنثی نمیکند.
- ۷) اثرات سوء میلیمایسین: در سگ ضریب درمانی بالایی دارد و در دوزهای بالا موجب تضعیف CNS و بروز علائمی شبیه پیرکسی، آتاکسی و زمینگیری میگردد.

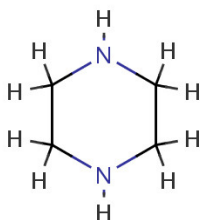
ه) داروهای ضد نماتود متفرقه



فنتوتیازین (Phenothiazine)

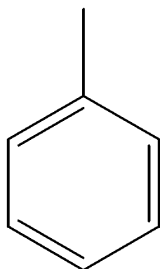
- ۱) مکانیسم عمل: احتمالاً مهار سیستم آنزیمی دخیل در متابولیسم کربوهیدرات + مهار کولین استراز در دوزهای خیلی بالا
- ۲) فارماکوکینتیک: از راه خوراکی کمتر از ۵۰٪ جذب میشود. در مخاط روده و سپس کبد متابولیزه میشود. دارای متابولیت‌های رنگی قهوه ای متمایل به قرمز است که ادرار و شیر را رنگی مینمایند.

- ۳ کاربردهای درمانی: از این دارو در درمان استرونیژیل‌های کوچک و نیز در دوزهای بالا استرونیژیل‌های بزرگ استفاده میشود. این دارو همراه با پیپرازین به شکل خمیر در اسبها تجویز میشود.
- ۴ اثرات سوء: حماقت (!)، ضعف، بی‌اشتهایی، اولیگوری، کولیک، یبوست، تب، تاکیکاردی، علائم همولیز (شامل زردی، آنمی و هموگلوبینوری)، رنگی کردن ادرار و شیر
- ۵ منع مصرف: حیوانات آبستن، مبتلا به یبوست و ضعف عمومی



پیپرازین (Piperazine)

- ۱ مکانیسم عمل: فعال کردن گیرنده GABA
- ۲ شیمی: در برابر رطوبت، دی‌اکسید کربن و نور ناپایدار است و تخریب میگردد.
- ۳ فارماکوکینتیک: بصورت املاح آدیپات، سترات، هیدروکلراید، تارتارات، و فسفات تهیه و مصرف میشود. از لوله گوارش بخوبی جذب میشود، در کبد متابولیزه و از راه ادرار دفع میگردد.
- ۴ مصارف درمانی: درمان آسکاریدها و کرم‌های گرهی در تمامی گونه‌های حیوانی (فاقد اهمیت در نشخوارکنندگان)
- ۵ اثرات سوء: کم‌خطر، امکان استفراغ، اسهال و آتاکسی تنها در مقادیر زیاد



تولوئن (toluene)

- ۱ یک نوع حلال آلی است و مکانیسم عمل آن نامشخص است.
- ۲ فارماکوکینتیک: از دستگاه گوارش بخوبی جذب میشود، به اسید بنزوئیک متابولیزه میگردد و از راه ادرار دفع میشود.
- ۳ مصارف درمانی:
- a در سگ و گربه به شکل کپسول مصرف میشود (چون محرک مخاط دهان است).
- b بر آسکاریدها و تا حدودی کرم‌های قلابدار مؤثر است.
- c همراه با n-بوتیل کلراید یا دیکلروفن (یک داروی ضد سستود) تجویز میشود.
- ۴ اثرات سوء: بی‌اشتهایی، استفراغ، اسهال، ترمور و آتاکسی

تنیوم کلوزیلات (tenium closylate)

- ۱ مکانیسم عمل: مهار گیرنده‌های نیکوتینی و سپس بلوک دپولاریزان عصبی-عضلانی
- ۲ فارماکوکینتیک: دارای ساختمان آمونیوم چهارتایی است و خیلی کم جذب میشود.
- ۳ مصارف درمانی: فقط در سگها برای درمان کرم‌های قلابدار (بالغ، نابالغ و لارو)
- ۴ اثرات سوء:
- a ضریب درمانی بالا به علت عدم جذب
- b احتمال بروز استفراغ
- c مرگ (به ندرت!)

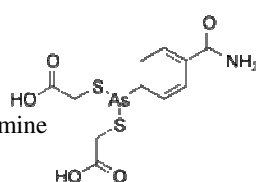
ج) داروهای مورد استفاده در پیشگیری و درمان کرم قلب

- ۱) ناشی از یک نوع نماتود فیلاریا (کرم نخی شکل) به نام دیروفیلاریا ایمیتیس که توسط مگس از میزبانی به میزبانی منتقل میشود
- ۲) عمدتاً در سگها، ولی در گربه، گوشتخواران وحشی و حیوانات کوچک نیز دیده میشود.
- ۳) درمان: با استفاده از ایمیتیسایدها:

a. بالغ کش ها

b. میکروفیلرکش ها

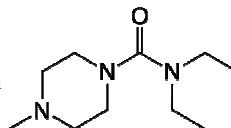
c. لاروکش ها



Adulticides: Thiacetarsamide (Arsenamides), melarsomine

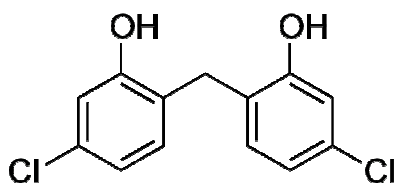
Micrifilaricides: Ivermectin, milbemycin

Larvicides: Diethylcarbamazine (DEC), ivermectin, milbemycin



د) داروهای ضد سستود

داروهای ضد سستود معمولاً موجب کشته شدن آنها میشوند و در نتیجه احتمال دارد انگل در دستگاه گوارش هضم گردد. کنترل میزبانهای واسط (مانند ککها و جوندگان) در مبارزه با این انگلها حائز اهمیت است.



دیکلوروفن (Dichlorophen)

مکانیسم: گسیخته شدن فسفوریلاسیون اکسیداتیو و تخلیه ATP

فارماکوکینتیک: دارویی است محلول در چربی که از راه خوراکی جذب میگردد. در صورت همراه نمودن دارو با تولوئن (حلالی که خود نیز اثر ضد انگل دارد) جذب دارو بهتر میگردد.

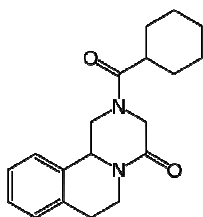
مصارف درمانی: از دیکلوروفن در سگها و گربه ها برای درمان آلودگیهای تنیایی استفاده میشود. اثر دارو بر اکینووکوس و دیپیلیدیوم متغیر و غیر قابل اعتماد است.

اثرات سوء: سمیت چندانی ندارد و در صورت پاره شدن کپسول در دهان حیوان سیلان بزاق شدیدی ایجاد میکند.

بنزیمیدازولها

ترکیبات: مبندازول، فنبندازول، اکسفندازول و آلبندازول

مصارف درمانی: از این داروها در سگها و گربه ها برای درمان آلودگی با تنیا و اکینوкокوس بالغ استفاده میشود. در نشخوارکنندگان در درمان مونیزیا و از بین بردن سیستمهای واسطه تنیا در گاو و گوسفند مؤثر هستند. در انسان نیز از مبندازول و آلبندازول برای کنترل کیستهای هیداتید استفاده میگردد.



پرازیکوانتل (Praziquantel)

مکانیسم عمل: این دارو بنام تجارتي Droncit معروف است. مکانیسم عمل آن چندان مشخص نیست. لیکن افزایش ورود کلسیم به داخل سلول و بالا رفتن غلظت آن احتمالاً منجر به واکنش شدن موضعی و برگشت ناپذیر در انگل میگردد و نیز متلاشی شدن پوشش آن فلج و هضم انگل را تسهیل میکند.

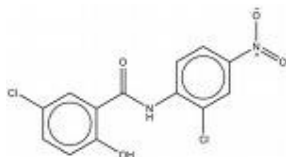
فارماکوکینتیک: پرازیکوانتل کاملاً از لوله گوارش جذب میشود، بخوبی در بدن منتشر میشود و به CNS نیز وارد میگردد. در کبد متابولیزه و در ادرار دفع میشود. نیمه عمر دارو در سگ ۳ ساعت است.

مصارف درمانی: از پرازیکوانتل برای رفع آلودگی با تمام کرمهای نواری (هم بالغ و هم نابالغ) میتوان استفاده نمود. اثر دارو بر کیست هیداتید متغیر است. استفاده از آن در سگ و گربه مجاز، در پرندگان و دیگر حیوانات معمول، در دامهای بزرگ غیر اقتصادی است. دارو از راههای خوراکی یا زیرجلدی قابل تجویز است و نیازی به ناشتا نگه داشتن حیوان نیست. **اثرات سوء:** پرازیکوانتل کم خطرترین داروی ضد سستود است. در صورت تجویز مقادیر بالاتر از حدود درمانی منجر به بی اشتهایی، سیلان بزاق، اسهال، و بیحالی در ۵٪ حیوانات میشود. اثر سوئی بر جنین ندارد و مصرف آن در زمان بارداری بلامانع است.

اپسیپرانتل (epsiprantel)

مکانیسم عمل: با پرازیکوانتل تشابه دارد و مکانیسم عمل آنها یکی است.

مصارف درمانی: در سگ و گربه از راه خوراکی تجویز میشود و از راه گوارش جذب نميگردد. کمتر از ۰.۱٪ دارو در ادرار ظاهر میشود.



نیکلوزاماید (Nicosamide)

مکانیسم عمل: یک داروی ضد سستود قدیمی است. توقف جفت شدن فسفوریلاسیون اکسیداتیو مکانیسم عمل احتمالی آن است و تجمع اسید لاکتیک و مرگ در انگل را موجب میشود.

مصارف درمانی: عمدتاً در دامهای بزرگ مصرف میشود.

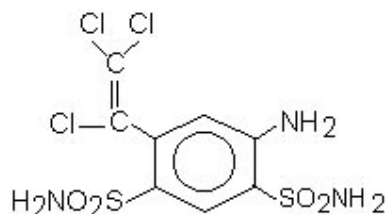
ه) داروهای ضد ترماتود

آلبندازول

مصارف درمانی: در درمان کپلک بالغ (فاسیولا هپاتیکا) در گاو مصرف میشود. **اثرات سوء:** به علت اثرات تراتوژنیک در ۴۵ روز اول آبستنی یا در گاو شیری ماده در سن جفتگیری مصرف آن ممنوع است. مدت منع کشتار پس از تجویز ۲۷ روز است.

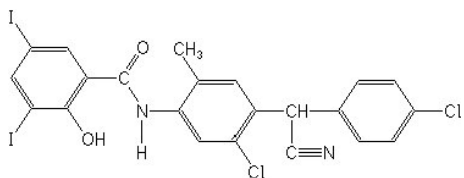
پرازیکوانتل

مصارف درمانی: در درمان فلوکهای ریوی در سگ مصرف دارد. بر کپلک کبدی نشخوارکنندگان نیز مؤثر است ولی تجویز آن در این حیوانات مقرون به صرفه نیست.



کلرسولون (Clorsulon)

مکانیسم عمل: محروم کردن انگل از انرژی مورد نیاز. سریعاً جذب میشود. **مصارف درمانی:** موثرترین دارو بر فاسیولا هپاتیکاست بنحوی که فرمهای بالغ و نابالغ را در گاو میکشد. اثر آن بر فاسیولا مگنا ضعیف است. **اثرات سوء:** داروی بیخطری محسوب میشود و در حیوانات آبستن نیز قابل تجویز است. بمدت ۸ روز بعد از تجویز نباید حیوان به کشتارگاه فرستاده شود و شیر آن بمدت ۴ روز دور ریخته شود.

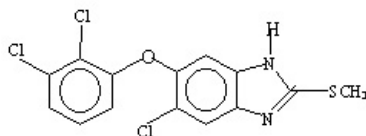


کلوزانتل (Closantel)

ممانعت از فسفریلاسیون اکسیداتیو، در نشخوارکنندگان، منع کشتار ۲۸ روز

تریکلابندازول

ضد فاسیولای نشخوارکنندگان و اسب



و) داروهای ضد کوکسیدیا

دکوکوئینات (Decoquinate)

- (۱) مکانیسم عمل: از کینولونهاست و با مهار آنزیم DNA ژیراز عمل مینماید.
- (۲) مصارف درمانی:
 - a. برای پیشگیری از کوکسیدیوز در گوساله، بزغاله و جوجه مصرف میشود منتها کوکسیدیوز بالینی را درمان نمیکند.
 - b. در کلیه گونه های آیمریای طیور در مرحله اول اسپوروزوئیت اثر میکند اگرچه احتمال بروز مقاومت وجود خواهد داشت.
 - c. در آیمریای گاو و بز نیز مصرف میشود.
- (۳) اثرات سوء: سمیت خاصی ندارد و مدت منع کشتار در جوجه ها ۵ روز است.

یونوفورهای سدیم (Na⁺ Ionophores)

- (۱) اعضای گروه: موننزین (monensin)، سالینومایسین (salinomycin) و لازالوسید (lasalocid)
- (۲) مکانیسم عمل: موجب تسهیل انتقال سدیم به داخل سلول میشوند و در نتیجه اعمال میتوکندری و هیدرولیز ATP را مهار میکنند.
- (۳) مصارف درمانی: در تمام گونه های آیمریا در جوجه ها، گاو و گوسفند مصرف دارند. موننزین در گاو و گوسفند، لازالوسید در گاو و گوسفند و جوجه (با ۵ روز منع کشتار)، و سالینومایسین در جوجه (بدون منع کشتار) مجاز اعلام شده اند. این داروها بعنوان محرک رشد نیز مصرف میگردند.
- (۴) اثرات سوء: از اثرات سوء آنها میتوان به اثرات قلبی-عروقی شدید بعلت بالا رفتن میزان کلسیم در ماهیچه قلب (و نیز اسکلتی) میتوان اشاره نمود. این داروها در اسب و بوقلمون مرگبار هستند و مصرف آنها ممنوع است.

آمپرولیوم (Amprolium)

- (۱) مکانیسم عمل: یک ترکیب آمونیوم چهارتائی است و گیرنده های تیامین را مهار میکند.
- (۲) فارماکوکینتیک: کم جذب میشود و نیازی به رعایت زمان منع کشتار ندارد.
- (۳) مصارف درمانی: در مرغان تخمگذار و گاو برای پیشگیری و درمان نسل اول تروفوزوئیت و شیزونتها مصرف میشود. بعلت بروز مقاومت بندرت به تنهایی مصرف میشود و معمولاً با سولفونامیدها همراه میگردد.
- (۴) اثرات سوء: در صورت تجویز مقادیر زیات میتواند علائم کمبود ویتامین B1 را ایجاد نماید.

نیکاربازین (Nicarbazine)

- (۱) مکانیسم عمل: نامشخص و مخلوطی از دو ماده بنامهای DNC و HDP است.
- (۲) فارماکوکینتیک: از راه خوراکی جذب میشود و منع کشتار در جوجه ها در صورت مصرف آن ۴ روز خواهد بود.
- (۳) مصارف درمانی: برای پیشگیری از کوکسیدیوز در جوجه ها مصرف میشود و بر علیه تمام آیمریاها مؤثر است. بیشترین اثر را بر تروفوزوئیت نسل دوم نشان میدهد.

۴) اثرات سوء: قهوه ای کردن پوسته تخم مرغ، متلاشی شدن زرده، کاهش باروری تخم و کاهش تخمگذاری از اثرات سوء آن محسوب میگردد. ضمناً جوجه ها را به استرس گرما حساستر مینماید.

روبیدین (Robenidine)

- ۱) مکانیسم عمل و فارماکوکینتیک: نامشخص است و بیشترین اثر را بر شیزونت نسل اول اعمال میکند.
- ۲) مصارف درمانی: برای پیشگیری از تمام آیمریها در طیور مصرف میگردد.
- ۳) اثرات سوء: بوی نامطبوعی را در گوشت جوجه ها ایجاد میکند و ۵ روز منع کشتار دارد. اگر در غذا به میزان 66 ppm اضافه شود موجب انتقال مزه به تخم مرغ میشود و انسان بطور ژنتیکی ممکن است حساسیت ویژه ای به مزه آن داشته باشد.

سولفونامیدها (Sulfonamides)

- ۱) ترکیبات: قدیمیترین داروهای ضد کوکسیدیا هستند. به این منظور از سولفادیمتوکسین، سولفاکلرپیریدازین، سولفاکینوکسالین و اتوپابات (ethopabate) که ساختمانی مجزا ولی عملکردی مشابه دارد استفاده میکنند.
- ۲) مصارف درمانی: برای پیشگیری و درمان کوکسیدیوز در تمام گونه ها مصرف میشوند. بر کوکسیدیوز روده ای مؤثرتر از سکومی و بر شیزونت مرحله دوم مؤثرتر هستند و بر ایجاد ایمنیت بی تأثیرند.

داروهای ضد فولات

- ۱) ترکیبات: ارمتوپریم (ormethoprim) و پیریمتامین (pyrimethamine). داروی دوم در حیوانات مولد غذای انسان غیرمجاز است.
- ۲) مکانیسم عمل: از سنتز تیمیدین ممانعت میکنند.
- ۳) فارماکوکینتیک: ارمتوپریم بعد از تجویز خوراکی غلظت خونی مناسبی را تا ۲۴ ساعت ایجاد میکند.
- ۴) مصارف درمانی: از این داروها همراه با سولفونامیدها در درمان کوکسیدیوز و توکسوپلاسموز استفاده میشود. مدت منع کشتار ارمتوپریم (همراه با سولفونامیدها) در جوجه ها ۱۵-۱۰ روز است.

ز) داروهای ضد تریپانوزوم

سورامین سدیم (Suramin sodium)

- ۱) شکل دارویی: بصورت پودر محلول در آب برای تزریق در ساشه های ۲ و ۵ گرمی موجود است.
- ۲) مکانیسم عمل: مکانیسم آن نامشخص است ولی احتمالاً با اتصال به پروتئینها مانع از تکثیر و تقسیم سلولی میشود.
- ۳) فارماکوکینتیک: از دستگاه گوارش به آرامی و بتدریج جذب میشود، به آلبومین پلاسما متصل و ماهها در خون و بعضی از قسمتهای بدن باقی میماند.
- ۴) مصارف درمانی: عمدتاً برای درمان و تا حدودی برای پیشگیری در مقابل تریپانوزوم اوانسی که عامل بیماری سورا در اسب، شتر، گاو و سگ میباشد مصرف میشود. برعلیه تریپانوزوم اکوئی پر دوم (عامل بیماری دورین) نیز

مؤثر است. در نشخوارکنندگان، تک سمیها و دامهای کوچک کاربرد دارد و از راههای زیرجلدی، داخل عضلانی و داخل وریدی مصرف میگردد.

(۵) **اثرات سوء:** مصرف معمول آن خطر چندانی ندارد ولی در مقادیر زیاد منجر به ضایعات دژنراتیو در کلیه، کبد، طحال، و غده فوق کلیه میشود.

دیمینازن استوریت (Diminazene aceturate)

- (۱) **شکل دارویی:** بصورت گرانولهای استریل برای تزریق و معمولاً همراه با آنتی پیرین موجود است.
- (۲) **مکانیسم عمل:** ضد تریپانوزوم و ضد بابزیا است. مکانیسم آن نامشخص و نیز دارای کمی اثر ضد باکتریایی است.
- (۳) **مصارف درمانی:** در درمان بابزیوز و تریپانوزومیازیس در نشخوارکنندگان، تک سمیها و سگها از راههای زیرجلدی یا داخل عضلانی مصرف میگردد.
- (۴) **اثرات سوء:** عوارض جانبی خطرناکی ندارد.

کوئیناپیرامین سولفات (Quinapyramine sulfate)

- (۱) **شکل دارویی:** بصورت پودر خالص برای تزریق در ساشه های ۳ گرمی عرضه میشود.
- (۲) **مکانیسم عمل:** از رشد و تکثیر تریپانوزوم ممانعت میکند. بطور عمده سبب مرگ تریپانوزومها میشود. بسیاری از تریپانوزومها حساس هستند.
- (۳) **فارماکوکینتیک:** سرعت جذب بسیار بالایی دارد.
- (۴) **مصارف درمانی:** محلول ۱۰٪ آن در حیوانات بصورت زیرجلدی مصرف میشود ولی در اسب سبب کنده شدن پوست میشود و باید داخل عضلانی تزریق شود.
- (۵) **اثرات سوء:** تزریق بیش از دوز معمول در حیوانات جوان موجب لرزش، تعریق، افزایش ترشح بزاق و ضربان قلب و تعداد تنفس میشود و ممکن است در موارد شدید منجر به کولاپس و مرگ حیوان گردد.

ح) داروهای ضد پیروپلازما

بیوپارواکون (Buparvaquone)

- (۱) **شکل دارویی:** بصورت محلول ۵٪ برای تزریق موجود است.
- (۲) **مکانیسم عمل:** از انتقال الکترون در زنجیر تنفسی انگل ممانعت میکند. آنزیمهای دخیل در تیلریا در این رابطه متفاوت از انواع حیوانی هستند نیاز انگل به آنها ۱۰ هزار بار بیشتر است.
- (۳) **مصارف درمانی:** از بیوپارواکون در درمان تیلریوز ناشی از انواع مختلف تیلریا استفاده میشود. معمولاً یک بار تزریق دارو کافی است ولی در صورت شدید بودن آلودگی در منطقه یک دوز دیگر ۲ یا ۳ روز بعد توصیه میشود. راه تجویز منحصرأ داخل عضلانی است. در حیواناتی که در دوره کمون بیماری هستند نیز میتوان آن را توصیه نمود. مدت منع کشتار ۴۲ روز و منع مصرف شیر ۴۸ ساعت است.

ایمیدوکارب دیپروپیونات (Imidocarb dipropionate)

- (۱) **شکل دارویی:** ضد بابزیا و آناپلاسماست و بصورت محلول تزریقی موجود است.
- (۲) **مکانیسم عمل:** سبب تغییر در تعداد و اندازه و مکان نوکلئوتیدها در ژنوم انگل میگردد. حالت واکوئوله در سیتوپلاسم انگل را ایجاد میکند و مکانیسمهای دیگری نیز به آن نسبت داده شده است.
- (۳) **فارماکوکینتیک:** در تمام اعضای اصلی بدن حتی ۴ هفته بعد از تجویز قابل شناسائی است.
- (۴) **مصارف درمانی:** تجویز آن سبب ممانعت از آلودگی به بابزیا در گاو، موش و موش صحرائی میگردد. در دامها همزمان با واکسیناسیون بر ضد بابزیا سبب جلوگیری از ابتلا میشود. از احتمال انتقال آناپلاسم نیز میکاهد. در گاو، اسب و سگ از راههای زیرجلدی و عضلانی مصرف میشود.
- (۵) **اثرات سوء:** سبب تحریک موضعی در محل تزریق میشود، احتمالاً کارسینوژن است و در دوزهای بالا موجب بروز اثراتی شبیه اثرات عوامل آنتی کولین استراز میگردد. مدت منع کشتار را ۹۰-۲۸ روز گفته اند و حتی ۱۷۰ روز بعد از تجویز دارو نیز از کلیه و کبد گاو آن را جدا نموده اند.

کوئینارونیوم سولفات (Quinarunium sulfate)

- (۱) **مکانیسم عمل:** ضد بابزیوز است. بر گلیکولیز داخل سلولی مؤثر بوده، قند مورد نیاز تک یاخته را کاهش میدهد. در ضمن فعالیت کینتوپلاست را برای ایجاد DNA متوقف میکند. در میزبان نیز این دارو کولین استراز را مهار میکند.
- (۲) **مصارف درمانی:** بر علیه انواع بابزیایا مؤثر است. در اسب، گاو و گوسفند مصرف میشود. دو بار تزریق به فاصله ۲۴ ساعت موجب ریشه کن شدن بابزیا میگردد. بصورت محلول ۰.۵٪ از راه زیرجلدی تجویز میشود.
- (۳) **اثرات سوء:** در صورت بروز مسمومیت از اپینفرین و آتروپین بعنوان آنتی دوت استفاده میشود. لرزش عضلانی، افزایش ترشح بزاق و دفع ادرار، دفع مدفوع و گاهی اسهال از عوارض جانبی است که ممکن است تا ۱۰ ساعت ادامه یابد. گاهی فشار خون را شدیداً کاهش میدهد که میتواند به شوک و مرگ حیوان منجر گردد. ضریب درمانی این دارو کم است.