

استفاده از ترکیبات و مواد ضد میکروبی

موضعی در سوختگی ها



دکتر اسماعیل نور صالحی / متخصص کودکان و نوزادان

دکتر الهه مراد خانی / پزشک عمومی

قریبا غلامی / کارشناس بالینی

ملاحظات دارویی در درمان عفونت های سوختگی :

بزرگترین هدف آنتی بیوتیک ها کمک کردن به بدن در حذف عفونت ها می باشد. درمان عفونت اغلب به صورت تجربی و بر اساس اطلاعاتی است که در مورد عفونت های شایع در بیماران سوختگی وجود دارد، انجام می شود. و در بیشتر موارد درمان موفقیت آمیز می باشد.

ولی بهتر آن است که انتخاب مناسب آنتی بیوتیک بر اساس کشت زخم و حساس بودن آنتی بیوتیک ها به میکروارگانیسم های عامل عفونت انجام شود. همچنین مطالعات پاتولوژی امکان دست یابی به اطلاعاتی در مورد تهاجم ارگانیسم های عامل عفونت در بدن به دست می دهد.

رژیم دارو درمانی را باید بر اساس پارامترهای شناخته شده در مورد عفونت های سوختگی خاص یا حداکثر اثر بر روی میکروب و حداقل داشتن عوارض جانبی و مسمومیت دارویی انتخاب کرد

عفونت های باکتریال گرم (+) :

سه میکروب شایع عامل عفونت های زخم های سوختگی شامل استرپتوکوک، استافیلوکوک و اتروکوک می باشد.

عفونت های استرپتوکوکی :

استرپتوکوک B همولیتیک گروه A یا B (استرپتوکوک پیورن یا استرپ اگالاکتیکا) به طور شایعی در ۷۲ ساعت اول سوختگی دیده می شود.

سلولیت نیز ممکن است به دنبال عفونت های استرپتوکوکی ایجاد شود و بیشتر وقت ها به درمان با پتی سیلین های طبیعی یا سفالوسپورین های نسل اول پاسخ می دهند.

پتی سیلین G و پتی سیلین V و سفالوسپورین های نسل اول در عمل، باکتریسید هستند و مثل آنتی بیوتیک های گروه B - لاکتام مکالیسم عمل این آنتی بیوتیک مهار سنتز موکوپپتید دیواره سلولی میکروب می باشد.

مقاومت به این آنتی بیوتیک ها در اثر تولید بتا لاکتاماز و یا مقاومت داخلی ایجاد می شود. آنزیم B - لاکتاماز به وسیله هیدرولیز کردن حلقه B - لاکتام این آنتی بیوتیک ها را غیر فعال می کند.

مقاومت داخلی نیز می تواند به علت نفوذپذیر شدن سر غشاء خارجی میکروب عامل عفونت یا تغییر در

متی سیلین در نظر گرفته شده است در تحقیق بیمارستان شرایتر (SBH - G) که در سال ۲۰۰۵ انجام شده است ۷۱۰۰ استافیلوکوک های جدا شده حساس به وانکومایسین بودند.

وانکومایسین یک آنتی بیوتیک باکتریسید است که مکانیسم محل اثر آن باند شدن به دیواره سلولی و در نتیجه باعث توقف پلیمریزه شدن گلیکوپپتید ها می باشد.

اثر وانکو مایسین متفاوت با محل اثر پتی سیلین ها می باشد و باعث مهار سریع سنتز دیواره سلولی و آسیب ثانویه به غشاء سیتوپلاسمی می شود. با این حال وانکومایسین یک آنتی بیوتیک وابسته به زمان می باشد و برای ایجاد خاصیت باکتری کشی موثر باید غلظت این دارو در سرم همه وقت بالایی حداقل غلظت دارای اثر مهار کتدگی (MIC) باشد.

بیماران دچار سوختگی دارای وضعیت هایبر متابولیک هستند در نتیجه باعث افزایش میزان فیلتراسیون گلومرولی و در نتیجه پاک شدن سریع این دارو ها از کلیه می شود و به علت تفاوت های بین افراد در دفع وانکومایسین نزد بیماران سوخته . به خاطر فراهم سازی غلظت سرمی بهیته و وابسته به زمان . دوزاز دارو بایستی برای هر فرد خاص تنظیم شود.

پیک اثر دارو و حداقل سطح دارو بایستی براساس حداقل غلظت دارای اثر مهار کتدگی (MIC) برای هر میکروارگانیسم حساب شود.

حداکثر پیک اثر درماتی تقریباً ۶-۵ برابر میزان MIC و حداقل غلظت دارو تقریباً ۲-۱ برابر میزان MIC این دارو می باشد . و مقداری که در مانتوریتنگ وانکومایسین در بیماران سوختگی به دست آمده حداکثر غلظت درماتی دارو $40 - 30 \mu\text{gr/ml}$ و حداقل غلظت موثر دارو $10 - 5 \mu\text{gr/ml}$ می باشد و چون وانکومایسین اثرش وابسته به زمان و مستقل از دوز دارو می باشد و اندازه گیری پیک اثر دارو عملی شده است. خیلی از پزشکان این کار روتین را متسوخ نموده اند.

ثابت نگه داشتن غلظت وانکومایسین در بیماران دچار سوختگی که تغییرات کلیرانس کراتینین بالایی دارند، نکته مهمی می باشد.

همچنین در بدن فضاهایی وجود دارد که قدرت نفوذ به آن ها خیلی ضعیف است، مثل ریه و سیستم اعصاب مرکزی بنابراین بهتر است که برای رسیدن به غلظت ایده آل برای بیماران دچار پتومونی یا متتریت (مثل بیماران دچار نارسایی کلیه که تحت دیالیز هستند) دوزاز دارو را محاسبه کنیم .

انجمن توراسیک آمریکا چندی است که یک دستور کار عمل برای پتومونی های ناشی از بیمارستان یا همراه با ویتالیور منتشر نموده

خصوصیات آنزیم های هدف پروتئین های باند شونده به پتی سیلین) شود. مقاومت یا تحمل به پتی سیلین های طبیعی یا سقاوسپورین های نسل اول در حال افزایش می باشد بنابراین برای به دست آوردن نتیجه درماتی مطلوب باید کشت زخم و اطلاعات مربوط به حساسیت میکروب به آنتی بیوتیک انجام شود.

عقونت های استافیلوکوکی:

استاف آرنوس و استاف اپیدرمیس پاتوزن های طبیعی در روی پوست بدن انسان می باشد .

بتابراین شایع ترین عامل عقونت در افراد دچار سوختگی نیز می باشند . این میکروب ها قادرند با تولید پتی سیلیتاز حلقه B-لاکتام پتی سیلین ها را بشکنند، بتابراین مقاومت طبیعی در مقابل پتی سیلین ها را دارند.

این نوع عقونت ها را با پتی سیلین های مقاوم به پتی سیلیتاز که تحت نام (حساس به متی سیلین) معروف هستند درمان می شوند. این آنتی بیوتیک ها شامل آنتی بیوتیک های وریدی مثل نفی سیلین . متی سیلین و اگزاسیلین بوده و آنتی بیوتیک های خوراکی شامل کلاواگزاسیلین . دی کلاواگزاسیلین، نفی سیلین و اگزاسیلین می باشند.

مکانیسم عمل پتی سیلین های مقاوم به پتی سیلیتاز مشابه به دیگری سیلین ها می باشد. آن ها از طریق تداخل در سنتز دیواره سلولی در طول فاز تریاید سلولی و از طریق باند شدن به یک یا چند پروتئین عمل می کنند.

با این حال روند حساسیت این آنتی بیوتیک ها به استافیلوکوک ها خیلی پایدار نبوده است و در سال ۲۰۰۵ در تحقیقی که در بیمارستان سوختگی شرایتر در گالوستون تگزاس - Shriners burn hospital - Galveston (SBH - G) انجام گرفته دیده شده که فقط ۷۳٪ استاف آرنوس ها به اگزاسیلین حساس بودند و هیچ کدام از استاف اپیدرمیس و استاف همولیتیکوس به اگزاسیلین حساس نبودند. عقونت های استافیلوکوکی که به پتی سیلین های مقاوم به پتی سیلیتاز مقاوم هستند را تحت عنوان :

یا *Methicillin-resistant staphylococcus aureus (MRSA)* معروف هستند

وانکومایسین به تنهایی یا در ترکیب با دیگر مواد ضد میکروبی به عنوان درمان بر علیه استافیلوکوک های مقاوم به

لدام های فوقانی می باشد این تغییرات آخری حتی ممکن است بدون هایپوتانسین نیز صورت بگیرد.

چون این واکنش ها یک واکنش واقعی آلرژیک نیست، بیماران ممکن است ۱۲۰-۹۰ دقیقه قبل از دریافت وانکومایسین با استامیتوفن یا دیفن هیدرامین برای جلوگیری از این عوارض درمان شوند.

درمان خوراکی میکروب های MRSE در بیماران سوختگی برای پزشکان یک چالش بزرگ است.

ریفامپین هم خاصیت باکتریسید دارد و هم بر علیه این میکروارگانیسم ها موثر است.

در تحقیق بیمارستان شرایتر استاف آرنوس به ریفامپین ۶۴٪ حساسیت داشت، استاف اپیدرمیس ۷۴٪ و استاف همولیتیکوس ۷۶٪ حساسیت داشت. مکانیسم عمل ریفامپین مهار سنتز RNA در باکتری از طریق اتصال به ساب یونیت زنجیره بتا DNA که وابسته به RNA پلی مرز می باشد و همچنین جلوگیری از ترانس کریپتاسیون RNA می باشد با این حال برای درمان MRSA یا MRSE در ترکیب با آنتی بیوتیک های دیگر داده می شود. و ترکیب شدن با دیگر آنتی بیوتیک ها که با مکانیسم های دیگری بر علیه MRSA یا MRSE عمل می کنند، باعث کاهش مقاومت دارویی می شود.

اغلب آنتی بیوتیک های خوراکی مثل (Bactrim) (سولفامتوکسازول و تری متوپریم) یا لووفلوکسازین در ترکیب با ریفامپین داده می شود.

در تحقیق بیمارستان شرایتر به ترکیب سولفامتوکسازول / تری متو پریم، استاف آرنوس ۶۴٪ حساسیت داشت، استاف اپیدرمیس ۷۱٪ و استاف همولیتیکوس فقط ۲۹٪ حساس بودند.

مکانیسم عمل سولفامتوکسازول تداخل در سنتز اسید فولیک از طریق مهار تشکیل دی هیدروفولیک اسید از پاراآمینوپتروئیک اسید می باشد.

تری متوپریم باعث مهار تبدیل دی هیدروفولیک اسید به تترا هیدروفولات و در نتیجه مهار آنزیم های بعدی در مسیر فولیک اسید می شود. در تحقیق بیمارستان شرایتر در سال ۲۰۰۵ نسبت به لووفلوکسازین استاف آرنوس ۷۴٪ حساسیت داشت استاف اپیدرمیس ۴۹٪ و استاف همولیتیکوس ۲۴٪ حساسیت داشت.

مکانیسم عمل ضد باکتری لووفلوکسازین از طریق مهار DNA ژیراز میکروب های حساس می باشد. این عمل باعث مهار آزاد شدن DNA پیچ خورده و در نتیجه باعث تشویق شکستگی زنجیره DNA می شود.

است. و برپایه ی این دستورکار پیشنهاد شده است که: وانکومایسین با غلظت ۱۵-۲۰ µgr/ml برای درمان پتومونی ناشی از استاف آرنوس مقاوم به متی سیلین داده شود.

این غلظت بالا برای نفوذ به داخل عفونت های دارای (بافت مرده) یا نفوذ به داخل بافت های با نفوذ پذیری ضعیف لازم می باشد.

همچنین خیلی از پزشکان برای درمان عفونت های استافیلوکوکی دوز بالای وانکومایسین را پیشنهاد می کنند. آزمایش های اخیر نشان داده است چون حداقل دوز کشته در مورد وانکومایسین متفاوت است برای ریشه کن کردن میکروارگانیسم ها در فرد سوخته ممکن است نیاز به دوز های بالاتری باشد. وانکومایسین از یک باکتری به نام استرپتومایسین اوریتالیس به دست می آید، و به خاطر رنگ قهوه ای اش قبل از تخلیص، به نام لجن می سی سی پی معروف است.

به نظر می رسد که فرم ناخالص آن خاصیت سمیت گوشی و کلیوی داشته باشد، و از سال ۱۹۷۰ که فرم تخلیص شده آن به دست آمد، در آزمایشات بعدی که بر روی مدل های حیوانی انجام شده (البته نه همراه با آمیتوگلیکوزید) به نظر رسید که دیگر این عوارض را ندارد.

در یکی از بزرگترین پژوهش های که توسط peostotnik و همکاران انجام شد میزان شیوع سمیت کلیوی در بین ۱۷۵۰ بیمار، ۱/۴٪ بوده است. با این وجود در بیماران دچار سوختگی وانکومایسین نه تنها خود به تنهایی، بلکه در ترکیب با دیگر دارو های با خاصیت سمیت گوشی و کلیوی مثل آمیتوگلیکوزید ها یا دیورتیک های قوس هتله (فورسماید) و دارو های ضد قارچ مثل آفوتریسین B داده می شود. تظاهرات سمیت کلیوی بصورت افزایش گذرا در میزان سرم و کاهش میزان فیلتراسیون گلومرولی و کلیرانس کراتینین می باشد.

کست های هیالین و گرانولار و آلبومین نیز ممکن است در ادرار دیده شوند. وانکومایسین فقط به صورت وریدی و خیلی آهسته (حداقل یک ساعته) انفوزیون می شود. گرچه امروزه وانکومایسین به صورت خالص تری تولید می شود، همچنان باعث واکنش های آنافیلاکتوئید شناخته شده مثل (مرد قرمز) یا سترم گردن قرمز می شود.

مشخصه این واکنش ها کاهش ناگهانی در فشار خون می باشد که خیلی شدید است همراه با گر گرفتگی و ایجاد ضایعات ماکولوپاپولار یا اریتماتو روی صورت، گردن، قفسه سینه و

Linezolid یک آنتی باکتریال صناعی از دسته

آنتی بیوتیک های جدید می باشد.

لینزولید باعث مهار سنتز پروتئین های باکتری از طریق متصل شدن به ناحیه **RNA 23 S** ریبوزم از

ساب یونیت **S 50** می شود و از تشکیل کمپلکس عملکردی **S 70** که برای **transcription**

باکتری مهم می باشد جلوگیری می کند.

نتایج مطالعاتی که بر روی میزان زمان باکتری کشی این آنتی بیوتیک انجام شده است نشان داده است لینزولید بر علیه انتروکوک و استافیلوکوک باکترئوستاتیک می باشد و برای خیلی از گونه های استریتوکوک باکتریسید می باشد.

با این حال ایجاد موتاسیون های نقطه ای در محل **S 23** ریبوزوم باعث ایجاد مقاومت بر علیه لینزولید بر علیه خیلی از گونه های انتروکوک مثل **faecium** و استاف آرئوس شده است در تحقیق بیمارستان شرایتر استاف آرئوس و استاف اپیدرمیس نسبت به لینزولید هر دو **٪۹۶** حساسیت داشتند و استاف همولیتیکوس **٪۹۹** حساسیت داشت.

واکنش های ناخواسته دارویی به لینزولید شامل سرکوب میلوئید (شامل آنمی ، لکوپتی ، پان سیتوتی و ترومبوسیتوتی) می باشد که اغلب با قطع دارو برگشت پذیر می باشد همچنین باعث ایجاد کولیت پسودومامیرانو ناشی از کلسترییدیم دیفسیل می شود.

همچنین لینزولید یک مهار کننده غیر انتخابی وضعیت و برگشت پذیر (MAO) متوآمیتواکسیداز می باشد و ممکن است باعث افزایش سروتونین سرم و ایجاد سندرم سروتونین بخصوص در بیمارانی که مهار کننده جذب سروتونین مثل فلوکسیتین یا سرتالین مصرف می کنند شود عفونت های استافیلوکوکی ممکن است با **guinupristin/dolfopristin (synercid)** درمان شوند سیترسید خاصیت باکتریسیدی دارد و باعث مهار سنتز پروتئین های باکتری از طریق متصل شدن با مناطق مختلف ساب یونیت **S 50** ریبوزم و در نتیجه مهار سنتز دیواره سلولی می شود.

در تحقیق بیمارستان شرایتر در سال ۲۰۰۵ نسبت به سیترسید استاف آرئوس **٪۹۷** حساسیت داشت ، استاف اپیدرمیس **٪۹۹** و استاف همولیتیکوس **٪۱۰۰** داشت. عارضه مهم قلبی - عروقی سیترسید ، زمنی است که با داروهایی مثل سیکلوسپورین ، میدازولام - نیفیدین که ایزوانزیم های سیتوکروم **P 450** در سوسترای **3 A 4** می باشد داده شود و دادن سیترسید با این داروها باعث

طولانی شدن فاصله **QT** می شود.

همراه شدن سیترسید با این دارو ها باعث افزایش غلظت این سوسترها و در نتیجه باعث طولانی شدن **QT** و افزایش اثرات و عوارض این دارو ها می شود.

عارضه دیگر این آنتی بیوتیک ها اسهال و کولیت ناشی از کلسترییدیم دیفسیل می باشد که از نوع خفیف تا تهدید کننده حیات متغیر است.

عوارض وریدی مثل ترومبوفلیت نیز ممکن است اتفاق بیافتد بنابراین شستشوی راه وریدی به دنبال تزریق آن در رگ های محیطی با سرم دکستروز **٪۵** پیشنهاد می شود. و برای شستشو نباید از سدیم کلراید و یا هیپارین به خاطر ایجاد ناسازگاری استفاده نمود.

آرتراژی و میالژی که بعضی مواقع ممکن است خیلی شدید باشد با مکانیسم ناشناخته از عوارض دیگر این دارو می باشد . که می توان در بعضی بیماران با کاهش دوز دارو و یا تبدیل دفعات به هر **۱۲** ساعت یک بار این عارضه را کاهش داد .

عفونت های باکتریال انتروکوکی :

انتروکوک هایی که از زخم های بیماران سوختگی در بیمارستان شرایتر جدا شده اند بیشتر از نوع **E.faecalis** و **E.faecium** می باشد و بیشتر انتروکوک ها به وانکومایسین حساس می باشند.

در تحقیق شرایتر در سال ۲۰۰۵ تمام انتروکوک فکالیس و انتروکوک فاسیوم جدا شده **٪۱۰۰** به وانکومایسین حساس بودند و انتروکوک ها مقاوم به وانکومایسین معمولاً از نوع **E.faecium** معمولاً برای درمان با ترکیب آمپی سیلین + آمیتوگلیکوزید درمان می شوند و اگر این ترکیب موثر نباشد از سیتاسرید یا لینزولید می توان استفاده نمود.

در این تحقیق **۲۰۰۵** انتروکوک فاسیوم **٪۹۶** به سیتاسرید حساس بودند و فقط در یک مطالعه مقاومت به سیتاسرید و همچنین عفونت اضافه شده در طول درمان **VRE** (انتروکوک مقاوم به وانکومایسین) گزارش شده است و همچنین در همان تحقیق انتروباکتر فکالیس **٪۹۴** و انتروکوک فاسیوم **٪۹۶** به لینزولید حساس بود با این وجود لینزولید یک آنتی بیوتیک باکتری استاتیک می باشد و مقاومت به بعضی از گونه های انتروباکتر فاسیوم نیز گزارش شده است.

عفونت های باکتریال گرم (-) :

میکروب گرم (متفی) که در بیماران دچار سوختگی از بیمارستان

همچنین یک سری دارو ها باعث تحریک و طولانی شدن غلظت آنتی بیوتیک ها شده، و در نتیجه باعث افزایش اثر آنتی بیوتیک ها بر علیه میکروب های گرم(متببت) و گرم(متفی) می شود و برای کشتن موثر باکتری های گرم (متفی) ، این آنتی بیوتیک ها باید به پیک اثر ۵-۶ برابر MIC (حداقل غلظت دارای اثر مهارکنندگی برسد).

همچنین آمیتوگلیکوزید ها دارای یک طیف درمانی محدود در سرم خون هستند. به طوری که باید غلظت آن ها در خون به دقت کنترل شود. چرا که ممکن است افزایش پیک دارو در سرم باعث ایجاد عوارضی بر روی گوش و حتی اثرات سمی بر روی کلیه شود. به خصوص وقتی که با دیگر داروهایی که خاصیت اتوتوکسیته و نفروتوکسیته دارند مثل: آمفوتریسین B، فورسماید ، یا وانکومایسین استفاده شوند. طبق شواهد اخیر شاید که دوز یک بار در روز، نسبت به دوز متعدد در روز اثر سمی آن را کمتر کند. نتایج چندین مطالعه که به صورت رندوم و کنترل شده ، انجام شده نشان داده است که تجویز آمیتوگلیکوزید ها به صورت دوز متفرد در روز دارای همان اثر ، از نظر میکروب کشی با بهبود کلیتیکی و کاهش اثرات اتوتوکسیستی و نفروتوکسیستی نسبت به روش دوز متعدد دارد.

دفعات کمتر تجویز مثل یکبار در روز ممکن است مقاومت القاء شده در اثر آمیتوگلیکوزید ها را به حداقل برساند، و یا از آن پیشگیری کند.

مقاومت قابل برگشت به اثرات ضد میکروبی دوزهای بعدی آمیتو گلیکوزید ها به علت کاهش باز جذب دارو است. در پی دوز اولیه و پیدایش زیر گروههای مقاوم به آمیتوگلیکوزید در باکتری های گرم (متفی)، به علت این که در زمان خاص غلظت سرمی آمیتوگلیکوزیدها ناچیز می باشد، این گونه های مقاوم فرصت رشد پیدا می کنند.

به هر حال بعضی از پزشکان احتمال می دهند که استفاده ی یک بار در روز آمیتوگلیکوزید ها در بیماران با عفونت های شدید و نقص سیستم ایمنی، سوختگی های وسیع، فیبروز کیستیک، و یا آسیب شدید عاقلانه نباشد چون این رژیم ها باعث می شوند که دوره هایی که غلظت آمیتو گلیکوزید ها غیر قابل شتاسایی، طولانی تر می شود. که این زمان بیشتر از اثرات (post antibiotic effect) PAE یا اثرات بعد از آنتی بیوتیکی می باشد.

نمونه های خون برای مشخص کردن دارو باید تقریباً یک ساعت بعد از تجویز IM یا ۳۰ دقیقه بعد از تجویز وریدی دارو گرفته شود.

شرايط جدا شده اند شامل پسودومونا آئروژینوزا ، ایشریشیاکولی ، کلبسیلا پتومونیه ، انتروباکتر کلواسه، آسیتو باکتریائومانی/ همولیتیکوس می باشد.

اثر بخشی انواع آنتی بیوتیک بر اساس حساسیت مجرای هر میکروب جدا شده به این آنتی بیوتیک ها حساب می شود. از روش همکاری متقابل بین کلاس های مختلف آنتی بیوتیک به خاطر اثر بخشی بیشتر بر علیه میکروارگانيسم های مقاوم (MDROS)multiply drug resistant organism

نیز استفاده می شود.

آمیتو گلیکوزید ها بخصوص جنتامایسین از نظر تاریخی آنتی بیوتیک منتخب در درمان عفونت های گرم (متفی) می باشد و فعالیت سیتروژیک پتی سلین های مقاوم به پتی سلیتاز با وانکومایسین در درمان عفونت های استافیلوکوکی وضعیت قبلی آن یعنی (قبل از کشف پتی سلین های وسیع الطیف جدید مثل نسل چهارم سفالوسپورین ها، متوپاکتام، کریپاتم و کیتولون ها را بیشتر استاندارد نموده است. با این حال بعضی از باکتری های گرم (متفی) که در بخش های سوختگی با آن مواجه می شویم با آنتی بیوتیک های جدید مذکور مقاوم می باشد و باید با داروهای گروه قدیمی مثل پلی میکسین ها درمان شوند. هر کدام از این گروه آنتی بیوتیک ها و قدرت و ضعف هر کدام از این گروه ها در زیر به تفصیل بحث شده اند.

آمینو گلیکوزیدها:

آمیتوگلیکوزید ها در عمل باکتریسید هستند هر چند که مکانیسم واقعی این دسته هنوز کاملاً روشن نشده است این داروها به نظر می رسد که باعث مهار سنتز پروتئین های باکتری های حساس از طریق متصل شدن به ساب یونیت 30 S ریبوزوم میکروب می شوند.

آمیتوگلیکوزید ها شامل آمیکاسین ، جنتامایسین ، کلانامایسین ، نتومایسین ، متی سلین ، پاراموماسین و نویرامایسین می باشد. در تحقیق بیمارستان شرايط بائومانی / همولیتیکوس نسبت به آمیکاسین ۳۰٪ حساسیت نشان داد انتروباکتر کلواسه ۸۶٪ و Ecoli ۹۷٪ حساسیت داشت و کلبسیلا پتومونیه ۹۲٪ و پسودومونا آئروژینوزا ۴۸٪ به آمیکاسین حساسیت داشت .

برخلاف دیگر آنتی بیوتیک ها (مثل بتا لاکتام ها) ، آمیتوگلیکوزید ها اثر باکتریسیدشان بر علیه خیلی از پاتوژن ها وابسته به غلظت دارو می باشد . و افزایش غلظت سرمی باعث افزایش اثر دارو می شود.

پتی سیلین های وسیع الطیف برای استفاده رایج ، و آسیل آمیتوییتی سیلین (مزولوسین - پیپراسیلین) برای درمان عفونت هایی مثل پسودومونا که مقاوم به کاربوکسی پتی سیلین ها هستند) نگهداشته شود .

برخی دیگر این نظر را دارند که زمانی که پتی سیلین وسیع الطیف لازم شود، مزالوسین یا پیپراسیلین برای عفونت های انتروباکتریاسه ای ارجح می باشد، و پیپراسیلین برای درمان عفونت های پسودومونا برتر است، زیرا که در محیط *in vitro* بر علیه این میکروارگانیسم نسبت به دیگر آنتی بیوتیک ها موثر تر بوده است. چون گونه های مقاوم به این میکروارگانیسم ها به خصوص پسودومونا در درمان با این آنتی بیوتیک ها در حال افزایش می باشد، بهتر است برای مشخص شدن اثر این دارو ها و یا تشخیص گونه های مقاوم ، در طول درمان با این دارو ها به دفعه های مختلف « کشت زخم» را انجام داد.

به پیشنهاد برخی پزشکان ، در عفونت های سخت و جدی وقتی عامل میکروبی ، ناشناخته باشد یا به پسودومونا گمان برود ، درمان ترکیبی با آمیتوگلیکوزید ها یا سفالوسپورین های نسل سوم بر اساس آزمایش حساسیت میکروبی استفاده شود. اثرات سیتروژیک این آنتی بیوتیک های وسیع الطیف و آمیتوگلیکوزید ها یا سفالوسپورین های نسل سوم معمولاً قابل پیش بینی نیست و باید با مطالعات آزمایشگاهی تأیید شوند.

هر وقت یک آمیتوگلیکوزید در ترکیب با پتی سیلین های وسیع الطیف تجویز می شود از مخلوط کردن این دارو در هنگام تزریق باید جلوگیری نمود، زیرا که پتی سیلین باعث غیر فعال شدن آمیتوگلیکوزید می شود. برخی از پزشکان توصیه می کنند که غلظت آمیتوگلیکوزید را نسبت به زمانی که به تنهایی استفاده می شود باید به دقت کنترل نمود.

به ویژه هنگامی که دوز بالای پتی سیلین وسیع الطیف دریافت می شود و یا بیمار خود دارای اختلال عملکرد کلیه باشد همچنین چون آسیل آمیتو پتی سیلین ها غلظت سدیم در آن ها نصف میزان α کربوکسی سیلین ها می باشد، پیپراسیلین یا مزولوسین نسبت به تیکارسیلین در بیماری که محدودیت مصرف سدیم دارند، ارجح می باشد.

ترکیب تیکارسیلین یا کلانونیک اسید و پیپراسیلین با تازنو باکتام و یا ۲ ماهر کنتده β لاکتاماز باعث می شود که اثر کشندگی میکروب بر علیه خیلی از گونه های باکتری های تولید کنتده β - لاکتاماز افزایش یابد.

در تحقیق بیمارستان شرایتر انتروباکتر کلواسه نسبت به پیپراسیلین / تازنوباکتام ۷.۷۵ حساسیت داشت.

نمونه های خون برای مشخص کردن وجود دارو در خون باید سریعاً قبل از تجویز دوز بعدی گرفته شود و برای جتتامایسین و توبرامایسین طیف غلظت دارویی که با پیک اثر دارویی نشان داده می شود. حدود $4-12 \mu\text{gr/ml}$ در نظر گرفته شده و حداقل غلظت دارو $2 \mu\text{gr/ml}$ در نظر گرفته شده است. و برای آمیکاسین و کاناماسین پیک اثر دارد $15-40 \mu\text{gr/ml}$ و حداقل غلظت دارو حدود $5-10 \mu\text{gr/ml}$ در نظر گرفته شده است همچنین نسبت پیک سرمی دارو به MIC را می توان به عنوان یک مشخص کننده قدرت میکروب کشی باکتری محسوب کرد و با به دست آوردن این نسبت دوز دارد را تعدیل نمود.

پتی سیلین های وسیع الطیف :

ساخت پتی سیلین های وسیع الطیف و اثرات سیتروژیک آن با آمیتو گلیکوزید ها یک فصل جدید در درمان عفونت های سوختگی یا آنتی بیوتیک ها را باز نموده است.

پتی سیلین های وسیع الطیف شامل کاربیتی سیلین ، مزالوسین ، پیپراسیلین و تیکارسیلین بعنوان پتی سیلین های نیمه صناعی به شمار می آید. به خاطر این ساختمان شیمیایی قدرت اثر بیشتری نسبت به پتی سیلین های طبیعی یا پتی سیلین های مقاوم به پتی سیلیتاز مانند نفی سیلین یا آمیتوییتی سیلین ها مثل (امبی سیلین) دارند.

این پتی سیلین های وسیع الطیف بر علیه گرم (متقی) ها هم موثر هستند چرا که نسبت به غیر فعال شدن بوسیله بتا لاکتامازهای وسیع الطیف که به وسیله این باکتری ها تولید می شوند، مقاوم هستند.

همچنین این آنتی بیوتیک ها به آسانی وارد دیواره سلولی این میکروارگانیسم ها می شوند. به نظر می رسد که این تفاوت قسمتی مربوط به تفاوت در اثرات مورفولوژیک دارو روی باکتری های حساس و متعاقب آن باعث تشکیل انواع باکتری هایی که از نظر قوام اسموتیک با هم دیگر تفاوت دارند می شود. برای مثال مزولوسین یا پیپراسیلین ممکن است در درمان عفونت های گرم (متقی) مثل بعضی از گونه های سیتروباکتر ، انتروباکتر ، کلیسیلا، سراتیا و باکترئوس فرا جیلیس که به کاربیتی سیلین و تیکارسیلین مقاوم هستند موثر تر باشد بعضی از پزشکان پیشنهاد می کنند که کاربوکسی پتی سیلین ها (تیکارسیلین) به عنوان

که شامل گونه های حساس *E. coli* ، کلبسیلا پنومونه *p. rettgeri* ، *p. aeruginosa* و پروتئوس و لگاریس *p. stuartii* و همچنین به عنوان درمان جایگزین برای سرایتا در نظر گرفته شده است. و سفنازیدیم (البته نه سفنوتاکسیم، سفنی زوکسیم، سفتریاکسون). به عنوان درمان انتخابی پسودومونا آئروژینوزا در نظر گرفته شده است.

سفنازیدیم بر علیه پسودومونا آئروژینوزا در محیط آزمایشگاه نسبت به دیگر سفالوسپورین موثر تر می باشد. و در تحقیق بیمارستان شرایتر ، بولمانی / همولیتیکوس ۳۰٪ حساسیت به سفنازیدیم است. همچنین *E. Cloacae* ۵۸٪ و *E. coli* ۷۸٪ و کلبسیلا پنومونه ۷۸٪ و پسودومونا ۵۱٪ حساسیت داشت.

نسل چهارم سفالوسپورین ها، شامل *cefepime* . بر علیه بعضی از میکروب های گرم (منفی) مثل پسودومونا و انتروباکتریاسه ها حساس هستند.

این ها معمولاً به سفالوسپورین های نسل سوم مقوم می باشند. سفپایم یک طیف وسیع فعالیت بر علیه باکتری های گرم (مثبت) هوازی و گرم (منفی) مثل سفنوتاکسیم و سفتریاکسون و سفنی زوکسیم بر علیه پسودومونا دارد . ولی نکته مهم سفپایم اثر آن بر علیه انتروباکتریاسه های تولید کننده β لاکتاماز می باشد، که نسبت به سفالوسپورین های نسل سوم موثر تر می باشد .

فعالیت وسیع الطیف سفپایم مربوط به این است که دارو به داخل لایه بیرونی باکتری های گرم (منفی) به سرعت نفوذ می کند . همچنین از نظر کروموزمی و پلاسمید که واسطه تولید β لاکتاماز هستند مقاومت بیشتری نسبت به دیگر سفالوسپورین ها دارد .

همچنین β لاکتامازها دارای قدرت اقاء کمتری به سفپایم دارند و نسبت به دیگر سفالوسپورین های نسل سوم مثل سفنازیدیم هیدرولیز شدن این دارو توسط این آنزیم ها با سرعت کمتری ایجاد می شود. در تحقیق بیمارستان شرایتر در سال ۲۰۰۵ ، آسینتو باکتر بالوملی / همولیتیکوس ۳۹٪ حساسیت به سفپایم داشت *E. coli* ۸۶٪ و پسودومونا ۳۶٪ حساسیت داشت.

آنتی بیوتیک های بتا لاکتام متفرقه:

آزترنونام یک آنتی بیوتیک صنعتی متو باکتام می باشد، زیرا که برخلاف دیگر آنتی بیوتیک های β - لاکتام که حلقه ای هستند این آنتی بیوتیک تک حلقه ای است و فعالیت ضد باکتریایی آزترنونام نه تنها در نتیجه مهار سنتز موکوپپتید دیواره سلولی باکتری می باشد ، بلکه آزترنونام یک تمایل بالای ویژه ای نسبت به پروتئین ۳ متصل پنی سیلین (*protein binding penicilin*) که نسبت به باکتری های گرم (منفی) حساس می باشد را دارد .

این دارو همچنین تمایل به *BBPIa* این باکتری ها دارد ولی بر عکس تمایل خیلی کم به *BBPS* ، *Ib* ، *۲.۴.۵* یا *۶* دارد . و چون *PBP3* در دیواره سازی نقش دارد . در نتیجه آزترنونام باعث تشکیل شکل دراز و رشته ای باکتری های گرم (منفی) حساس می شود.

E. coli ، ۹۰٪ و کلبسیلا پنومونه ۹۰٪ و پسودومونا ۶۹٪ و آسینتوباکتر بالوملی / همولیتیکوس ۳۶٪ حساسیت داشت. و نسبت به ترکیب تیکازسولین / کلانات انتروباکتر کلواسه ۶۲٪ ، *E. coli* ۷۲٪ و کلبسیلا پنومونی ۸۴٪ و پسودومونا آئروژینوزا ۳۹٪ حساسیت داشت .

استفاده از پنی سیلین های وسیع الطیف در درمان عفونت های باکتریال گرم (منفی) در بیماران دچار سوختگی، باعث کاهش عوارض توکسیک در مقایسه با آمینوگلیکوزید ها شده است. چون بیشتر عوارض دارویی مثل افزایش حساسیت و یا عوارض گوارشی و موضعی با آمینوگلیکوزید ها دیده می شود.

سفالوسپورین های نسل سوم و چهارم:

سفالوسپورین های آنتی بیوتیک های نیمه صنعتی از خانواده β لاکتام هستند هم از نظر ساختمانی و هم از نظر فارماکولوژیک مرتبط با پنی سیلین ها ، کارباپم (*doracarbef*) و سفامایسین (سفوتوتان و سفوکسیتین) می باشند. به طور معمول سفالوسپورین ها در عمل باکتریسید هستند.

فعالیت ضد باکتری این آنتی بیوتیک ها مثل پنی سیلین ها و کارباپم ها و سفامایسین ها به علت مهار سنتز موکوپپتید های دیواره سلولی میکروب می باشند. هر چند که مکانیسم واقعی عمل سفالوسپورین ها کاملاً روشن نشده است.

آنتی بیوتیک های β لاکتام معمولاً به چند آنزیم در دیواره سیتوپلاسم متصل شده (مثل کاربوکسی پپتیداز، اندوپپتیداز ، ترانس) که این آنزیم ها در ساخت دیواره سلولی و تقسیم سلولی دخالت دارند .

یک فرقیه مطرح است که آنتی بیوتیک های β - لاکتام به عنوان سوپسترای اتلوگ برای آسپیل - دی اتیل ، (دی اتیلین که سوپسترای رایج برای این آنزیم ها است) عمل می کند در نتیجه باعث دخالت در سنتز دیواره سلولی و ایجاد یک دیواره سلولی غیر موثر که از نظر خاصیت اسمزی بی ثبات می باشد و در نتیجه باعث اتولیز خود میکروب توسط پپتیدوگلیکاز هیدرولازهای خود میکروب می شود.

آنزیم های مورد هدف آنتی بیوتیک های β - لاکتام تقسیم بندی شده است مثل پروتئین های باند شونده به پنی سیلین ، به نظر می رسد باعث تنوع آنتی بیوتیک های باکتریسید می شود.

سفالوسپورین ها بر اساس طیف فعالیتشان به چهار فصل تقسیم می شوند در این مبحث بر روی درمان عفونت های گرم (منفی) توسط نسل سوم و چهارم صحبت می کنیم. سفالوسپورین ها بر اساس طیف گستردگی فعالیتشان بر علیه باکتری های گرم (منفی) با نسل اول و دوم مقایسه می شوند.

نسل سوم سفالوسپورین ها عبارتند از:

ceftriaxone , *cefotaxime* , *cefopodoximer* , *cefeprozone* , *ceftrime* , *cefditoren* , *cefclinar* , *ceforen* , *ceftibutan* , *ceftriaxiderm* .

سفالوسپورین های نسل سوم معمولاً در آزمایش بر علیه باکتری های گرم (منفی) مثل سیتروباکتر ، انتروباکتر ، *E. coli* ، کلبسیلا ، نایسیریا ، پرتئوس ، مورگانلا ، پروویدنسیا و سرایتا که ممکن است به نسل اول و دوم مقوم باشند اثر می کند.

سفنوتاکسیم ، سفنازیدیم ، سفنی زوکسیم ، سفتریاکسون به عنوان دارو های انتخابی برای درمان عفونت های انترو باکتریاسه

در نتیجه باعث مهار تشکیل دیواره سلولی و شکننده شدن دیواره سلولی و سرانجام باعث لیز و مرگ سلولی می شود.

مطالعاتی که بر روی استاف ارنوس و آرترونام انجام شده نشان داده که آرترونام نمی تواند به PBPS باکتری های گرم (مثبت) وصل شود. همچنین آرترونام یک تمایل ضعیفی برای PBPS میکروب های هوازی دارد.

در نتیجه اساسا در مقابل این ارگانیسم ها غیر فعال می باشد. آرترونام در عمل باکتریسید می باشد. و چون تمایل کمی برای اتصال به PBPS Ia و Ib باکتریهای گرم (منفی) حساس دارد. در نتیجه نسبت به دیگر آنتی بیوتیک های β لاکتام مثل (ایمی پنم، سفوتاکسیم، سفوکسیتین و سفتریکسون) خاصیت میکروب کشی سریعی ندارد و برای بیشتر آنتروباکتریاسه های حساس حداقل غلظت باکتریسیدی (MBC) آرترونام مساوی یا فقط ۴-۲ برابر حداقل غلظت مهار کنندگی (MIC) این دارو می باشد.

برای پ سودومونا آرترونا (MBC) آرترونام معمولاً ۲ برابر MIC آن می باشد. ولی برای بعضی از گونه ها این نسبت حتی تا ۱۲۵ برابر نیز بشود. در تحقیق بیمارستان شرایتر در سال ۲۰۰۵ آسینتو باکتر بلومنی نسبت به آرترونام ۲۱٪ حساسیت داشت آنتروکوک E.CLOACE ۵۷٪ و Ecoli ۸۰٪ و کلیسیلابنومونیه ۷۸٪ و پ سودومونا ۵۵٪ حساسیت داشت. عوارض دارویی که با آرترونام گزارش شده مشابه دیگر آنتی بیوتیک های β لاکتام و دیگر داروهایی است که معمولاً به خوبی تحمل می شوند.

ایمی پنم / سیلاستاتین سدیم یک ترکیب ثابت ایمی پنم منوهیدرات (که کاربایتم، نیمه صناعی از دسته آنتی بیوتیک های β لاکتام) و سیلاستاتین سدیم می باشد که از متابولیسم کلیوی ایمی پنم از طریق مهار اختصاصی و برگشت پذیر دی هیدروپیتیداز I و در نتیجه از غیر فعال شدن ایمی پنم از طریق هیدرولیز شدن حلقه β لاکتام جلوگیری می کند.

ایمی پنم معمولاً فعالیت باکتریسیدی دارد. ایمی پنم تمایل به اتصال به بیشتر پروتئین های PBPS ارگانیسم های حساس را دارد که شامل PBPS Ia و Ib و ۲.۴، ۵.۶ اشریشاکولی و PBPS Ia و Ib و ۲.۴۵ پ سودومونا آرترونا و PBPS ۱.۲، ۳.۴ استاف ارنوس دارد. در باکتری های گرم (-) حساس، ایمی پنم تمایل به PBP2 و کمترین تمایل را به PBP3 دارد. در نتیجه باعث تشکیل دیواره های بیضی شکل یا کروی شکل بدون تشکیل اسکار رشته ای می شود.

همچنین ایمی پنم تمایل بالا برای PBPS Ia و Ib دارد در نتیجه باعث لیز سریع این فرم اسفروپلاستیک (کروی) می شود. همچنین ایمی پنم قادر است که به لایه خارجی بیشتر باکتری های گرم (-) نفوذ کند و در نتیجه موفق می شود به سرعت به pr های PBSs نسبت به دیگر آنتی بیوتیک های β لاکتام بچسبد.

مطالعات آزمایشگاهی نشان داده اند که ایمی پنم ممکن است دارای یک اثر مهار کنندگی بعد از اتمام دوز از آنتی بیوتیک بر

روی ارگانیسم های حساس داشته باشد که هنوز مکانیسم این اثر به خوبی روشن نشده است.

در مطالعات آزمایشگاهی که به روی استاف ارنوس، Ecoli و پ سودومونا آرترونا انجام شده نشان دادند که مواجهه شدن این باکتری ها با دوز باکتریسیدی ایمی پنم باعث شده بعد از قطع دارو، میکروب ها نتوانند دوباره رشد شان را آغاز کنند. ولی هنوز نمی دانیم که آیا این اثر (PAE post antibiotic inhibitory) در بدن نیز اتفاق می افتد یا خیر؟ احتمال داده می شود این اثر خیلی مفید باشد چرا که ایمی پنم ممکن است بتواند از رشد مجدد ارگانیسم ها در زمانی که غلظت دارو در محل عفونت به زیر حد MIC برسد جلوگیری کند.

در تحقیق SBH - G در سال ۲۰۰۵ آسیتو باکتر بلومنی / همولیتیکوس نسبت به ایمی پنم سیلاستین ۹۷٪ حساسیت داشت. آنتروکوک کلواسه ۹۶٪ و Ecoli ۹۸٪ و کلیسیلابنومونیه ۹۴٪ و پ سودومونا آرترونا ۳۰٪ حساسیت داشت.

مروپنم کاربایتم صناعی می باشد و بر خلاف ایمی پنم دارای یک گروه متیل در موقعیت ۱ از ۵ عضو حلقه ۱ است که باعث قوام آنتی بیوتیک بر علیه هیدرولیز شدن توسط دی هیدروپیتیداز ۱ (DHPL) که در قسمت برس مانند سلول های لوله پروگزیمال کلیه وجود دارد. و در نتیجه نیاز به تجویز مهار کننده DHPL مثل سیلاستاتین همراه با آن ندارد. مروپنم یک فعالیت وسیع الطیف شبیه فعالیت میکروبیولوژیک ایمی پنم دارد. با این حال در محیط آزمایشگاه، مروپنم بیشتری بر علیه آنتروباکتریاسه ها دارد. همچنین اثر کمتری بر روی باکتری های گرم (+) دارد.

به نظر می رسد مروپنم نسبت به هیدرولیز شدن توسط متالو β لاکتاماز حساس باشد و این دارو معمولاً نسبت به استاقیلو کوک های مقاوم به متی سلین غیر فعال باشد. و مثل ایمی پنم، مروپنم نیز مقاومت بالایی نسبت به هیدرولیز شدن توسط β لاکتاماز ها دارد. در مطالعات آزمایشگاهی نشان داده شده که ایمی پنم یک افا کننده بالقوه β لاکتاماز است و می تواند به صورت برگشت پذیر این القاه کنندگی را در β لاکتاماز با واسطه کروموزومی در پ سودومونا آنتروباکتریاسه ها کاهش دهد.

عوارض دارویی ایمی پنم / سیلاستاتین و مروپنم مشابه دیگر β لاکتام ها می باشد. این دارو ها با وجود عوارض ناخواسته ای چون میوکلونوس و تشنج که در اثر تزریق IV ایمی پنم و سیلاستین گزارش شده به خوبی تحمل می شوند.

کینولون ها:

کینولون ها یک دسته از آنتی بیوتیک ها هستند که شامل آنتی بیوتیک های تزریقی مثل سیپروفلوکساسین، گاتی فلوکساسین، لووفلوکساسین، موکسی فلوکساسین، اوفلوکساسین و آلتروفلوکساسین و آنتی بیوتیک های خوراکی مثل سیپروفلوکساسین، گاتی فلوکساسین، لووفلوکساسین، لموفلوکساسین، موکسی فلوکساسین، نالیدیکسیک اسید، اوفلوکساسین، اسپازفلوکساسین و تروفلوکساسین می باشد.

دارد ولی در مورد کلیستین تا زمانی که غلظت آن $1 \mu\text{mol/ml}$ نرسد خاصیت باکتری‌سیدی بر علیه پسودومونا دیده نمی‌شود.

پلی میکسین B و کلیستین (پلی میکسین E) معمولاً با دوز $2/5 - 1/5 \text{ mg/kg/day}$ و به صورت دوبار در روز داده می‌شود. ولی در بیماران کلیوی به خاطر این که دفع این دارو ها از طریق کلیه است باید تعدیل دوز را صورت گیرد. همچنین توزیع این دارو ها در مایعات پرده جنب مفصل ، csf ضعیف می‌باشد. پلی میکسین ها در درمان قطعی عفونت های سیستمیک با باکتری های گرم (-) ، که با آنتی بیوتیک های دیگر مقاوم هستند نقش اساسی دارند.

در یک مقاله مروری که در بیمارستان سوختگی کودکان shriners در گالوستون تگزاس انجام شده بود بر روی استفاده از کلسی متات سدیم بر روی ۱۰۹ بیمار در سال ۲۰۰۴ - ۲۰۰۰ تحقیق نمودند که از ۱۰۹ بیمار ۷۲ مرد ، ۳۷ نفر زن بودند متوسط سن (۹)سال یا در صد سوختگی از ۹۹ - ۲۱٪ که میانه آن ۶۰٪ و میانگین آن ۶۲٪ بود. میزان سروایوال کلی ۸۰٪ در کل ۱۰۹ بیمار بود. و کلسی متات سدیم به عنوان یک فاکتور نجات دهنده برای بیماران سوختگی که دچار درمان ناقص یا دچار عفونت های تهدید کننده حیات شده بودند مطرح شده است.

در تحقیق بیمارستان شرایتر در سال ۲۰۰۵ آسینتو باکتر پنومانی / همولیتیکوس ، E. coli و E کلاوase و کلیسیلا پنومونیه ۱۰۰٪ به کلیستین و پلی میکسین حساسیت داشتند در حالی که پسودومونا آئروژینوزا ۹۶٪ به پلی میکسین β و ۹۹٪ به کلیستین حساسیت داشت. ولی به خاطر خاصیت وابسته به دوز مسمومیت کلیوی و مسمومیت دستگاه عصبی ، برای به دست آوردن نتیجه درمانی رضایت بخش میزان دارو باید به دقت مانیتورینگ شود. وقتی پلی میکسین β در انسان و حیوانات از طریق گروه های اسید آمینه آزاد به فسفولیبید های دارای شارژ (منفی) بافت ها متصل می‌شود. Bugg و Kumlin نشان دادند که بالاترین اتصال در کلیه ها و مغز و بعد از آن در ماهیچه ها و بافت ها ریه می‌باشد. و بعد از تکرار دوز تجمع دارو در بافت، غلظتش به ۵ - ۴ برابر حداکثر غلظت سرمی می‌رسد و نیز در بافت حداقل به مدت ۷ - ۵ روز باقی می‌ماند. برداشتن آن از طریق دیالیز ، به خاطر اتصال گسترده آن در بافت نیز مشکل می‌باشد. در مطالعات کلسی متات سدیم به صورت قابل توجهی باعث کلیت ناشی از کلستریدیم دیفسیل، نارسایی کلیه، و نوروپاتی در اثر استفاده طولانی مدت می‌شود.

درمان مخمر ها و قارچ ها:

۵ دسته از داروهای ضد قارچ سیستمیک شامل پلی آن ها ، آزول ها، آنالوگ های نکتوزید و آکینتوکاندین ها و آیل آمین ها با هم مقایسه شده اند. در سلول های قارچ برای اثر دارو های ضد قارچ ۴ جای بالقوه وجود دارد. از دارو های ضد قارچ آیل آمین ، تربینافین که ابتدا برای درمان درماتوفیتوز ها و انکوماایکوزیس استفاده می‌شده است. تازگی ها کتوکونازل نیز با دارو های جدیدتری که خاصیت سمی بودن کمتری دارند، بررسی شده است، که در اینجا مورد بحث قرار نمی‌گیرند.

کینولون ها معمولاً باکتری‌سید هستند و از طریق مهار توپوایزومراز DNA (هیدرولیز کننده ATP) و توپوایزومراز نوع II DNA که معمولاً به DNA زیراز معروف است عمل می‌کنند. DNA زیراز برای ریبلیکاسیون (۲ برابر شدن DNA) و در بعضی قسمت های نسخه نویسی ، ترمیم Transcription and recombination مؤثر است.

مهار DNA زیراز در از گلبیم های حساس باعث مهار ATP در هم پیچیده شده و باعث افزایش شکنندگی DNA نو زنجیره ای می‌شود. سلول های پستانداران دارای توپوایزومراز II همانند باکتری ها هستند در غلظتی که برای درمان لازم است به نظر نمی‌رسد که کینولون ها بر روی آنزیم های سلول های پستانداران اثر بکنند چرا که احتمال داده می‌شود که عمل این آنزیم ها با عملشان با DNA زیراز باکتری ها متفاوت باشد و نمی‌تواند باعث پیچ خوردگی شدید DNA شود.

همچنین به نظر می‌رسد که سیپروفلوکساسین نیز دارای اثر PEA (اثر آنتی بیوتیکی بعد از قطع آن) باشد البته اهمیت کلیتیک آن هنوز مشخص نشده است.

در تحقیق بیمارستان شرایتر آسینتو باکتر پنومانی هم به لووفلوکساسین هم سیپروفلوکساسین ۲۷٪ حساسیت داشت E. coli . کلاوase ۹۲٪ به لووفلوکساسین و ۸۹٪ به سیپروفلوکساسین E. coli به هر دو ۷۰٪ و کلیسیلا به هر دو ۹۰٪ و پسودومونا به هر دو ۳۶٪ حساسیت داشت. کینولون ها به خوبی از طریق دستگاه گوارش جذب می‌شوند و تزریق وریدی فقط برای بیمارانی در نظر گرفته می‌شود که نمی‌توانند خوراکی را تحمل کنند و برای دیگر بیماران نحوه تجویز بستگی به پیشرفت کلینیک بی‌مبار دارد.

پلی میکسین ها:

پلی میکسین ها مولکول های Amphi pathic هستند که با لیپوبلی ساکارید های دیواره خارجی باکتری ها مداخله می‌کنند. وارد شدن به سلول لازم نیست چون می‌توانند با زائد های زله مانند باکتری پیوند های کوالانسی برقرار کرده و در نتیجه قادر است که نفوذ پذیری غشا را تغییر داده و در نتیجه مانع تنفس باکتری می‌شود.

اتصال اولیه به لایه خارجی باعث اشغال جا می‌شود و قسمت پلی کاتیونیک پلی میکسین β باعث جابجا شدن Ca^{++} و Mg^{++} می‌شود که در حالت نرمال باعث قوام و استحکام مولکول های لایه لیپوبلی ساکارید غشاء خارجی میکرب می‌باشد. این اتصال می‌تواند بوسیله کاتیون های دی والان بصورت رقابتی نیز انجام شود. کمپلکس تشکیل شده با LPS (لیپو پلی ساکارید) بوسیله در هم فرو رفتن قسمت هیدرو فوب لیپید ، LPS با اسید چرب آنتی بیوتیک ایجاد می‌شود. ورود آنتی بیوتیک به لایه خارجی باعث از هم گسیختگی غشاء و آزاد شدن LPS به محیط اطراف می‌شود.

همچنین دارای خاصیت بالقوه آنتی اندوتوکسین و فعالیت ضد باکتری بر علیه پسودومونا آئروژینوزا و خیلی از اتر و باکتری‌سید ها می‌شود. بر اساس مطالعه storm و همکارانش ، پلی میکسین ها در غلظت پایین باکتریاوستاتیک و در غلظت بالا باکتری‌سید می‌باشد. Hord و Hoeprich گزارش کرده اند که غلظت $1 \mu\text{mol/ml}$ پلی میکسین B تا ۸۸٪ بر علیه پسودومونا خاصیت باکتری‌سیدی

پلی ان ها (آمفوتریسین B) :

آمفوتریسین B یک ماکرولید پلی ان خنثی می باشد که به عنوان یک آنتی بیوتیک ضد قارچ شناخته شده است. تجویز متداول وریدی آمفوتریسین B برای درمان عفونت های قارچی تهدید کننده حیات که با قارچ های اسپریلوس بلاستومایکوز آمریکای شمالی ، کاندیدیای سیستمیک و کوکوئیدو مایکوز ، کریبتوکوکوس ، هیستوبلاسموز و پاراکوکسیدو مایکوز اسپروتریکوز و آزیگومایکوز استفاده می شود.

آمفوتریسین B معمولا در عمل خاصیت مهار کنندگی رشد قارچ ها در دوز های معمول را دارد. ولی در غلظت های بالا بر علیه قارچ ها خاصیت قاح کشی دارد. خاصیت قارچ کشی آمفوتریسین B بوسیله اتصال به استرول موجود در دیواره قارچ صورت می گیرد .

در نتیجه این اتصال ، دیواره سلولی قارچ نمی تواند به مدت طولانی عملکرد خود را به عنوان یک سد انتخابی ادامه دهد، و محتویات داخل سلولی به بیرون نشت می کند. این تغییر نفوذپذیری سلول باعث مرگ سلول می شود ولی احتمال می رود مکنیسم های دیگری در محیط بدن که باعث قارچ کشی می شوند نیز وجود داشته باشد. اتصال به استرول در سلول های پستانداران مثل سلول های کلیوی یا ارتیروسیت ها ممکن است باعث ایجاد بعضی عوارض سمی در این سلول ها به دنبال تزریق آمفوتریسین B شود.

سمیت کلیوی آمفوتریسین B عامل اساسی در محدودیت دراز مدت آن می باشد. یا درمان مرسوم با آمفوتریسین B به درجات مختلف در اکثر بیماران ممکن است این عارضه دیده شود. عوارض کلیوی آن شامل کاهش عملکرد کلیه و اختلالاتی چون از تمی ، هایپوکالمی ، هایپواستونوری (کاهش ظرفیت کلیه در تقلب ادرار و در نتیجه ترشح ادرار رقیق می باشد).

افزایش BUN و کراتینین سرم و کاهش کلیرانس کراتینین و میزان فیلتراسیون گلومرولی و میزان جریان کلیوی در بیماران که آمفوتریسین B دریافت نموده اند، دیده شده است. افزایش BUN و کراتینین سرم، هایپوکالمی، هیپومیزیمی و هیپوکلسمی در بیماران که آمفوتریسین B و کلستریل سولفات و کمپلکس چربی آمفوتریسین B یا لیپوزومال آمفوتریسین B دریافت نموده اند دیده شده است.

چون به نظر می رسد این قرمولاسیون نسبت به تزریق آمفوتریسین B متداول باعث کاهش عوارض نفروتوکسیتی می شود، به خصوص در کسانی که دچار اختلالات کلیوی به دنبال درمان با آمفوتریسین B شده اند. البته نیاز به تحقیقات بیشتری است که بر روی عوارض این دارو ها با این قرمولاسیون انجام شود.

واکنش های حاد پدنبال انفوزیون آمفوتریسین B روی می دهد. این واکنش ها شامل تب ، لرز، احساس سرما، هایپوتانسیون، تهوع و بی اشتهایی - استفراغ، سردرد، دیس پنه و تاکی پنه است، که ۱-۳ ساعت بعد از شروع انفوزیون آمفوتریسین معمولی یا با فرمول آمفوتریسین B کولستریل سولفات ، کمپلکس

آمفوتریسین B و چربی و لیپوزومال آمفوتریسین B ایجاد می شود. استامینوفن، بیپریدین ، آنتی هیستامین ، (دیفن هیدرامین) یا کورتن برای درمان یا پیشگیری این واکنش های ناخواسته استفاده می شود.

ضد قارچ های آزول :

ضد قارچ های آزول شامل ضد قارچ های خوراکی و تزریقی تری آزول (سه آزولی) مثل فلوکونازول، ایتراکونازول، ورینکونازول و ایمیدازول می باشد.

این ضد قارچ ها بوسیله تداخل در فعالیت سیتوکروم P 450 و کاهش سنتز ارگواسترول ، (که استرول مهم و اساسی در سنتز دیواره سلولی می باشد) باعث مهار تشکیل دیواره سلولی می شود . ۳ مورد از دارو های سه آزولی ضد قارچ به وسیله تفاوت در طیف عملکرد شان تقسیم می شوند.

فلوکونازول بطور آزمایش *In vitro* ، بر علیه کاندیدا آلبیکانس و غیر از آلبیکانس مثل کاندیدا نئوفورس عمل می کنند. ولی بر علیه کاندیدا کروسه ای یا اسپریلوس موثر نمی باشد.

ایتراکونازول همچنین فعالیت عالی بر علیه کاندیدا دارد. همچنین نسبت به فلوکونازول اثر بهتری دارد بر قارچ های آندمیک هیستوبلاسا کیسولتوم، اسپروتریکس شانگی، بلاستوسین درماتیدیس، MIC ورینکونازول نسبت به فلوکونازول برای کاندیدا ۶۰ برابر کمتر می باشد. و همچنین خاصیت قارچ کشی دارد. اسپریلوس و بر علیه گونه های فوزاریوم و پسونوسپوریم ایپوسیروموم دارد.

هیچ کدام از دارو های تری آزول بر علیه زایگوماست ها فعال نیستند. به تازگی بررسی مقایسه ای ، در مورد فعالیت ۳ مورد از تری آزول ها بر علیه چندین هزار کاندیدیای جدا شده که بیشتر آن ها از خون و مکن های استریل جدا شده اند) به چاپ رسیده است. نکته قابل توجه در این باره ، گونه های مقاوم به فلوکونازول، نسبت به ورینکونازول حساس بودند. در حالی که کاندیدا کروسه فقط ۵٪ به فلوکونازول حساسیت داشت. ولی به ورینکونازول ۹۹٪ حساس بود. کاندیدا گلایرتا که یکی از شایع ترین گونه در بیماران با کاندیدیازیس می باشد ۶۰٪ به فلوکونازول حساسیت داشت و به ورینکونازول ۹۲٪ حساسیت داشت.

ورینکونازول همچنین بر علیه گونه های کاندیدا آلبیکانس که به فلوکونازول مقاوم بودند نیز موثر است. بنابراین ورینکونازول می تواند یک گزینه خوب برای بیماران مبتلا به گونه های مختلف کاندیدیای مقاوم به فلوکونازول باشد.

در کل داروهای آزول بهتر از فرمول های آمفوتریسین B تحمل می شوند. عوارض فلوکونازول چندان شایع نیستند، و شامل راش و افزایش آنزیم های کبدی می باشد.

در بیماران که دوز بالا و به مدت طولانی دریافت می کنند آنوسی قابل برگشت و لب های خشک ممکن است اتفاق بیافتد. عوارض بالقوه ایتراکونازول شامل ادم محیطی ، تشدید نارسایی قلب (به علت اثرات اینوتروپ منفی) راش و هیپوکالمی می باشد.

عوارض ورینکونازول شامل افزایش آنزیم های کبدی ، راش، حساسیت به نور، مسمومیت چشمی گذرا (که بر روی آن مطالعات گسترده ای انجام شده است) می باشد.

درمان سیستمیک عفونت های ویروسی در بیماران دچار سوختگی :

در مراکز سوختگی برای پیدا کردن عفونت های ویروسی در بیماران سوختگی آزمایشات زیادی انجام شده است. lineman دریافت که در بیماران کودک دچار سوختگی که به صورت گذشته نگر مطالعه شده بودند ۲۳٪ دارای عفونت سیستمیک ویروسی و ۲۵٪ عفونت هرسی و ۱۷٪

عفونت های آدنو ویروسی داشته اند در این قسمت ما تنها به درمان عفونت های سیستمیک ساتیومگالوویروسی و هرپس سیمپلکس موکوسی - مخاطی می پردازیم.

درمان عفونت های سیستمیک ویروسی :

گان سیکلوویر تزریقی (cytovene) و گان سیکلوویر خوراکی (valcyte)، دو داروی مهم و موثر در درمان عفونت های سیستمیک با ساتیومگالوویروس ها می باشند. وانگان سیکلوویر که فرم I واین استرگان سیکلوویر می باشد و به جذب سیستمیک این دارو از راه خوراکی کمک می کند.

اثر درمانی گان سیکلوویر وال گان سیکلوویر، بر علیه ساتیومگالوویروس و هرپس سیمپلکس انسانی با دخالت در سنتز DNA از راه ورود به DNA ویروس و پیوند با آن است. علاوه بر اثر بر علیه CMV بر علیه ویروس هرپس سیمپلکس تیپ I و II (HSV₁, HSV₂) و هرپس type 6 (که باعث بیماری رزوتولا می شود)، EBV (اپشتین بار ویروس) و واریسلا زوستر نیز موثر است.

دوز اولیه گان سیکلوویر ۱۰ mg/kg/day که به صورت هر ۱۲ ساعت به مدت ۲۱-۱۴ روز می باشد. بیمار می تواند آن را به وال گان سیکلوویر خوراکی با دوز ۹۰۰ mg دو بار در روز تا کامل شدن درمان تغییر دهد. شایع ترین عوارض دارویی گان سیکلوویر واکنش های خونی که ممکن است حتی شدید نیز باشد. نوتروپنی (کاهش تعداد مطلق نوتروفیل کمتر از ۱۰۰۰ mm³ که بالقوه کشنده است، و در حدود ۵-۲٪ از بیمارانی که گان سیکلوویر دریافت می کنند دیده می شود. تاگزیر عامل کاهش دوز این دارو می باشد.

عوارض سیستم عصبی در حدود ۱۷-۵٪ از بیماران دیده می شود. که طیف شدت آن می تواند از سر درد تا تشنج یا کما نوسان کند تست های غیر طبیعی کبدی (افزایش آمینو ترانسفراز ها و غلظت آنکالین فسفات) در ۳-۲٪ بیماران دریافت کنندگان سیکلوویر دیده می شود.

اسهال و بی اشتهاهی - خون ریزی گوارشی و درد های شکمی نیز به میزان کمتری گزارش شده است.

التهاب، قلبیت و درد محل تزریق با درمان با گان سیکلوویر به کرات دیده می شود.

بنابراین توصیه می شود زمانی که از گان سیکلوویر استفاده می شود که جریان خون برای رقیق شدن سریع و تزریق آن در خون کافی باشد.

به دنبال اختلال بینایی که توصیف شد، ممکن است تیره شدن دید، فتوفوبی، تغییر دید رنگی و افزایش احساس روشنایی نور در بیشتر از ۳۱٪ بیماران درمان شده با وریکونازول دیده شود. به صورت تیپیک در فاز اولیه درمان حدود ۳۰-۱۵ دقیقه بعد از دریافت دارو شروع می شود، و در عرض ۳۰ دقیقه بهبود می یابد.

هیچ کدام از این اختلالات برای بیماران درمان شده باقی نمی ماند همچنین عارضه دائمی چشمی نیز با این دارو گزارش نشده است، و چون این آژول ها توسط سینتوکروم p450 کبدی متابولیزه می شود تداخلات زیادی ممکن است با دیگر داروها داشته باشند.

آژول ها باعث مهار متابولیسم سولفونیل اورها و آرقارین، دیگوکسین، فنی تولین، سیکلوسپورین، سیترولیموس، تاکرولیموس، امپرازول، سیسپراید می شود. در نتیجه غلظت این دارو ها در خون بالا رفته و مسمومیت دارویی نیز بیشتر می شود. بر عکس غلظت دارویی تری آژول ها به وسیله ریفامپین، ایزونازید، فنی تولین، فسفی تولین و همچنین کاربامازپین کاهش می یابد.

ضد قارچ های Echinocandin :

کاسپوفانگین یک ضد قارچ از خانواده اکتینوکاندین می باشد که تشکیل B-3,1 گلوکان دیواره سلولی را مهار می کند.

کاسپوفانگین در محیط آزمایشگاهی بر علیه گونه های کاندیدا که نسبت به آژول ها مقاوم بودند و براسیریلوس موثر می باشد. درمان با کاسپوفانگین معمولا به خوبی تحمل می شود و سمیت گوارشی یا راش به ندرت اتفاق می افتد و تقریبا دارو های کمی هستند که با کاسپوفانگین تداخل می کنند. چرا که نه القاء کننده و نه مهار کننده p 450 سینتوکروم می باشد.

کاسپوفانگین باعث کاهش AUC و در نتیجه غلظت سرمی تاکرولیموس ۲۵-۲۰٪ افزایش می یابد. در نتیجه در بیمارانی که کاسپوفانگین دریافت می کنند غلظت تاکرولیموس را باید مانیتورینگ نمود سیکلوسپورین باعث افزایش AUC کاسپوفانگین تا ۳۵٪ می شود بنابراین این ۲ دارو نباید با هم تجویز شود.

ضد قارچ آنالوگ نوکلئوزید (flucytoine) :

فلوسیتوزین تنها نوکلئوزید آنالوگ خوراکی است که فعالیت ضدقارچی اش وابسته به اختلال در متابولیسم پیریدین در هسته سلول قارچ می باشد.

در محیط آزمایشگاهی فلوسیتوزین بر علیه گونه های کاندیدا و کاندیدا نتوفورنس خاصیت قارچ کشی دارد. متأسفانه درمان تنها با فلوسیتوزین باعث افزایش مقاومت نسبت به آن شده است و استفاده از آن محدود به درمان چند دارویی شده است.

فلوسیتوزین همچنین می تواند باعث سائرس مفر استخوان و مسمومیت گوارشی می شود البته با این عوارض دارویی با دوز پیشنهادی متداول که حدود ۴,۱۰۰ mg/kg/day بار در روز می باشد، نسبت به دوز های بالا که به مدت چند سال استفاده می شود یعنی ۱۵۰ mg/kg/day و ۴ بار در روز کمتر دیده می شود.

فلوسیتوزین هیچ تداخل دارویی مهمی را با دیگر داروها ندارد.

درمان عفونت های هرپسی :

اسیکلوویر سدیم وریدی (zovirax) برای درمان هرپس سیمپلکس اولیه و راجعه (HSV1 و HSV2) و درمان عفونت های واریسلا زوستر در بیماران بزرگسال و کودکان با نقص سیستم ایمنی

استفاده می شود .

همچنین برای درمان آنسفالیت هرپس سیمپلکس و عفونت های HSV نوزادی نیز استفاده می شود. آسیکلوویر خوراکی برای درمان هرپس اولیه و راجعه ژنتیک استفاده می شود. همچنین برای درمان جاد هرپس زوستر و واریسلا (آبله مرغان در افراد با نقص سیستم ایمنی) استفاده می شود.

References :

1. Edwards + Jones v, Greenwood JE: Manchester burns research group. whats new in burn microbiology? James Ising memorial prize essay 2000. *burns* 2003; 29:15 - 24
2. Mayhall CG . the epidemiology of burn wound infections: then and now. *clin infect dis* 2003; 7:543-550
3. Pruitt BA Jr , monahan AT lin s H. burn wound infections current status. *World j surg* 1998; 22:135-145
4. Robson mc, krizek TJ , Heggens Jp. Biology of surgical infection. In: rewitch mm, ed. Current problems in surgery. Chicago : year-book medical : 1973:1-62
5. Tepitz c, davis d, mason AD, et al. pseudomonas burn wound sepsis . pathogenesis of experimental pseudomonas burn wound sepsis . *J pathogenesis of experimental pseudomonas burn wound sepsis . j surg res* 1964;4:200-216.
6. Robson MC . bacterial control in the burn wound . *clin plast surg* 1979; 6(4):515-522.
7. Artz CP , moncrief ja . the treatment of burns. Philadelphia : WB saunders : 1969.
8. Heggens Jp, robson mc eds. Quantitative bacteriology: its role in the armamentarium of the surgeon. st end. Boca raton , fl crc : 1991:139.
9. Tepitz c. the pathology of burn and fundamentals of burn wound sepsis . In : artz cp , moncrief ja, Pruitt BA Jr , eds. Burns : a team approach. Philadelphia : wb saunders:1979:45-94.
10. Burke jr , quinby wo , bondoc cc, et al. the contribution of a bacterial isolated environment to the prevention of infection in seriously burned patients . *ann surg* 1977:188:977-987.
11. Pavez * cappellano r, manelli jc, daleyrol d, et al. Evaluation of the septicemic risk by quantitative study of the cutaneous flora in patients with burns. *Burns* 1976;3:42-45
12. Sheridan rt. Sepsis in pediatric burn patients. *pediatr crit care med* 2005;6(3suppl):e112-e119.
13. Altoperlakuerol s, akcaym, et al. time - related changes of antimicrobial resistance patterns and predominant bacterial profiles of burn wounds and body flora of burned patients . *burns* 2004;30:660-664.
14. Robson mc . burn sepsis. *Crit care clin* 1988;4(2):281-298.
15. Lowbury ej, babb jr, ford pm . protective isolation in a burn unit : the use of plastic isolators and air curtains. *J hyg* 1971; 99(4):529-548.
16. Nance fo , lewis v, borkside gh. absolute barrier isolation and antibiotics in the treatment of experimental burn wound sepsis . *J surg res* 1970:10:35.
17. Sherman rt. The prevention and treatment of tetanus in the burn patient. *Surg clin north am* 1970;50:1277-1281.
18. Larlin gm, Moylan JA tetanus following a minor burn. *J trauma* 1975; 15:548-548.
19. Tompkins D , rosal LA : nursing committee of the international society for burn in jules care of outpatient burns . *burns* 2004;30:A7-A9.
20. White mc, thornon k , young AER. Early diagnosis and treatment of toxic shock syndrome in paediatric burns. *Eurms* 2005; 31:199-197.
21. Pruitt BA , Foley FD . the use of biopsies in burn patient care. *Surgery* 1973;73:887-897.
22. Parks DH , Inness HA , Thomson PD . surgical management of burn wound sepsis . *surg Gynecol obstet* 1961 : 153:374-378.
23. Robson MC , krizek TS . predicting skin graft survival *J Trauma* 1973 ;13(3):213-217.
24. Danille s, andradee p, Gomez ME , et al . concordance between qualitative and quantitative cultures in burned patients analysis of 2886 cultures. *Burns* 2005;31:967-971.
25. Heggens JP, easy JA , Stenberg BD , et al. bactericidal and wound healing properties of sodium hypochlorite. *J burn care Rehabil* 1991;12(5):420-424.
26. Fader RC, mauner A , stein MD , et al. sodium hypochlorite decontamination of split - thickness cadaveric skin infected with bacteria and yeast with subsequent isolation and growth of basal cells to confluency in tissue culture . *antimicrob agents chemother* 1983;24:181-185.
27. Bruck HM , nash G , foley FD , et al. opportunistic fungal infection of the burn wound with phycomycetes and aspergillus . *arch surg* 1971;102 :476-482.
28. Barret JP, jeechne m, Herndon DN. Selective decontamination of the digestive tract in severely burned pediatric patients. *burns* 2001;27:439-445.
29. Pham TH, warren AJ, pham HH , et al. Impact of tight glycoemic control in severely burned children. *J trauma inj infect crit care* 2005;1148-1154
30. Deasil MH , Herndon DN , abeton s. candida infection in massively burned patients. *J trauma* 1981 ;21(3):237-239.
31. Kobayashi K , mukae N, matsunaga Y , et al. diagnostic value of serum antibody to candida in an extensively burned patient. *Burns* 1990;16(6):414-417.