

دارو های ضد سل

فارماکولوژی - نیمسال اول ۹۸

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

استاد مربوطه: جناب آقای دکتر طباطبایی
گرد آورندگان: فاطمه رحیمی راد-فاطمه جوکار

• مقدمه

عامل ایجاد بیماری سل مایکوباکتریوم توبرکلوزیس می باشد.

➤ داروهای درجه اول:

ایزونیازید، ریفامپین، اتامبوتول و پیرازینام

➤ داروهای درجه دوم (PAS):

آمیکاسین، کانامایسین، سیکلوسرین، اتیو نامید، اسید پاراآمینوسالسیلیک اسید

• بیماری سل

سل یا تب لازم یک بیماری عفونی شایع، و در بسیاری از موارد مرگبار است. این بیماری توسط گونه‌های مختلف مایکوباکتریا، به‌طور معمول «مایکوباکتریوم توبرکلوزیس» ایجاد می‌شود.^[۱] سل به‌طور معمول به شش‌ها حمله می‌کند، اما بر قسمت‌های دیگر بدن نیز می‌تواند تأثیرگذار باشد. وقتی افرادی که عفونت سلی فعال دارند سرفه، عطسه، یا بزاق خود را از طریق هوا منتقل می‌کنند سل از طریق هوا پخش می‌شود.^[۲] اغلب عفونت‌ها بدون علامت و پنهان هستند. اما معمولاً از هر ده عفونت نهفته یک عفونت در نهایت پیشرفت کرده و به بیماری فعال تبدیل می‌شود. اگر سل درمان نشود، بیش از ۵۰٪ از افرادی که به آن آلوده می‌شوند را به کام مرگ می‌کشاند.

علائم کلاسیک عفونت سل فعال عبارتند از سرفه مزمن با خلط آغشته به خون، تب، تعریق شبانه، و کاهش وزن. (سل قبلاً به دلیل کاهش وزن افراد به «زوال» مبتلا معروف بود) عفونت اندام‌های دیگر باعث طیف وسیعی از علائم می‌شود. تشخیص و همچنین (X-ray سل فعال به رادیولوژی) معمولاً عکس از قفسه سینه با آزمایش‌های میکروسکوپی و کشت میکروبیولوژیک مایعات بدن متکی است. تشخیص و آزمایش خون می‌باشد. درمان (TST سل نهفته متکی بر تست پوستی توبرکولین) دشوار است و مستلزم آن است که آنتی‌بیوتیک‌های متعددی در یک مدت زمان طولانی استفاده شوند. ارتباطات اجتماعی نیز غربالگری و در صورت لزوم مورد درمان قرار می‌گیرند. مقاومت در برابر آنتی‌بیوتیک‌ها یک مشکل رو به رشد در عفونت‌های می‌باشد. برای جلوگیری از سل، (MDR-TB سل مقاوم در برابر داروهای چندگانه) bacillus Calmette-Guérin مردم باید برای این بیماری غربالگری و با واکسن واکسینه شوند.

• ایزونیازید (INH)



اثر بخشی بالینی مناسب

میزان سمیت قابل قبول

تنها داروی موثر بر میکروب داخل سلولی

➤ مکانیزم: اختلال در تشکیل دیواره ی سلولی

دفع کلیوی

➤ مصارف بالینی: همراه با ریفامپین و اتامبوتول جهت درمان سل فعال

➤ عوارض نامطلوب: هپاتیت (سمیت کلیوی)، واکنش های آلرژیک مثل
بثورات پوستی و تب دارویی، سمیت عصبی در اثر کمبود ویتامین ب،

بی خوابی، بی قراری، احساس سوزش، کرختی، گیجی، پاراستزی و توهمات

• ریفامپین



موثر بر گرم مثبت و منفی و مایکوباکتریوم

➤ مکانیزم عمل: وقفه در ساخت پروتئین

جذب کامل خوراکی دارد، بهتر است با معده خالی مصرف شود.

دفع از طریق مدفوع.

➤ موارد استفاده: درمان سل فعال، مصرف مقام ریفامپین و یک سولفون (داپسون برای

درمان جذام و پیشگیری از مننژیت)

➤ عوارض جانبی: عوارض زیاد معمول نیستند.

➤ عوارض آلرژیک: مثل بثورات پوستی، تب دارویی و عوارض گوارشی

اختلالات نورولوژیک مثل اختلالات بینایی، گیجی و ضعف عضلانی.



• آتامبوتول

یک داروی ضد سل باکتریواستاتیک است.

این دارو همیشه با ایزونیاژید و ریفامپین مصرف می‌شود.

جذب خوب از راه خوراکی

➤ عوارض جانبی: عوارض خیلی کم شایع هستند و معمول ترین آنها کاهش بینایی است.



• پیرازینامید

جذب خوب گوارشی - این دارو بیشتر باکتریواستاتیک است (هرچند در مواردی باکتریوسید عمل میکند) لذا به تنهایی مصرف نمی‌شود بلکه همراه با سایر داروهای ضد سل بکار میرود.

➤ عوارض عمده: سمیت کلیوی، تهوع و استفراغ.



• استرپتومايسين

وقتي داروهای درجه اول درمان سل موثر نباشند این دارو به عنوان جانشین آنها مصرف می شود استرپتومايسين و داروهای درجه دوم وقتی مایکوباکتریوم به داروهای درجه اول مقاوم باشد مصرف می شوند.

سیکلوسرین و اتیونامید: سمیت شدید سیستم عصبی مرکزی می دهند
توجهات ویژه: ایزونیازید و ریفامپین باید با معده خالی مصرف شوند.
داروهای درجه دوم درمان سل همگی سمیت بیشتری نسبت به داروهای درجه اول دارند.



• سولفانامیدها و تری متوپریم

موثر بر گرم مثبت و منفی

□ سولفانامیدها

- مکانیسم اثر: مهار رشد و تکثیر باکتری (باکتریواستاتیک)
- خواص فارماکینیتیک: اکثر این داروها به صورت خوراکی مصرف می شوند. دفع آن ها از راه کلیه می باشد تقسیم بندی سولفانامیدها بر اساس طول مدت اثر:
 1. **کوتاه اثرها:** سولفادیزین و سولفی زوکسازول
 2. **متوسط اثرها:** سولفامتوکسازول که همراه با تری متوپریم مصرف می شود و به کوتریموکسازول معروف است.
 3. **طولانی اثرها:** سولفامتوکسی پیریدازین و سولفادی متوکسین که به علت عوارض زیاد مصرف نمی شوند

✓ مصارف بالینی

۱. مصارف خوراکی: عفونت‌های مجاری ادراری و عفونت کلامیدیایی
کوتریماکسازول

مصرف توام سولفانامیدها (سولفامتوکسازول) و تری متوپریم (کوتریموکسازول)
دارای خاصیت باکتری‌سید، جهت درمان UTI- عفونت‌های مجاری تنفسی
اسهال آمیبی، سینوزیت و اوتت گوش میانی، درمان تیفوئید یا حصبه و
عفونت‌های پروستات

عوارض کوترماکسازول: علاوه بر عوارض سولفونامیدها می‌تواند به کم‌خونی ناشی
از کمبود اسید فولیک منجر شود. (آنمی مگالوبلاستیک)

۲. مصارف موضعی: شامل سولفاستامید(عفونت های چشمی)، سیلور سولفادیازین (سوختگی ها) و تریپل سولفا(عفونت های واژن) سولفانامیدهای نامحلول در آب جهت ضد عفونی روده قبل از جراحی و درمان عفونت های گوارشی استفاده می شود

سه سولفانامید به صورت مخلوطی از سولفی ستامید، سولفاتiazول و سولفا بنزامید که به نام تریپل سولفا معرف است که به صورت کرم پماد و یا قرص های واژینال در درمان عفونت های واژن مورد استفاده است

• عوارض نامساعد

سولفانامیدهای طولانی اثر عوارض بیشتری دارند.

۱-سمیت کلیوی

۲-سمیت خونی

۳-اختلالات گوارشی

۴- عوارض آلرژیک: کهیر، فتودرماتیت، پورپورا، نکروز پوست و عوارض شبه آنافیلاکسی

۵- عوارض عصبی و روانی: توهمات، صدای زنگ در گوش و پسیکوز.

۶- خطر بروز کرن ایکترس در سه ماهه سوم بارداری

• واکسن BCG

تا سال ۲۰۱۱، تنها واکسن سل موجود (Bacillus Calmette-Guérin یا BCG)

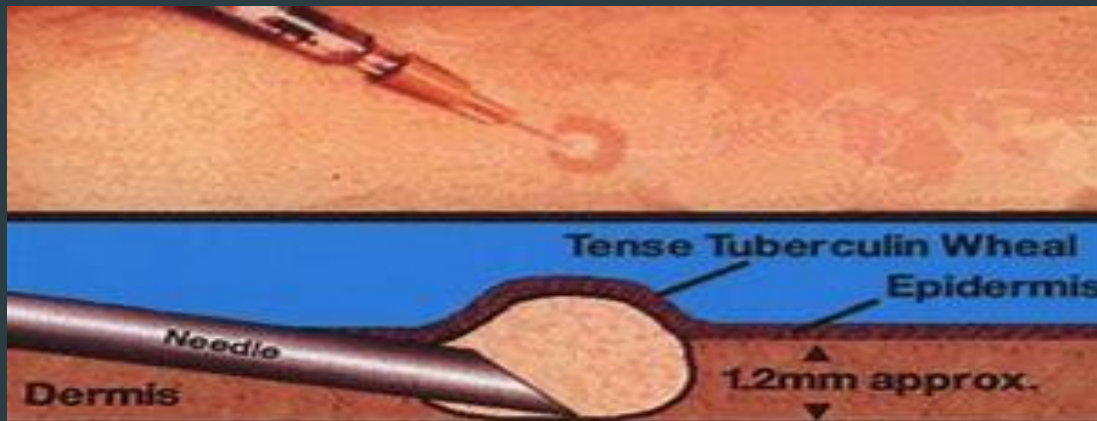
ب.ث.ژ) می باشد. BCG در برابر بیماری های منتشر شده در دوران کودکی مؤثر است، اما حفاظت متناقضی را در برابر ابتلا به سل ریوی ایجاد می کند. با این حال، این گسترده ترین واکسن مورد استفاده در سراسر جهان است، که بیش از ۹۰٪ از همه کودکان را واکسینه می کند. با این حال، ایمنی ایجاد شده توسط آن بعد از حدود ده سال کاهش می یابد. سل در اکثر نقاط کانادا، بریتانیا، و ایالات متحده شایع نیست، بنابراین BCG فقط برای افرادی که در معرض خطر بالا قرار دارند استفاده می شود. یکی از دلایل عدم استفاده از واکسن این است که باعث می شود تست پوستی توبرکولین مثبت کاذب شود، که این آزمون را برای غربالگری این بیماری بی فایده می نماید. واکسن های جدید در دست تهیه هستند.



• تست توبرکولین

موارد مصرف: توبرکولین برای تشخیص سل و ارزیابی کفایت ایمنی در سرطان یا سوء تغذیه به کار می‌رود.

مکانیسم اثر: آنتی ژن مایکوباکتریوم توبرکولوزیس و مایکو باکتریوم بویس است که برای تست تزریق داخل درم (ID یک واحد توبوکولین) TU در افراد شدیداً حساس یا ۵ واحد توبرکولین (۵ TU) در افراد کمتر حساس در سطح فلکسور ساعد و در صورت واکنش منفی ، تکرار تست انجام می‌گیرد.



• تست توبرکولین

انجام تست: تست توبرکولین با تزریق ۱/۰ میلی لیتر از PPD به قسمت داخلی ساعد صورت می‌گیرد. این تزریق باید با سرنگ مخصوص توبرکولین که سطح اریب آن رو به بالا قرار می‌گیرد، انجام شود. تزریق به صورت اینترادرمال انجام می‌شود. اگر عمل تزریق به درستی انجام شود در این صورت یک ناحیه‌ی برآمده به قطر ۶ تا ۱۰ میلیمتر در پوست به وجود می‌آید. واکنش پوستی ۲۴ تا ۴۸ ساعت بعد از تزریق خوانده می‌شود. برای افرادی که تا ۷۲ ساعت بعد جهت بررسی مراجعه نمایند باید یک قرار ملاقات جدید جهت انجام تست مجدد گذاشته شود. واکنش پوستی بر اساس میزان اندوراسیون ناحیه بر حسب میلیمتر بررسی شود. خواننده‌ی تست نباید قرمزی را اندازه‌گیری نماید بلکه باید قطر ناحیه‌ی برآمده در محور عرض ساعد اندازه‌گیری شود.

تفسیر تست: تفسیر تست وابسته به دو عامل است: ۱) اندازه‌گیری ایندوراسیون برحسب میلیمتر. ۲) خطر آلودگی با سل و پیشرفت به سوی بیماری در صورت آلوده شدن.

● طبقه بندی واکنش تست پوست:

- الف) ایندوراسیون ۵ یا بیشتر در موارد زیر مثبت تلقی می‌شود: آلودگی به:
 - HIV تماس اخیر با بیماری سلی
 - تغییرات فیبروتیک در عکس سینه که مبین سل قبلی است
 - بیماران با عضو پیوندی
 - بیمارانی که به دلایل دیگری ایمونوسوپرس می‌باشند (دریافت بیشتر از ۱۵ میلی‌گرم پردنیزولون در روز در طول یک ماه یا بیشتر و دریافت (TNF-a antagonists).
- ب) اندوراسیون ده میلیمتر یا بیشتر در موارد زیر مثبت تلقی می‌شود:
 - مهاجرتهای اخیر از کشورهای با شیوع بالا
 - در مصرف کنندگان داروهای تزریقی
 - پرسنل آزمایشگاههای میکروبیولوژی
 - کودکان با سن کمتر از ۴ سال
 - کودکان و شیرخوارانی که در تماس با اشخاص پرخطر می‌باشند. ج) اندوراسیون ۱۵ میلیمتر و بیشتر در هر کسی مثبت است حتی اگر ریسک فاکتورهای شناخته شده‌ی برای سل نداشته باشد.

- واکنش‌های منفی کاذب: تعدادی از اشخاص ممکن است با وجود اینکه با میکوباکتریوم آلوده شده باشند به تست توبرکولین پوستی واکنش نشان ندهند.
 - علت این امر ممکن است شامل موارد زیر باشد هر چند محدود به آنها نیست:
 - آنرژی پوستی
 - عفونت‌اخیر سلی (تماس در عرض ۸ تا ۱۰ هفته‌ی اخیر)
 - عفونت خیلی قدیمی، واکسیناسیون اخیر با واکنش‌های ویروسی زنده (سرخک و آبله مرغان)
 - بیماری سل پیشرفته، بعضی از بیماری‌های ویروسی (سرخک و آبله)
 - روش نادرست انجام تست پوستی
 - تفسیر نادرست واکنش
- واکنش مثبت کاذب: بعضی از افراد حتی بدون اینکه با میکوباکتریوم آلوده شده باشند به تست پوستی واکنش نشان می‌دهند. دلیل این واکنش‌های مثبت کاذب ممکن است موارد زیر باشد:
 - آلودگی با میکوباکتریوم غیر توبرکولوزیس
 - واکسیناسیون BCG قبلی
 - اجرای نامناسب تست
 - تفسیر نامناسب تست

پایان