

آنتی بیوتیک‌ها

و

مقاومت‌های میکروبی

(با تأکید بر انتشار مواد به خارج از سلول (پمپ افلاکس))

پدیدآورنده:

دکتر حسین محمدشفیعی

(کارشناس ارشد میکروبیولوژی)



www.katibenovin.ir



سرشناسه	: محمدشفیعی، پروین، ۱۳۶۴
عنوان و نام پدیدآور	: آنتی‌بیوتیک‌ها و مقاومت‌های میکروبی (با تأکید بر انتشار مواد به خارج از سلول (پمپ افلاکس)) / پدیدآورنده: پروین محمدشفیعی.
مشخصات نشر	: شیراز: کتیبه نوین، ۱۳۹۹.
مشخصات ظاهری	: ۳۰۲ ص.
شابک	: 978-622-6804-76-9
وضعیت فهرست‌نویسی	: فیپا
موضوع	: آنتی‌بیوتیک‌ها
موضوع	: Antibiotics
موضوع	: میکرب‌ها — مقاومت به دارو
موضوع	: Drug resistance in microorganisms
موضوع	: مقاومت به چند دارو
موضوع	: Multidrug resistance
رده‌بندی کنگره	: PM۲۶۷
رده‌بندی دیویی	: ۶۱۵/۳۹
شماره کتابشناسی ملی	: ۶۱۵۳۴۱۵

عنوان کتاب:	آنتی‌بیوتیک‌ها و مقاومت‌های میکروبی (با تأکید بر انتشار مواد به خارج از سلول (پمپ افلاکس))
پدیدآورنده:	پروین محمدشفیعی
ناشر:	کتیبه نوین
نوبت چاپ:	اول ۱۳۹۹
شابک:	۹۷۸-۶۲۲-۶۸۰۴-۷۶-۹
شمارگان:	جلد ۱۰۰۰
سرویراستار و صفحه‌آرا:	علی داودی
چاپ و صحافی:	چاپ مهر
قیمت:	۵۰۰۰ تومان

مقدمه

کشف آنتی‌بیوتیک‌ها و داروهای ضد میکروبی بطور یقین یکی از مهم‌ترین دستاوردهای علوم پزشکی در قرن بیستم می‌باشد اما ظهور و گسترش میکروب‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک در دهه گذشته به نگرانی عمده‌ای تبدیل گردیده است و این افزایش گونه‌های مقاوم همچنان ادامه دارد. شکست ناخوشایند پزشکان، دولت، شرکت‌های داروسازی و جمعیت عمومی در کنترل موارد استفاده سوء استفاده از داروهای ضد میکروبی یکی از غم‌انگیزترین وقایع قرن بیستم است. به‌روری که افزایش مقاومت آنتی‌بیوتیکی مشکل بیماری‌های عفونی را دشوارتر نموده است و عفونت‌های ناشی از میکروارگانیسم‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک‌ها به مهم‌ترین دغدغه فکری پزشکان تبدیل شده است. براساس شواهد علمی روز دنیا، مهم‌ترین دلیل بروز مقاومت به میکروارگانیسم‌ها، تجویز غیرمنطقی و مصرف بی‌رویه عوامل ضد میکروبی است. به دلیل روند روبه افزایش مقاومت آنتی‌بیوتیک‌ها لازم است که اقدامات فوری در جهت تغییر الگوی مصرف و تجویز این داروها صورت گیرد. مجموعه حاضر نگاهی جامع و کاملاً متفاوت سعی بر آن داشته تا با بهره‌گیری از جدیدترین کتب مرجع و مقالات علمی معتبر روز دنیا علاوه بر توضیح ساختار و مکانیسم عملکرد آنتی‌بیوتیک‌های مورد استفاده معمول در درمان عفونت‌های میکروبی به‌ویژه عفونت‌های باکتریایی به تشریح مکانیسم‌های مولکولی مقاومت آنتی‌بیوتیکی (به‌خصوص پمپ‌های افلاکس دارویی و مهارکننده‌های آن‌ها) و جزئیات دارویی و داروهای انتقال آن در بین میکروارگانیسم‌ها بپردازد. امید است که این مجموعه هرچند اندک گامی در جهت پیشبرد مقاصد درمانی در کشور باشد.

بر خود واجب می‌دانم از جناب آقای دکتر مجید باصری صالحی که به‌عنوان یک استاد دلسوز، همواره با سعه صدر و گشاده‌رویی راهنمای من بودند و اولین گام‌های پژوهش را از ایشان آموختم، تشکر و قدردانی نمایم و برای ایشان طول عمر با عزت توأم با سربلندی را آرزو مندم، و از کلیه اساتید گران‌قدر در تمامی دوران تحصیلی‌ام که سعادت شاگردی در محضرشان را داشته‌ام کمال تشکر و قدردانی را دارم.

تلاش شده است تا حد امکان از اشکالات و ایرادات احتمالی اجتناب گردد اما ممکن است خالی از اشتباه نباشد از این رو ارسال هرگونه پیشنهادی را از طرف خوانندگان، دانشجویان و اساتید محترم در جهت رفع نواقص موجود و کمک به ارائه مجموعه‌ای بهتر در چاپ‌های بعدی پذیرا می‌باشم. امیدوارم ماحصل مطالعاتی که در این کتاب جمع‌آوری شده بتواند مورد توجه و استفاده همه عزیزان علوم پایه، علوم پزشکی و علاقه‌مندان قرار گیرد.

پروین محمدشفیعی

کارشناس ارشد میکروبیولوژی



Parvin.shafiei@gmail.com

www.ketab.ir

فهرست مطالب

عنوان	صفحه
فصل اول: مقدمه‌ای بر آنتی بیوتیک‌ها.....	۱۹
آنتی بیوتیک‌ها.....	۲۱
تاریخچه	۲۱
پیدایش پن سیلین.....	۲۳
انواع آنتی بیوتیک.....	۲۷
آنتی بیوتیک‌ها و مکانیسم عمل.....	۳۰
مهارکننده‌های سنتز دیواره سالی.....	۳۰
آنتی بیوتیک‌های بتا-لاکتام.....	۳۰
مکانیسم عمل.....	۳۱
پنی سیلین‌ها.....	۳۱
اثرات جانبی پنی سیلین‌ها.....	۳۴
سفالوسپورین‌ها.....	۳۵
سفالوسپورین‌های نسل اول.....	۳۵
سفالوسپورین‌های نسل دوم.....	۳۷
سفالوسپورین‌های نسل سوم.....	۳۷
سفالوسپورین‌های نسل چهارم.....	۴۰
علائم بالینی سفالوسپورین‌ها.....	۴۱
عوارض جانبی سفالوسپورین‌ها.....	۴۱
پوشاندن طعم تلخ آموکسی سیلین و سفالکسین.....	۴۲
کاربانم‌ها.....	۴۲
ونکومايسين.....	۴۴

۴۵		مهارکننده‌های سنتز پروتئین
۴۶		تتراسایکلین‌ها
۴۶		کاربردهای بالینی تتراسایکلین
۴۷		عوارض جانبی تتراسایکلین‌ها
۴۸		مقاومت به تتراسایکلین‌ها
۴۹		آمینوگلیکوزیدها
۴۹		کاربردهای بالینی آمینوگلیکوزیدها
۵۰		مقاومت باکتریایی به آمینوگلیکوزیدها
۵۱		ماکروولیدها
۵۲		اریترومایسین
۵۲		کلاریترومایسین
۵۳		آزیترومایسین
۵۳		مقاومت به ماکروولیدها
۵۴		کلرآمفنیکل
۵۵		کلیندامایسین
۵۶		مهارکننده‌های سنتز DNA، آتاگوئیست‌های فولیک اسید، ضد عفونی کننده‌های دستگاه ادراری
۵۶		فلوروکینولون‌ها
۵۷		کاربردهای بالینی فلوروکینولون‌ها
۵۷		سپیروفلوکساسین
۵۸		لوفلوکساسین
۵۸		عوارض جانبی فلوروکینولون‌ها
۵۹		سولفونامیدها
۵۹		ترکیب سولفامتو کسازول-تری متوپریم (کو-تریموکسازول)
۶۰		مکانیسم عمل
۶۰		نیترو فورانتوئین

فصل دوم: مکانیسم‌های مولکولی مقاومت آنتی‌بیوتیکی	۶۱
مقدمه	۶۳
مکانیسم‌های مولکولی مقاومت آنتی‌بیوتیکی - قسمت اول	۶۴
کاهش غلظت داخل سلولی یک دارو	۶۴
- افزایش جریان به خارج (پمپ افلاکس)	۶۴
- کاهش ورود (نفوذپذیری)	۶۷
غیرفعال کردن آنتی‌بیوتیک	۶۹
- حرم بوسیلۀ هیدرولیز	۶۹
- تغییر انتقال‌دهنده شیمیایی	۷۱
تغییر در هدف آنتی‌بیوتیک	۷۴
- تغییر مولکولی هدف	۷۴
جهشی	۷۴
تغییرات پس ترجمه‌ای هدف	۷۵
حفاظت از هدف	۷۵
- مکانیسم‌های دیگر برای تغییر هدف	۷۶
میانبر متابولیسمی و تیتراسیون	۷۷
کسب و انتقال مقاومت	۷۹
مقاومت ذاتی	۷۹
مقاومت اکتسابی	۸۰
- جهش	۸۰
- انتقال افقی ژن	۸۰
انواع عناصر ژنتیکی متحرک	۸۳
هزینه‌های سازگاری مقاومت آنتی‌بیوتیکی	۸۴
مکانیسم‌های مولکولی مقاومت آنتی‌بیوتیکی - قسمت دوم	۸۶
مقاومت به‌عنوان نتیجه تغییر هدف	۸۹
- تغییر ژنتیکی هدف آنتی‌بیوتیکی	۸۹

۹۲	- تولید بیش از حد هدف آنتی بیوتیکی.....
۹۴	- تغییر آنزیمی هدف آنتی بیوتیک.....
۹۶	حفاظت از هدف آنتی بیوتیک.....
۹۸	مقاومت در نتیجه دور زدن هدف.....
۱۰۱	مقاومت در نتیجه غیرفعال شدن آنتی بیوتیک.....
۱۰۱	- تخریب آنتی بیوتیک.....
۱۰۳	- تغییر آنتی بیوتیک.....
۱۰۵	مقاومت در نتیجه محدود شدن تجمع آنتی بیوتیک.....
۱۰۷	محدود شدن ورود آنتی بیوتیک به داخل باکتری های مجهز به موانع نفوذپذیری.....
۱۰۹	محدود شدن تجمع آنتی بیوتیک در باکتری های دارای انتقال دهنده های افلاکس.....
۱۱۵	فصل سوم: ایجاد مقاومت به آنتی بیوتیک ها.....
۱۱۷	مقدمه.....
۱۱۷	آنتی بیوتیک ها دیگر به عنوان داروهای حادثه ای در نظر گرفته نمی شوند.....
۱۱۹	تشخیص مقاومت آنتی بیوتیکی.....
۱۲۰	طبقه بندی مقاومت آنتی بیوتیکی.....
۱۲۱	ایجاد مقاومت با جهش های نقطه ای.....
۱۲۲	تأثیر جهش های نقطه ای.....
۱۲۳	انتخاب برای مقاومت.....
۱۲۵	ایجاد مقاومت با کسب ژن مقاومت.....
۱۲۶	پلاسمیدها، ترانسپوزون ها و اینتگرون ها.....
۱۲۸	انتقال ژن های مقاومت در بین باکتری ها.....
۱۲۹	ذخیره مقاومت آنتی بیوتیکی.....
۱۳۰	مکانیسم های مقاومت ضد میکروبی.....
۱۳۱	آنتی بیوتیک های سنتزی.....
۱۳۲	مزیت آنتی بیوتیک های سنتزی.....
۱۳۳	کشف سولفونامیدها.....

۱۳۴	سایر ترکیبات ضد میکروبی سنتزی
۱۳۴	میکروارگانیزم‌های مقاوم به چند دارو
۱۳۵	آنتی بیوتیک‌های جدید
۱۳۵	رویکردهای جایگزین برای مطالعه آنتی بیوتیک
۱۳۶	برخی از مقاومت‌های آنتی بیوتیکی می‌توانند تناسب باکتری را بهبود بخشند
۱۳۷	پایداری باکتریایی
۱۳۸	دیدگاه جای زین در مورد عملکرد آنتی بیوتیک‌ها و ژن‌های مقاومت آنتی بیوتیکی
۱۳۹	استفاده از آنتی بیوتیک‌ها در حیوانات
۱۳۹	استفاده درمانی
۱۴۲	فراخوان من استفاده از آنتی بیوتیک‌ها
۱۴۴	انتقال ژن‌های مقاوم در بین باکتری‌ها انسان را در معرض خطر قرار می‌دهد
۱۴۸	مهار ایجاد مقاومت آنتی بیوتیکی
۱۵۱	فصل چهارم: مقاومت دارویی چند گانه
۱۵۳	مقدمه
۱۵۴	تعریف مقاومت دارویی
۱۵۴	سیر تکامل مقاومت چند دارویی
۱۵۵	موانع نفوذپذیری منجر به کاهش تجمع دارو می‌شوند
۱۵۵	غشای بیرونی باکتری گرم منفی
۱۶۰	سایر غشاهای بیرونی
۱۶۱	پمپ‌های انتقال دارو (پمپ‌های افلاکس دارو)
۱۶۱	انتقال دهنده‌های ABC
۱۶۲	انتقال دهنده‌های MFS
۱۶۳	انتقال دهنده‌های SMR
۱۶۴	انتقال دهنده‌های MATE
۱۶۵	انتقال دهنده‌های PACE
۱۶۶	انتقال دهنده‌های RND

۱۷۰	جایابی سوبسترا فراتر از پوشش سلولی
۱۷۱	اجزای اضافی کمپلکس‌های سه قسمتی
۱۷۱	فاکتورهای غشایی بیرونی (OMF)
۱۷۳	پروتئین‌های آداپتور پری پلاسم
۱۷۶	مدل‌هایی از مونتاژ کامل
۱۷۷	استوکیومتری مونتاژ کمپلکس
۱۷۸	ویژگی برهم‌کنش‌ها
۱۷۹	شواهد برای حمایت از مدل‌های دیگر
۱۸۱	انرژی مورد نیاز داخل کمپلکس
۱۸۵	پتانسیل طاقی دارو
۱۸۵	بازدارنده‌های پمپ غشایی (EPIs)
۱۸۷	مهار کمپلکس مونتاژ شده
۱۸۹	تأثیرات مقاومت دارویی
۱۸۹	تأثیرات بالینی
۱۹۰	تأثیر جانوری یا حیوانی
۱۹۰	منافع انسان از پمپ‌های مقاومت دارویی
۱۹۱	چرا متوقف کردن ظهور و شیوع مقاومت در برابر چند دارو دشوار است؟
۱۹۳	فصل پنجم: پمپ‌های افلاکس
۱۹۵	مقدمه
۱۹۷	طبقه‌بندی پمپ افلاکس باکتریایی و ویژگی‌های عملکردی آن‌ها
۱۹۹	الف) پمپ‌های افلاکس خانواده MFS
۲۰۱	ب) پمپ‌های افلاکس خانواده SMR
۲۰۲	ج) پمپ‌های افلاکس خانواده MATE
۲۰۳	د) پمپ‌های افلاکس خانواده ABC
۲۰۴	ه) پمپ‌های افلاکس خانواده RND
۲۰۷	دسترسی دارو برای اهداف سلولی
۲۰۷	نفوذ و جریان عوامل آنتی‌میکروبی و عواقب آن

فصل ششم: اثر پمپ‌های افلاکس بر کشف و توسعه آنتی‌بیوتیک‌ها.....	۲۱۱
مقدمه.....	۲۱۳
هدف قرار دادن پمپ‌های افلاکس.....	۲۱۴
پمپ‌های افلاکس کمکی.....	۲۱۵
اثر پمپ‌های افلاکس بر عوامل ضد میکروبی جدیداً توسعه یافته.....	۲۱۷
ترکیبات مهارکننده بتا-لاکتام-بتا لاکتاماز.....	۲۱۷
اراباوسایکلین و اووماداسایکلین.....	۲۱۸
کتولیدها و آرازولیدین‌ها.....	۲۱۹
نئوگلیکوزیدها.....	۲۱۹
کینولون یا فلوروکینولون جدید.....	۲۱۹
فصل هفتم: مهارکننده‌های پمپ افلاکس.....	۲۲۳
مقدمه.....	۲۲۵
شناسایی مهارکننده‌های پمپ افلاکس (EPIs).....	۲۲۸
مهارکننده‌های پمپ افلاکس در برابر باکتری‌های گرم مثبت.....	۲۳۱
مهارکننده‌های P-گلیکوپروتئین: رزترین، وراپامیل و دیگر ترکیبات سنتزی.....	۲۳۱
داروهای روان‌گردان: داروهای ضد افسردگی و آرام‌بخش.....	۲۳۹
مهارکننده‌های پمپ افلاکس از منابع طبیعی.....	۲۴۱
مهارکننده‌های سنتزی پمپ افلاکس.....	۲۴۴
وضعیت فعلی و چشم‌انداز آینده در رابطه با مهارکننده‌های پمپ افلاکس در باکتری‌های گرم مثبت.....	۲۴۵
مهارکننده‌های پمپ افلاکس در مقابل باکتری‌های گرم منفی.....	۲۴۶
فیل آلانین-آرژنین بتا نفتیل آمید.....	۲۴۹
نفتیل متیل-پیرازین (NMP).....	۲۵۲
داروهای مورد استفاده بالینی به‌عنوان مهارکننده‌های پمپ افلاکس در برابر باکتری‌های گرم منفی.....	۲۵۴
ترکیبات ضد میکروبی به‌عنوان مهارکننده‌های پمپ افلاکس در مقابل باکتری‌های گرم منفی.....	۲۵۶
مهارکننده‌های پمپ افلاکس از منابع طبیعی.....	۲۵۸