

مقرر: علاجيات سريرية	كلية: الصيدلة
مدرس المقرر: د. هناء الاحمد	الرمز:

مضادات الالتهاب الستيروئيدية
خافضات الحرارة - المسكنات

الآلم (فرط حس الألم)

وهو سقم محدد، وشعور غير سار، عادة ما يطلق بتأثير حواجز ضارة خارجية أو داخلية. هو إشارة إنذار للحماية الطبيعية في الأساس، ولكنه يسبب ازعاج ومعاناة؛ لا تطاق أحياناً.

المسكن (Analgesic): هو الدواء الذي يخفف الألم بشكل انتقائي بتأثيره في الجهاز العصبي المركزي أو في آليات الألم المحيطية، دون تغيير الوعي إلى حد كبير.

وتقسم المسكنات إلى مجموعتين:

- أ- المسكنات مثل الأفيون/المخدرات/المورفين.
- ب- المسكنات غير الأفيونية/ مضادات الحمى/ مثل المسكنات المشابهة للأسيبرين أو مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية. (NSAIDs).

والمسكنات الأكثر استخداماً هي مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية

مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية ومثبطات تصنيع البروستاغلاندين (PG)

تبط مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية اصطناع البروستاغلاندينات (وسائل موضعية تستقلب بسرعة)

اصطناع البروستاغلاندينات: عند تعرض فوسفوليبيدات الغشاء لاي اذية فإنها تفعل انزيم الفوسفوليپاز A2 الذي يحول الفوسفوليبيدات الى حمض الأراسيدونيك الطليعة الرئيسية للبروستاغلاندينات ثم يخضع حمض الأراسيدونيك لسبيلين:

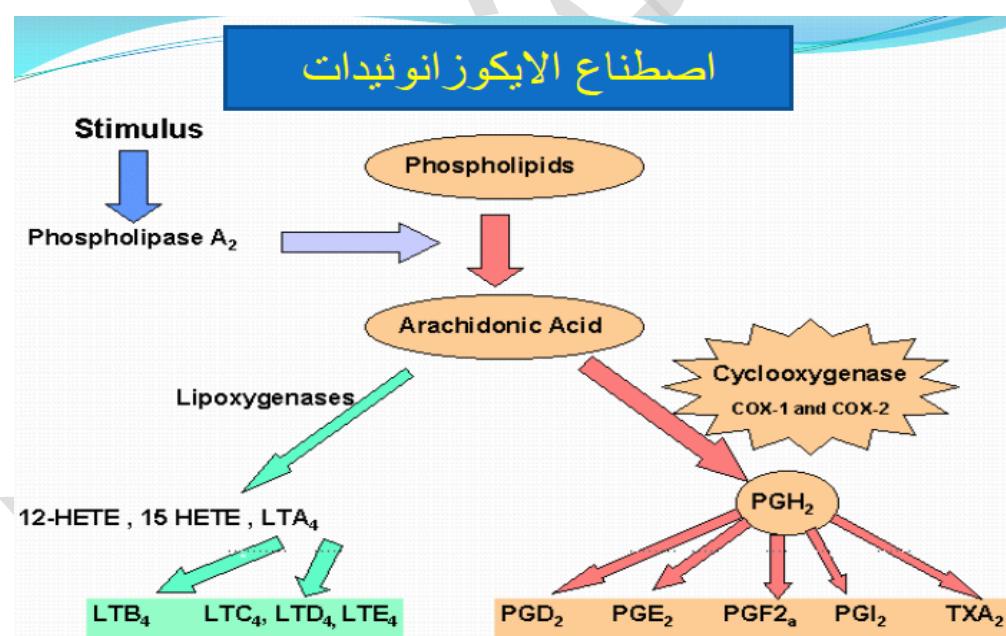
١- سبيل السيكلوكسجيناز: يصنع البروستاغلاندينات والترومبوكسان والبروستاسكلين من سبيل السيكلوكسجيناز والذي يتكون من:

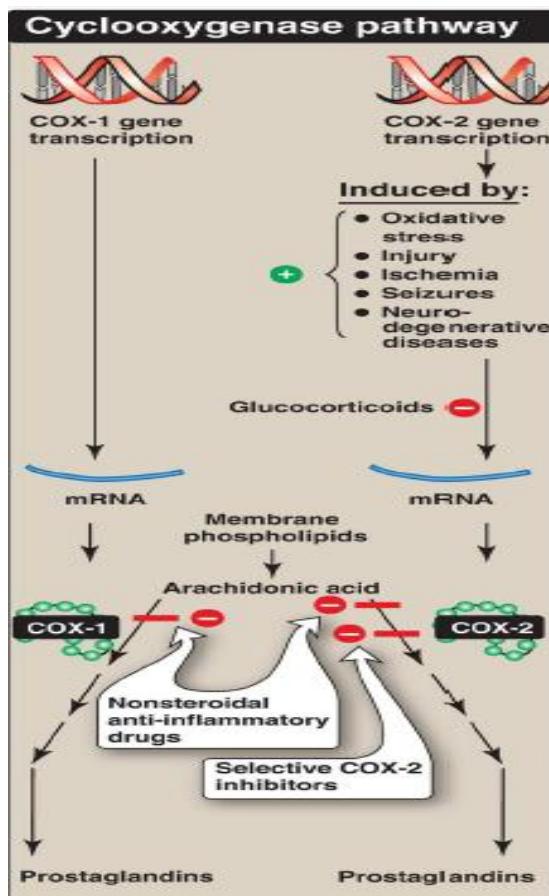
-السيكلوكسجيناز ١ (COX1) والذي ينتج عنه البروستانوئيدات المنظمة للحياة فهي تنظم العمليات الخلوية العادبة بما فيها حماية خلايا المعدة والاستثباب الدموي وتراص الصفيحات والوظيفة الكلوية

- بينما ينتج عن السيكلوكسجيناز ٢ (COX2) البروستانوئيدات التي تلاحظ في حال المرض والالتهاب. وهي مسؤولة عن الإنتاج الزائد للبروستاغلاندينات في حال المرض أو الالتهاب، توجد في الخلايا اللمفية والبالعات والخلايا الغضروفية والرحم و تتفعل بالمنبهات الالتهابية (السيتوكينات، المواد المولدة للانقسام)

١- سبيل الليبووكسجيناز: يتحول نتيجتها حمض الأراثيدونيك الى لوكتريئنات التي تسبب تضيق قصبي وتقيد الادوية المضادة للوكتريئنات مثل زيليتون والزفيرلوكاست في علاج الريو التحسسي المتوسط الى الشديد.

- زافير لوكاست: حاجب لمستقبلات اللوكوتريئن ونتيجة لمشاكله الرئوية تم التوصل لدواء موتي كوكاست وهي الأفضل لازمة الريو عند الأطفال لأن جزء مهم من الأزمة لديهم هو اللوكوتريئن وبالتالي يتم حجبه -زيليتون ينشط إنزيم الليبو اوكسجيناز وبالتالي يقل تراكيز اللوكوتريئن في النسج





دورها البروستاغلاندينات في الجسم: تصنف البروستاغلاندينات إلى نوعين مفيدة وضارة وتحتاج تأثيراتها بحسب الانسجة المتواجدة فيها فمثلا يؤدي تحرر الترومبوكسان من الصفيحات إلى تحريض دخول عدد جديد منها في عملية التراص الصفيحي بينما تسبب المستويات المرتفعة منها في العضلة الملساء إلى التقلص.

ضارة			مفيدة للجسم			
LCTB4	TXA2	PGF2 α	PGI2	PGE2	PGE1	
موسع للحالات المرضية وذمة حادة	مقبض	مقبض	موسع ممكن ان يحصل وذمة	موسع ممكن ان يحصل وذمة	موسع ممكن ان يحصل وذمة	الاووية الدموية
تقبض قصبي شديد أكثر من	تقبض قصبي	تقبض قصبي	موسع	موسع	موسع	القصبات

الهستامين ب مرة ١٤٠٠							
بكل الحالات	تضيق بكل الحالات	تضيق بكل الحالات	تضيق بكل الحالات	غير حامل (ارتخاء) حامل (تضيق)	غير حامل (ارتخاء) حامل (تضيق)	غير حامل (ارتخاء) حامل (تضيق)	الرحم
غير واضحة	يقلل التدفق الدموي الكلوي	يقلل التدفق الدموي الكلوي	يقلل التدفق الدموي الكلوي	زيادة التدفق الدموي الكلوي	زيادة التدفق الدموي الكلوي	زيادة التدفق الدموي الكلوي	التدفق الدموي الكلوي
	يزيد تكثف الصفائح			يترافق مع تراكم الصفائح			الصفائح
اهم وسائل للنداء في حالة الالتهاب				حرارة عند الانتان وهي آلية حماية للجسم ليحضر الجسم للدفاع ضد الانتانات			

من الجدول لا يوجد استخدام للترومبوكسان او اللوكوترين كون تأثيراته ضارة اكثر لذلك يستخدم اللوكترئينات المفيدة وليس الضارة

مشابهات البروستاغلاندينات:

PROSTAGLANDIN E1 ANALOGS
<i>Alprostadil</i> CAVERJECT, EDEX, MUSE,
PROSTIN VR
<i>Lubiprostone</i> AMITIZA
<i>Misoprostol</i> CYTOTEC
PROSTAGLANDIN F2α ANALOGS
<i>Bimatoprost</i> LATISSE, LUMIGAN
<i>Latanoprost</i> XALATAN
<i>Tafluprost</i> ZIOPTAN
<i>Travoprost</i> TRAVATAN Z
PROSTACYCLIN ANALOGS
<i>Epoprostenol</i> FLOLAN, VELETRI
<i>Iloprost</i> VENTAVIS
<i>Treprostinil</i> ORENITRAM, REMODULIN, TYVASO

PGE1 مشابهات

Alprostadol-

هو نظير PGE1 يتم إنتاجه بشكل طبيعي في الأنسجة مثل الحويصلات المنوية و الأنسجة الكهفية في المشيمة ، وفي القناة الشريانية من الجنين.

- يستخدم Alprostadol في حالات ضعف الانتصاب لأنه يسبب توسيع وعائي في القضيب وكان استخدامه قبل التعرف على السيليندافي.

- يحافظ PGE1 على سالكية القناة الشريانية أثناء الحمل. تغلق القناة بعد فترة وجيزة من الولادة للسماح بالدورة الدموية الطبيعية بين الرئتين والقلب.

في حال ولادة أطفال بعيوب خلقية للقب حيث يلاحظ عكس أماكن الاوردة القلبية (الابهر والرئوي) وبين الاثنين يوجد قناة توجد بشكل طبيعي وتتغفل بعد الولادة بأيام وفي هذه الحالة تبقى مفتوحة ليخلط الدم فيذهب المحمل بالأوكسجين للجسم والوريدي للرئة ويختلف من الحالة لذا يجب الحفاظ على القناة لحين الجراحة والوحيد الذي ثبت انه يفتح القناة هو PGE1 حيث يحافظ ضخ Alprostadol وريديا على القناة مفتوحة، ريثما يتم التصحيح الجراحي عند الرضع الذين يعانون من بعض تشوهات القلب الولادية.

Lubiprostone-

Lubiprostone هو مشتق PGE1 المشار إليه لعلاج الإمساك مجهول السبب والمزمن، والإمساك الناجم عن المواد الأفيونية، ومتلازمة القولون العصبي مع الإمساك. يحفز قنوات الكلوريد في الخلايا اللمعنة للظهور المعاویة، وبالتالي زيادة إفراز السائل المعاوی.

الآثار الجانبية: الغثيان والإسهال هما الآثار الضارة الأكثر شيوعاً للبيبروستون. يمكن التقليل من الغثيان في حال تم تناوله مع الطعام.



Misoprostol ميزوبروستول

يستخدم Misoprostol، وهو نظير PGE1، لحماية البطانة المخاطية للمعدة أثناء العلاج المزمن بمركيبات NSAID. يتداخل الميزوبروستول مع مستقبلات البروستاغلاندين على الخلايا الجدارية داخل المعدة، وبالتالي تقليل إفراز حمض المعدة. وتحفيز المخاط وإنتاج بيكربونات. هذا المزيج من التأثيرات يقلل من حدوث قرحة المعدة التي تسببها مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية.

كما أنه يوصف لتحريض الولادة، لأنّه يزيد من تقلصات الرحم من خلال التفاعل مع مستقبلات البروستاغلاندين في الرحم. الميزوبروستول لديه القدرة على تحفيز الإجهاض. لذلك، الدواء هو مضاد استطباب أثناء الحمل. الآثار الضارة الشائعة الإسهال والم البطن.

Gemeprost: يستعمل Gemeprost مشابه ل(PGE1) لتوسيع عنق الرحم أثناء سبر الرحم أو الإجهاض

التأثيرات الفارماكولوجية لـ PGE2

dinoprostone مشابه لـ PGE2 : يزيد من تقلص عضلات الرحم يستعمل dinoprostone بمقادير ضئيلة لتحريض المخاض، وبمقادير كبيرة لإحداث الإجهاض أو وقف الحمل موسع وعائي للأطراف ولكن استخدامه لذلك غير شائع

التأثيرات الفارماكولوجية لـ PGF2α :

تقبض عضلة الرحم عند الإنسان وبالتالي إجهاض

في الغلوكوما مفتوحة الزاوية ٣٠٪ من ماء العين يخترق عند الزاوية من فتحات صغيرة على العضلات الهدبية وبالتالي يتصرف بين الليف الهدبية ويتسرب بين طبقات العين و PGF2α يوسع الطبقات بين الليف الهدبية وبالتالي تصريف الخلط المائي (لاتانوبروست)

مشابهات PGF2α

tafluprost, latanoprost, Bimatoprost

يستعمل Latanoprost مشابه لـ PGF2α لخفض ضغط باطن العين في الزرق مفتوح الزاوية على شكل قطرات عينية عن طريق الارتباط بمستقبلات البروستاغلاندين، فهي تزيد من التدفق الخارجي uveoscleral ، مما يقلل من الضغط داخل العين.

تعطى قطرات عينية مرة واحدة في اليوم وتكون فعالة مثل Timolol أو أفضل في الحد من الضغط داخل العين.

Bimatoprost يزيد من بروز وطول ودكانة الرموش ويتم الموافقة عليه لعلاج الرموش.

الآثار الجانبية: تشمل ردود الفعل العينية رؤية غير واضحة، وتغيير لون القرحية (زيادة تصبغ البنبي)، زيادة عدد وصباغ الرموش، تهيج العين، وإحساس بوجود جسم غريب.

dinoprost مشابه لـ PGF2α يستعمل تسريبا في الوريد لتحريض تقبض الرحم

يستعمل carboprost مشابه لـ PGF2α في معالجة النزف بعد الولادة

التأثيرات الفارماكولوجية لـ البروستاسكلين PGI2 :

توسيع وعائي تثبيط تجمع الصفيحات وتحرر الرينين وإطراح الصوديوم بالتأثير على عود امتصاص الأنبوب للصوديوم

الاستخدام: يستخدم لثبيط نكس الصفيحات لدى مرضى خسيل الكلى والقلب المفتوح لأن الدم يمر في أجزاء بلاستيكية وأن لمس الدم أي جسم غريب عدا البطانة الوعائية سوف يتتصق به لذلك يتناول هؤلاء المرضى

هيبارين وبروستاسكلين يثبيط نكس الصفيحات بشكل مباشر وهو منتج طبيعي

-ارتفاع ضغط الدم الرئوي وبشكل بخاخ فيكون تأثيره موضعي وموسع وعائي

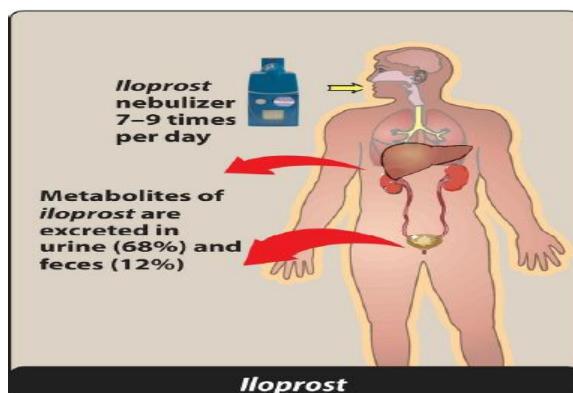
مشابهات البروستاسكلين (PGI2)

وتشمل الصيدلاني للبروستاسيلين الطبيعي، الذي يستخدم لمنع التخثر في التحال الدموي **epoprostenol** ، والشكل الصيدلاني للبروستاسيلين الطبيعي، الذي يستخدم لمنع التخثر في التحال الدموي **treprostinal** أو **treprostinal** وهي منتجات صناعية مشابهة ل **PGI2** وهي موسعات وعائية رئوية قوية تستخدم لعلاج ارتفاع ضغط الدم الشريان الرئوي.

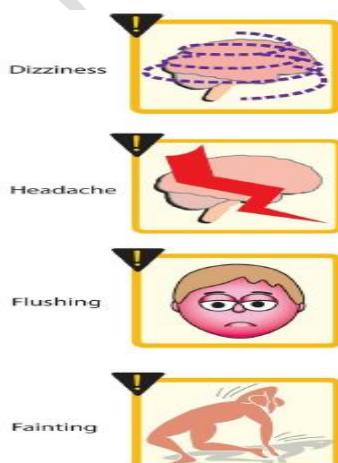
الآلية التأثير: هذه الأدوية تحاكي آثار البروستاسيلين في الخلايا البطانية، مما ينتج عنه انخفاض كبير في المقاومة الشريانية الرئوية مع زيادة لاحقة في مؤشر القلب وتوصيل الأكسجين.

يسعى iloprostol (Berger) في علاج داء (Berger) الخثرة الوريدية السادة

الحركية الدوائية: لهذه الأدوية نصف عمر قصير. لذلك تعطى Epoprostenol و treprostinal بالتسريب الوريدي المستمر، ويتم إعطاء treprostinal عن طريق الفم أو عن طريق الاستنشاق أو ضخ تحت الجلد. يتطلب iloprost المستنشق جرعات متكررة بسبب نصف العمر القصير



الآثار الجانبية: دوخة، الصداع والتوجه والإغماء أكثر الآثار الضارة شيوعاً والتنفس القصبي والسعال يمكن تحدث أيضاً بعد استنشاق iloprost.



التأثيرات الفارماكولوجية ل TXA2 : تقبض وعائي زيادة تجمع الصفائح وتنقبض قصبي (يكون أكثر أهمية عند الخنزير الهندي بالمقارنة مع الإنسان)

تصنيف آخر لمشابهات البروستاغلادين

مشابهات PGs المستعملة في الأمراض القلبية الوعائية:

تشبيط تجمع الصفيحات (مثلاً أثناء التحال الدموي Epoprostenol (PGI2) خاصة في حال وجود مضاد استطباب للهيبارين ارتفاع الضغط الرئوي البدئي Epoprostenol: الذي يمتلك عدة خصائص (توسيع الأوعية، معاكسة تجمع الصفيحات، معاكسة تطور التصلب العصيدي، حماية المخاطية المعدية) يستعمل Alprostadil (PGE1) للمحافظة على القناة الشريانية مفتوحة ريثما يتم التصحيح الجراحي عند الرضيع الذين يعانون من بعض تشوهات القلب الولادية يستعمل Iloprostol (PGI2) في علاج داء Berger (الخثرة الوريدية السادة

مشابهات PGs المستعملة في التوليد والأمراض النسائية:

يستعمل gemeprost مشابه لـ PGE1 لتوسيع عنق الرحم أثناء سبر الرحم أو الاجهاض يستعمل dinoprostone مشابه لـ PGE2 بمقادير ضئيلة لتحريض المخاض، وبمقادير كبيرة لإحداث الإجهاض أو وقف الحمل يمكن استعمال الـ dinoprost مشابه لـ PGF 2α تسريباً في الوريد أو الـ misoprostol مشابه لـ PGE1 لتحريض المخاض يستعمل carboprost في معالجة التزف بعد الولادة

مشابهات PGs المستعملة في الأمراض الهضمية:

يستعمل Misoprostol مشابه لـ PGE1 للوقاية من القرحات الهضمية الناجمة عن استعمال NSAIDs ، حيث ينقص الإفراز الحمضي الأساسي والمحرض وإفراز الببسين، كما يزيد من إفراز المخاط والبيكرونات

مثبطات تصنيع البروستاغلاندين:

مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية

التصنيف:

- مثبطات السيكلو أوكسجيناز غير الانتقائية (مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية التقليدية)
- الساليسيلات: الأسبيرين
- مشتقات حمض البربيتونيك: الإيبوبروفين، النابروكسين، والكيتوبروفين، والفلوبي بروفين.
- مشتقات حمض الأنترالينيك/ حمض الميفيناميك.
- مشتقات حمض الأريل- أسيتيك: الديكوفيناك، الأسكيلوفيناك.
- مشتقات الاوكسيكام: بيروكسيكام، تينوكسيكام.
- مشتق بيرولو - بيرول: كيتورولاك.

- مشنقات اندول: الاندوميتاسين.**
 - مشنقات البيرازولون: فينيل بوتازون Phenylbutazone، والاوکسی فینوبوتازون.**
 - ب- مثبطات السيكلوكسيجيناز الاكثر انتقائية ل COX-2: نيميسوليد، ميلوكسيكام، نابوميتون**
 - ت- مثبطات السيكلوكسيجيناز 2 الانتقائية: السيلوكسيب، الإيتوريوكسيب، باريكوكسيب.**
 - ث- المسكنات - خافضات الحرارة مع تأثيرات طفيفة مضادة للالتهاب:**
 - مشنقات بارامينوفينول: باراسيتامول (أسيتامينوفين).**
 - مشنقات البيرازولون: ميتاميزول (ودابiron)، بروبيفينازون.**
 - مشنقات البنزوكسازوسين: نيفوبام.**
- استخدام الادوية المضادة للالتهاب الستيرoidalية:**
- ١- مسكنات: تخفض PGs عنبة تحمل الألم وبالتالي تزيد من حساسية مستقبلات الالم للمهستامين والبراديكينين، كما يحرض البروستاغلاندين PGs فرط التالم بتسهيله عملية نقل الالم. وبالتالي تحجب الآلية المحسسة للألم بتأثير البراديكينين، الانترلوكينات (ILs) interleukins وعامل النخر الورمي TNFα وغيرها من المواد المطلقة للألم. وبالتالي، فهي أكثر فعالية ضد الألم المرافق للالتهاب.**
 - ٢- خافضات الحرارة: تقص درجة حرارة الجسم في الحمى. تنتج الحمى خلال الإنستان من خلال توليد مولد الحمى (البيروجين pyrogen)، TNFα، ILs، الانترفيرونات، التي تحفز إنتاج PG في تحت المهداد - زيادة في درجة الحرارة. تحجب NSAIDs تأثير البيروجين.**
 - ٣- التأثير المضاد للالتهاب: يؤدي الالتهاب إلى زيادة تركيز السيتوكينات والانترلوكينات والانترفيرون وعامل النخر الورمي الأمر الذي يؤدي إلى زيادة اصطناع PGE وتحريض الالتهاب وتبطط NSAIDs تصنيع PG في موقع الإصابة. ومع ذلك، فإن النيميسوليد nimesulide هو مضاد التهاب عالي الفعالية ولكنه مثبط COX ضعيف نسبياً.**
 - ٤- عسر الطمث (Dysmenorrhoea): تقلص PGF2α و PG2α عضلة الرحم أما PGD2 يسبب ارتخاء هذه العضلة، وبالتالي تبين بوضوح دور PGs وخاصة PGF2α في عسر الطمث. تخفض NSAIDs مستويات PG في الرحم.**
 - ٥- الولادة (المخاض): تمتلك NSAIDs القدرة على تأخير الحمل.**
 - ٦- مثبط التكيس الصفيحي تبطط NSAIDs تصنيع كل من محرضات التكيس (TXA2) ومناهضات التكيس (PGI2)، ولن يكون تأثير الترموبوكسان هو المسيطر ← وبالتالي تبطط الجرعات العلاجية من NSAIDs تكيس الصفيحات الدموية. تطاول زمن النزف.**

- انغلق القنوات الشريانية: أثناء الدوران الجنيني، تحفظ القناة الشريانية بسلوكيتها بتحرر كل من الوسائط PGE2 و PGI2. ويتم إيقاف هذا التصنيع بأليات غير معروفة عند الولادة وإغلاق القناة. عند فشل الإغلاق، فإن جرعات صغيرة من الأسبرين أو الاندوميتاسين تحدث الإغلاق في معظم الحالات في غضون ساعات قليلة عن طريق تثبيط إنتاج PG.

- أدية المخاطية المعدية: يسبب NSAIDs ألم في المعدة، وتأكل الأغشية المخاطية/ترح وفقدان الدم. حيث يتم تثبيط تصنيع PGs (PGE2, PGI2) الواقية للمخاطية المعدية، وينقص عوز PGs من المخاط وإفراز HCO_3^- ويميل إلى تعزيز إفراز الحمض وقد يحرض احتباس الدم في الأغشية المخاطية. وتعطى مماثلات PG المستقرة (الميزوبروستول) بالتزامن مع NSAIDs لمعاكسة سميتها المعدية.

٩- تأثير الأيكوزانويديات على وظائف الكلية:

يصنع القشر الكلوي PGE2 و PGI2 اللذين يزيدان من تحرر الرينين تعمل PGE1 و PGI2 على تثبيط تصنيع ADH وبالتالي تنتج NSAIDs تأثيرات كلوية نتيجة ضعف التدفق الكلوي ونقص التصفية الكلوية g.f.r. ← يمكن أن تزداد سوء عدم الكفاية الكلوية. وتسبب الاحتباس الصودي المائي المعتمد

- بينما تصنع الكبب الكلوية TXA2 الذي يزيد من تجمع الصفائح كما تحرر البالعات ووجبات النوى كمية كبيرة من TXA2 في الكلية المصابة بالتهاب الأمر الذي يؤدي إلى تقبضوعائي وتأثيرات مشابهة لADH

ملاحظة: يتافق تأثير مدرات العروة (furosemide) عند مشاركتها مع Aspirin لأن بعض تأثيرات COX تترجم عن تبيه furosemide

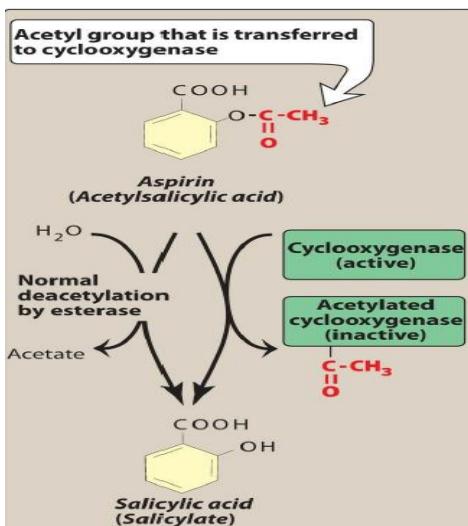
- ١٠ ردود الفعل التآفية: يعزز الأسبرين من الربو، وتورم الوعائي عصبي، الشري أو التهاب مخاطية الأنف. والسبب هو تثبيط COX مع ما يترتب عليه من تحويل حمض الأراسيدونيك إلى اللوكوتريئنات LTs.

مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية:

أولاً: الساليسيلات "الأسبرين"

يمكن اعتبار الأسبرين أحد مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية التقليدية، لكنه يُظهر نشاطاً مضاداً للالتهاب فقط عند تناول جرعات عالية نسبياً نادراً ما يتم استخدامها. يتم استخدامه بشكل متكرر بجرعات أقل لمنع أحداث القلب والأوعية الدموية مثل السكتة الدماغية واحتشاء عضلة القلب (MI). غالباً ما يتم تمييز الأسبرين عن مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية الأخرى لأنه مثبط غير عكوس لنشاط إنزيمات الأكسدة الحلقية cyclooxygenase.

آلية التأثير: يتم نزع الاستيل بسرعة من الأسيبرين بإنزيم السيكلواكسجيناز الذي يتثبط بشكل غير عكوس ليعطي الساليسيلات التي تمتلك تأثيرات مضادة للالتهاب والمسكنة للألم وخافضة للحرارة



الاستعمالات العلاجية:

-1 التأثير المسكن للألم: يزيد البروستاغلاندين PGE2 حساسية النهايات العصبية لتأثير البراديكينين والهيلستامين التي تتحرر موضعيا في الحدثية الالتهابية ومن خلال إنفاص تركيز PGE2 يمارس الأسيبرين وغيره من مضادات الالتهاب غير الستيرويدية التأثير المسكن للألم. وهو يستخدم لتسكين الألم الخفيف إلى المتوسط والناشئ عن اضطرابات العضلات الهيكلية (النقرس والحمى الرثوية والتهاب المفصل التكتسي والتهاب المفصل الرثاني والصداع والآلام المفاصل والآلام العضلية وعسر الطمث) من ذلك الألم الناشئ من البنى الحشوية. باستثناء الكيتورولاك الذي يوصف في حالات الألم الشديد ولفترة قصيرة.

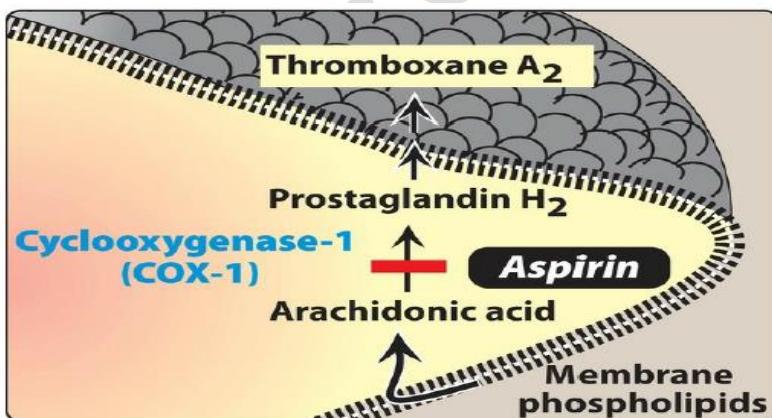
وتنتمي مشاركتها مع المواد الأفيونية لعلاج الألم الناجم عن الورم الخبيث. علاوة على ذلك، قد تؤدي إضافة مضادات الالتهاب غير الستيرويدية إلى المواد الأفيونية لاستخدام جرعات أقل من المواد الأفيونية.

-التأثير الخافض للحرارة: تحدث الحمى عندما ترتفع درجة الحرارة إلى نقطة محددة في المركز الوطائي الامامي المنظم لدرجة الحرارة ويمكن أن ينتج ذلك عن اصطناع PGE2 والذي يتم تحفيزه بعوامل انتاج الحمى الداخلية (البيروجين)، وإطلاق السيتوكينات من WBCs التي يتم تشويتها عن طريق العدو، فرط الحساسية، البائث، أو الالتهاب. وتحفظ الساليسيلات الحرارة بتثبيط اصطناع PGE2 كما ان الأسيبرين يزيد من تبديد الحرارة عن طريق توسيع الاوعية الدموية وزيادة التعرق. اما حرارة الجسم الطبيعية فلا يؤثر عليها الأسيبرين. [ملحوظة: يجب تجنب الأسيبرين في المرضى أقل من 19 سنة مع الالتهابات الفيروسية، مثل الحماق (جدري الماء) أو الأنفلونزا، لمنع متلازمة راي - وهي متلازمة يمكن أن تسبب التهاب الكبد الوبائي مع الوذمة الدماغية، وغالبا ما يؤدي إلى الموت].

-**التأثير المضاد للالتهاب:** يثبط الأسبيرين السيكلو اوكسجيناز وبالتالي يثبط تصنيع البروستاغلاندينات التي هي وسائل التهابية فيستخدم في التهاب المفاصل بالجرعات العالية ولكن لا يوقف تطور الحالة المرضية ولا يسبب هداتها.

٢- الاستخدامات الموضعية: يستخدم **الأسبيرين** موضعيا لعلاج حب الشباب وعلاج الثفن (مسمار اللحم) والتأليل ويستخدم ميثيل ساليسيلات ("زيت الشتاء") موضعيا مثل كريمات التهاب المفاصل وفرك الرياضة. ويتوفر **ديكلوفيناك** في المستحضرات الموضعية (هلام أو محلول) لعلاج التهاب المفاصل في الركبتين أو اليدين. فضلاً عن ذلك، تتم الموافقة على تركيبات العين من **الكيتورولاك** لإدارة التهاب الملتحمة والالتهاب التحسسي الموسمي والألم المتعلق بجراحة العين.

٣- الاستخدامات القلبية الوعائية: يعزز الترومبوكسان A2 من التكدد الصفيحي أما PGI2 فينقذه ويسبب إعطاء الأسبيرين بجرعة منخفضة تثبيط غير عكوس في انتاج الترومبوكسان الصفيحي من خلال استلة السيكلو اوكسجيناز وبما ان الصفيحات لا تمتلك نوى فهي لا تستطيع انتاج انزيم جديد ويستمر نقص الترومبوكسان طيلة فترة حياتها ٧-٣ أيام. لذلك يستخدم الأسبيرين لتشبيط التراص الصفيحي وتستخدم الجرعات المنخفضة بشكل وقائي: لإنقاص النوب الاقفارية العابرة المتكررة والسكتة وإنقاص اختطار الوفيات عند المصابين باحتشاء عضلة قلبية حاد وإنقاص حدوث احتشاء العضلة القلبية غير المميت وإنقاص الخطورة القلبية الوعائية عند المرضى الخاضعين لبعض إجراءات إعادة التوسيع.



الحرائك الدوائية:

- الاعطاء والتوزيع: بعد الاعطاء الفموي تمتص الساليسيلات غير المتشربة من المعدة والامعاء الدقيقة بشكل منفعل. اما السبيل الشرجي فإنه بطيء ولا يغول عليه ولكن مفيد في حال إصابة الأطفال بالأقياء مع العلم انه يجب تجنبيها لدى الأطفال. تعبر الساليسيلات (ماعدا diflunisal) الحاجز الدموي الدماغي والمسمية وتعبر الجلد السليم خاصة الميتييل ساليسيلات.
- الجرعة: تبدي الساليسيلات تأثيرا مسكنًا بالجرعة المنخفضة ٣٢٥ ملг ولأربع مرات وتحتاج لجرعات أعلى للتأثير المضاد للالتهاب ٤ غ/يوم. اما جرعة الوقاية من الاحتشاء فهي ١٦٢-٨١ ملگ / يوميا

٣- المصير: يتحلّم الأسيّرين بالجرعات المنخفضة إلى ساليسيلات وحمض الخل بإنزيم الاستراز الموجود في الدم وتتحول الساليسيلات في الكبد إلى مركبات مقتنة ومنحلة في الماء وتطرح كلويًا بالطور الأول ونصف عمرها البلازمي ٣٠.٥ ساعات وفي حال الجرعة المضادة للالتهاب العالية يتم اشبع الطريق الاستقلابي وتتحول للحركية بالطور ٠ ونصف عمرها البلازمي يصل ل ١٥ ساعة وتتنافس على الإطراح مع حمض البول لذلك يجب تجنّبها لمرضى النقرس أو المرضى المتناولين للبروبينسيد



مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية الأخرى: يتم امتصاص معظم مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية جيداً بعد تناولها عن طريق الفم وتتوزع بشكل كبير مرتبطة ببروتينات البلازما. يتم استقلاب معظمها عن طريق الكبد، وذلك في الغالب لتعطيل المستقبلات. عدد قليل (على سبيل المثال، نابوميتون وسولينداك وباريوكوكسيب) لديهم مستقبلات نشطة. يتم إطراح الدواء النشط ومستقبلاته بشكل أساسي عن طريق البول.

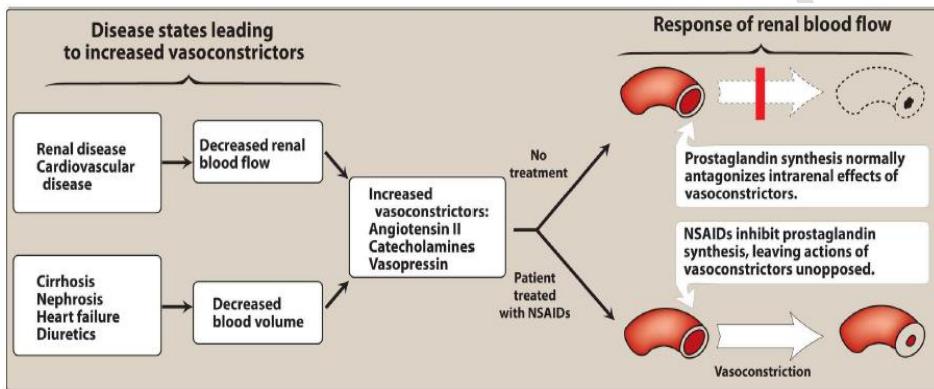
التأثيرات الضارة:

- التأثيرات الهضمية: الصائفة الشرسوفية والغثيان والقيء وقد تشاهد نزوف هضمية مجهرية (الأسيّرين غير متشرد في الباهء الحمضي ويُمتص من المعدة لذلك يعبر بسرعة إلى الخلايا المخاطية حيث يتشرد بها ويحتبس ويصبح قادرًا على احداث آذية موضعية لذلك ينصح تناوله مع الطعام ومع كمية كبيرة من السوائل. يمنع البروستاسيكلين (PGI2) إفراز حمض المعدة، ويحفز PGE2 وPGF2α وتكوين المخاط الواقِي في كل من المعدة والأمعاء الدقيقة. وبالتالي فإن العوامل التي تمنع COX-1 تقلل من المستويات المفيدة من هذه البروستاغلاندين، مما يؤدي إلى تقرح. قد يكون للعامل ذات الانتقائية لتنبيط COX-1 آذية أكثر للجهاز الهضمي مقارنة بأولئك الذين لديهم انتقائية نسبية أقل لـ COX-1 (أي انتقائية COX-2 الأعلى). ويجب أن تؤخذ مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية مع الغذاء أو السوائل لقليل اضطراب الجهاز الهضمي. كما يجب وصف مثبطات مضخة البروتون أو يجب استخدام الميزوبروستول ومضادات الهيستامين H2 بالتزامن لمنع القرحة الناجمة عن مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية
- التأثيرات الدموية: تؤدي الأستلة الغير عكوسية إلى إنفاس مستوى الترومبوكسان TXA2 وبالتالي تنبيط الترافق الصفيحي وتطاول زمن النزف لذلك يجب عدم تناول الأسيّرين لمدة أسبوع قبل القيام بالعمليات الجراحية.

لا يتم استخدام مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية بخلاف الأسيرين لتأثيرها المضاد للصفائح ولكن لا يزال بإمكانه إطالة وقت النزيف، خاصة عند الجمع بين مضادات التخثر.

ملاحظة: الاستخدام المصاحب لمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية والأسيرين يمكن أن يمنع الأسيرين من ربط cyclooxygenase. يجب على المرضى الذين يتناولون الأسيرين لحماية القلب تجنب مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية المصاحبة إن أمكن أو خذ الأسيرين قبل ٣٠ دقيقة على الأقل من مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية.

٣- التأثير على الكلية: تثبيط مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية تصنيع PGE2 وPGI2، المسؤولين عن الحفاظ على تدفق الدم الكلوي. انخفاض تصنيع البروستاغلاندين يمكن أن يؤدي إلى الاحتفاظ بالصوديوم والماء وبالتالي الوذمة. وخاصة لدى مرضى قصور القلب أو مرض الكلى ويمكن أن تتدخل مع الأدوية الخاضعة للضغط.



٤- التنفس: تسبب الجرعات السمية شلل تنفسي مركري وحدوث حموض استقلابي وحموض تنفسي بسبب الإنتاج المستمر ل CO_2 .

٥- التأثيرات القلبية: عوامل مثل الأسيرين، مع درجة انتقائية عالية لـ COX-1 بجرعات منخفضة، لديهم حماية القلب والأوعية الدموية وقد يعزى ذلك لانخفاض إنتاج TXA2. أما باقي NSAID وهي العوامل ذات الانتقائية النسبية COX-2 وتنقص إنتاج PGI2 ترتبط بزيادة خطر حدوث أحداث القلب والأوعية الدموية بما في ذلك **MI وStroke** والنابروكسن هو الأقل ضرراً لمرضى القلب.

٦- الريو: نتيجة تثبيط تصنيع البروستاغلاندين باستخدام مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية نشهد تحولاً نحو إنتاج اللوكوتريين أي زيادة في اللوكوتريين ويزيد من خطر تفاقم الريو. لذا يجب استخدامها بحذر لدى مرضى الريو.

٧- متلازمة راي: ان تناول الأسيرين عند الأطفال بالتزامن مع انتان فيروسي يتواافق مع زيادة احتمالية الإصابة بممتلزمة راي وهي عبارة عن التهاب كبد صاعق ومميت عادة مع ذمة دماغية.

٨- فرط الحساسية: يتعرض ١٥٪ من المتناولين لتفاعلات فرط حساسية تتمثل بالشرى والتقبض القصبي والوذمة الوعائية العصبية.

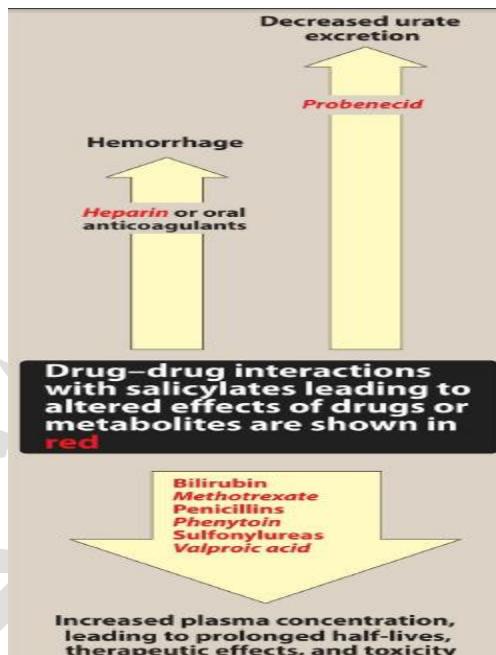
٩- العمليات الاستقلالية: تفاف الجرعات الكبيرة من الساليسيلات اقتران الفسفرة التأكسدية وبالتالي فإن الطاقة التي تستخدم على شكل ATP تتبدل على شكل حرارة وهذا يسبب ارتفاع حرارة الجسم عند التسمم بالساليسيلات.

١٠- قد تحدث الأحداث السلبية الجهاز العصبي المركزي (CNS)، مثل الصداع والطنين والدوار.

التدخلات الدوائية: يزيح الأسبيرين ارتباط أدوية عالية الارتباط بالبروتين مثل الوارفارين والفينوتين وحمض الفالبروئيك مما يزيد من التركيز الحر لهذه الأدوية وبالتالي زيادة سمية هذه الأدوية. ويجب تحبب الاستعمال المزمن لكل من البروبينسيد أو السولفيبيرازون لأن هذين الدوائين يزيدان الاطراح الكلوي لحمض البول بينما يعمل الأسبيرين على إنقاذه. يمنع استعمال الكتيورولاك مع الأسبيرين خوفاً من زيادة النزف الهضمي وتثبيط تراص الصفائح.

كما أنه يضعف التأثير المدر للبول من الفوروسيميد أو الثيازيدات ويقلل من حفظ السبيرانولاكتون للبوتاسيوم. وقد أثبتت المنافسة بين كارنيون (المستقلب النشط من سبيرونولاكتون) والأسبيرين للنقل النشط في الأنابيب الدانية.

في الحمل: يصنف الأسبيرين ضمن المجموعة C خلال الثلاثين الأولين من الحمل وD خلال الثلاثة الأخر من الحمل كما يجب تجنبه خلال الارتفاع كونه يطرح مع حليب الثدي. ويفضل الإيتامينوفين في الحمل ويجب تجنب كافة NSAID خلال ثالث الحمل الأخير بسبب اغلاقها للقناة الشريانية عند الجنين



السمية: قد يكون التسمم بالساليسيلات خفيفاً ويتمثل بغثيان وقيء وفرط تهوية وصداع وتخلط ذهني ودوخة وطنين بالأذن. وتتفى عادة في هذه الحالة المعالجة العرضية أما السمية الشديدة بالساليسيلات فتحدث بالجرعات الكبيرة والاعراض هي عدم ارتياح وهذيان واحلامات واختلاجات وسبات وحماس استقلالي وتنفسى ومن ثم الموت بالقصور التنفسى وفي هذه الحالة يجب إعطاء سوائل وريدية واجراء اختبارات التحال والتقييم المترافق للتوازن الشارדי والحمضي القلوي. الأطفال هم عرضة بشكل خاص للتسمم الساليسيلات؛ يمكن أن يكون ابتلاع ما لا يقل عن 10 غرام من الأسبيرين **قاتلة**.

الاحتياطات ومضادات الاستطباب:

- الأسبرين هو مضاد لالتهاب في المرضى الذين لديهم حساسية له وقرحة معدية، ميل للنزف، في الأطفال الذين يعانون من جدري الماء أو الإنفلونزا. بسبب خطر متلازمة رى.
- وفي أمراض الكبد المزمنة: تم تسجيل حالات من النخر الكبدي.
- يجب تجنب الأسبرين في مرضى الداء السكري أو الذين لديهم انخفاض احتياطي القلب أو CHF واضح وفي التهاب المفصل الروماتوئيدي عند اليافعين.
- يجب وقف الأسبرين قبل الجراحة الاختيارية بأسبوع واحد.
- الاستخدام أثناء الحمل، قد تكون مسؤولة عن الأطفال ذوي الوزن المنخفض عند الولادة. والحمل المتأخر أو المديد، وزيادة فقدان الدم بعد الولادة والإغلاق المبكر للفتحة الشريانية السالكة ممكّن أخذ الأسبرين في أو قرب الأجل.
- ينبغي تجنبه من قبل الأمهات المرضعات.
- تجنب الجرعات العالية في الأشخاص الذين لديهم عوز الخميره PD-G-6 – فيمكن أن يحدث انحلال الدم.

مشتقات حمض البربيونيك (الايبوبروفين والكتيوبروفين والفينوبروفين والفلوريايبروفين والوكسaproزين):

مثبطة عكوسة للسيكلوكسجيناز

يعتبر الايبوبروفين الدواء الأول في هذه الفئة وهو كأفضل بديل مقبول للاسبرين. ويعتبر النابروكسين الأقوى في هذه المجموعة

تمتلك جميع هذه المركبات تأثيرات مضادة للالتهاب ومسكنة للألم وخافضة للحرارة. كما أنها قد تؤثر على وظيفة الصفائح وتزيد من زمن النزف. تأثيراتها الهضمية أقل من الأسبرين
الحركية الدوائية: كلها يتم امتصاصها جميعها بشكل حيد فموياً، وشديدة الارتباط لبروتينات البلازمما (٩٠٪ - ٩٩٪)

تدخل كافة مشتقات حمض البربيونيك الدماغ والسائل الزليلي وتعبر المشيمة وتخضع لاستقلاب كبدي واطراح كلوبي

التأثيرات الجانبية: التأثيرات الهضمية هي الأكثر شيوعاً وتتراوح بين عسر الهضم والنزف كما ذكرت اضطرابات شملت الجملة العصبية المركزية مثل الصداع والطنين والدوار.

الاستخدام

١. الايبوبروفين، مسكن بسيط وخافض للحرارة.
٢. يستخدم الايبوبروفين ومجانسته في الاضطرابات الوبيكلية على نطاق واسع (التهاب المفاصل التكتسي، والتهاب المفصل الروماتوئيدي)، خاصة عندما يكون الألم أكثر سيطرة من الالتهاب.

مشتقات حمض الأثاثانيليك (حمض الميفيناميك والميك洛فينامات):

حمض الميفيناميك مسكن وخافض للحرارة ومضاد للالتهاب

يبدي الميفيناميك تأثيرات مسكنة محيطية ومركبة. ولا تمتلك أي ميزة إضافية عن بقية NSAID

الاستخدام: يتم استخدام حمض ميفيناميك كمسكن للعضلات، وفي ألم المفاصل والنسج الرخوة وبينما لا تتم الحاجة للتأثير المضاد للالتهاب القوي. وهي فعالة للغاية في عسر الطمث. وفي ألم الأسنان.

الآثار الجانبية: الآسهال الذي قد يكون حاداً أحياناً كما قد يسبب آذية التهابية في الأمعاء وفقر دم انحلالي.
الحركية الدوائية: يكون الامتصاص الفموي بطيئاً. وهو يرتبط بدرجة كبيرة ببروتينات البلازم؛ يستقلب جزئياً ويطرح في البول، وكذلك في الصفراء. أما نصف عمره البلازمي ٢ - ٤ ساعات.

مشتقات حمض الأستيك - أريل

الاحماض الخلية متخالفة الأريل (ديكلوفيناك وتولميتين):
الديكلوفيناك: أكثر فعالية من الاندوميتاسين والتابروكسين وهي ترتبط تصنيع PG بشكل عكوس، وهي إلى حد ما انتقائية COX-2. أما تأثيرها المضاد لتكدس الصفائح فهو قصير الأمد. ويتافق إنتاج جانبات العدلات فوق الأكسيد في موقع الالتهاب.

الاستخدام: يعتبر ديكلوفيناك من الأدوية NSAID المضادة للالتهاب الأكثر استخداماً في ألم الأسنان، والتهاب المفاصل الروماتوئيدي، والتهاب المفاصل التكتسي، والتهاب الكيسى، والتهاب الفقرات المتصلب. عسر الطمث، والحالات النهائية التالية للرضوض وبعد العمل الجراحي - يتيح الراحة السريعة من الألم وفي حالة وذمة الجرح.

الحركية الدوائية: امتصاصه جيد فموياً، ارتباطه بالبروتينات ٩٩ %، يستقلب ويطرح في كل من البول والصفراء على حد سواء. نصف عمره البلازمي تقريباً ساعتين. بسبب قدرته الجيدة على اختراق الأنسجة، تتم المحافظة على تراكيز المفضلية وموقع أخرى من الالتهاب لفترة أطول مما يطيل من التأثير العلاجي.

الآثار الضارة للديكلوفيناك عموماً خفيفة: ألم شرسوفي، غثيان، وصداع، ودوخة، وطفح الجلدي. أما قرحة المعدة والنزف فهي أقل شيوعاً. يمكن أن يحدث ارتقاض عكسي في أنزيمات الامينوترانسفيراز المصطنعة (ALT)؛ ومن النادر آذية الكلى.

التولميتين: يرتبط بنسبة ٩٩ % ببروتينات البلازم ويتطرح مستقلباته في البول ونصف عمره الحيوي هو ٥ ساعات

مشتقات الاوكسيكام (البيروكسيكام والتينوكسيكام):
 يتميزان بطول العمر النصفي لذلك تستخدم مرة واحدة يومياً

الاستخدام: في التهاب المفاصل الروماتوئيدي والتكتسي، والتهاب العظام، والنقرس الحاد، وأذيات الجهاز العضلي الهيكلية وفي طب الأسنان.

التأثيرات الجانبية: تأثيرات جانبية هضمية لدى ٢٠ % من يعالجون بالبيروكسيكام، يطرح كل من البيروكسيكام ومستقلباته في البول

التيوكسيكام: وهو مجانس للبิروكسيكام مع خواص واستخدامات مشابهة.

مشتق بيرولو - بيرول: كيتورولاك.

الكيتورولاك: يتمتع بتأثيرات مسكنة قوية وخواص مضادة للالتهاب ضعيفة. ويمتلك فعالية مشابهة للمورفين عند الاستخدام ما بعد العمليات الجراحية. وكغيرها من NSAIDs، فإنه يرتبط تصنيع PG ويخفف الألم بالآلية محيطية.

الآثار الضارة: الغثيان وألم في البطن، وعسر الهضم، وتقرح، والسعال، والألم في موقع الحقن، وارتفاع في ترانس أميناز المصل (ALT, SGPT) واحتباس السوائل.

استخدام كيتورولاك كثيراً بعد العمليات الجراحية وفي ألم الأسنان الحاد وألم العضلات الهيكية حقناً عضلياً. أو حقناً وريدياً. كما يمكن استخدامه في حالات المغص الكلوي والصداع النصفي، وألم الورم العظمي الخبيث.

مشتقات الاندول: مشتقات حمض الخل (الاندوميتاسين والسوليندراك والآيتودولاك):

مثبتة عقوسة للسيكلوكسجيناز تمتلك جميع هذه المركبات تأثيرات مضادة للالتهاب ومسكناً للألم وخافضة للحرارة. ولكنها لا تستخدم لخفض الحرارة.

على الرغم من قوة الاندوميتاسين المضادة للالتهاب (التهاب المفصل النقرسي الحاد والتهاب الفقار والداء التنكسي للورك) فإن سميتها قد حدثت من استخدامه فهو دواء احتياطي في الظروف التي تتطلب تأثيراً قوياً مضاد للالتهاب مثل التهاب العظام، التفاهم الحاد في أمراض المفاصل التهيمية، والتهاب المفاصل الصدفي، والنقرس الحاد غير المستجيب لمركبات NSAIDs الأفضل تحملأً.

قد يستجيب الورم المترافق مع حمى معندة للاندوميتاسين. وهو الدواء الأكثر شيوعاً المستخدم لمعالجة إغلاق القناة الشريانية السالكة. تستجيب متلازمة بارتر (اذية كلوية) بشكل دراماتيكي، كما أنها تستجيب لمثبتات تصنيع PG الأخرى.

الحركية الدوائية: يمتص الاندوميتاسين بشكل جيد فموياً، كما يتم امتصاصه المستقيم بشكل بطيء ولكن يمكن الاعتماد عليه. ويرتبط منها ٩٠٪ إلى بروتينات البلازمما ويستقلب جزئياً في الكبد إلى منتجات غير فعالة ويطرح بالكلى. نصف عمره البلازمي ٥-٢ ساعات.

الآثار الجانبية: تشمل كل من الجهاز الهضمي. تهيج المعدة والغثيان، وفقدان الشهية، ونزف معدة وسيطرة للإسهال والجهاز العصبي المركزي. يمكن أن يحدث صداع جبهي (شائع جداً)، دوار، وترنج، وتشوش الذهني، وهلوسة، واكتئاب والذهان. وقلة كريات بيض، وطفح جلدي وغيرها من تفاعلات فرط الحساسية. زيادة خطر

حدوث نزف بسبب نقص قدرة الصفيحات الدموية على التكثف. هو مضاد لاستطباب في مشغلي الآلات، السائقين، المرضى النفسيين، ومرضى الصرع، وأمراض الكلى، والنساء الحوامل والأطفال.

أما السولينداك فهو طليعة دواء وقريب جداً من الاندوبيتاسين وهو أقل فعالية منه وعمره النصفي طويل الآيتدوكلاك يشابه باقي NSAID ولكن تأثيراته الهضمية أخف.

مشتقات البيرازولون وتقسم لفسمين قسم له تأثيرات مضادة للالتهاب وقسم لا يمتلك هذه الميزة

فينيل بوتاوزون Phenylbutazone، والاوكتسي فينوبوتاوزون

قدم أمينوفيناوزون (الأنتي بيرين (فينازون) وأمينوبيرين وبيراميدون) كمضاد للحمى ومسكن للألم "خافضات الحرارة ومضادة للالتهاب.

الآثار الجانبية: سمية معدية مرتفعة؛ ووذمة بسبب الاحتباس الصودي - المائي بشكل متواتر، وأثار جانبية في الجهاز العصبي المركزي، وتفاعلات فرط الحساسية، وقصور الغدة الدرقية. ومخاطر تثبيط نقي العظم وسميات أخرى.

البيرازولون ضعيفة التأثير المضاد للالتهاب:

ميتمايزول (ديبيرون): على النقيض من الفينيل بوتاوزون، هذا المشتق من أميدوبيرين هو مسكن قوي وسريع بـ**التأثير** وخافض حرارة ولكنه بـ**تأثير ضعيف** كمضاد للالتهاب وغير مدرة لحمض البول. يمكن أن تعطى فموياً، وحقناً وريدياً ٧.٠، ولكن يحدث تهييج المعدة وألم في موقع الحقن. في بعض الأحيان، ينتج حقن الوريدي انخفاض حاد في ضغط الدم.

بروبيفيناوزون (Propiphenazone): بيرازولون آخر، بخصائص شبيهة للميتمايزول؛ وقد يبدو أكثر تحملًا. لم تسجل ندرة محيبات.

مثبطات السبيكلواوكسجيناز ٢-COX المفضلة

النيمسوليد nimesulide: تبدي انتقائية عالية لتثبيط $\text{COX}-2$ وبالتالي هو مثبط ضعيف نسبياً لتصنيع PG وتبدي التأثير المضاد للالتهاب **باليات أخرى** منها نقص توليد فوق الأكسيد بتثبيتها تصنيع PAF وتحرر TNF من العدلات، وكذلك كنسه للجذور الحرة، وتثبيط فعالية الميتالوبروتيناز في الغضروف.

الاستخدام: بشكل أساسي في **حالات الالتهاب المصاحب لألم قصير المدة**، مثل الإصابات الرياضية، والتهاب الجيوب الأنفية واضطرابات الإذن والأذن والحنجرة، جراحة الأسنان، التهاب كيسي، ألم أسفل الظهر، عسر الطمث، الألم بعد العمل الجراحي، التهاب المفصل التكتسي، والحمى.

الحركية: يتم امتصاص النيميسوليد بشكل كامل تقريباً عن طريق الفم، وارتباطه ٩٩٪ مع بروتينات البلازمما، ويستقلب على نطاق واسع ويطرح في البول مع نصف عمر بلازمي من ٥-٢ ساعات.

الآثار الضارة: هي تابعة للجهاز الهضمي (ألم شرسوفي، حرق القلب، والغثيان، فقدان الحركة)، والأمراض الجلدية (الطفح الجلدي، الحكة) والعصبية المركزية (النعاس، الدوخة).

يفضل لدى مرضى قرحة المعدة ومرضى الريبو: لأن قابلية تحمل المعدة من نيميسوليد أفضل ولا يمتلك معظم المصابين بالريبو، وأولئك الذين يطورون تشنجاً قصبياً أو المتحملين للأسبرين تفاعلاً متعارضاً مع النيميسوليد. وتبدو فائدته المحددة فقط في هؤلاء المرضى.

الميلوكسيكام: هو المجانس الأحدث للبิروكسيكام وانتقائيه COX-1/ COX-2 بنسبة ١٠٪.

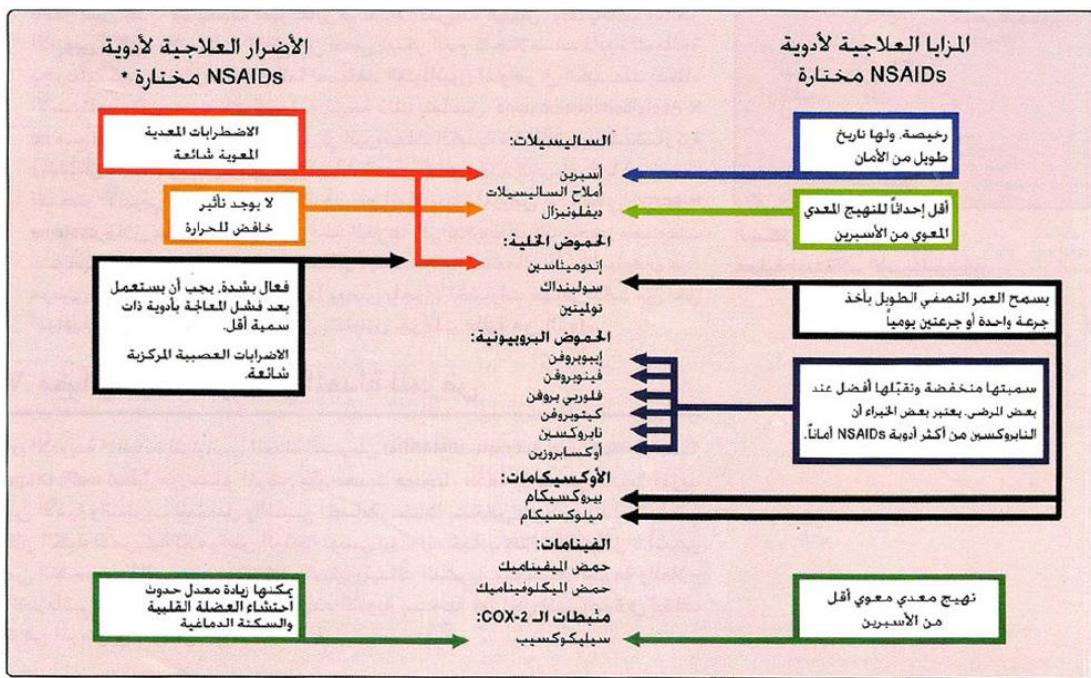
فعالية ميلوكسيكام في كل من التهاب المفصل الروماتويدي أو التكسي يماثل البيروكسيكام. ولكن يتمتع الميلوكسيكام بانتقائية أكثر للـ COX2 وبالتالي تأثيراته الجانبية الهضمية أخف من البيروكسيكام. ولكن تم تسجيل مضاعفات القرحة (النزف، انثقاب المعدة) في حالات الاستخدام على المدى الطويل. يطرح مستقبلات الميلوكسيكام بشكل متتساو بين البول والبراز.

نابوميتون (Nabumetone):

طليعة دواء يستقلب في الكبد إلى مستقبلات فعالة

ومثبط للـ COX-2 أقل من نسبياً من تثبيط COX-1. ويمتلك تأثيرات مسكنة وخاضعة للحرارة ومضادة لالتهاب؛ وفعالة في علاج التهاب المفاصل الروماتويدي والتهاب المفصل التكسي، فضلاً عن إصابة الأنسجة اللينة.

يسحب نابوميتون بتواتر منخفض تآكلات معدية، وتقرح، ونزف، ربما لأنه يثبط إنتاج مثبطات COX في الأنسجة بعد الامتصاص. ومع ذلك، تفتقر إلى الأدلة المؤكدة لتفوقها.



مثبطات COX-2 الانتقائية (كوكسيب)

السيلوكسيب: انتقائيته لـ COX2 وهو تثبيط عكوس ويعتمد على الزمن لا يثبط تراص الصفيحات ولا يزيد من النزف

الاستخدام: مثبط للألم وخاصة ان ترافق مع خطر وجود امراض قلبية كما تمت الموافقة على سيلوكوكسيب لعلاج التهاب مفصل رثياني، وفي الم العظم، والألم الحاد.

الحرائق الدوائية: امتصاصه سريع و يصل لقمة تراكيزه اللازمية خلال 3 ساعات ويستقلب كبديا ويطرح بالبول والبراز لذلك يجب تجنب الدواء في الامراض الكبدية الكلوية الشديدة. نصف العمر حوالي 11 ساعة.

التأثيرات الجانبية: الصداع والالم البطيء والاسهال وعسر الهضم والطفح الجلدي، وزنة وارتفاعاً طفيفاً في ضغط الدم

يرتبط سيلوكوكسيب مع نزيف أقل في GI من مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية الأخرى

التدخلات الدوائية: يزيد الفلوكونازول من مستويات مصل السيلوكسيب في المصل بتثبيطه لأنزيم استقلاب السيلوكسيب.

عند وجود تحسس على السلفوناميدات لا تستخدم NSAID الانتقائية وإنما يفضل غير الانتقائية.

اتوريوكسيب Etoricoxib: مثبط حديث عالي الانتقائية COX-2 ، وهو مناسب للعلاج مرة واحدة يومياً في التهاب المفاصل التتكسي والروماتوئيدي / والالتهاب المفاصل الحاد والنار، وعسر الطمث، وألم جراحة الأسنان الحاد ، والظروف المماثلة، دون التأثير على وظيفة الصفيحات أو أذية الغشاء المخاطي للمعدة.

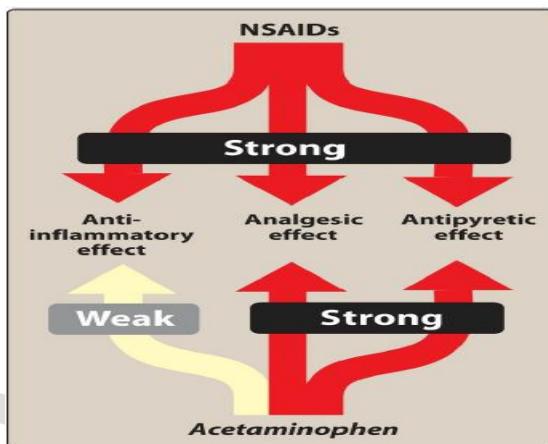
ونصف عمره البلازمي ٢٤ ساعة. الآثار الجانبية هي جفاف الفم، وقرحات قلاعي، واضطراب الذوق وتشوش الحس.

باريكوكسيب (Parecoxib): وهو طليعة دواء فالديكوكسيب ومناسب للحقن، وستستخدم في الألم قصيرة الأجل بعد الجراحة أو ما شابه، مع فعالية مماثلة للكيتورولاك.

مشتقات البارا أمينو فينول:

الاسيتامينوفين:

يثبط تركيب البروستاغلاندين في الجملة العصبية المركزية وهذا ما يفسر تأثيره المسكن للألم والخافض للحرارة أما تأثيره المضاد للالتهاب الضعيف فيعزى لتأثيره الضعيف على أنزيم السيكلوكسجيناز في المحيط وهو لا يؤثر على زمن التخثر ولا على وظيفة الصفائح



الاستعمالات العلاجية: مسكن للألم وخافض للحرارة لدى الأطفال المصابين بأمراض فيروسية وخاصة الجري وفي الحالات التي لا يمكن فيها استخدام الأسبيرين (مشاكل نزفية أو مشاكل معدية) والمصابين بداء التقرس كونه لا يعاكس اطراح حمض البول الذي ينتج عن تناول كل من البروبينسيد والسلفينيرازون

الحرائك الدوائية: يمتص بسرعة عبر السبيل الهضمي ويختبر لمرور أولي هام في كل من خلايا لمعة الأمعاء والخلايا الكبدية ويستقلب بالكبد ليعطي مركبات خطرة (تفاعل ضمن الجرعات العادمة مع مجموعة السلفهيريل الموجودة في الغلوتاثيون لتشكل مركبات غير سامة أو مع السلفات) ويطرح مع مستقبلاته في البول.

جزء من الأسيتامينوفين يتفاعل مع الهيدروكسيل لتشكيل NAPQI، وهو مستقلب فعال للغاية يمكن أن يتفاعل مع مجموعة sulfhydryl وتسبب تلف الكبد. في الجرعات طبيعية من الأسيتامينوفين، يتفاعل Napqi مع مجموعة sulfhydryl من الغلوتاثيون التي ينتجهما الكبد، والتي تشكل مادة غير سامة. يطرح الأسيتامينوفين ومستقبلاته في البول. الدواء متاح أيضاً في وريديا وبشكل تحاميل.

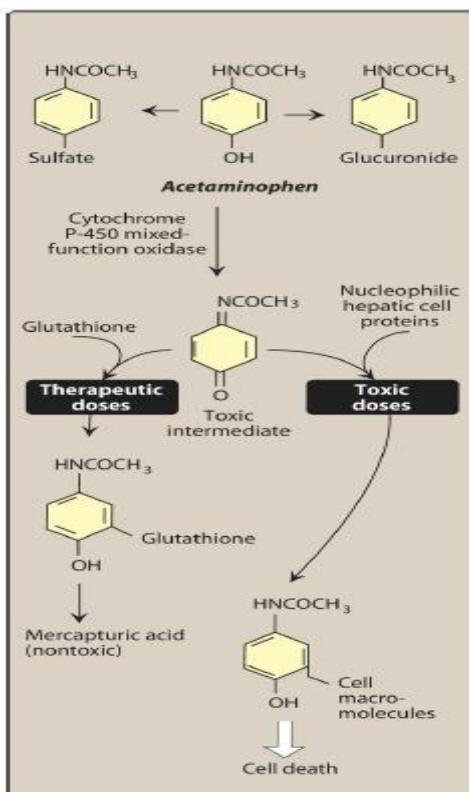
التأثيرات الضارة: يكون السيتامول في الجرعات الخافض للحرارة آمناً وجيد التحمل. يحدث انفعالات جلدية وتحسس وتغير عابر في تعداد البيض أما الجرعات العالية فتسبب تخرّ كبدي

ملاحظة: ن استيل سيستين هو ترياق في حال الجرعة السمية من الاسيتامينوفين

مشتقات بينزوكسازوسين

نيفوبام مسكن ألم مركزي غير أفيوني ولا يثبط تصنيع PG يعمل على تخفيف الألم من خلال التأثير على مستقبلات الألم في الدماغ والنخاع الشوكي بآلية تأثير تتضمن تعديل انتقال الغلوتامات، وتنبيط إعادة امتصاص أوكسيداز أحادي الأمين (MAOIs) وبالتالي إيقاف السيالة الألمية.

الاستخدام: يخفف من الصدمة، وما بعد الجراحة، وألم العضلات والعظام القصيرة الأمد. تنتج نيفوبام تأثيرات مضادات الكولين (جفاف الفم، احتباس البول، وعدم وضوح الرؤية) والآثار الجانبية مقلدات الودي (لا نظميات قلبية، والعصبية). والغثيان معتمد على الجرعة. هو مضاد استطباب في الصرع.

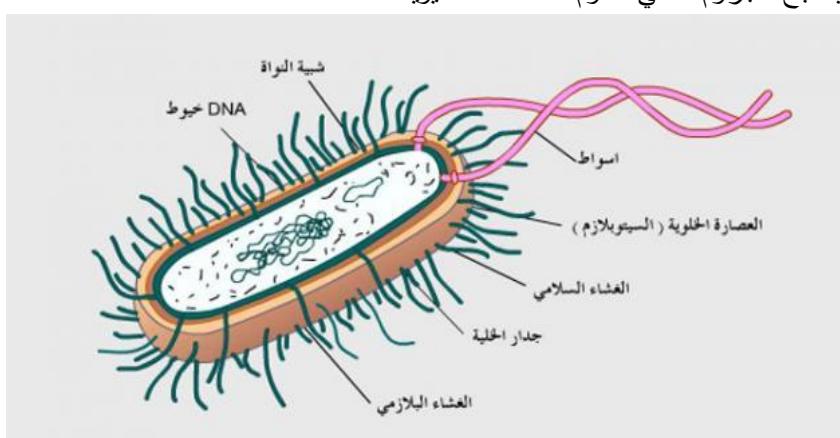


دورة الدواء المضادة الميكروبية

الأدوية المضادة الميكروبية

مقدمة:

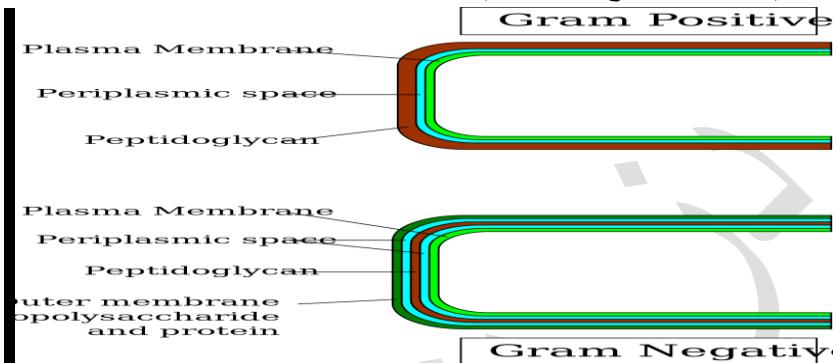
بنية الجرثوم: الجراثيم كائنات وحيدة الخلية وهي أقدم أنواع الكائنات الحية وأكثرها شيوعاً على الأرض. تتبع إلى مملكة بذائيّات النّوى (Prokaryotic)، وهي الخلايا التي لا تحتوي على نواة. ويكون الدنا أو الرنا الجرثومي موجود في البلازمما وغير محمي بغشاء نووي كما في الثدييات لذلك يسهل التوجه إليه وتخريبه من الصادات الحيوية وبما أن الدنا موجود في البلازمما وغير محمي فمن السهل نقل المعلومات الوراثية من لجرثوم لجرثوم آخر وتدعى هذه العملية transformation وهذا مهم لأنّه ينقل الجزء المقاوم فيصبح الجرثوم الثاني مقاوم للصادات الحيوية



ويتم تمييز نزعين من الجراثيم وهي إيجابية وسلبية الغرام:

١-تحاط الجراثيم بغشاء خلوي يليه فراغ ويلي الفراغ من الخارج غشاء سميك جداً يدعى الببتيدو غликان وهو الجدار الخلوي ويختلف سمكتها من جريثوم لأخر وبالتالي السمك الخفيف لا تتلون بلون غرام وتعتبر سلبية الغرام والجدار السمك الكبير تكتسب لون وتدعى إيجابية الغرام.

٢-وتتميز سلبية الغرام بأن لها طبقة حماية غير موجودة بإيجابية الغرام وهي outer membrane (غشاء خارجي دهن) بعد الجدار الخلوي تحتوي مسامات غنية بالأنزيمات تسمح بمرور مواد غذائية وبالتالي علاج إيجابية الغرام أسهل من علاج سلبية الغرام.



الصادات الحيوية: (Antibiotic)

هي مجموعة كبيرة من الأدوية والمركبات التي تميز بقدرتها القاتلة Bactericidal أو الموقعة لنمو الجراثيم، والتي يهدف استخدامها إلى معالجة مختلف الأمراض الإنتانية أو الخمجية (infectious).

ملاحظة: يجب التفريق بين معنوي الالتهاب والإنتان، وعدم الخلط بينهما أبداً، حيث أن:

الالتهاب: Inflammation

ينتج عن تحرر عوامل في الجسم والأنسجة المصابة مثل البروستاغلاندين والهستامين والسيتوكينين ويستعمل في علاج الالتهاب الأدوية المضادة للالتهاب (الستيروئيدية وغير الستيروئيدية)، ولا تستعمل لعلاج الصادات.

الإنتان: Infection

مجموعة من الأعراض تنتج عن وجود عوامل ممرضة كانتان اللوزتان يستعمل لعلاج الصادات.

أنواع الصادات الحيوية:

الأدوية المضادة للجراثيم Antibacterial agents.

الأدوية المضادة للفطور Antifungal agents.

الأدوية المضادة للفيروسات Antiviral agents.

تصنيف الأدوية المضاد للأحياء الدقيقة:

١-حسب المصدر:

صادات ذات مصدر كيميائي: مثل السلفوناميدات ، السلفونات ، نتروفورانتوين.

صادات ذات مصدر حيوي: مثل البنسلينيات ، تتراسيكلين ، ستريتومايسين ، كلورامفينيكول.

٢- حسب آلية التأثير:

تصنف الأدوية المضادة للجراثيم إلى كابحة أو مبيد للجراثيم.

-**الكابحة:** توقف نمو الجراثيم وتكتاثرها فهي تحد من انتشار الإلتباس ليقوم الجهاز المناعي بمحاجمة و التخلص من العوامل الممرضة، لذلك فإن إيقاف المعالجة قبل قيام الجهاز المناعي بالخلص منها يسبب عودة الخمج والانتكاس. ومنها مثبطة استقلاب الجراثيم وبعض مثبطة تصنيع البروتينات غير الأساسية

-**أما الأدوية المبيدة للجراثيم** فتقوم بقتل العامل الممرض. وأغلبها مثبطة لجدار الجرثوم والدنا

ملاحظات:

في حالة الإلتباس الحادة المهددة للحياة نبدأ العلاج عادة بمبيد وليس بكابح.

نظراً لاعتماد الأدوية الكابحة على الجهاز المناعي للتخلص من العوامل الممرضة يحجم الطبيب عن استخدامها عند انخفاض عدد الكريات البيضاء عن ٥٠٠ كريه / ميكرو ليتر، كما الأمر عند استخدام الأدوية المضادة للسرطان أو مرضي الايدز او نقصان تعداد الكريات البيضاء لاي سبب كان وراثي او ولادي.

٣- حسب الطيف الجرثومي:

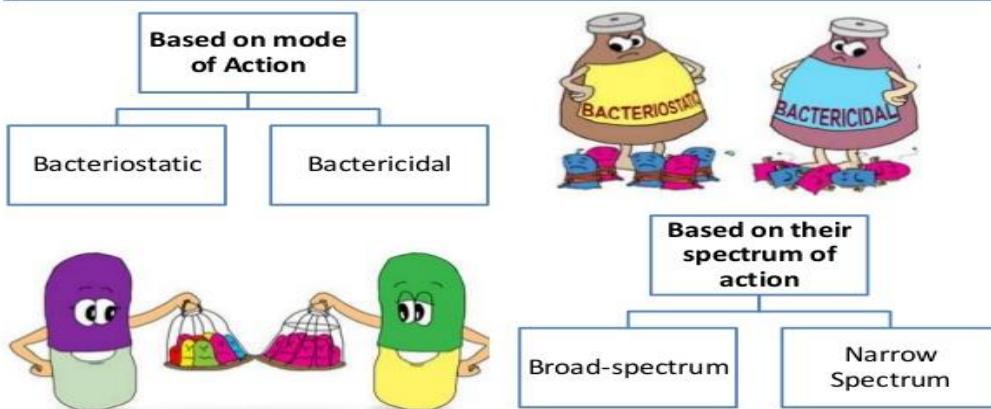
○ صادات ضيقة الطيف

Narrow Spectrum Antibiotic: تقوم بكبح أو إبادة عدد محدود من الجراثيم مثل: بنسيلين G ، فانكومايسين ، ستريتومايسين .

○ صادات واسعة الطيف

Wide Broad Spectrum Antibiotic: تشمل طيف أوسع من الجراثيم كالأمبيسيلين ، السيفالوسوبورينات

Classification of Antibiotics



مبادئ عامة:

١- التآزر الدوائي للأدوية المضاد للجراثيم والأحياء الدقيقة (الصادات)

عند استخدام التآزر الدوائي فإنه يجب استخدام صادين حيويين لهما نفس آلية العمل وذلك للحصول على إبادة لأكبر عدد ممكن من الجراثيم.

أي إما أن يكون كلاهما مبيدا للجراثيم Bactericidal مثل: بنسيلين + ستريتومايسين.

أو أن يكون كلاهما موقفاً لنمو الجراثيم (النتيجة إضافية) مثل: كلينداميسين + لينكوميسين. إن تم وصف Bacteriostatic فالنتيجة غير مضمونة مثل البنسلين يوقف تصنيع الجدار الخلوي فيجب أن تكون الخلية نشطة ومنقسمة لكي يعمل أما عند مشاركته مع مثبطات تصنيع البروتين فالجرثوم لن ينقسم وبذلك حيذنا البنسلين المنتظر لجرثوم نشط

أهم الأسباب الداعية إلى إجراء التأزر الدوائي:

في الحالات الحادة مثل التهاب السحايا: حالة استثنائية خاصة جداً يعطى صاد حيوي مبيد للجراثيم (أمبيسلين) مشاركة مع صاد حيوي موقف لنمو الجراثيم (كلورامفينيكول) كالتالي:

نعطي الدواء القاتل (المبيد) للجراثيم بهدف التخلص من كل الجراثيم ذات الغشاء الخلوي، حيث يقوم الأمبيسلين بتثبيط تشكيل الغلاف الخلوي لها. نعطي الدواء الموقف (الكافج) لنمو الجراثيم بعد ٤-٦ ساعات من الإعطاء السابق.

نلاحظ أنه عند إعطاء الدواء الموقف لنمو الجراثيم أولاً سيثبّط نمو المهيولى المسؤولة عن تشكيل الجدار الخلوي للجراثيم مما ينفي الحاجة لإعطاء الدواء القاتل للجراثيم حينذاك وكذلك ستزداد نسبة وتركيز الدواء القاتل وبالتالي ظهور تأثيراته السمية...

لتغطية طيف واسع من الجراثيم معالجة الإنفلونزا المختلفة التي يشتراك في إحداثها عاملان جرثوميان ممراضان و يتحسن كل منهما إلى دواء معين.

عندما تكون الجراثيم مقاومة للصادات تحتاج خليط من الصادات للحد والإقلال من حدوث المقاومة الجرثومية المكتسبة التي يمكن أن تظهر بشكل طفرات أثناء المعالجة بصاد كيميائي وحيد.

للقليل والتحفيض من حدوث الأعراض الجانبية و السمية لأحد الصادات الذي له تأثيرات سمية بجرعته العلاجية عندما يستخدم وحيداً مثل: التوبراميسين (الذي له تأثيرات سمية عصبية وكلوية) والكاربنسلين (الذي له تأثيرات سمية كلوية)، ففي حالة الإصابة بعصيات الزوائف على سبيل المثال (إينما تحتاج إلى استخدام جرعة عالية من التوبراميسين مما يؤدي إلى ظهور تأثيرات سمية خطيرة، ولكن عند المشاركة مع الكاربنسلين فإنما سنحصل على تأثير دوائي أكثر فعالية لكل منهما وبجرعة أقل من الجرعة التي تستخدم للعلاج بدواء وحيد، مما يؤدي إلى التخفيف من ظهور التأثيرات السمية).

٢ - المقاومة الجرثومية:

اليات تمتلكها أو تكتسبها الجراثيم للدفاع عن نفسها ومقاومة الصادات ومنها

-المقاومة الطبيعية التي تمتلكها الجراثيم بشكل طبيعي كان يستخدم مثبط لتصنيع الجدار الخلوي وهي بالأصل لا تمتلك جدار خلوي مثل فطور (mycoplasma)

المقاومة المكتسبة: أي يتم اكتسابها وتتم بعدة طرق

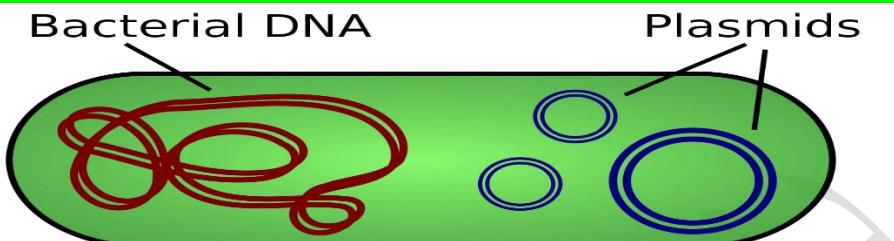
- حدوث طفرات Mutations في الكروموسومات الجرثومية. وبالتالي لا ترتبط بالصادات التي تكونالية تأثيرها الارتباط بالريبوzyومات وتصنيع البروتينات

وتعمل هذه الطفرات بحدث:

خلل في تكاثر الجراثيم وأيضاً بسبب وجود عناصر وراثية أخرى تسمى الكروموسومات الخارجية أو الإضافية

وتحتوى البلاسميدات فالبلاسميدات هي عناصر وراثية تتواجد خارج الصبغيات أو الكروموسومات الأصلية ويتألف بناؤها من شريط مضاعف حلقي الشكل من الحمض النووي DNA.

يمكن للبلاسميد أن يعود ويندمج مع الكروموسومات الأصلية، وبالتالي يساهم في تكاثر الجرثوم، كما يمكن للبلاسميد أن ينقل عامل المقاومة الجرثومية RF ، وعند حدوث طفرة كروموسومية فإن الصاد الحيوي لا يعود قادرًا على الارتباط مع الكروموسومات، وبالتالي يصبح الصاد الحيوي غير فعال بالنسبة للجرثوم الجديد.



- فقدان أو تغيير موضع أحد الحموض الأمينية في الريبيوزوم (أي تبديل موضع الارتباط) أو تبديل طبيعة البناء الخلوي تجاه أحد الصادات

- تبديل و تغيير طرق استقلاب بعض الصادات

- اتباع طرق أخرى لتصنيع المستقبلات بالنسبة للصادات التي تثبط تصنيع المستقبلات مثلاً صاد حيوي (السلفوناميد) يثبط تصنيع حمض الفوليك (الضروري لتصنيع الدنا والرنا) فتطور الجراثيم مقاومة بأن تحصل على حمض الفوليك من البشر ولا تقوم بتصنيعه .

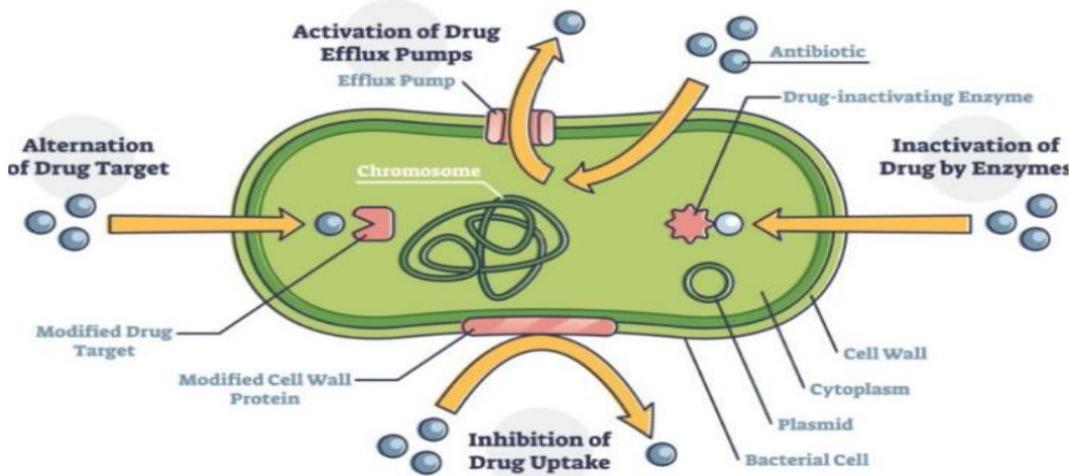
- نقص تراكم الدواء أما بإيقاف دخوله للجرثوم ان انخفاض تغلغل الدواء في الخلية هو مصدر قلق أكبر في الكائنات الحية السالبة للفرام، والتي لها جدار خلية معقد يتضمن قنوات مائية تسمى porins . ومثال ممتاز على العامل الممرض الذي يفتقر إلى القنوات المائية عالية النفاذية هو الزائفة الزنجارية.

- زيادة طرح الدواء عبر مضخات وجود مضخة من الداخل للخارج تزيل المضادات الحيوية من موقع عملها وتقلل وبالتالي كمية الصاد الحيوي داخل الخلايا (على سبيل المثال، الكليسيبيلا الرئوية).

- تشكيل الأبواغ أو البنيرات.

- التحفظ أي إغلاق المسامات التي تدخل المواد الغذائية عادة

- إفراز إنزيمات ذات قدرة على تحطيم الصادات و المركبات الكيميائية المضادة للجراثيم تتميز بعض الجراثيم بقدرتها على إفراز خمائر أو إنزيمات لها القدرة على أن تحطم وتخرق فعل الصادات و المركبات الكيميائية المضادة للجراثيم كإنزيمات الأستلة (استيل ترانسفيراز الذي يضيف استيل للدواء فيفقد فعاليته مثل الكلوروفيتوكول والأمينوغликوزيدات) والاسترة (الأمينوغليكوزيدات) والفسفورة. وإفراز إنزيم يدعى البنسيليناز أو - β لاكتاماز، من قبل بعض أنواع الجراثيم، كالملوكرات العنقدية المذهبة *Staphylococcus aureus* ، العصيات الكولونية *Escherichia coli*، الكليسيبيلا *Klebsiella* ، الانفلونزا. وظيفة هذا الإنزيم فتح وتحطيم حلقة- β لاكتام في بناء البنسيلينين فينتج حمض البنسيلينينيك غير الفعال.



٣- الجرعة:

ينبغي تحديد وتعيين المستوى الفعال من الصاد الحيوي والمتناسب مع شدة الحالة المرضية الإنたنانية، ويُدعى هذا الاختبار بـ

MIC = Minimum Inhibitory Concentration الحد الأدنى المثبط للجراثيم

MBC = Minimum Bacterial Concentration. الحد الأدنى القاتل للجراثيم.

يجب مراقبة ظهور أي أعراض تحسسية:

فورية: كالصدمة التأقية التي تنتظار بـ: هبوط الضغط، اندفاعات جلدية، زلة تنفسية، زرقة، انهيار قلبي وعائي.

متاخر: حيث يجب مراقبة حالة المريض لعدة أيام لاحتمال ظهور تأثيرات تحسسية بعد عدة أيام وأحياناً بعد أسبوع أو أكثر.

من الأدوية التي تتمتع بسمية كلوية: الأمينوغليكوزيدات ومركبات التتراسكلين.

من الأدوية ذات التأثيرات السمية على الكبد الـايزونيازيد.

من الأدوية ذات التأثيرات السمية العصبية الـستربتومايسين.

تحديد مد العلاج:

يجب تحديد مدة العلاج بالأدوية المضادة للأحياء الدقيقة، لأن المعالجة المديدة بالصادات تؤدي إلى ظهور التأثيرات السمية من جهة.

إبادة الفلورا الجرثومية المغوية الطبيعية وبالتالي نقص مستويات فيتامين B وفيتامين K.

٤- التأثيرات الجانبية:

- تفاعلات تحسسية كالبنسلينيات

- نقص مستويات فيتامين B وفيتامين K نتيجة إبادة الفلورا الجرثومية المغوية الطبيعية

-عدوى انتهازية نتيجة قتل كامل الفلورا وترك الجراثيم عالية المقاومة مثل الكولستريديوم والمبيضات التي تتمو وتقرز ذيفانات تسبب موت خلايا المخاطية المعاوية بالتكسر ينتج عنه مغص واسهال لذلك نوقف الصاد ونصف للمريض ميترونيدازول لقتل الجراثيم المقاومة او الفانکوميسين لقتل الكولسيتريديوم أو النيستاتين الغير ممتص لقتل الفطور في الامعاء

-ومحاذير يجب أخذها بعين الاعتبار عند استعمال هذه الأدوية في الحمل والإرضاع، مثل الأمينوغликوزيدات التي تسبب بالجرعات العالية تسبب سمية عصبية مركبة فهي لا تعطى أثناء الحمل.

تصنيف الصادات حسب آلية العمل

١. **تثبيط تصنيع جدار الخلية:** بنسلينات Penicillins ، السيفالوسبورينات Cephalosporins ، سيكلوسيرين Cycloserine ، فانکومايسين Vancomycin ، باسيتراسين Bacitracin.

٢-**تسبب الترب من أغشية الخلية (وخاصة عائلة الفطور):** عديدات الببتيد Polypeptides – بوليبيكتينات Polyenes، كوليستين Colistin ، باسيتراسين Bacitracin . بولينيات- الأمفوتيسين ب Hamycin . Nystatin ، هاميسين Amphotericin B ، النيستاتين Amphotericin B

٣-**منع تحلق البروتين:** الكلينداميدين Clindamycin ، الاريثروميسين Erythromycinin ، لنزوبيك Linezolid ، التراسكلين Tetracyclines ، الكلورامفينيوكول Chloramphenicol

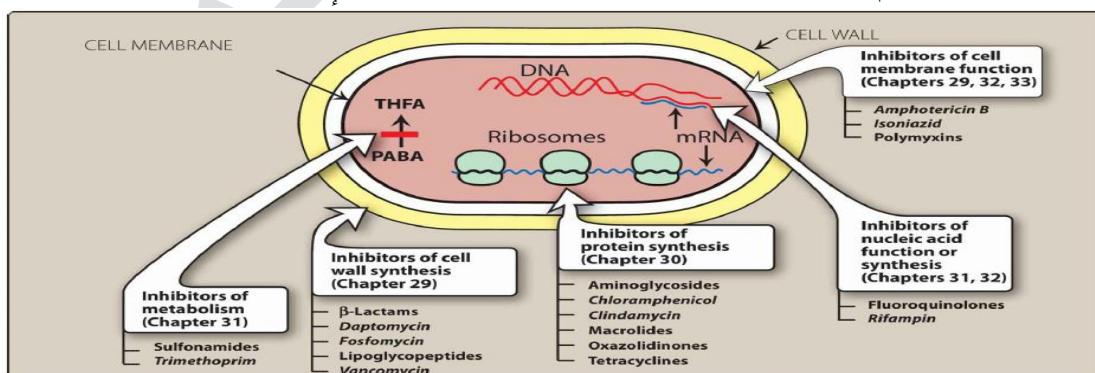
٤- **تسبب قراءة خاطئة لرموز الرنا المرسال، وتؤثر على التفونية** (يرتبط بالريبوزوم ويمنع ترجمة الرنا الى بروتين والريبوزوم وحدتين هما 30s و 50s): الامينوغликوزيدات Aminoglycosides ، ستريوتوميسين Streptomycin ، جنتاميسين Gentamicin ، إلخ

٥- **تثبيط الدنا غيراز:** فلوروكونولونات Fluoroquinolones – سيفروفلوكساسين Ciprofloxacin.

٦- **تتدخل مع وظيفة الحمض النووي الدنا:** الريفامبين Rifampin ، الميترونيدازول Metronidazole

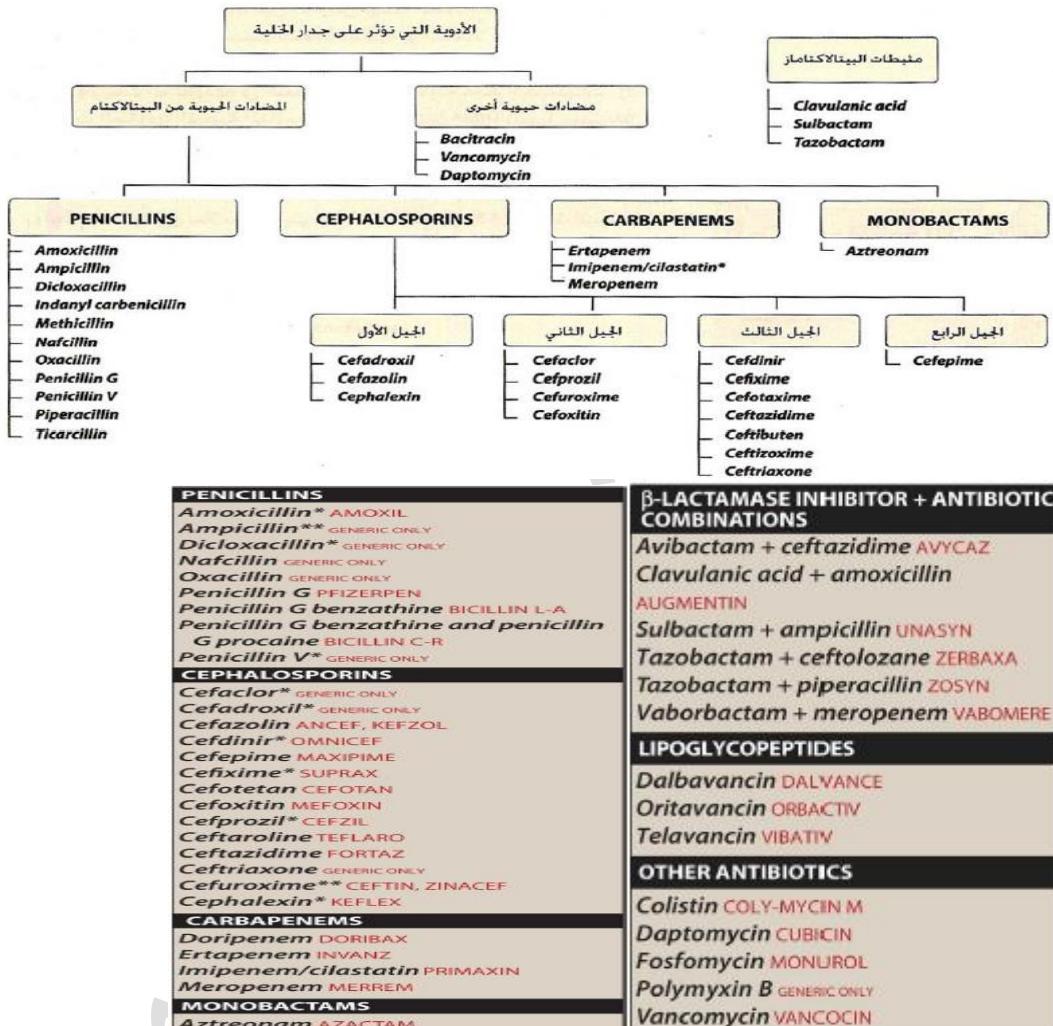
٧- **تتدخل مع تصنيع الدنا:** الاسيكلوفير Acyclovir ، زيدوفودين Zidovudine.

٨-**تتدخل مع استقلاب الوسيط (تصنيع الفوليك اسيد):** السلفوناميدات Sulfonamides ، سولفونات Ethambutol ، تريميثوبيريم Trimethoprim ، بيريميثامين Pyrimethamine ، وإيثامبوبول Sulphones



مثبطات تصنيع الجدار الخلوي:

تتدخل بعض الأدوية المضادة للميكروبات بشكل انتقائي مع تركيب جدار الخلية البكتيرية، وهو هيكل لا تمتلكه خلايا الثدييات. يتكون جدار الخلية من بوليمر يسمى البيبتيوجليكان الذي يتكون من وحدات غليكان مرتبطة بعضها البعض بواسطة روابط البيبتيد المتقاطعة. لكي تكون مثبطات تصنيع جدار الخلية فعالة إلى الحد الأقصى، فإنها تتطلب كائنات حية دقيقة متکاثرة بشكل نشط.



المضادات الحيوية من البيتا لاكتام

تمتلك هذه المضادات الحيوية حلقة بيتا لاكتام. والمجموعتين الرئيسيتين هما البنسلين والسيفالوسبورينات والمونوباكتام والكاربافين.

- الغليكوبپیدات وهي ادوية حديثة مضادة لـ MRSA بايتاراسين، فانكومايسين، تيكوپلاتين، تيلافانسين، فوسفوميسين

- مثبطات اصطناع الغشاء الخلوي: عديدات البيبتيد (بولي مكسين، دالتوميسين، كولستين)

أولاً: بنسلينات

تعتبر البنسلينات من اهم المضادات الحيوية واقلها سمية ولكن زيادة المقاومة اتجاهها قد حد من استخدامها

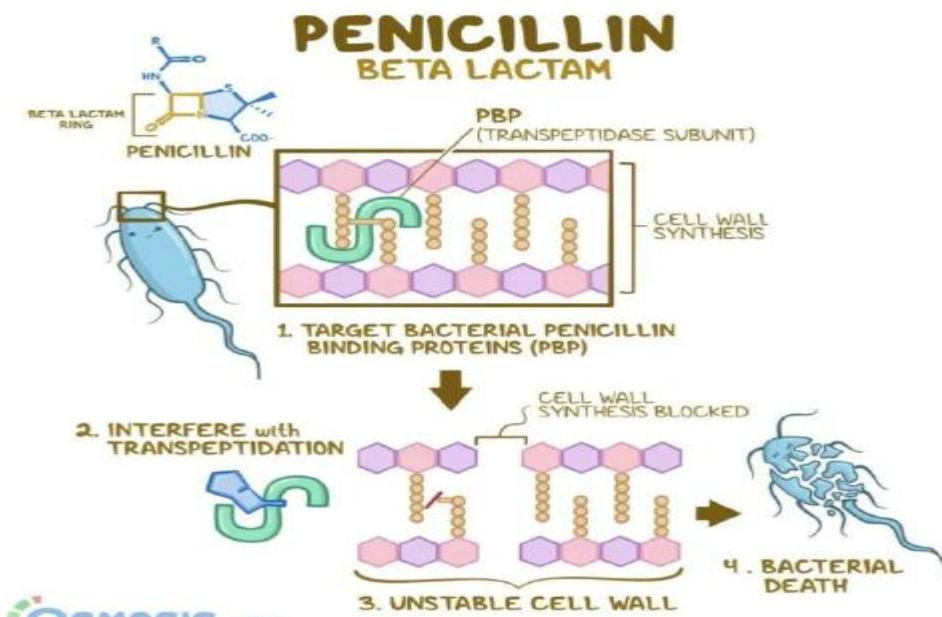
١-اكتشافه: كان البنسلين أول المضادات الحيوية المستخدمة سريرياً. ويتم الحصول عليه أصلاً من فطر البنسليوم

٢-آلية الفعل:

تتدخل البنسلينات مع الخطوة النهاية من تصنيع جدار الخلية (يتكون جدار الخلية من البيبيودغليكان الذي يحتاج لأنزيم الترانس ببتيدياز (البنسلين الرابط للبروتين) لربط وحدات البيبيودغليكان المجاورة من خلال عملية تدعى النقل الببتيدي، نظراً لأن البنسلين يشبه من الناحية الهيكيلية الجزء الطرفي من شريط البيبيودغليكان، فإنه يتنافس ويرتبط بإنزيمات تسمى بروتينات ربط البنسلين (PBPs)، والتي تحفز إنزيم الببتيدياز وتسهل الارتباط المقطاع لجدار الخلية.

وهذا يظهر دور البنسلين الذي يثبط هذا الإنزيم وبالتالي عدم ارتباط وحدات البيبيودغليكان ببعضها وتثبيط تصنيع الجدار الخلوي) مما يؤدي لكشف الغشاء الخلوي الأقل ثباتاً من الناحية الاسمولية وقد يحدث عندها انحلال الخلية أما بسبب الضغط الاسمولي (نتيجة زيادة محتواها من الماء) أو عبر تفعيل الانحلال الذاتي (حيث يفعل إنزيم انحلال ذاتي خاص لحل الجدار الخلوي)

يختلف عدد PBPs حسب نمط المتعضية والتبدلات في هذه الجزيئات من المتعضية تسبب مقاومة جرثومية مثل المكورات العنقودية الذهبية المقاومة للميسييلين (MSRA)

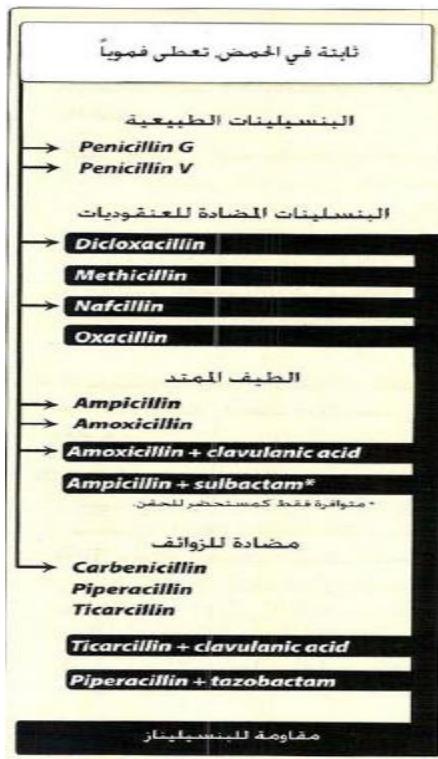


الطيف الجرثومي:

-البنسلين فعال جداً على الجراثيم إيجابية الغرام لأنها تمتلك جدار خلوي أما الكائنات الحية الدقيقة سالبة الغرام لها غشاء عديد السكاريد الشحمي الخارجي يحيط بجدار الخلية الذي يمثل حاجزاً أمام البنسلين القابل للذوبان في الماء. ومع ذلك، فإن البكتيريا سالبة الغرام تحتوي على بروتينات يتم إدخالها في طبقة عديد السكاريد الدهني التي تعمل كقنوات مملوءة بالماء (تسمى البرورينات) للسمام بدخول الغشاء.

-جميع الصادات التي تثبط تصنيع الجدار أو الغشاء الخلوي هي قاتلة للجراثيم وليس مثبطة نمو

-البنسيلين فعال في حال الجراثيم النشطة والتي في حال انقسام مستمر وتصنيع جدار خلوي باستمرار ولذلك فهي ليست فعالة ضد المتعضيات التي لا تمتلك جدارا خلويا مثل المفطورات والأوالي والفتور والفيروسات



٣- المقاومة:

أ-افراز الإنزيمات: -تمييز بعض الجراثيم بقدرتها على إفراز خمائر أو إنزيمات لها القدرة على أن تحطم وتخرق فعل الصادات و المركبات الكيميائية المضاد للجراثيم كإفراز إنزيم يدعى البنسيليناز أو- β -لاكتاماز(نفس التسمية)، وظيفة هذا الإنزيم فتح وتحطيم حلقة β -لاكتام في بناء البنسيلين فینتج حمض البنسيلينوتيك غير الفعال.

من قبل بعض أنواع الجراثيم، كالملوكرات العنقودية المذهبية *Staphylococcus aureus* ، العصيات الكولونية *Klebsiella* ، *Escherichia coli* ، *الكليسيلا* ، *الانفلونزا*.

وقد تمكن الباحثون من التغلب على هذه الظاهرة:

-بإيجاد مركبات مثبطة لإفراز البنسيليناز وهذه المركبات هي السولباكتام والتازوباكتم، حمض الكلافونيليك ، و تتم المشاركة لهذه المثبطات مع الصادات كما يلي:

سولباكتام + أمبيسيلين

كلافونيليك أسييد + أموكسيسلين

ولكن تمت مقاومة هذه الآلة من قبل بعض الجراثيم وهي SPACE

S: المكورات العنقودية الذهبية *staphylococcus aureus* ايجابية الغرام

P: pseudomonase سلبي الغرام

A: acinetobacter: A سلبي الغرام

Citrobactor:C سلبي الغرام

enterobacter:E سلبي الغرام

- الاستخدام المتزامن مع الأمينوغликوزيدات (وليس بنفس المحقق لأن البنسلين إيجابي والغلكيوزيدات سلبي فيتشكل معقد) لأن البنسلين يبليث تشكيل الجدار الأمينوغликوزيدات تثبط تصنيع البروتين

- إضافة دواء مقاوم للبتالاكتاماز (أمبيسيلين واسع الطيف وغير مقاوم + كلوكساسيلين ضيق الطيف ومقاوم) والدواء هو ampilox

بـ- انخفاض نفاذية الدواء

انخفاض تغافل المضادات الحيوية من خلال غشاء الخلية الخارجية للبكتيريا ليمنع الدواء من الوصول إلى PBPs المستهدف. في البكتيريا إيجابية الغرام، تقع طبقة البيتودوغليكان بالقرب من سطح البكتيريا وهناك عدد قليل من الحاجز ليصل الدواء إلى هدفه.

جـ- تغيير PBPs

هي إنزيمات مشاركة في تصنيع جدار الخلية وفي الحفاظ على بناء البكتيريا.

التعرض للمضادات الحيوية يمكن أن يمنع تشكيل جدار الخلية ويمكن أن يؤدي إلى تغييرات مورفولوجية أو تحلل البكتيريا الحساسة. يختلف عدد PBPs مع نوع الكائن الحي. PBPs المعدلة لها الفة أقل للمضادات الحيوية من البيتااكتام، والتي تتطلب تراكيز عالية لا يمكن تحقيقها سريرياً من الدواء لتثبيط نمو البكتيريا. وهذا ما يفسر مقاومة MRSA لمعظم lactams المتأحة تجاريا.

٤- الحركية الدوائية:

يجب إعطاء مزيج الأمبيسيلين مع سولباكتام، والبيبراسيelin مع تازوباكتم، والبنسلينات المضادة للمكورات العنقودية نافسيلين وأوكساسيelin عن طريق الوريد (IM) أو في العضل (IV). وريديا مثل بنزيل بنسلين وعصليا بنزاسيل بنسلين. أما البنسلين V (يصل ثلثه للدورة) والأموكسيسييلين (ثبتت بالمحوضة المعدية) وديكلوكساسيللين متاحة فقط كمستحضرات فموية كونها ثابتة في المحوضة المعدية أما قبل او بعد الأكل بساعة كون اغلبها يتاثر بوجود الطعام ك الامبيسيلين والديكلوكساسيللين.

التوزع: تتوزع بكافة أنحاء الجسم وهي غير متشردة عند وصولها لللازم تتشرد وبالتالي لا يعبر الحاجز الدموي الدماغي او العظم الا في حال وجود اذية بهما ويعبر المشيمة ولكنه غير سام للجنين (من الفئة B)
الاطراح: اطرافه كامل البنسلينات كلوبي عبر الافراز النببي عدا النافسيلين يطرح بالطرق الصفراوية اما الامبيسيلين فيطرح جزء منه كلوبي والجزء الآخر بالبراز.

كما يتنافس البروبنسيد مع البنسلين على الاطراف الكلوي ويمنع اطراف البنسلين ويطيل من فترة تأثيره

الاستقلاب: غالبا لا تستقلب البنسلينات في الجسم بشكل واضح وإنما بتأثير الجرثوم بإفرازه لأنزيم البنسليناز، ويستقلب النافسييلين والأوكساسييللين في الكبد.

الآثار الجانبية:

فرط الحساسية: يعني ١٠ % من المرضى من حساسية للبنسلين. تتراوح ردود الفعل من الطفح الجلدي إلى الوذمة الوعائية (تورم ملحوظ في الشفتين واللسان والمنطقة المحيطة بالحجاج) والتآق. لذلك من الضروري معرفة تاريخ المريض فيما يتعلق بخطورة التفاعل السابق.

والمسؤول عن حساسية البنسلين هو مسكنه pencilloic acid ويعتبر محرض للجهاز المناعي الذي يتفاعل مع البروتينات ويكبر حجمه فسميه hepaten والحساسية لها أنواع:

صدمة تأقية: خطيرة جداً وعند التعرض الأول للدواء يتم تشكيل اضداد IgE التي تثبت على الخلايا البدنية ويلتصق بها الصاد الحيوي وهكذا تستطيع هذه الخلايا اكتشاف المستضد عند التعرض الثاني للصاد ليحدث تفاعل ضد-مستضد لتفجر الخلايا البدنية وتحرر الهيستامين واللوكتوتريتين وبالتالي الاعراض هي شرى وأحمرار وتضيق قصبي وانخفاض ضغط ينتج عنه توسيع اوعية ونضح للسوائل وبالتالي وذمة

النوع الثاني: IgG وIgM وتنتصق باي خلية من خلايا الجسم عند التعرض الثاني وتتشكل ضد مستضد سوف تدمر الخلية ففي الكبد تسبب فشل كبدي وممكن فشل كلوي في الكلية او تحلل دموي في الدم..

النوع الثالث: تكون الاضداد IgG وIgM التي تبقى في الدم ولا تلتصق بخلايا معينة عند التعرض الثاني وتفاعل ضد -مستضد تترسب بالأوعية وتسبب اذية وعائية ونزف حاد تحت الجلد او في الكلى او في الكبد

النوع الرابع: المتأخر لا يتم تشكيل اجسام مضادة وانما يتم تحفيز الخلايا الثانية فتسبب طفح جلدي في أماكن متعددة وتظهر بعد يوم او يومين

لعلاج الحساسية: ان كانت حالة حادة يتم وصف الادرينالين بالمشفى ومضاد هيستامين ديفينهدرامين وهيدروكورتيزون

اما ان كانت الحساسية خفيفة او متوسطة يتم وصف مضاد حساسية او هيدروكورتيزون
الإسهال: الإسهال هو مشكلة شائعة تنتج عن خلل في التوازن الطبيعي للكائنات الحية الدقيقة المعوية. يحدث إلى حد كبير مع تلك العوامل التي يتم امتصاصها بشكل غير كامل ولها طيف مضاد للجراثيم ممتداً. وقد تحدث عدوة انتهازية سببها الفطور فتعالج بالنيستاتين

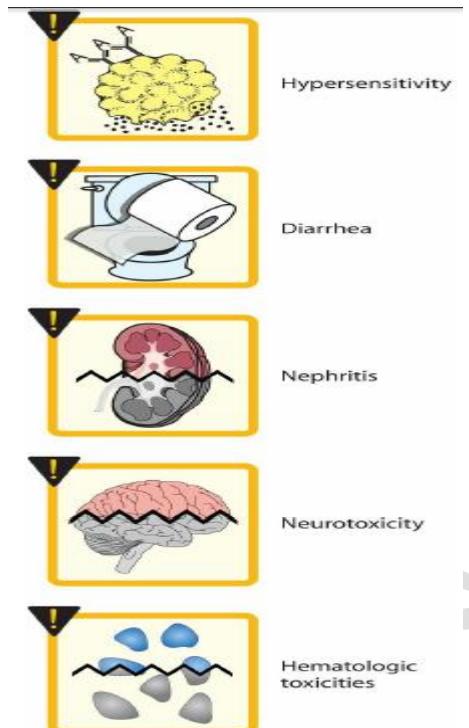
قد يحدث التهاب القولون الغشائي الكاذب الناتج عن المطية العصيرية Clostridium difficile والكائنات الحية الأخرى عند استخدام البنسلين. ولعلاجه يتم وصف الميترونيدازول او الفانكوميسين

التهاب الكلية: البنسلينات، وخاصة الميثيسيلين والنافيسيللين، لديها القدرة على التسبب في التهاب الكلية الخلالي الحاد. [ملاحظة: الميثيسيلين لم يعد يستخدم سريريًا].

السممية العصبية: البنسلينات تهيج الأنسجة العصبية، ويمكن أن تسبب نوبات صرع إذا تم حقنها داخل القراب أو إذا تم الوصول إلى مستويات عالية جدًا في الدم. مرضى الصرع معرضون للخطر بشكل خاص بسبب قدرة البنسلين على التسبب في تثبيط GABAergic.

السميات الدموية: يمكن ملاحظة انخفاض تخثر الدم عند تناول جرعات عالية من الكاربوكسي بيبنسلين وبيبيراسيلين ونافيسيللين و (إلى حد ما مع البنسلين G). ارتبط نقص الكريات البيض بالعلاج لمدة تزيد عن أسبوعين، وبالتالي يجب مراقبة تعداد الدم أسبوعياً لهؤلاء المرضى.

السمية الشاردية: تعطى البنسلينات كأملأح صوديوم وبوتاسيوم وزيادة تركيز هذه الشوارد وبالتالي من الممكن استخدام صاد حيوي قوي لتقليل من مدة التأثير.



الاستعمال:

انتانات جلدية:

القوباء تسببها العنقدية المذهبة او العقدية وتكون بشكل التهابات حول الفم تصيب الأطفال وذوي البشرة الدهنية.

الخرجات التي تسببها MRSA

التهاب النسيج الخلوي: تحت الجلد احمرار مع الم شديد

costridium perfringens

الغرغرينا تسببها

التهابات الجهاز التنفسى:

التهاب اللوزتين والبلعوم سببها streptococcus

الدفتيريا وتميز بوجود غشاء ابيض على اللوزتين

التهاب جيوب انهياء حاد اقل من ٤ أسابيع ومزمن اكتر من ٤ أسابيع وسببها MSRA

التهاب اذن وسطى

ذات الرئة والسبب الأكبر هو المكورات الرئوية

انتانات الجهاز الهضمي:

القرحة الهضمية التي تسببها جرثومة hlyopacter الملتوية البوابية ويستخدم لعلاجها الاموكسيكلين والكلاريتروميسين

الإصابة بالشيفيلا والسلمونيلا ان كانت موضعية بالامعاء فهي تسبب اسهالات (والعلاج الأفضل هو الامبيسيلين كونه ضعيف الامتصاص ويطبخ بالبراز) وان جهازية فهي تسبب التيفوئيد الإصابة بالبليستريا ان كانت متوسطة تسبب اسهال وحمى وان كانت شديدة فهي تسبب التهاب سحايا والتهاب دماغ

انتانات الجهاز البولي والتاسلي:

تسبب الانتانات البولية جراثيم سلبية الغرام وعصيات فنستخدم واسعة الطيف او ممندة او عكوسه وللجهاز التاسلي تستخدم لعلاج السفلس او الزهي (وقد يحدث عند موت هذه البكتيريا تحرر ديفان يسبب طفح جلدي ويتم علاجه بوصف الهيدوكورتيزون) والسيلان البنبي

انتانات الإصابة بالزائفة الزنجارية:

تقضي الأماكن الرطبة وتسبب نقرحات الفراش

انتانات الأذن الوسطى بعد السباحة

انتانات الدماغ:

التهاب السحايا والكزار (تسبب البكتيريا المنتقلة للدماغ تثبيط افراز النواقل العصبية المثبتة لترجم الكفة للنواقل المنبهة وبالتالي تشنجات

الجمرة الخبيثة والتي هي سلاح بيولوجي:

تنتقل عبر الجلد فتسبب تقرحات وبالاستنشاق فتسبب تقرحات في الرئتين وبالسبيل الهضمي

لعلاج البكتيريا اللاهوائية: التهابات الفم والاسنان و *actinomyosis* التي تسبب خراجات في اللثة

الاستخدامات الوقائية:

-للوقاية من الحمى الرثوية الناتجة عن المكورات العقدية A وخاصة لدى الأطفال منعا من اذية صمامات القلب

-للوقاية من التهاب شغاف القلب: قبل القيام بالعملية الجراحية لاي مرضى أجري عملية زرع لعضة او تبديل صمام القلب خوفا من انتقال البكتيريا من مكان الجرح للدوران العام وتسبب التهاب شغاف القلب ويستخدم امبسيلين او اموكسسيلين

-للوقاية من انتقال السيلان من الام المصابة الى عين المولود الذي قد يصاب بالعمى ويعطى بنزيل بنسيلين قطرة عينية للمولود.

أنواع البنسيلين:

١- البنسلين الطبيعي

البنسلين G و **V** ويتم الحصول عليها من تخمير الفطريات *Penicillium chrysogenum*.
 البنسلين G (Benzylpenicillin): يعتبر PnG ضيق الطيف المضاد الحيوي وتكون العقديات والمكورات إيجابية الغرام والعصيات الإيجابية ومعظم العصيات سلبية الغرام واللولبيات spirochetes كلها حساسة للـ PnG.

المقاومة البكتيرية: وإن الآلية الأساسية للمقاومة المكتسبة هي إنتاج البينيسيليناز. ومعظم العقديات حساسة جداً للبنسلين G، لكن أظهرت العقديات الرئوية والمكورات العقدية الرئوية مقاومة للبنسلين. وتترافق الغالبية العظمى من المكورات العنقودية الذهبية (أكثر من ٩٠٪) الآن البنسليناز وبالتالي فهي مقاومة للبنسلين G.

الحركية الدوائية: يتربّب البنسلين G بحمض المعدة. ويُحقن عضلياً ويكون نفوذها في تجاويف المصليّة و CSF ضعيفاً كونه شاردي إلا في حال وجود التهاب نتيجة ل تكون مسامات في الحاجز الدماغي. ترتبط بنسبة ٦٠٪ ببروتينات البلازمما. أما استقلابها فهو ضعيف بسبب إطراحها الكلوي السريع جداً. ويمكن حجب إفراز PNG أنبويّي بواسطة البروبينسيد - وبالتالي يتم الحصول على تراكيز بلازمية أعلى وأكثر استمراً. كما ينقص البروبينسيد من حجم توزع البنسليلينات.

الآثار الضارة: فرط حساسية: طفح جلدي، حكة، شري وحمى. الصفير، ذمة وعائية عصبية. تكون الصدمة التأفقة نادرة.

الاستخدام

١-عدوى الأسنان: للجرائم التي تنشأ كعاقبail للتسوس وسببها كل من البكتيريا المهادنة واللاهوائية على السواء ويتمكن أيضاً أن يستخدم البنسلين G وقائياً لتخفيض كافة عمليات طب الأسنان في المرضى المتعدين.

٢- الاستخدام الطبي العام: الحالات الأخرى التي تتم معالجتها بـ PnG هي: العدوى العقدية

(أ) التهاب البلعوم، والتهاب اللوزتين، والتهاب الإذن الوسطي، والحمى القرمزية، والحمى الروماتيزمية، إلخ.

وتم الحاجة في التهاب الشغاف الجريئي الناجم عن العقديات المخضرة بالمشاركة مع الجنثاميسين (فعال ضد الجراثيم سلبية الغرام لذلك نشاركه مع البنسللينات لإعطاء طيف واسع).

(ب) عدوى المكورات الرئوية (الالتهاب الرئوي والتهاب السحايا) فقط إذا تم العثور على سالة حساسة إلى .PnG

(ج) سرطان المكورات السحائية والانتنات الأخرى.

(د) السيلان غير الناجم عن البيبسيليناز والمنتجة للسيلان N التي ما زالت حساسة PnG.

(هـ) السيفلز (الزهري): يعترف البيتزاثين بنسلين، الدواء المفضل لجميع المراحل لأن الشاحبة T لا تطور مقاومة للنسرين.

(و) الخناق والكزاز وغيره من الانتنات النادرة مثل غاز الغنغرينة، والجمرة الخبيثة، وداء الشعوبات.

الاستخدامات الوقائية لـ PnG:

- لمنع تكرار الحمى الروماتوئيدية: بنزاثين البنسلين هو المحضر الخيار.
 - الوقاية الجراحية (بالاقتران مع الجنثاميسين).
 - لحماية مرضى ندرة المحيبات (قد يعطي) الأمينو غلوكوزيد بالمشاركة.

على الرغم من الاستخدام الواسع النطاق وزيادة المقاومة في أنواع كثيرة من البكتيريا، لا يزال البنسلين هو الدواء المفضل لمعالجة غرغرينا الغاز (*Clostridium perfringens*) وزهري (*Treponema pallidum*).

البنسلينات نصف الصناعية وكان الهدف من إنتاج البنسلينات نصف الصناعية هو التغلب على عيوب PnG،

وهي:

- ١- ضعف الكفاءة الفموية.
- ٢- الحساسية للبنيسيليناز.
- ٣- ضيق طيف الفعالية.

٤- تفاعلات فرط الحساسية (وهذا قد لم يتم التغلب عليها في أي محضر).

وبالإضافة إلى ذلك، طورت بعض مثبتات البيتا لاكتاماز والتي هي غير مضادة للبكتيريا ولكنها تضخم من فعالية البنسلين ضد الكائنات الحية المنتجة لبيتا لاكتاماز.

١- بنسلين مدة تأثيره طويلة للتغلب على مدة تأثير البنسلين G القصيرة: يتم إنتاج بروكائين البنسلين (مدة تأثيره أسبوع) وبينزاثين البنسلين (مدة تأثيره طويلة ٤ أسابيع)

٢- بنسلين مقاوم للحمض وبالتالي يتم اعطائه فمويا وهو بديل للبنسلين G "فينوكسي ميثيل بينسلين" (البنسلين V). يختلف عن PnG فقط أن كانت مستقرة حمبياً، يكون امتصاصه الفموي أفضل، ويتم التوصل إلى مستويات الذروة في الدم خلال ساعة واحدة ونصف عمره البلازمي يكون ٣٠ - ٦٠ دقيقة.

ويكون الطيف الجريθمي للبنسلين V مطابق PnG ، وتكون فعاليته حوالي ٥/١ الفعالية ضد النيسيري وغيرها من البكتيريا سلبية الغرام واللاهوائيات. أي PnG أقوى خمس إلى عشر مرات من Penicillin V لمعالجة كل من

النيسيري وبعض اللاهوائيات ولكن يستخدم كبديل عن البنسلين G فمويا لعلاج الالتهابات الأقل حدة

٣- تمديد الطيف للبنسلين وذلك لتتمدد طيفها من ايجابية الغرام إلى ايجابية وسلبية الغرام (وذلك بجعل البنسلين يشبه الموضع الامينية والتي تمر بشكل طبيعي من مسامات الغشاء الخارجي للجراثيم ولذلك تمت اضافة جذر NH₂ للبنسلين فimer عبر المسامات ويدمر الغشاء ويفعل الانحلال الذاتي وبذلك تمت تسميتها امينو بنسلين بالإضافة جذر الأمين للبنسلين)

(أ) أminoبيينيسيلين: Amoksylin الامبيسلين، باكامبيسيلين، واسعة الطيف ايجابي وسلبي الغرام، تعطي فمويا، فعالة ضد الشигولا (سلبية تسبب اسهال) والسلمونيلا (سلبية تسبب التيفوئيد) ولكنها غير مقاومة للبيتا لاكتاماز

١- الأمينوبينيسيلين: هذه المجموعة، برئاسة الأمبيسيلين

أ- الأمبيسيلين وهو فعال ضد جميع الكائنات الحية الحساسة إلى PnG؛ وبالإضافة إلى ذلك، يتم تثبيط العديد من العصيات سلبية الغرام، مثل الأنفلونزا، والإيشيريشيا كولاي، والمنقلبة، والسلمونيلا والشيجيلا.

الحركية الدوائية: لا يتحلل الأمبيسيلين بحمض المعدة؛ وامتصاصه الفموي غير كاملًا ولكنه كافياً. يتداخل الغذاء مع الامتصاص. القناة الرئيسية للإطراح هي الكلى PnG، ويكون نصف العمر البلازمي ساعة.

الاستخدام: ويفضل بشكل عام الأموكسيلين على الأمبيسيلين نظراً لأنها تنتج مستويات دموية أعلى وأكثر استمرارية، وكذلك انخفاض تواتر الإصابة بالإسهال، ولكن يمكن استخدام الأمبيسيلين لنفس الحالات.

دلائل طيبة عامة للأمبيسلين:

١. انتانات السبل البولية: ينخفض معدل بسبب ظهور سلالات مقاومة.
- ٢- انتانات الجهاز التنفسى: الانتانات القصبية، التهاب الجيوب الأنفية، التهاب الإنز الوسطى، إلخ
٣. التهاب السحايا: لا يمكن الاعتماد عليها بسبب المقاومة.
- ٤- السيلان الناجم عن المكورات البنية غير المنتجة للبينسيليناز
- ٥- الزحار العصوي بسبب الشيفغولا: ويستجيب عدد قليل من الحالات حالياً.
- ٦- حمى التيفوئيد: استخدامها بشكل نادر الآن بسبب المقاومة على نطاق واسع.
- ٧- التهاب المرارة: تستجيب بشكل جيد.
- ٨- التهاب الشغاف الجرثومي تحت الحاد: ويفضل على PNG.
- ٩- الإنтан الدموي: جنباً إلى جنب مع الجنتماميسين أو والجيل الثالث من السيفالوسبيورينات.
- الآثار الضائرة:** الإسهال المتكرر بعد الاعطاء الفموي للأمبيسلين. لانه يمتص بشكل غير كامل - ويخرس الدواء غير الممتص الجزء السفلي من الأمعاء، ويسبب تغيير ملحوظ في الفلورا البكتيرية. وتنتج نسبة عالية (قد تصل إلى ١٠ %) من الطفح الجلدي
- التدخلات الدوائية:** يثبت الهيدروكورتيزون فاعلية الأمبيسلين إن تم خلطها في محلول الحقن الوريدي. وقد تتدخل مع نزع الاقتران والدوران داخل الكبدى لمانعات الحمل الفموية عن طريق تثبيتها الفلورا القولونية، وبالتالي فشل مانعات الحمل الفموية. يؤخر البروبينسيد إفراز الأمبيسلين الكلوي.

ت_الأموكسيسيلين وهو مجانس وثيق الصلة بالأمبيسلين وهو مماثل له في جميع النواحي ما عدا:

- الامتصاص الفموي أفضل؛ ولا يتدخل الغذاء مع الامتصاص؛ ويتم إنتاج مستويات دموية أعلى وأكثر استمرارية.
- تواتر الإصابة بالإسهال أقل لأن امتصاصها أعلى ولا يتبقى منها نسبة لإحداث الإسهال.
- وهي أقل فعالية ضد الشيفغولا والإإنفلونزا H. وأكثر فعالية على السلمونيلا ويفضله العديد من الأطباء الآن على الأمبيسلين في حالات التهاب القصبات، والتهابات السبل البولية، وSABE والسيلان. ويعتبر الأموكسيسيلين واحد من أهم المضادات الحيوية وأكثرها استخداماً لعلاج الانتانات السننية، وللحماية من التهاب الشغاف البكتيري.
- تتم مشاركة هذه الأدوية مع مثبطات إنزيم β -lactamase ، مثل حمض كلافولانيك أو سولباكتام وبدون مثبط β -lactamase ، تكون المكورات العنقودية الذهبية الحساس الميثيسيلين (MSSA) مقاومة للأمبيسلين والأموكسيسيلين.

ب_ياكامبيسيلين هو إستر للأمبيسلين والذي يمتص بشكل كامل تقريباً من 9.i.t. وهو طليعة دواء ويتحلله إلى حد كبير خلال الامتصاص. وهكذا، ممكن تحقيق مستويات بلازمية أعلى. ويكون اختراق الأنسجة أيضاً على نحو أفضل. لا تنتشر بشكل ملحوظ في الإيكولوجيا المعاوية - أما تواتر الإصابة بالإسهال فقد يكون أقل.

البيئيـلـينـات المقاومـة لـلـبـيـنـسـيلـينـاز (ـمـقاـوـمة لـلـعـنـقـوـدـيـاتـ)ـ المـيـثـيـسـيلـينـ،ـ وـالـكـلوـكـسـاسـيـلـينـ،ـ فـلـوكـلـوسـاسـيـلـينـ وـنـافـسـيلـينـ.ـ وهيـ قـائـلةـ Staphylococcusـ فقطـ لـذـاكـ لمـ تـعـتـدـ تـسـتـخـدـمـ كـثـيرـاـ لـمـحـدوـيـةـ طـيفـ تـأـثـيرـهـاـ وـيـقـتـصـرـ اـسـتـخـادـهـاـ عـلـىـ عـلاـجـ الـاـنـتـنـاـتـ الـتـيـ تـسـبـبـهاـ الـمـكـوـرـاتـ الـعـنـقـوـدـيـةـ الـمـنـتـجـةـ لـلـبـيـنـسـيلـينـازـ ،ـ بـماـ فـيـ ذـلـكـ MSSAـ وـمـمـكـنـ اـضـافـهـاـ لـصـادـاتـ أـخـرىـ فـقـطـ

المـيـثـيـسـيلـينـ وـهـيـ شـدـيدـةـ المـقاـوـمةـ لـلـبـيـنـسـيلـينـازـ وـلـكـنـ لاـ تـقاـوـمـ الـحـمـضـ وـاصـبـحـ غـيرـ مـقاـوـمةـ لـلـسـلـالـاتـ الـجـديـدـةـ وـمـؤـنـيةـ لـلـكـلـيـةـ -ـ وـيـجـبـ اـسـتـعـالـهـاـ حـقـاـنـاـ.ـ [ـمـلـاحـظـةـ:ـ بـسـبـبـ سـمـيـةـ (ـتـهـابـ الـكـلـيـةـ الـخـالـيـ)ـ،ـ لـاـ يـتـمـ اـسـتـخـادـ الـمـيـثـيـسـيلـينـ سـرـيرـيـاـ وـانـماـ فـقـطـ فـيـ الـاـخـتـبـارـاتـ.]

تـعـدـ الـمـكـوـرـاتـ الـعـنـقـوـدـيـةـ الـذـهـبـيـةـ الـمـقاـوـمةـ لـلـمـيـثـيـسـيلـينـ (MRSA)ـ حـالـيـاـ مـصـدـرـاـ خـطـيرـاـ لـلـعـدـوـيـ الـمـجـتمـعـيـةـ وـالـأـنـفـيـةـ الـبـلـعـومـيـةـ (ـالـمـكـتـسـبـةـ مـنـ الـمـسـتـشـفيـاتـ)ـ وـمـقاـوـمةـ لـعـمـعـ زـمـرـ الـبـلـاـكـتـامـ

الـبـنـسـلـينـ الـمـقاـوـمـ لـلـبـيـنـسـيلـينـ لـدـيهـ الـحـدـ الـأـدـنـىـ اوـ دـعـمـ وـجـودـ أـيـ فـعـالـيـةـ ضـدـ الـاـلـتـهـابـاتـ سـالـبـةـ الـغـرـامـ.

الـكـلوـكـسـاسـيـلـينـ لـدـيـهـ سـلـسلـةـ إـيزـوـكـسـازـولـيلـ جـانـبـيـةـ وـهـيـ عـالـيـةـ الـمـقاـوـمةـ لـلـبـيـنـسـيلـينـازـ،ـ وـكـذـلـكـ مـقاـوـمةـ لـلـحـمـضـ لـذـاكـ تـسـتـخـدـمـ فـمـوـيـاـ.ـ وـهـيـ أـقـلـ فـعـالـيـةـ ضـدـ الـكـانـنـاتـ الـحـيـةـ الـحـاسـاسـةـ لـلـG~Pـ :ـ لـاـ يـنـبـغـيـ أـنـ تـسـتـخـدـمـ كـبـدـيلـ لـهـ.ـ وـهـيـ أـكـثـرـ فـعـالـيـةـ مـنـ الـمـيـثـيـسـيلـينـ ضـدـ الـبـيـنـسـيلـينـازـ الـمـنـتـجـةـ لـلـعـنـقـوـدـيـاتـ يـمـتـصـ الـكـلوـكـسـاسـيـلـينـ بـشـكـلـ غـيرـ كـامـلـ وـلـكـنـ مـسـتـقـلـ عـنـ طـرـيقـ الـفـمـ،ـ وـلـاـ سـيـماـ إـذـ أـخـذـ فـيـ مـعـدـةـ فـارـغـةـ.ـ وـيـرـتـبـطـ بـرـوـتـينـاتـ الـبـلـازـمـاـ بـنـسـبـةـ <~90~%~.ـ أـمـاـ الـإـطـراـحـ فـيـحـدـثـ بـشـكـلـ أـسـاسـيـ عـنـ طـرـيقـ الـكـلـيـ،ـ وـجـزـئـيـاـ عـنـ طـرـيقـ الـكـبدـ.ـ نـصـفـ الـعـمـرـ الـبـلـازـميـ حـوـالـيـ سـاعـةـ.

٤ـ الـبـنـسـلـينـ الـمـضـادـ لـلـزـوـافـ

-ـ كـارـبـوكـسـيـ بـيـنـسـيلـينـ:ـ كـارـبـينـسـيلـينـ،ـ تـيـكـارـسـيلـينـ.

-ـ أـورـيدـوـبـيـنـسـيلـينـ:ـ الـبـيـبـرـاسـيلـينـ،ـ مـيـزـلـوـسـيلـينـ.

وـاسـعـةـ الـطـيـفـ اـيجـابـيـةـ وـسـلـبـيـةـ،ـ وـلـاـ تـعـطـيـ الاـ فـيـ حـالـاتـ اـصـابـاتـ الـاـصـابـاتـ بـالـبـسـوـدـوـمـونـاسـ عـالـيـةـ الـمـقاـوـمةـ بـسـبـبـ غـلـاءـ ثـمـنـهاـ،ـ تـرـقـعـ فـعـالـيـتهاـ بـمـشـارـكـتهاـ مـعـ الـأـمـيـنـوـغـلـيـكـوزـيـدـ (ـسـلـبـيـةـ الـغـرـامـ)ـ وـلـكـنـ يـمـنـعـ خـلـطـهـمـاـ بـنـفـسـ الـمـحـقـنـ لـتـعـاـكـسـ الشـحـنـاتـ فـيـشـكـلـ مـعـقـدـاتـ غـيرـ فـعـالـةـ وـلـكـنـهاـ غـيرـ مـقاـوـمةـ لـلـبـيـلـاـكـتـامـزـ (ـ وـالـبـسـوـدـوـمـونـاسـ مـعـطـيـ لـلـبـيـلـاـكـتـامـزـ لـذـاكـ نـخـلـطـ الـبـيـبـرـاسـيلـينـ مـعـ التـازـوـبـاـكـتـامـ)ـ

اـولاــ كـارـبـوكـسـيـ الـبـنـسـلـينـ

أــ كـارـبـينـسـيلـينـ إنـ الـمـيـزةـ الـخـاصـةـ لـهـاـ الـمـجـانـسـ لـلـبـنـسـلـينـ هوـ فـعـالـيـتهاـ ضـدـ الـرـائـفـةـ الـرـنـجـارـيـةـ وـلـتـيـ لاـ تـنـتـطـ بـتـأـثـيرـ PnGـ اوـ بـالـأـمـيـنـوـبـيـنـسـيلـينـ.

كـارـبـينـسـيلـينـ غـيرـ مـقاـوـمـ لـلـأـحـمـاضـ اوـ لـلـبـيـنـسـيلـينـ.ـ وـهـوـ غـيرـ فـعـالـ فـمـوـيـاـ وـهـيـ تـرـحـ سـرـيـعاـ فـيـ الـبـولـ (ـنـصـفـ عـمـرـهـ سـاعـةـ).ـ تـسـبـبـ الـجـرـعـاتـ الـعـالـيـةـ نـزـفـاـ نـتـيـجـةـ تـدـخـلـهاـ مـعـ وـظـيـفـةـ الـصـفـائـحـ الـدـمـوـيـةـ.ـ وـيـكـونـ ذـلـكـ نـاتـجـاـ عـنـ اـضـطـرـابـ مـضـاهـنـاتـ الـمـسـتـقـبـلـاتـ الـمـوـجـوـدـةـ عـلـىـ سـطـحـ الصـفـائـحـ الـدـمـوـيـةـ.

الـاـسـتـخـادـ:ـ وـيـوـصـفـ الـكـارـبـينـسـيلـينـ فـيـ الـإـصـابـاتـ الـخـطـيرـةـ الـنـاجـمـةـ عـنـ الـزـوـافـ أـوـ الـمـنـقـلـبـاتـ،ـ مـثـلـ الـحـرـوقـ،ـ اـنـتـانـاتـ السـبـلـ الـبـولـيـةـ،ـ وـأـنـتـانـ الدـمـ،ـ وـلـكـنـ الـبـيـبـرـاسـيلـينـ هوـ الـمـفـضـلـ الـآنـ.ـ غالـبـاـ ماـ تـسـتـخـدـمـ بـالـمـشـارـكـةـ مـعـ الـجـنـتـامـيـسـينـ.

بـ الـتـيـكـارـسـيلـينـ:ـ أـكـثـرـ فـعـالـيـةـ مـنـ كـارـبـينـسـيلـينـ ضـدـ الـزـوـافـ،ـ وـلـكـنـ خـصـائـصـهـ أـخـرىـ تـكـونـ مـمـاثـلـةـ لـهـ.

٣- يوريديوبينيسيللين *Ureidopenicillins*

أ-البيبراسيلىن: بنسلين مضاد للزائفة وهو أكثر فعالية من الكاريبينسيللين بحوالي ٨ مرات. وهو يمتلك فعالية جيدة ضد الكلبسيله ويستخدم أساسا في مرضى قليلي العدلات/نقص المناعة بعد العدوى الخطيرة بالجراثيم سلبية الغرام وفي الحروق. نصف العمر الإطرادي ساعة واحدة. وينصح باستخدامها بشكل متزامن مع الجنتاميسين أو التوبراميسين. ويوسع تصنيع *tazobactam* الطيف الجرثومي ليشمل الكائنات الحية المنتجة للبنسليناز (على سبيل المثال، معظم البكتيريا المعوية)

ب_ميزلوسيللين يمتلك فعالية مشابهة للتكمارسيلين ضد الزوائف وتنشط الكلبسيله كذلك. تعطى حقناً بشكل أساسى في حالات الانتانات الناجمة عن العصيات المعوية.

تصنيف آخر للبنسلينات:

١- البنسلينات ضيقة الطيف (قتل المكورات والعصيات إيجابية الغرام والمكورات سلبية الغرام فقط):

- البنسلينات الطبيعية: بنزيل بينسلين، بروكائين بنسلين، فورتييف بروكائين بنسلين، بنزائين بنسلين

بنسلين ٧

البنسلينات نصف الصنعية:

الحقنية ولا تعطى فمويا نتيجة تخربها بحموضة المعدة (ميثيسيلين ونانفسيلين)
القموية: اوكساسيللين، كلوكساسيللين، فلوكولوكساسيللين، ديكلاوكساسيللين)

٢- البنسلينات واسعة الطيف: أي العصيات والمكورات إيجابية وسلبية الغرام عدا (الزائفة الزنجارية والكلبسيلاء والبروتيس) ومنها (الاميسبيلين): ضعيف الامتصاص ويتأثر بوجود الطعام
باكا اميسبيلين وتala اميسبيلين طلائع دوائية
اموكسيسيلين: الأفضل امتصاص من الاميسبيلين

٣- البنسلينات موسعة الطيف: وهي مضادة للزائفة الزنجارية وتعطى حقنا لأنها تتحرب بحموضة المعدة (تكمارسيلين، كاريبيسلين، (وهما يمنعان تكس الصفيحات وبالتالي نزف) وبيراسيلين، ازلوسيلين، ميزلوسيللين

٤- البنسلينات معكوسة الطيف: انتقائية لسلبية الغرام وضعيفة على إيجابية الغرام وبالتالي فهي انتقائية لانتانات المجاري البولية والتالسلية (ميسيلينام وبيفميسيلينام)

السيفالوسبورينات

آلية التأثير: جميع السيفالوسبيورينات تحتوي حلقة بيتا لاكتام كما في البنسلين وبالتالي فهي قاتلة للجراثيم ولها نفس آلية عمل البنسلين، أي تثبيط تصنيع جدار الخلية البكتيرية (إنزيم الترانس بيتيداز) وبالتالي فهي فعالة ضد الجراثيم ايجابية الغرام ومن ثم تطويرها لتصبح واسعة الطيف. ومع ذلك، فإنها ترتبط ببروتينات مختلفة عن تلك التي ترتبط بالبنسلين. ولعل هذا يفسر الاختلافات في الطيف وفي الفعالية وانعدام تصالب المقاومة.

المقاومة: تكون مقاومة السيفالوسبيورين إما بسبب التحلل المائي لحلقة بيتا لاكتام بواسطة β -lactamases أو انخفاض الالفة للPBPs.

الحركية الدوائية: العديد منها يعطى حقنًا، وبعضها فموي (معدة فارغة)؛ ولا يستقلب الأغلبية التوزع: جميع السيفالوسبيورين تتوزع بشكل جيد للغاية في سوائل الجسم. ولا يعبر الجيل الأول والثاني الحاجز الدماغي ولذلك تم تطوير حيل ثالث ورابع قادر على عبور الحاجز الدماغي الدموي الدماغي ومع ذلك، المستويات العلاجية الكافية في CSF يتحقق مع عدد قليل من السيفالوسبيورين. على سبيل المثال، سيفترياكسون وcefotaxime فعالان في علاج التهاب السحايا الوليدي والطفولة الناجم عن الأنفلونزا H.

السيفالوزيلين شائع الاستخدام للوقاية الجراحية بسبب نشاطه ضد *S. aureus* المنتجة للبنسليناز، بالإضافة لقدرتها الجيدة على اختراق الأنسجة والسوائل.

الإطراح: كلوي بالنسبة للجيل الأول والثاني ويعتبر نصف عمرها البلازمي قصيراً، يثبط البروبينسيد إفرازها الأنبوبي أما الجيل الثالث والرابع فيطرح كلويًا أو عبر البراز. يتم التخلص من السيفالوسبيورينات من خلال الإفراز الأنبوبي وأو الترشيح الكبيبي ولذلك، يجب تعديل الجرعات في حالة الخلل الكلوي للوقاية من التراكم والسمية. الاستثناء الوحيد هو سيفترياكسون، الذي يتم إفرازه عن طريق الصفراء إلى البراز، وبالتالي، يستخدم بشكل متكرر في المرضى الذين يعانون من القصور الكلوي.

الآثار الضارة:

السيفالوسبيورينات بشكل عام جيدة التحمل ولكنها أكثر سمية من البنسلين.

١- ألم بعد الحقن العضلي مع العديد من السيفالوسبيورينات. يمكن أن يحدث التهاب وريد خثاري في موقع الحقن الوريدي.

٢- الإسهال بسبب تغيير إيكولوجيا القناة الهضمية أو التأثير المخرش وهو أكثر شيوعاً مع **السيفرادين** الفموي والسيفوبيرازون الحقني الذي يطرح في الصفراء إلى حد كبير. نتيجة الطيف الواسع تقاوم الجراثيم الصعبية ومنها *colestroidium difficile* تفرز توكتينات تسبب تكسر خلايا بطانة الأمعاء فيحدث الـ بطن واسهال وهذه الاعراض أكثر علاقه مع السيفالوسبيورينات والحل ايقاف السيفالوسبيورينات وتعالج بالميترونيدازول فموياً ليصل للأمعاء وكحل آخر الفانكومايسين

-³ (allergy) الطفح الجلدي وتعود المظاهر أكثر شيوعاً وناتج عن أفعال فرط حساسية ناجمة عن السيفالوسبيورينات المشابهة للبنسلين، ولكن تواتر الإصابة أقل.

-⁴ (nephrotoxin=nephrotoxicity) السمية الكلوية: الجيل الأول **وخاصة السيفالوتيين** وخاصة في حالات الاستخدام المتزامن مع الامينوغlicozid ات أو المدرات العروية. (ملحوظة البنسلين لا يؤثر على الكى)

-⁵ (prothrombin) التزف يحدث مع الجيل الثالث تثبيط تصنيع العامل 2 من شلال التخثر (**سيفوبيرازون، سيفتریاکسون**).

(يصنع الكبد العوامل 1972 في الكبد بمساعدة الفيتامين K الذي يخرج من التفاعل بشكل ايبوكسيد أي متأكد وهذا يتدخل إنزيم ليرجع الفيتامين K لحاليته المرجعة وهو vitamin K epoxide reductase enzyme ففي حال عطل هذا الإنزيم (بتأثير السيفالوسبيورينات الجيل الثالث) سوف يتم فقدان فيتامين K الذي يساعد في تصنيع عوامل التخثر 1972 وخاصة العامل 2

-⁶ -قلة العدلات وقلة الصفيحات وهي آثار ضارة نادرة الحدوث مع **السيفتازيديم** والبعض الآخر.

-⁷ تفاعلات شبيهة بتفاعلات تداخل الكحول -ديسولفيرام (dislike) سجلت هذه التفاعلات مع **السيفوبيرازون**.

الكحول يتحول للاستيالدهيد الذي يتأكد بتأثير إنزيم الدهيد ديبيدروجيناز إلى ثاني اوكسيد الكربون وماء ولكن بتناول الديسولفيرام يثبط الإنزيم وبالتالي يبقى الكحول بشكل اسيت الدهيد وهذا يؤثر على المزاج العام ويحدث غشيان وقيءاً فوجد أن أي دواء يثبط هذا الإنزيم فهو يحدث تفاعلات شبيهة بتفاعلات تداخل الكحول -ديسولفيرام ومنها السيفالوسبيورينات

الاستخدام:

يستخدم السيفالوسبيورين بشكل كثيف في كل من الحالات التالية تختصر بـ mosturgant:

-² M-التهاب السحايا mengite وخاصة الجيل الثالث والرابع العابر للحاجز الدموي الدماغي ولأن لهم تأثير على سلبية الغرام والسحايا سببها سلبي الغرام واستخدم كل السيفوروكسيم، والسيفوتكسيم، وسيفتراكسيم، وسيفتراكسون بشكل خاص. الجنتميسين Ceftazidime هو العلاج الأكثر فعالية لالتهاب السحايا بالزوائف.

O- التهاب العظم

S- التهاب الجلد

-^{2a} انتانات السبيل البولي urinary والأفضل الجيل الثالث والرابع لأن المسبب هي الايشريشيا كولاي وهي سلبية الغرام

R-انتانات الجهاز التنفسى، والأنسجة الرخوة، الناتجة عن الكائنات الحية سلبية الغرام وخاصة الكلبسيلة، والمتقلبات، والأمعائيات، والسرّازينية (جنس جراثيم من الأمعائيات).

٧- جنسي مرض السيلان الناجم عن الكائنات الحية المنتجة للبينسيليناز: يعتبر السيفترياكسون الدواء الأول للعلاج بجرعة واحدة. واستخدم كل من السيروفوكسيم والسيفوتاكسيم لهذا الغرض. وفي حالة الفروج تكون جرعة وحيدة فعالة كما الكوتريموكسازول أو الاريثروميسين تعطى لمدة ٧ أيام.

a بديل للPnG لدى المرضى المتحسسين (أكثر من فرط الحساسية المباشرة) ، ويستخدم في ذلك أحد مركبات الجيل الأول.

٨- التيفونيد: السيفترياكسون والسيفوبيرازون هي الأدوية الأسرع تأثيراً.

E انتانات الاذن والعين والاذن

A موضعى قطرات انفية وعينية واذنية

٣- البينسيليناز المنتجة لانتانات المكورات العنقودية.

٤- الانتان الدموي الناجمة عن الكائنات الحية سلبية الغرام: فمن الممكن مشاركة الامينوغليكوزيد مع السيفالوسبوريات

٥- الوقاية الجراحية: يتم استخدام السيفازولين لمعظم أنواع العمليات الجراحية.

التدخلات الدوائية:

- ١- يتداخل السيفترياكسون من الجيل الثالث مع الرينفر لأنه يحتوي الكالسيوم فيحدث تربات بلورية تتجمع في الرئة او الكلية وتحدث مشاكل وخاصة عند الاطفال لذلك يحل السيفترياكسون في سيروم او نبدل الصاد الحيوي او نفصل بينهما ب ٤٨ ساعة
- ٢- متلازمة مشابهة الديسفوليرام لذلك لا يعطى مع الكحول

الجيل الاول من السيفالوسبوريات السيفازولين السيفاليكسين السيفرادين السيفادروكسيل

فعال على الجراثيم ايجابية الغرام

ولا تعبر الحاجز الدموي الدماغي

حساسة للبيتا لاكتاماز

المرضى الحساسين للبينسيلين يعانون من الحساسية للجيل الاول كتأثير جانبي

الاطراح بالبولي

الاعطاء فموي او حقن

يعمل الجيل الأول من السيفالوسبيورينات كبدائل للبنسلين G. إنها مقاومة لبینسیلیناز للمكورات العنقودية (أي أنها تغطي MSSA). إن المكورات الرئوية المقاومة للبنسلين مقاومة أيضًا للجيل الأول من السيفالوسبيورينات. هذا الجيل لديهم نشاط متواضع ضد *E. coli* و *Proteus mirabilis* و *K. pneumonia* ومعظم اللاهوائيات في تجويف الفم مثل *Bacteroides fragilis* *Peptostreptococcus* حساسة، لكن مجموعة *Peptostreptococcus* مقاومة.

السيفالوسبيورينات الجيل الثاني سيفوكسيم سيفوتاكسيم الأكتيبيلاكساكلور

تم تطويرها بشكل تالي لمركبات الجيل الأول، وهي أكثر فعالية ضد الكائنات الحية سلبية الغرام، مع بعض الأعضاء الفعالة ضد اللاهوائيات.

لا تعبر الحاجز الدموي الدماغي عدا سيفوكسيم

حساسة للبیتا لاكتاماز ولكنها أكثر مقاومة له من الجيل الأول

المرضى الحساسين للبنسلين يعانون من الحساسية للجيل الثاني كتأثير جانبي

الاطراح بالبول

الاعطاء فموي او حقن

يبدي الجيل الثاني من السيفالوسبيورينات نشاطًا أكبر ضد الكائنات الحية سلبية الغرام، مثل H الأنفلونزا، أنواع الكليسيلاء، *Proteus species*، الإشريكية القولونية، *Moraxella catarrhalis*، في حين أن النشاط ضد الكائنات الحية الإيجابية غرام أضعف.

تعطية السيفاميسين والسيفوكسيتين يشمل أيضًا اللاهوائية (على سبيل المثال، *Bacteroides fragilis*).

لا يعتبر أي دواء خط أول بسبب زيادة انتشار المقاومة بين *B. fragilis*.

الجيل الثالث للسيفالوسبيورينات السيفوتاكسيم Cefotaxime السيفوكسيم Ceftizoxime السيفاتازيديم:

السيفيكسيم سيفوكسيم بروكسيتيل السيفدينير السفتبيوتين السيفتراكسون السيفوبيرازون

تستخدم بشكل اساسي لسيارات الغرام فعالة ضد *Enterobacteriaceae* *Serratia marcescens* *Providencia species* و *MSSA* ضد السيفالوسبيورين ضد بيشط بعضها الزواحف كذلك.

كلها مقاومة للبكتيريا سلبية الغرام المنتجة لبيتا لاكتامز بما في ذلك سلالات إنتاج اللاكتاماز β من *هانفلونزا* والنسيفيرا، ومع ذلك، فهي أقل فعالية على المكورات إيجابية الغرام واللاهوائيات.

ويعبر الحاجز الدموي الدماغي عدا السيفوفيرازون حيث أصبح سيفيرياكسون وسيفوفوتاكسيم من العوامل المفضلة في علاج التهاب السحايا. السيفوفازيديم له نشاط ضد *P. aeruginosa*

مقاوم لبيتا لاكتاماز

تقل نسب حدوث الحساسية أكثر جانبية بالنسبة للذين لديهم حساسية للبنسلين

الاطراح بشكل اساسي بالبراز وبشكل طفيف كلوبي

الاعطاء حقنا

السيفيرياسون: ٢٤ ساعة. تعتبر نفوذيتها ضمن السائل الدماغي الشوكي جيدة. لا تسبب نقص زمن البروتورومبين ولكنه يتدخل مع المركبات الحاوية على الكالسيوم

السيفوفيرازون: ١٢ ساعة لا يخترق الحاجز الدموي الدماغي

. وتسبب نقص زمن البروتورومبين. ولكنه لا يتدخل مع المركبات الحاوية على الكالسيوم

يجب استخدام السيفالوسبورينات من الجيل الثالث بحذر، لأنها ترتبط بأضرار جانبية كبيرة، بما في ذلك تحفيز مقاومة مضادات الميكروبات وتطور عدوى المطية العصيرة. [ملحوظة: استخدام الفلوروكيينولون يرتبط أيضاً بالأضرار الجانبية.]

الجيل الرابع من السيفالوسبورينات: السيفيريم Cefpirome السيفيريم Cefepime

تم تصنيف Cefepime على أنه سيفالوسبورين من الجيل الرابع ويجب إعطاؤه حقنا.

طيفه المضاد للبكتيريا واسع، مع نشاط ضد العقديات والمكورات العنقودية Cefepime وفعال أيضاً ضد الكائنات الحية السالبة الغرام، مثل الأنواع *K. pneumoniae*, *E. coli*, *Enterobacter*, *P. mirabilis*, و *P. aeruginosa*.

فعالة ضد إيجابية سلبية الغرام والزواحف واللاهوائيات

ويعبر الحاجز الدموي الدماغي

مقاوم لبيتا لاكتاماز

تقل نسب حدوث الحساسية أكثر جانبية بالنسبة للذين لديهم حساسية للبنسلين

الاطراح بشكل اساسي بالبراز وبشكل طفيف كلوبي

الاعطاء حقنا

الجيل الخامس: الجيل المتقدم

Ceftaroline هو السيفالوسبورين المتقدم. هذا هو -lactam الوحيد الفعال ضد MRSA، ويشار إليها لعلاج انتانات الجلد والانتانات الرئوية. يرتبط Ceftaroline إلى PBPs المتواجد في MRSA والمكورات الرئوية المقاومة Penicillin. بالإضافة إلى طيفه الواسع الإيجابي، فإن له نشاط ضد سالبة الغرام مماثلة للجيل الثالث السيفالوسبورين (السيفتراباكسون). فجوات مهمة في تغطية الجراثيم تشمل *P. aeruginosa*، الطيف الممتد - β -acinetobacter baumannii، lactamase (ESBL)-Enterobacteriaceae

يحد نظام الجرعات المعطى وهو مرتين يومياً أيضاً من استخدامه خارج المشفى.

الجيل Generation	التأثير على الميكروبات العادي	التأثير على سلبية الغرام	التأثير على البكتيريا المختلطة	التأثير على البكتيريا المقاومة	التأثير على البكتيريا المقاومة الارتفاع الرابع	التأثير على البكتيريا المقاومة الارتفاع الخامس	غيرها للـ BBB
الجيل الرابع	+++	+	+ / 0	0 / +	0	0	0
الجيل الخامس	++	++	+	++ cephamycins only	0	cefuroxime only	
الجيل الثالث	+	+++	++	+	++ Ceftazidime except Cefoperazone cefoperazone	+	
الجيل الرابع	++	+++	+++	+	+++	+	
الجيل الخامس	+++ بالنسبة لـ MRSA	+++	+++ متعددة الأ效	0 / +	0	+	

ملاحظات:

١- الفعالية: -تزداد الفعالية من الجيل الاول الى الجيل الثالث ضد سلبية الغرام وتتناقص ضد الايجابية اما الجيل الرابع والخامس تحتفظ بفعاليتها ضد السلبية وتزداد ضد الايجابية (بما فيها العقدودية الذهبية المقاومة للميثيسلين (الجيل الخامس)

وبسبب الاختلاف ان سلبية الغرام تحتوي غشاء من الليبوپولي سكاريد وبالتالي هو محب للدهن فإن كان الدواء منحلا بالدهن سوف يستهدف السلبية أكثر والمحب للماء يستهدف الايجابية

ولذلك تم التوجّه لأدوية تزداد انحلاليتها بالدسم بدءً من الجيل الأول حتى الثالث أما الجيلين الرابع والخامس فهما متعادلي الشحنة أي انحلاليتهما تتعلق بالوسط الذي تتواجد فيه

-في حال اصابة الامعاء او الجهاز البولي التناصلي التي تكون الاصابة بالجراثيم السلبية فيتم اختيار الجيل الثالث او الرابع والخامس

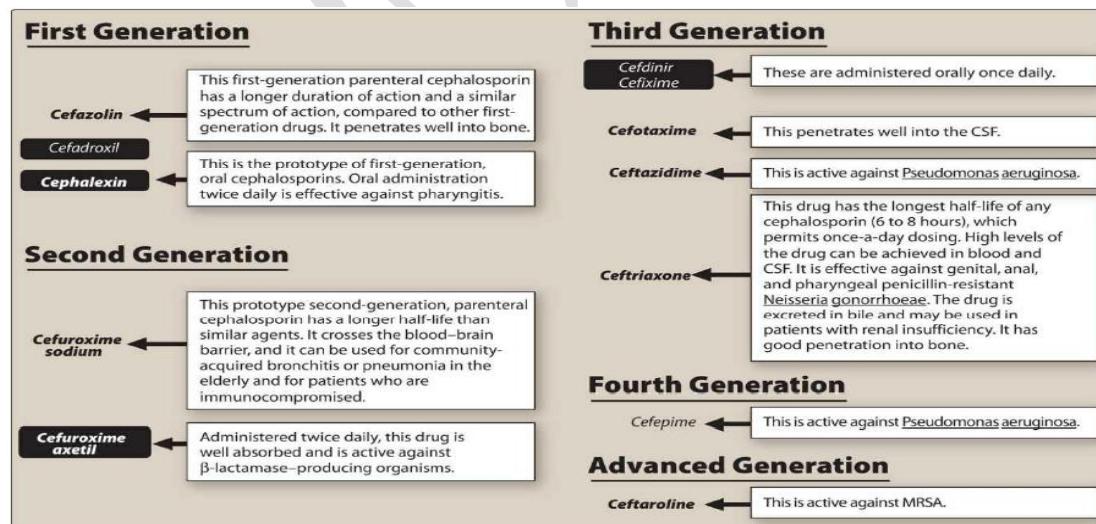
ان كانت الاصابة بالبلعوم والطرق التنفسية العلوية فيتم اختيار الجيل الاول وفي حال كان MSRA يتم اختيار الجيل الخامس.

٢-الثانية ضد البيتا لاكتاماز: تزداد من الجيل الأول وحتى الخامس الذي يعتبر الأكثر ثباتية

٣-تأثيرها ضد البكتيريا اللاهوائية: ضعيفة عدا الجيل الثاني لذلك بكتيريا clostridium difficile لا تتأثر بالسيفالوسبورينات ومن مرکبات الجيل الثاني الفعالة ضد البكتيريا اللاهوائية السفاميسين (السيفووكسبيتين والسيفوتيتان)

٤-الفعالية ضد الزائفة الزنجارية: الجيل الرابع هو الأفضل ودوائين من الجيل الثالث يؤثر عليها وهما سيفتازيديم والسيفوبيرازون

٥-عبور الحاجز الدموي الدماغي: الجيل الأول لا يعبر ومن الجيل الثاني يعبر السيفوروكسيم وتعبر كل ادوية الجيل الثالث عدا السيفوبيرازون ويعبر الجيل الرابع والخامس وفي حالة الصرع لا يتم وصف الادوية التي تعبر الحاجز الدموي الدماغي.



-مثبطات البيتا لاكتاماز: - حمض الكلوفولانيك، تازوباكتم، سولباكتام. تم خلط البنسلينات واسعة الطيف مع مثبطات البيتا لاكتام لحمايتها من المقاومة الجرثومية وتكون واسعة الطيف

مثبطات بيتا لاكتام - LACTAMASE β -lactamases

ان تخرّب حلقة البيتا لاكتام بتأثير عائلة من الأنزيمات التي تنتجه الكثير من الجراثيم إيجابية وسلبية الغرام، وهي ترتبط فعالية المضادات الحيوية بيتا لاكتام بفتحها لحلقة البيتا لاكتام. ومثبطات هذا الأنزيم هي حمض الكلافولانيك clavulanic ، والسوبلاباكتام Sulbactam ، والتازوباكتم tazobactam متوفرة للاستخدام السريري.

حيث β -lactamase هي أيضًا مثبطات Vaborbactam Avibactam حلقة اللاكتام الأساسية

ولذلك ، يتم مشاركة مثبطات β -lactamase مع المضادات الحيوية الحساسة لاكتاماز ، مثل الأموكسيسيلين ، الأمبيسيلين ، وبيريسيلين ،

حمض الكلافولانيك وهي تمتلك حلقة بيتا-لاكتام ولكن لا تبني أي فعالية مضادة للبكتيريا من ثلاثة نفسها. وهو مثبط قوي ويرتبط مع البيتا لاكتام بشكل عكوس في بداية الأمر ، ولكن يصبح تساهميًّا في وقت لاحق ويزداد التثبيط مع مرور الوقت. ويدعى بالمثبط القاتل ، ويتم تثبيطه بعد ارتباطه للأنزيم. وهو يخترق الطبقات الخارجية لجدار الخلية الجرثومية سلبية الغرام ويثبط لاكتاماز المتواضع حول الجدار الخلوي.

الحركية الدوائية: يمتص الكلافولانيك بسرعة بعد الإعطاء الفموي وتتوفره الحيوي من ٦٠٪ ويمكن حفته. نصف عمره الإطرادي ساعة واحدة ، أما توزعه في الأنسجة فهو يطابق الأموكسيسيلين الذي يتم استخدامه بالمشاركة معه (تسمى كوموكسيكلاف). ومع ذلك ، فإنه يتم طرحها بشكل أساسي عن طريق الترشيح الكبيبي

الاستخدام: بإضافة حمض الكلافولانيك يتم استعادة فعالية الأموكسيسيلين ضد البيتا لاكتاماز

ويوصف الكوموكسيكلاف في الحالات التالية:

- انتانات الجلد والأنسجة اللينة ، والانتان داخل البطن والالتهابات النسائية ، انتانات السبيل البولي ، والمرارة ، والجهاز التنفسى: خاصة عندما يكون العلاج التجربى بالمضادات الحيوية للعدوى المكتسبة في المشافي .
- الانتانات السنوية التي تسببها البكتيريا النتاجة لبيتا لاكتاماز .
- السيلان

الآثار الضارة: هي نفس آثار الأموكسيسيلين لوحده. أما الآثار الجانبية الأخرى فهي مبيضات التهاب الفم / التهاب المهبل والطفح الجلدي. وتلاحظ بعض حالات الأذية الكبدية في حالة المشاركة.

سوبلاباكتام هو مثبط لبيتا لاكتام نصف صنعي ، مرتبط كيميائياً وكذلك في الفعالية لحمض الكلافولانيك

يكون الامتصاص الفموي للسولباكتام غير ثابتة. ولذلك، فإنه يفضل إعطائها حقنًا. ويتم مشاركتها مع الأمبيسلين للاستخدام ضد البتالاكتامات المنتجة للسلالات المقاومة. ويوصف في:

- PPNG السيلاني؛ يثبط السولباكتام المكورات البنية.
- العدوى المختلطة الاهوائية واللاهوائية، خراج الأسنان، والالتهابات داخل البطن، والالتهابات النسائية، والجرحية، وانتانات الجلد/ والأنسجة اللينة، لا سيما تلك التي تتم العدوى فيها بالمشفى.
- الألم في موقع الحقن، التهاب الوريد الخثاري للوريد المحقون، والطفح الجلدي والإسهال هي الآثار السلبية الرئيسية.

التازوباكتم وهو مثبط آخر للبيتا لاكتام ومماثل للسالبكتام. تتصل حركيته الدوائية مع البيبراسيلىن الذي يتم مشاركته في الانثانات الحادة مثل التهاب الصفاق، وانتانات الحوض/والسييل البولي/التهابات الجهاز التنفسى الناجم عن العصيات المنتجة للبياكتماز. ومع ذلك، فإن المشاركة غير فاعلة ضد الزوائف المقاومة لبيبراسيلىن، وضد الزائف التي تتطور المقاومة بفقدان النفاذية إلى البيبراسيلىن.

مشاركة مثبطات البيتا لاكتاماز مع السيفالوسبورينات:

Ceftolozane هو سيفالوسبورين من الجيل الثالث مع مثبط β -lactamase ، تازوباكتم. يتوفّر Ceftolozane-Tazobactam فقط بشكل وريدي IV. وتستخدم لعلاج المكورات المقاومة للمقاومة *pseudomonas aeruginosa* ضد بعض البكتيريا المنتجة لاكتاماز (على سبيل المثال ، عدد سلالات من ESBLs). غالباً ما يحتوي هذا المزيج على نشاط لاهوائي ضيق ومضاد إيجابي للجرام محدود للغاية.

السيفنازیديم، وهو من الجيل الثالث من السيفالوسبورين، يتم دمجه مع مثبط بيتا لاكتاماز أفياكتم. السيفتازیديم-أفياكتم، المتوفّر فقط في التركيبة الوريدية، له نشاط واسع ضد سلبيات الغرام ويشمل البكتيريا المعاوية والبكتيريا الزنجارية. تسمح إضافة أفياكتم للدواء بمقاومة التحلل ضد اغلب إنزيمات بيتا لاكتاماز باستثناء بيتا ميتالو-لاكتاماز.

Ceftazidime-Avibactam لديه الحد الأدنى من النشاط ضد *Acinetobacter* وكذلك الاهوائية و الكائنات الحية الإيجابية غرام. يشار إلى كل من هذه المجموعتين لعلاج الالتهابات داخل البطن (بالاشتراك مع الميترونيدازول) وإدارة التهابات المسالك البولية المعقّدة.

Meropenem-Vaborbactam هو مزيج من الكاربابينيم ومثبط β -lactamase I. تمت الموافقة عليه لعلاج التهابات المسالك البولية المعقّدة بما في ذلك التهاب الحويضة والكلية. هذا المركب لديه نشاط ضد Enterobacteriaceae ينبع طيفاً واسعاً من β -lactamases ، باستثناء الميتالو-لاكتاماز.

رابعاً: الفانكومايسين :Vancomycin

وهو غليكوبپتید يملك فعالية تجاه ذراري الجراثيم ايجابية الغرام سواء كانت هوائية او لا هوائية ومنها المقاومة للميتسالين (MRSA) العقديات المخضرة، المكورات المغوية، والمطية الصعبية. فقط العقديات هو مبيد جرثومي للمكورات ايجابية الغرام، النايسيريا، والمطيات لاهوائيات التجويف الفموي والدفتريا.

آلية التأثير: يعتمد تأثير الفانكومايسين على تثبيط اصطناع جدار الخلية الجرثومية. حيث يرتبط إلى نهاية سلسل الرابطة البيتينية الثانية Dal'a-D-ala (أي يدخل في تركيب البيتيودوغликان ونتيجة لذلك يتغير تركيه ولا يستطيع البيتيودوغликان الارتباط ببعضه) في وحدات البيتيودوغликان وبالتالي لا يحدث تجميع الوحدات عند الغشاء الخلوي والرابطة المتصالبة لتشكيل الجدار الخلوي.

المقاومة: عند المكورات المغوية المقاومة للفانكومايسين ناتجة عن تغير في الرابطة الثانية الهدف ترابطه بالبلازميد مما يؤدي إلى انفصال إفته للفانكومايسين.

الحركية الدوائية: لا يمتص الفانكومايسين فموياً بسبب وزنه الجزيئي العالي (ال الطبيعي ٤٠٠-٣٠٠ أما الفانكومايسين ١٤٥٠ فلا يمتص فموياً). منحل بالماء بسبب وجود جذور الهيدروكسيل وبالتالي لا يمتص فموياً. ولا يعبر الحاجز الدموي الدماغي الا في حال التهاب السحايا حيث تتسع مسامات الحاجز الدموي الدماغي فيستطيع العبور ليعالج السحايا المتهبة.

وبما انه منحل بالماء فهو يفرز بشكل دون تغيير بواسطة الترشيح الكبيبي نصف عمر حيوي ٦ ساعات. وهناك حاجة لتخفيض في حالة عدم الكفاية الكلوية.

سميته: تعتبر السمية الجهازية للفانكومايسين عالية ويجب حفته ببطء لمدة ساعة كاملة. **VAN** **V** اذية وعائية والم في موقع الحقن

A لانه من عائلة البيبيتات أي بروتين يحدث الحساسية الجلدية (الأرجية) والوقوع في BP خلال الحقن الوريدي للفانكومايسين نتيجة لتحرر الهيستامين والتي تعتبر من المشاكل الأخرى، يسبب الحقن الوريدي السريع: عرواءات، حمى، شرى، التوهج الشديد الذي يسمى متلازمة الرجل الأحمر.

N عندما يعطى الفانكومايسين فيجب أن تعطى الأدوية الأخرى ذات السمية الكلوية والسموية مثل الأمينوغليوكوزيدات بحذر.

ويمكن أن يسبب صممأً عصبياً يمكن أن يكون دائماً بالاعتماد على التركيز البلازمي، أذية كلوية مرتبطة أيضاً بالجرعة.

استعمالاته: لا يستخدم كخيار اول

- هو الخيار الثاني بعد الميترونيدازول لعلاج التهاب الكولون الغشائي الكاذب المترافق مع الصادات والمسبب بـ C.difficile. (نتيجة تناول صاد حيوي واسع الطيف فيقتل الجراثيم الفلورا العادمة وتبقى المقاومة منها C.difficile فتسبب اسهال والام معوية نتيجة افراز ذيفانات مميتة تعالج بالميترونيدازول وخيار ثانى (الفانكومايسين) وهنا يستخدم فمويا ليكون تأثيره موضعي في الاماء لأنه لا يمتص ويصل للدورة وانما يصل للأمعاء وويؤثر موضعيا على الاماء

- هو مثبط للأخماق methacelien resistance Staphaureus) ذراري للجراثيم المقاومة للميتسيلين) الخطيرة التي يعتبر الدواء الأكثر فعالية في معالجتها. وهو الخيار الثاني (بعد علاج بدواء أول مثل الفلوكساسيلين أو سيفالوسبورينات جيل ثالث او رابع) لأنه إن لم يتحسن المريض فهي MRSA وليس **Staphylococcus** وهذا لا يستخدم إلا وريدياً ومع الجنتاميسين

وكديل للبنسلين (في المرضى المتأحسن) في التهاب شغاف القلب بالـ **Enteococcus** وريدياً مع الجنتاميسين ولا يستخدم لوحده أبداً.

تيكوبلاين والراموبلاين: Teicoplanin

مزيج من 6 مركبات.

هو فعال تجاه الجراثيم إيجابية الغرام فقط يشابه الفانكومايسين في فعاليته وطيفه الجرثومي. مع الملاحظات التالية:

- ١ . هو أكثر فعالية من الفانكومايسين تجاه **enterococci** ومضاد له تجاه **MRSA**.
 - ٢ . بعض الجراثيم المقاومة للفانكومايسين (VRE) وليس الذهبية حساسية على التيكوبلاين.
 - ٣ . يمكن حقه عضلياً يطرح عن طريق الكلية وبالتالي لا بد من إنفاص الجرعة في حال عدم الكفاية الكلوية نصف عمره الحيوي طويل جداً 4 - 3 أيام.
 - ٤ . سميته أقل من الفانكومايسين، تأثيراته الجانبية طفح، حمى، قلة محبيات، ونقص سمع (نادر) التفاعلات الناجمة عن تحرر الهيستاين نادرة جداً (1:2500) يستطع التيكوبلاين في التهاب الشغاف بالمكورات (دائماً مع الجنتاميسين).
- الأخماق المسيبة بالجراثيم المقاومة للبنسلين والميتسيلين في مكان الفانكومايسين.

lipoglycopeptides

Dalbavancin، Oritavancin، Telavancin هي قاتلات جرثومية نصف صناعية فعالة ضد البكتيريا إيجابية الجرام. طيفها مشابه للفانكومايسين، مثل الفانكومايسين، تمنع هذه العوامل تخلق جدار الخلية البكتيرية مما يؤثر في المقام الأول على المكورات العنقودية، العقديات، والمكورات المعوية ولكنها أكثر فعالية من الفانكومايسين بسبب الاختلافات البنوية ويمكن أن يكون لها نشاط ضد الجراثيم المقاومة للفانكومايسين. يعتبر الذيل الدهني ضروريًا في تثبيت الدواء على جدران الخلايا لتحسين الارتباط بالموقع المستهدف.

يعتبر تيلافانسين بديلاً للفانكومايسين في علاج التهابات الجلد البكتيرية الحادة والتهابات بنية الجلد (ABSSSIs) والالتهاب الرئوي المكتسب من المستشفى الناجم عن الكائنات المقاومة إيجابية الجرام، بما في ذلك **MRSA**.

قد يكون استخدام التيلافانسين في الممارسة السريرية محدوداً بسبب تأثيره الضار، والذي يشمل السمية الكلوية، وخطر الأذى للجنين، والتدخلات مع الأدوية المعروفة بإطالة فترة QTc على سبيل المثال، الفلوروكونولونات، والماكاروليدات.

على عكس Telavancin و Oritavancin، فإن نصف عمر طويل (٢٤٥ و ١٨٧) ساعة، على التوالي)، السماح بإعطاء جرعة واحدة للتحكم بـ ABSSSI تماشياً مع غليكوبكتيدات أخرى، قد تحدث ردود الفعل المتعلقة بالتسريب.

من المعروف أن Telavancin و Oritavancin تتدخل مع الكواشف الفسفوليبيدية المستخدمة في تقدير التخثر. يجب استخدام العلاج البديل في حال استخدام الهيبارين.

	VANCOMYCIN	DAPTOMYCIN	TELAVANCIN
Mechanism of Action	Inhibits bacterial cell wall synthesis	Causes rapid depolarization of the cell membrane, inhibits intracellular synthesis of DNA, RNA, and protein	Inhibits bacterial cell wall synthesis; disrupts cell membrane
Pharmacodynamics	Combination of time and concentration-dependent Bactericidal	Concentration-dependent Bactericidal	Concentration-dependent Bactericidal
Common Antibacterial Spectrum	Activity limited to gram-positive organisms: <i>Staphylococcus aureus</i> (including MRSA), <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>S. agalactiae</i> , penicillin-resistant <i>S. pneumoniae</i> , <i>Corynebacterium jeikeium</i> , vancomycin-susceptible <i>Enterococcus faecalis</i> , and <i>E. faecium</i>		
Unique Antibacterial Spectrum	<i>Clostridium difficile</i> (oral only)	<i>Vancomycin-resistant E. faecalis</i> and <i>E. faecium</i> (VRE)	Some isolates of <i>vancomycin-resistant enterococci</i> (VRE)
Route	IV/PO	IV	IV
Administration Time	60- to 90-min IV infusion	2-min IV push 30-min IV infusion	60-min IV infusion
Pharmacokinetics	Renal elimination Half-life: 6–10 h Dose is adjusted based on renal function and serum trough levels	Renal elimination Half-life: 7–8 h Dose is adjusted based on renal function	Renal elimination Half-life: 7–9 h Dose is adjusted based on renal function
Unique Adverse Effects	Infusion-related reactions due to histamine release: Fever, chills, phlebitis, flushing (red man syndrome); dose-related ototoxicity and nephrotoxicity	Elevated hepatic transaminases and creatine phosphokinase (check weekly), myalgias and rhabdomyolysis (consider holding HMG-CoA reductase inhibitors [statins] while receiving therapy)	Taste disturbances, foamy urine, QTc prolongation, interferes with coagulation labs (PT/INR, aPTT, ACT), not recommended in pregnancy (box warning recommends pregnancy test prior to initiation)
Key Learning Points	Drug of choice for severe MRSA infections; oral form only used for <i>C. difficile</i> infection; monitor serum trough concentrations for safety and efficacy	<i>Daptomycin</i> is inactivated by pulmonary surfactants and should never be used in the treatment of pneumonia	Use with caution in patients with baseline renal dysfunction ($\text{CrCl} < 50 \text{ mL/min}$) due to higher rates of treatment failure and mortality in clinical studies; any necessary coagulation labs should be drawn just prior to the <i>telavancin</i> dose to avoid interaction

الفوسفوميسين:

هو مشتق اصطناعي قاتل للجراثيم من حمض الفوسفونيك. يثبّط تكوين جدار الخلية عن طريق تثبيط إنزيم إنولبيروفيل ترانسفيراز enolpyruvyl transferase ، وهو خطوة أساسية في تخلق البيتيدوغликان.

الاستخدام: يستخدم لعلاج التهابات المسالك البولية التي تسببها الإشريكية القولونية أو الإشريكية البرازية ويعتبر علاج الخط الأول لالتهاب المثانة الحاد.

المقاومة: نظراً لبنيته الفريدة وأالية عمله، فمن غير المحتمل حدوث مقاومة متبادلة مع العوامل المضادة للميكروبات الأخرى.

الحركية الدوائية: يمتص الفوسفومايسين بسرعة بعد تناوله عن طريق الفم ويتواءز بشكل جيد في الكلي والمثانة والبروستات. يُدرِّج الدواء بشكله النشط في البول ويحافظ على تراكيز عالية على مدى عدة أيام، مما يسمح بتناول جرعة واحدة يومياً [ملاحظة: الشكل الوريدي متاح في بلدان مختارة وقد تم استخدامها لعلاج حالات العدوى الجهازية].

تشمل التأثيرات الضارة الأكثر شيوعاً الإسهال والتهاب المهبل والغثيان والصداع وهو آمن للحامل.

الادوية المؤثرة على الغشاء الخلوي:

البوليميكسينات Polymyxins (Colistin (polymyxin e)) : عبارة عن ببتيدات كاتيونية ترتبط بالدهون الفوسفاتية الموجودة على غشاء الخلية البكتيرية للبكتيريا سالبة الجرام. ولها تأثير يشبه المنظف الذي يعطى سلامة غشاء الخلية، مما يؤدي إلى تسرُّب المكونات الخلوية وموت الخلايا. البوليميكسينات هي عوامل قاتلة للجراثيم تعتمد على التركيز ولها نشاط ضد معظم البكتيريا سالبة الغرام ، بما في ذلك P. Enterobacter spp., Acinetobacter spp., K. pneumoniae, E. coli, aeruginosa Proteus و مع ذلك، فإن التغيرات في غشاء الخلية وعديدات السكاكر الدهنية تسمح للعديد من أنواع البروتيوس والسيراتيا بأن تكون مقاومة.

هناك نوعان فقط من البوليميكسين Polymyxin B و Colistin (polymyxin e) متوفرين في المستحضرات الوريدية، عينية، العظمية ، والموضعية (بسبب سميتها الكلوية العالية) .
Colistimethate يتم إعطاؤه IV أو استنشاقه عبر البخار. كان استخدام هذه الأدوية محدوداً بسبب زيادة خطر السمية الكلوية والسمية العصبية (على سبيل المثال، الكلام المقلوب، ضعف العضلات) عند استخدامه جهازياً. لذلك تستخدم فقط كحل اخير كعلاج إنقاذ للمرضى الذين يعانون من الالتهابات المقاومة للأدوية المتعددة.

daptomycin:

هو مضادات حيوية دورية تعتمد على تركيز الجراثيم وهو أمر بديل للعامل الأخرى، مثل الفانكومايسين أو Linezolid، لعلاج الالتهابات الناتجة عن الجراثيم إيجابية الغرام المقاومة، بما في ذلك MRSA والمكورات المعاوية المقاومة للفانكومايسين (VRE)

الية العمل: تدخل جزيئاته الغشاء الخلوي وترتص مع بعضها لتشكل قنوات خماسية او سباعية وبالتالي تسمح للماء والاليونات بالخروج من الجرثوم وبالتالي تحلل الجرثوم يستخدم الدابتميسين لعلاج الالتهابات المعقده للجلد وتحريم الدم الناجم عن المكورات العنقودية الذهبية، بما في ذلك أولئك الذين يعانون من التهاب الشغاف المعدى في الجانب الأيمن. لم يتم إثبات فعالية العلاج بالدابتميسين في التهاب الشغاف الأيسر.

بالإضافة إلى ذلك، يتم تعطيل الدابتميسين بواسطة المواد الخافضة للتوتر السطحي الرئوية. وبالتالي، لا ينبغي أبداً استخدامه في علاج الالتهاب الرئوي.

الحركية: يتم تناول دواء دابتميسين عن طريق الوريد مرة واحدة يومياً.

الصادات التي تثبط تصنيع البروتين

وتقسم لقسمين

- ١ - مثبطات تصنيع البروتين 30s (الأمينوغликوزيدات، التتراسكلين، التيفيسكلين)
- ٢ - مثبطات تصنيع البروتين 50s (الماكروليدات، الستيروغرامين، اللينكوزامين، لينيزوليد، الكلورفينوكول، حمض الفوسفوديك، ريتامولين)

يتتألف الريبيوزوم الجرثومي من قطعتين هما 530 و 50 و وبينهما توجد قنوات تتموضع الأولى بين القطعتين تماماً أما الثانية فتوجد في القطعة الكبيرة ومتغامدة مع الأولى

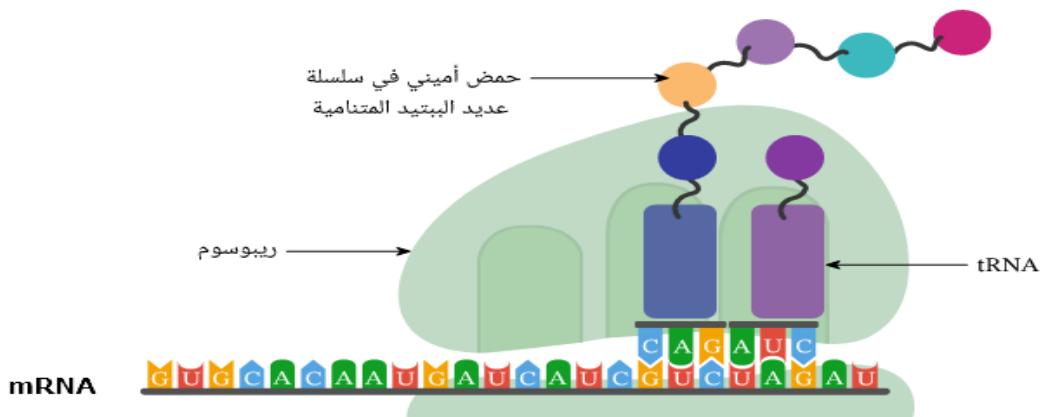
تبدأ عملية انتاج البروتين من النواة حيث يتم انتاج الرنا الرسول الذي يحمل الشيفرة الوراثية ويتجه للقناة بين القطعتين في الريبيوزوم حيث يتم قراءته وتصنيع الحمض الاميني المقابل للقراءة الذي يحمله tRNA ويحمله الموقع A في القطعة الكبيرة ومن ثم ينتقل للموقع B الذي يربط ببتيديا بين الحموض الامينية الداخلة لتكون في النهاية سلسلة ببتيدية تخرج من القناة الثانية الموجودة في القطعة الكبيرة والمتصالبة مع القطعة الأولى وتبقى السلاسل الببتيدية كما هي لتشكل بروتينات الجرثوم

وبالتالي فالصادات الحيوية اما:

- تمنع قراءة mRNA وترجمتها

او ترتبط مع القطعة 50 في الموقع A وتنع ارتباط tRNA او ترتبط في الموقع B وتنع الانتقال من A إلى B

او تغلق القناة الثانية التي يخرج منها البروتين

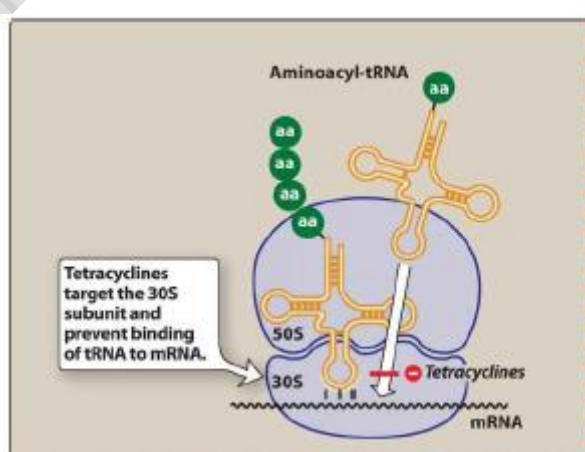


التتراسكلينات (رباعية الحلقات)

آلية التأثير:

يعتبر التتراسكلين مثبط نمو جرثومي بغض النظر عن الجرعة؛ يثبط تصنيع البروتينات بارتباطه إلى الريبوزوم ٥٢. نتيجة لذلك تفشل ترجمة سلاسل الببتيد. ولكن ارتباطها ضعيف وعكوس وبذلك تكون عكس الأمينوغликوزيدات التي ترتبط بنفس الريبوزوم وبشكل غير عكوس وبشكل قوي

يدخل التتراسكلين عن طريق الانتشار الفاعل passive diffusion ويتم نقله عبر بروتين معتمد على الطاقة الذي يركز التتراسكلينات داخل الخلية. وينتشر التتراسكلين في بكتيريا سلبية الغرام من خلال القنوات المسامية أيضاً. أما العناصر الأكثر احلالاً بالجسم (الدوكسيسكلين doxycycline، المينوسكلين minocycline) فهي تدخل بالانتشار المنفعل (وهذا مسؤول جزئياً عن فعاليتها الأعلى).



الطيف المضاد الميكروبي: واسعة الطيف تثبط التتراسكلين عملياً **أغلب الجراثيم الاجابيات واغلب السليفات** ما عدا الفطريات والفيروسات.

- ١- المكورات: تكون كل من المكورات إيجابية وسلبية الغرام حساسة بالأصل
- ٢- الكلاميديا والميكوبلاسما والليجينويلا وتدعى **atypical** لأنها تعيش داخل الخلايا
- ٣- الأولي نتيجة الارتباط بالريبوزوم 40S كالملاريا والتوكسوبلازم والأميبيا
- ٤- يتم استخدامها بشكل شائع في علاج حب الشباب

المقاومة: معظم مقاومة التتراسكلين تعود لمضخة تدفق تطرد الدواء خارج الخلية، وبالتالي منع التراكم داخل الخلايا. ثمة اليه أخرى هي توسط صناعة البلازميد لبروتين 'حماية' والذي يحمي الموقع الريبوزومي من التتراسكلين. وتحرير التتراسكلين للأنزيمات المثبتة وهي آلية غير مهمة لمقاومة التتراسكلين.

الحرائك الدوائية: الوزن الجزيئي لهم أقل من ٥٠٠ وبالتالي تعطى فمويا

تحتوي في بنيتها مجموعات هيدروكسيل وبالتالي منحل بالماء مما يسبب ضعف الامتصاص ولا يعبر الحاجز الدموي الدماغي وبالتالي تم الحفظ من مجموعات الهيدروكسيل في الدوكسيكلين والمينوسكلين لحفظ انحلالية بالماء وبالتالي زيادة امتصاصه

الامتصاص: يتم امتصاص الجيل القديم من التتراسكلين بشكل غير كامل من **t.i.g. ٤٠٠**؛ ويتحسن الامتصاص إذا تم تناوله في المعدة الفارغة. ويمتص الدوكسيكلين والمونوسكلين بشكل كامل بغض النظر عن الطعام.

يقلل الطعام من امتصاص التتراسكلين الذي يمتلك خواص مخلبة للكالسيوم وغيره من المعادن الموجودة في الطعام وتكون هذه المعققات غير قابلة للذوبان وغير ممتصة. وينقص كل من **الحليب، ومضادات الحموضة نصف الصناعية** (تحتوي المنيوم ومعادن)، والسكرالفات من امتصاصها. ويجب تجنب إعطاء هذه المواد والتتراسكلين بنفس الوقت إن لم يكن بالإمكان تجنب إعطائهما سوية.

التوزع: يتوزع التتراسكلين على نطاق واسع في الجسم (**حجم التوزيع > ١ لتر/كغ**). وهي تتركز في الكبد، والطحال، وأنسجة اللثة، وروابط النسيج الضام في العظام والأسنان. وترتبط داخل الخلية إلى المينوكوندريا. يتراكم المينوسكلين في دهون الجسم. ويكون تركيز التتراسكلين في السائل الدماغي الشوكي CSF حوالي **٤/٤** تركيزه البلازمما، سواء كانت السحايا ملتهبة أو لا. وبالتالي لا يمكن علاج انتانات دماغية باستخدام التتراسكلين، وفقط المينوسكلين والدوكتسيكلين يحققان مستويات علاجية في السائل النخاعي ويتحقق المينوسكلين أيضاً تركيزات عالية في اللعاب والدموع، مما يجعله مفيداً في القضاء على الحالة الحاملة للمكورات السحايا. تعبير جميع التتراسكلينات حاجز المشيمة وتتركز في عظام الجنين وأسنانه كونه يرتبط بالكالسيوم وتسبب تشوهات عظمية وسنية كما تعبّر حليب الأرضاع.

الاستقلاب: كبدی وبشدة

الاطراح: تطرح معظم التتراسكلينات بشكل أساسي في البول ويتم خفض الجرعة في الفشل الكلوي ولا تستعمل لعلاج الانتانات البولية لأنها تصل للبول بشكل مستقبلات غير فعالة. في حين أن المينوسكلين يخضع لاستقلاب الكبدي ويتم طرحه بدرجة أقل عن طريق الكلى ويعتبر الدوكسيسيكلين استثناء لأنه الأكثر امتصاصاً وهو يستقلب جزئياً وتدخل كميات كبيرة منه في الصفراء لذلك هو المفضل في اختلال وظائف الكلى - كما يحدث للتتراسكلينات قدرًا من الدوران داخل الكبدي مما يسبب اذية كبدية بانسداد المراة.

الاستخدام:

١- Call my leg (التتراسكلين خيار ثانٍ بعد الماكروليد)

Call- كلاميديا انتانات العين وانتانات تناسلية وك الخيار ثانٍ بعد الماكروليد
my- ميكوبلاسما رئوية وك الخيار ثانٍ بعد الماكروليد
leg- الليجيونيلا: انتانات مجاري تنفسية وك الخيار ثانٍ بعد الماكروليد

٢- مجموعة BRC (العلاج دوكسيسيكلين ك الخيار اول والماكروليد خيار ثانٍ)

B الحمى الراجعة أو الناكسة بسبب البووليّة الرَّاجِعِيَّة التي تسبب بقع جلدية حمراء تشبه عين الثور وتسببها حشرة منتشرة في الولايات المتحدة.

R انتانات الريكتسية تنقلها نفس الحشرة التي تنقل البووليّة: التيفوس، الحمى الجبال الصخرية المبقعة، ، إلخ.

C كوكسيلا تنتشر داخل الخلايا وتنتشر نتيجة الاحتكاك بالأغذى تسبب حمى Q المشابهة للانفلونزا

٣- الكولييرا: سلبية الغرام يمتلك التتراسكلين (وخاصة الدوكسيسيكلين ٣ حبات جرعة مفردة) قيمة مساعدة بتقليل حجم البراز والحد من مدة الإسهال.

٤- حب الشباب (كيوتي باكتيريا): يمكن استخدام العلاج لمدة طويلة وبحجرات منخفضة في الحالات الشديدة. دوكسيسيكلين صباحاً ومساءً وكلينداميسين موضعياً (يطرح الدوكسيسيكلين مع العرق فيقتل جراثيم حب الشباب)

SIADH وال الخيار هو الديميكلوسكلين: تفرز الغدة النخامية ADH هو الهرمون المضاد للإدرار في حالة زيادة إدرار البول ويحدث احتباس مائي في الجسم وتدعى المرض SIADH(syndrome of inappropriate ADH) والتتراسكلين تغلق مستقبلات ADH في الرئة

الآثار الضارة

١- اضطرابات الجهاز الهضمي:

-انتان امعاء شديد مسبباً اسهال تهيجي: يكون امتصاص التتراسكلين ضعيف لذلك يؤثر موضعياً في الاماء مسبباً قتل الفلورا الطبيعية لتجو جراثيم مقاومة انتهازية ومنها (candida و C difficle) لذلك يكون اكثر تأثيراً في الاسهال من الصادات الحيوية الأخرى السابقة التي اقتصر على C difficle فقط.

-ويحدث تقرح المريء قبل تحرر الدواء خلال عملية البلع، لا سيما مع الدوكسيسيكلين. لذلك هو مضاد استطباب في حالات القرحة يمكن النقليل من التهاب المريء من خلال التناول المتزامن مع الطعام (خلاف منتجات الألبان) أو السوائل واستخدام الكبسولات بدلاً من الأقراص. [ملحوظة: يجب تناول التتراسكلين على معدة فارغة].

٢- الأسنان والعظم: يمتلك التتراسكلين خواص مخلبة. ويتوسط مخلب كالسيوم - تتراسكلين الأسنان والعظام المتطرفة أي لدى الأطفال. وهذا قد يسبب تغير لون الأسنان للبني ونقص تنسجها وتوقف النمو مؤقتاً وتندو أكثر عرضه للتسمس نتيجة تشوّه تشكيل مينا الأسنان. لهذا السبب، فإن استخدام التتراسكلين محدود في طب الأطفال. ويُثبط التتراسكلين مؤقت نمو العظام. والتأثير القصائي على القامة غير ذو أهمية، ولكن التشوّهات الوحيدة هي احتمالات مع طول الاستعمال.

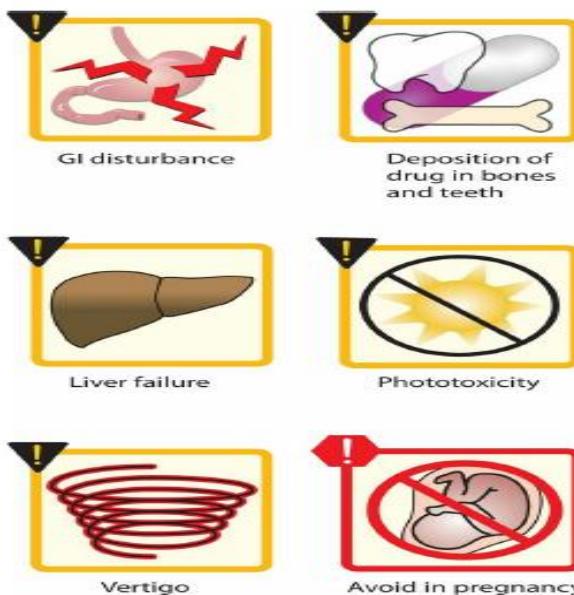
٣-الأذية الكبدية: نخر كبدي حاد ترتفع فيه انزيمات الكبد (GPT-GOT) أو زيادة حجم الخلايا الكبدية مما يسبب تضيق القناة الصفراوية ومن ثم ارتفاع دهن في الكبد وحدوث اليرقان أحياناً مسبباً ارتفاع الفوسفاتاز. ويعتبر كل من الأوكسي تتراسيكلين والتتراسيكلين أكثر أماناً في هذا الصدد.

٤-الأذية الكلوية: يغلق التتراسكلين بشكل عادي مستقبلات ADH وبالتالي زيادة فقدان البول فقط لدى الأشخاص الطبيعيين. كما تلاحظ متلازمة فانكوني (قتل خلايا الأنابيب الكلوية الدانية) وبالتالي زيادة التبول مع كافة محتوياته دون وجود عود امتصاص. وخاصة عند تناول **تتراسكلين** منتهي الصلاحية.

٥-السمية الضوئية: حرائق مشابهة للحرائق الشمسية في الأجزاء المكسورة لدى بعض الأفراد. وقد لوحظ التواتر الأعلى مع **الديميكلوسكيلين**، **والدوكسيسيكلين**. وأحياناً يحدث تشوّه للأظافر.

٦-ضعف الدهلizi: قد تحدث الدوار والطنين بشكل خاص مع minocycline، الذي يتترك في لمف الأذن الداخلي endolymph وبالتالي يؤثر على وظيفة الأذن.

٧- pseudotumor cerebri: قد يحدث ارتفاع ضغط حميد داخل الجمجمة الذي يتميز بالصداع والرؤية غير الواضحة في البالغين. وقد تكون هذه الأذية عكوسية أو دائمة.



التحذيرات

١. التراسكلين لا يستخدم أثناء الحمل والرضاعة وعند الأطفال.
- ٢- ينبغي تجنبها في المرضى المتناولين للمدرات البولية: قد ترتفع البولة الدموية في هؤلاء المرضى.
- ٣- تستخدم بحذر في حالات القصور الكلوي أو الكبدي.
- ٤- لا يوصى في القرحة
- ٥- لا تمزج التراسكلين المحقون مع البنسلين - يحدث التنشيط.
- ٦- القرحة

الغليسسيكلين

تيفيسيلين tigecycline، أحد مشقات المينوسكلين، هو العضو الأول في فئة الغليسسيكلين المضادة للميكروبات. يشار إليه لعلاج التهابات الجلد والأنسجة الرخوة المعقدة، والتهابات داخل البطن المعقدة، والالتهاب الرئوي المكتسب من المجتمع.

آلية العمل: يثبط Tigecycline الجراثيم عن طريق الارتباط العكوس بالوحدة الفرعية 30S وتنبيط تصنيع البروتين الجريθمي.

الطيف المضاد للبكتيريا: Tigecycline واسع الطيف ضد ايجابيات الغرام بما فيها المكورات العنقودية المقاومة للميثيسيلين (MRSA)، المكورات المعاوية المقاومة للفانкомايسين (VRE)، الطيف الممتد β -lactamase-Tigecycline، العديد من الكائنات اللاهوائية والهوائية. *acinetobacter baumannii*، *gramnegative pseudomonas* ، *Providencia* ، *Proteus* ، *Morganella*

المقاومة: تم تطوير Tigecycline للتغلب على مقاومة التتراسيكلين والتي تستخدم مضخات التدفق وحماية الريبوزوم لمنع المقاومة. ولكن لوحظت مقاومة للتيجيسيكلين وتعزى في المقام الأول إلى الإفراط في التعبير عن مضخات التدفق.

الحركية: الدوائية: بعد التسريب الوريدي، يبدي Tigecycline توزع جيد. يخترق الأنسجة بشكل جيد ولكنه يحقق تراكيز بلازمية منخفضة. وبالتالي، فإن Tigecycline هو خيار ضعيف للعدوى في مجرى الدم. الطريق الأساسي للإطراح هو الصفراوي/البرازي. لا توجد تعديلات جرعة ضرورية للمرضى الذين يعانون من ضعف كلوي؛ وإنما من الخلل الوظيفي الشديد للكبد.

الآثار السلبية

الغثيان والقيء الكبير، والتهاب البنكرياس الحاد، وارتفاعات في إنزيمات الكبد والكرياتينين في الدم. لذلك هو مخصص للاستخدام عندما تكون العلاجات البديلة غير مناسبة. الآثار الضارة الأخرى تشبه تلك من التتراسيكلين وتشمل الحساسية الضوئية، ورم دماغ كاذب، تلون الأسنان الدائمة عند استخدامه أثناء نمو الأسنان، وإضرار الجنين عند إعطائها في الحمل. قد يقلل Tigecycline تصفية الوارفارين. لذلك، يجب المراقبة عند مشاركته مع الوارفارين.

الأمينوغليوكوزيدات المضادة الحيوية

مجموعة من المضادات الحيوية الطبيعية ونصف الصناعية

تستخدم الأمينوغليوكوزيدات لعلاج الالتهابات الخطيرة بسبب عصيات سالبة الغرام الهوائية؛ ومع ذلك، لهم فائدة سريرية محدودة بسبب السمية الخطيرة.

الخصائص المشتركة للمضادات الحيوية الأمينوغليوكوزيدات

- ١- تستخدم جميعها كأملاح سلفات، وهي عالية الانحلال بالماء، وثبتة لأشهر
- ٢- تتشرد في محلول، ولا تمتثل فموياً، وتتوزع فقط خارج الخلايا، ولا تعبر الدماغ أو السائل الدماغي الشوكي
- ٣- يتم إطراحها جميعاً بشكل غير متغير في البول بالتصفية الكبيبية
- ٤- جميعها قاتلة للبكتيريا وأكثر فعالية في الباهاه القلوية
- ٥- تعمل من خلال تداخلها بتصنيع بروتينات البكتيريا

- ٦- كلها فعالة بشكل أساسى ضد الجراثيم سلبية الغرام ولا تنشط الالهوايات
- ٧- ويوجد فقط مقاومة متصالبة جزئية بينها
- ٨- وتمتلك هامش أمان ضيق نسبياً
- ٩- تبدي جميعها سمية أذنية وكبوية

الية التأثير:

داخل الخلية، تربط الوحدة الفرعية من الريبوسوم،

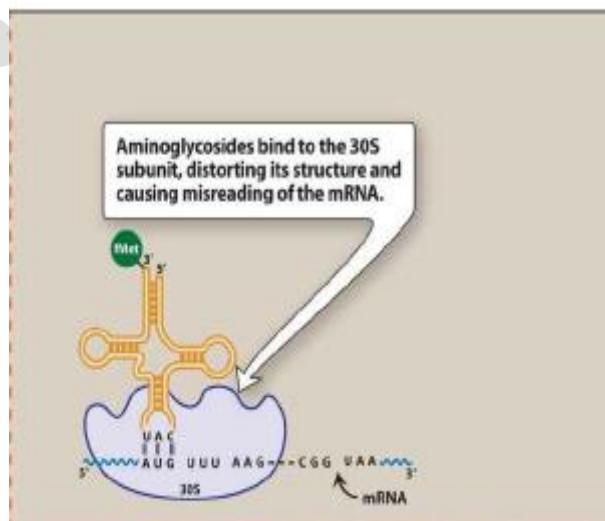
وتمتلك جميعها نفس النمط العام للتأثير تثبيط تصنيع البروتين الجرثومي بارتباطها الى الوحدة الفرعية S₃₀ التي يمكن وصفها بخطوتين أساسيين:

(أ) نقل الأمينوغликوزيد عبر جدار الخلية البكتيرية والغشاء السيتوبلازمي الخارجي في الجراثيم سلبية الغرام فقط الذي يتميز بشحنته السالبة ولكن الأمينوغликوزيد ايجابي الشحنة (البنسيلين سلبي الشحنة) فينجذب للشحنة السالبة المتواجدة على جدار الخلية الجرثومية الخارجي. وبما ان الأمينوغликوزيد يحوي التترجين مشابه للحموض الامينية وتحوي سكر في بنيتها فيسمح لها بالدخول لكونها مشابهة للمكونات الغذائية السكرية والحموض الامينية

عبر قنوات porin في الغشاء الخارجي للجراثيم

(ب) الارتباط إلى الريبوزوم 30S بروابط غير قابلة للعكس حيث تتدخل مع تجميع الجهاز الريبوسومي الوظيفي و/أو تتسبب في قراءة الشفرة الوراثية بشكل خاطئ في الوحدة الفرعية S₃₀ من الريبوزوم وبالتالي عدم القدرة على قراءة الرنا الجرثومي مؤدياً لتنبيط تصنيع البروتين.

وبعد التعرض للأمينوغликوزيدات، تصبح البكتيريا الحساسة أكثر نفودية؛ للأيونات والأحماض الامينية وحتى البروتينات تتسرّب خارجاً متسبباً بموت الخلية.



وبالتالي هو قاتل ام مثبط

الأمينوغликوزيدات لها نشاط مبيد للجراثيم يعتمد على التركيز. أي أن فعاليتها تعتمد على الحد الأقصى لتركيز الدواء (C_{max}) أعلى من الحد الأدنى للتركيز المثبط (MIC) للكائن الحي. بالنسبة للأمينوغликوزيدات، يكون الحد الأقصى المستهدف هو ثمانية إلى عشرة أضعاف MIC. كما أنها تظهر أيضاً تأثيراً ما بعد المضادات الحيوية (PAE)، وهو استمرار قمع البكتيريا بعد انخفاض تركيز الدواء إلى أقل من MIC. كلما كانت الجرعة أكبر، كلما كان PAE أطول. وبسبب هذه الخصائص، يتم استخدام الجرعات العالية على فترات متعددة بشكل شائع. تقلل إستراتيجية الجرعات هذه أيضاً من خطر السمية الكلوية وتزيد من الراحة.

تعتبر جميع الأمينوغликوزيدات قاتلة لأن الارتباط بالريبيزوم غير عكوس ويفتح التأثير القاتل لهذه الأدوية اعتماداً على التغييرات الثانوية في كماليّة غشاء الخلية البكتيرية بالإضافة لتنشيط تصنيع البروتين، وقد ينبع ذلك من إدماج البروتينات المعيبة في غشاء الخلية. وينتج من تتبع الأمينوغликوزيدات تغييرات في غشاء الخلية تزيد من دخول المضادات الحيوية المتوسطة بالناقل. وهذا يعزز من التأثير القاتل.

أما المضادات الحيوية الأخرى التي تنشط تصنيع البروتين (التراسكلين، والكلورامفينيكول، والاريثروميسين) تكون مثبطة فقط.

الطيف المرضي: ٩٥٪ منها على سلبية الغرام و٥٪ على إيجابيات الغرام مثل *staphylococci*

تعتبر الأمينوغликوزيدات فعالة ضد غالبية العصيات الهوائية سلبية الغرام (لأن الأمينوغликوزيدات تحتاج الاوكسجين في عملها فلا تؤثر على اللاهوائية ومنها المطية الموجودة في الأمعاء التي تنتهي الفرصة وتسبب اسهالات شديدة)، بما في ذلك التي قد تكون مقاومة للعديد من الأدوية، مثل الزائفة الزنجارية، والكلبسيلاء الرئوية، والأمعائية sp.

غالباً ما يتم دمج الأمينوغликوزيدات مع مضاد حيوي بيتا لاكتام لتوظيف تأثير تآزر، خاصة في علاج المكورات المعاوية البرازية والتهاب الشغاف المعدني المعموي.

المقاومة

تحدث المقاومة للأمينوغликوزيدات عن طريق: ١) مضخات التدفق، ٢) انخفاض الامتصاص، و/أو ٣) التعديل والتعديل عن طريق تخليق الإنزيمات المرتبطة بالبلازميد. كل من هذه الإنزيمات لها أمينوغликوزيد خاص بها. ولذلك، لا يمكن افتراض المقاومة المتقطعة. [ملحوظة: أميكاسين أقل عرضة لهذه الإنزيمات من المضادات الحيوية الأخرى في هذه المجموعة.]

الأمينوغликوزيدات الجهازية(مايسين يشير إلى اسم البكتيريا فقط) عدا الاميكاسين وهو مميز

الستريوتومايسين Streptomycin (أقدم فرد في العائلة)، الأميكاسين Amikacin (هو الأقل مقاومة من قبل الجراثيم فعد الاضطرار لوصف أمينوغlicوزيد وتوجد مقاومة جرثومية يستخدم الأميكاسين)، الجينتاميسين Gentamicin (الأكثر شيوعاً)، التوبراميسين Tobramycin (هو الأفضل بالعائلة من حيث الفعالية والحركة) السيزوميسين Sisomicin ، الكاناميسين Kanamycin ، النيتلوميسين Netilmicin ، الأمينوغlicوزيدات الموضعية

النيوميسين Neomycin ، الفراميسين Framycetin لأنهما سامان جداً فيستخدم موضعياً

الاستخدام:

- كافية سلبيات الغرام مثل الجراثيم المصيبة للجهاز البولي مثل الايشريشيا كولي البسودوموناس والكلبسيل البروتياس، الجهاز التنفسي، انتانات الدم، السحايا menengococui سلبية الغرام ولكن الأمينوغlicوزيدات لا تعبر الحاجز الدموي الدماغي وبالتالي لا تصل للسحايا

- TB- والطاعون والبروسيل (الستريوتوميسين)

- النيوميسين سام ويستعمل موضعياً أما فموياً في حالتين (التحضير لعمليات الأمعاء كنوع من التعقيم ليكون تأثيره موضعياً، قتل البكتيريا التي تصدر الامونيا في حالات انتان الكبد)

- باروميسين: عالي السمية وممكّن استخدامه فموياً لقتل الاميبا والليشمانيا لقدرته على ربط 30S التابعة للوالى

- الجينتاميسين: يستخدم بالمشاركة مع غيره من الصادات مثل التهاب شغاف القلب بمشاركة مع الفانكوميسين أو التهاب الغشاء البريتوني (بنسلينات للايجابية والجينتاميسين للسلبي الغرام واللاهوائيات مثل الميترونيدازول)

الحركية الدوائية:

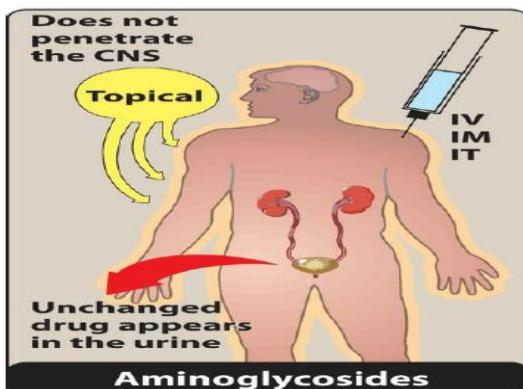
تعتبر الأمينوغlicوزيدات مضادات حيوية قاتلة للجراثيم (تحتوي سكر لذلك يدعى غلوكوزيد واميرو لوجود زمرة الامين NH_2) وتحتوي جذور كثيرة من OH وبالتالي فهي منحلة بالماء وغير منحلة بالدهن ولا تعبر الحاجز الدموي الدماغي بالإضافة إلى الشحنة الإيجابية الناتجة عن مجموعة الامين،

- الامتصاص: بسبب الشحنة الإيجابية ومجموعات الهيدروكسيل فهو منحل بالماء وغير منحل بالدهن فلا يعطي فموياً ولكنه يعبر المشيمة ويسبب مشكلة سمعية للجنين ويعبر حليب الرضاع ولكنه لا يمتص فموياً عند الرضيع لذلك، يجب إعطاء جميع الأمينوغlicوزيدات جهازياً باستثناء النيوميسين بسبب سميتها الكلوية لذلك يتم

إعطاؤه موضعياً لالتهابات الجلد أو عن طريق الفم إلى إزالة تلوث الجهاز الهضمي قبل جراحة القولون والمستقيم.

التوزع: بسبب محبتها للماء، قد تكون تراكيز الأمينوغликوزيد في النسج دون المستوى العلاجي، ويكون اختراف معظم سوائل الجسم متغيراً. التراكيز المحققة في السائل الدماغي الشوكي تكون غير كافية، حتى في وجود السحايا الملتهبة. بالنسبة لدوى الجهاز العصبي المركزي، يمكن الحقن داخل الفراغ أو داخل البطينات. تعبر جميع الأمينوغликوزيدات حاجز المشيمة ويمكن أن تراكم في بلازما الجنين والسائل الأمينيوسي.

الاطراح: لأنها منحلة بالماء فهي تطرح عن طريق الكلية **عن طريق الكلية** ويشكل غير متغير وخاصة ان كان باهاء البول مقلون (ال الطبيعي ٥.٨ يعني حمضي) ولكن عند حدوث التهابات تحول الجراثيم البولية الباهاء الى قلوي وبالتالي كان لابد من استخدامها في انتانات المجرى البولي. يُفرز النيومايسين بشكل أساسى في البراز دون تغيير.



السمية المشتركة NNN

١ NERV السمية الأذنية وهذه الأكثر أهمية بالجرعة ومدة العلاج المتعلقة بالأثار الضائرة. قد يتأثر الدهلiz بظهور الصداع أولاً، متبعاً بالغثيان، والإقياء، والدوخة، ورآءة، والدوار والتزنج. أو الجزء القواعي ويفثر فقدان السمع بشكل أساسى بأمينوغликوزيدات خاصة. قد يكون الصمم لا رجعة فيه لذلك لا تشارك مع ادوية سامة للأذن مثل مدرات العروة و سيسيلاتين والدوار اهم اثار اذية السمع خاصة مع **الستربتومايسين**

٢ - السمية الكلوية NEPHOTOXICITY

وتتپاھر بأذية أنبوبية حيث ان الاحتفاظ بالأمينوغликوزيدات بواسطة الخلايا الأنبوبية القريبة يعطى عمليات النقل المتوسطة بالكالسيوم وغالباً ما يكونضرر الكلوي **عكوساً** بشكل تام. وتتصبح غير عكوسية بالاستمرار بالعلاج او بمشاركته مع دواء سام للكلية مثل **السيفازولين** ولدى كبار السن خاصة

لذلك يتم ضبط الجرعة حسب الطريقة التالية

الجرعة=الجرعة الطبيعية/كرياتين المصل كل ٨ ساعات (مثلا الكرياتين ٢ فالجرعة $20 \div 40 = 0.5$ كل ٨ ساعات)

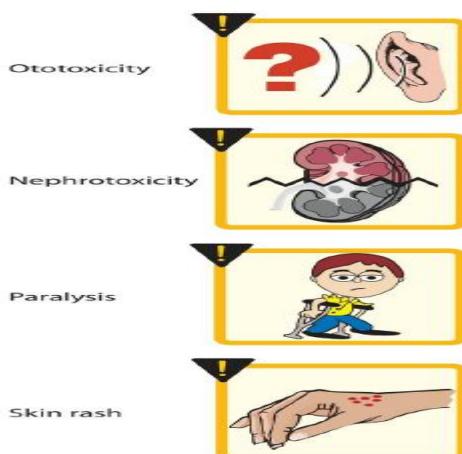
الفترة الزمنية بين الجرعتين=الفترة العادلة× كرياتين المصل (ان كان الكرياتين ٢ فالفترة الزمنية بين جرعتين $= 2 \times 8 = 16$ ساعة)

والافضل هي الطريقة الثانية التي تحافظ على جرعة هجومية عالية

٣- حجب الوصل العصبي العضلي

تنقص كافة الأمينوغlicozides تحرر الأستيل كولين من نهايات الأعصاب الحركية. ومع ذلك، يحدث انقطاع نفس تالي ووفيات عندما توضع هذه المضادات الحيوية في الصفاق أو التجويف الجنبي بعد العملية الجراحية، خاصة إذا استخدمت مركبات عضلية مثل الكورار أثناء الجراحة او تم تناولها من قبل المرضى الذين يعانون من الوهن العضلي الوليائي ولعلاج ذلك يوصف غلوكونات الكالسيوم او النيوستغمرين لمعاكسة الشلل العضلي.

٤- ردود الفعل التحسسية: التهاب الجلد التماسي هو رد فعل شائع للنيومايسين المطبق موضعياً



الاحتياطات والتدخلات:

١. تجنبها أثناء الحمل: خطر السمية الأنذية للجنين.
 ٢. تجنب الاستخدام المتزامن مع الأدوية الأخرى السامة للأذن، مثل **مدرس العروة**، والمينوسكلين.
 - ٣- تجنب الاستخدام المتزامن مع الأدوية أخرى السامة للكلى، مثل الامفوتريسين ب، والفانكومايسين، والسيكلوسبورين والسيسبلاتين والسيفالوسبورين.
 ٤. الحذر من استخدام **المركبات العضلية** في المرضى الذين يتلقون الأمينوغlicozides.
 - ٦- لا تخلط الأمينوغlicozides ايجابية الشحنة مع أي دواء في نفس المحقن/أو المضخ نفسه لأنها ممكن تعطي مقدادات غير منتصة. (مثل الهيبارين والبنسيلين سالب الشحنة)
- الجرعة:** جرعة وحيدة لأن قتلها للجراثيم يزداد بالتركيز العالي وليس معتمدة على الوقت لذلك يعطى جرعة وحيدة بجرعة عالية يومياً ليزداد مستوى القتل للجراثيم
- كما ان هذه الجرعة الوحيدة تكون اقل تأثير سمي اقل من اعطاء جرعات متعددة

الماكروليدات وبقي الصادات الحيوية المضادة للجراثيم

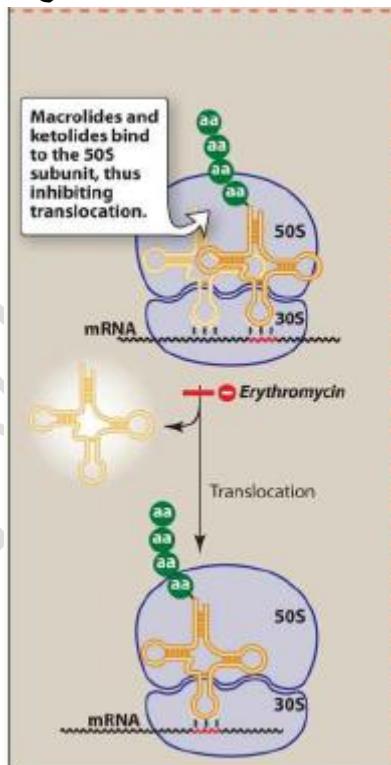
أولاً: الماكروليدات:

الإريثروميسين، الكلاريتوميسين والازيترومايسين و Telithromycin مشتق نصف صنعي للاريترومايسين وهو كيتوليد.

جاءت التسمية من حلقة اللاكتون الكبيرة التي ترتبط بجزيئتين سكر وبما ان وزنه الجزيئي حوالي ٧٠٠ فلا تمتلك فمويا ولا تعبر الحاجز الدموي الدماغي بسهولة.

آلية التأثير: تمر الماكروليدات من مسامات محددة في الجدار الخلوي بوساطة النقل الفعال وترتبط بالوحدة 50S بارتباط غير عكوس وبالتالي تثبيط تركيب البروتين في الخلية الجرثومية فهي **مثبط لنمو الجراثيم بتراكيز منخفضة** و**وقاتل جرثومي بالتراكيز المرتفعة** وقد تتدخل أيضاً مع خطوات أخرى، مثل نقل الببتيدات.

ملاحظة: موقع ارتباطها قريب جداً من موقع ارتباط اللينكوزامين (الكلينداميسين) والكلورامفينيكول وحمض الفوسيديك والستربتوغرامين وبالتالي أي مقاومة لإحدى هذه المجموعات تعني مقاومة باقي المجموعات ثانياً يمنع استخدام هذه الصادات بنفس التوقيت لكونها تتنافس على موقع الارتباط (تضاد متبادل أو مشترك)



الطيف الجرثومي: الجراثيم إيجابية الغرام ونسبة قليلة لسلبيات الغرام واحد الأسباب أنها لا تحمل شحنة لتجذب إلى سلبيات الغرام الحاملة للشحنة السلبية ولذلك تتجه لإيجابيات الغرام (تشبه طيف البنسلينات ضيق الطيف)

ملاحظة: تقتل الجراثيم داخل الخلية مثل الكلاميديا والميكروبلاسما واللينغونيلا (clam my leg) ومن الاولى التوكسوبلاسما

الماكروليدات الأحدث:

في محاولة للنيل على عجز الإريثروميسين، مثل طيف تأثيره الحرثومي الضيق، وعدم التحمل الهضمي، وتخربه بالحموضة المعدية، وتوافره الحيوي الفموي المنخفض، وأختراقته المتوسطة للنسج، ونصف عمره الحيوي القصير.

فقد تم إنتاج عدد من الماكروليدات نصف الصناعية منها الروكسيتروميسين والكلاريزتروميسين والأزيثروميسين.

الأزيثروميسين: فعال ضد العديد من الجراثيم مثل البنسلين ج؛ ولذلك يمكن اعتباره بديلاً للمرضى الذين يعانون من حساسية البنسلين.

كلاريزتروميسين: لديه فعالية مشابهة للأزيثروميسين، لكنه فعال أيضاً ضد الأنفلونزا النزلية ونشاط أكبر ضد مسببات الأمراض داخل الخلايا مثل Chlamydia, Legionella, Moraxella, Urea plasma species Helicobacter pylori

أزيثروميسين: على الرغم من أنه أقل نشاطاً من الإريثروميسين ضد المكورات العقدية والمكورات العنقودية، إلا أن أزيثروميسين أكثر نشاطاً ضد جراثيم الأمراض التنفسية مثل المستدمية النزلية والموراكسيلا النزلية. أدى الاستخدام المكثف للأزيثروميسين إلى زيادة مقاومة المكورات العقدية الرئوية.

Telithromycin: طيفه مماثل للأزيثروميسين. علاوة على ذلك، التعديل البنائي داخل الكيتوليدات عمل على تحديد آليات مقاومة الأكثر شيوعاً التي تجعل الماكروليدات غير فعالة.

الاستخدامات العلاجية:

الانتان بجراثيم إيجابية الغرام (المكورات) والخيار الأول هو البنسلين والسيفالوسبورينات ولكن في حال عدم إمكانية تناولها نتيجة الحساسية يتم وصف الماكروليدات كخيار ثانٍ ومنها حالات التهاب البلعوم، التهاب اللوزتين وبقي الالتهابات في الطرق التنفسية والأذن والأذن والحنجرة. تماماً كما في الوقاية من الحمى الرئوية.

- أدوية **الخط الأول** لالتهاب الرئة المسبب **بالميكوبلازما الرئوية، الدفتيريا** (المعالجة المضادة للنيفان هي المقاييس الأول)، المراحل الأولى من **السعال الديكي والقرحة اللينة**.

-**المتدثرات (الكلاميديا):** وهي الاختيار الأمثل مثل انتانات عينية وانتانات جنسية الالتهابات البولية التناسلية المسببة **بالمتدثرات (الكلاميديا)**

-الليجيونيلا (انتانات رئوية)

- **الكلاريزتروميسين:** **لعلاج القرحة المعدية بالهيلوباكتر (المتلوية البوابية)** مرتين يومياً ليتحول لقائل حرثومي وليس مثبط نمو (مشاركة ثلاثة كلاريزتروميسين + أمبيسيلين + أومبيرازول)

-**التوكسوبيلاسموز (داء القطط):** يوصف **السيبراميسين** (الجراثيم الهاوائية واللاهوائية) وفي علاج التهاب اللثة بالمشاركة مع الميترونيدازول (للجراثيم اللاهوائية)

-**المقوسات المعاوية،** وبعض أخماج الجلد والنسج الرخوة المسببة بالمكورات العنقودية المذهبة مقاومة للبنسلين ولكن ليس MRSA.

-**اسهال المسافرين:** التي تسببها **ايشريشيا الكولونية او campylopactor** -**موضعياً لعلاج حب الشباب**

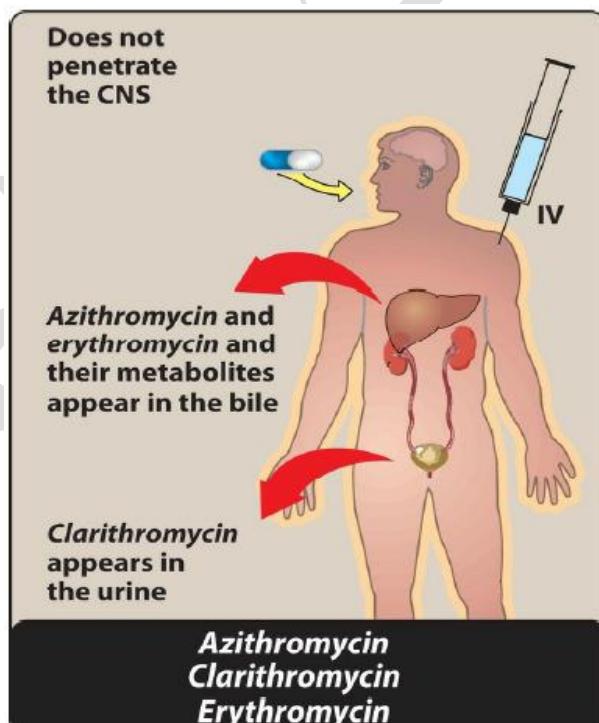
المقاومة: بما ان الارتباط بالبروتين ضعيف فمن الممكن منع الارتباط فتصبح الجراثيم مقاومة وذلك خلال ١٠ أيام لذلك لا يفضل كتابتها لمدة أكثر من ١٠ أيام بالإضافة لأذيتها للכבד الناتج عن الاستخدام الطويل له ترتبط مقاومة الماكروليدات بـ:

- ١) عدم قدرة الجرثوم على ادخال المضادات الحيوية،
- ٢) وجود مضخات التدفق انخفاض الفة الوحدة الفرعية S50 للمضادات الحيوية بسبب مثيلة الأدينين في الوحدة 23s من الرنا في الجراثيم الإيجابية للغرام و
- ٤) وجود البلازميد المرتبط erythromycin esterases في الكائنات الحية سالبة الغرام مثل enterobacteriaceae.

إريثروميسين محدود الاستخدام السريري بسبب زيادة المقاومة. يشترك كل من كلاريثروميسين وأزيثروميسين في بعض المقاومة المتصالبة مع الإريثروميسين. قد يكون Telithromycin فعالاً ضد الجراثيم المقاومة للماكروليد.

الحركية الدوائية:

الامتصاص: الإريثروميسين ضعيف الامتصاص الفموي بسبب تحطمه بحموضة المعدة كما انه يسبب تخريش المعدة وبالتالي، يتم إعطاء هـ كأقراص مغلفة معويًا ويقل الامتصاص بتواجد الطعام لذلك لابد من تطوير مركبات يتحسن الامتصاص فيها ومنها الكلاريترامايسين والازيثروميسين المستقرة في حموضة المعدة بتدخّل الطعام مع امتصاص الإريثروميسين والأزيثروميسين ولكنه قد يزيد من امتصاص الكلاريثروميسين. يُعطي التيليثروميسين عن طريق الفم دون النظر إلى وجبات الطعام. الإريثروميسين والأزيثروميسين متوفران في تركيبات IV.



التوزيع: لا تعبر الحاجز الدماغي الا بكميات قليلة لا تتعدا ٥٪ وتعبر المشيمة ولكنها غير مشوهة للجنين لذلك توصف للحوامل وينصح بالإريثروميسين او الإريثروميسين اما الباقي لم تكن الدراسات البشرية كافية

يتوزع كلاريثروميسين، أزيثروميسين، والتيروميسين على نطاق واسع في الأنسجة. يتوزع الإريثروميسين جيداً في جميع سوائل الجسم ومنها البروستات باستثناء CSF كما يتركز الأزيثروميسين والاريتروميسين داخل العدالت والبلاعم وبالتالي يصل الدواء لمكان الانتان بحمله داخل العدلات لأنها داخل العدلات يقل تركيزها في البلازمما ولكن تكتسب مدة تأثير حيوية طويلة لذلك يتم تناولها مرة واحدة يومياً وتتركز الأدوية الأربعية في الكبد.

الاستقلاب: يخضع الإريثروميسين والازيثروميسين للاستقلاب الكبدي. وهي تمنع أكسدة عدد من الأدوية من خلال تداخلها مع نظام السيتوكروم P450. ويتدخل الكلاريثروميسين مع استقلاب الثيوفيلين، الستاتين، والعديد من مضادات الصرع.

الاطراح: الاطراح عن طريق الكلية لا تتجاوز 5% وبالتالي لا يمكن معالجة الانتانات البولية وأغلب بكتيريا البول هي سلبية الغرام والماكروليدات تثبط الجراثيم إيجابية الغرام تطرح الأريثروميسين الدواء الفاعل والإريثروميسين ومستقبلاته كدببا وبختن بكميات كبيرة ويطرح بطريق الصفراء إلى الأمعاء ويعاد امتصاصها وتعود للכבד بعملية تدعى الدوران الكبدي الداخلي وهذا يعني بقاءه في الجسم لفترة طويلة لذلك يتم وصف جرعة واحدة يومياً كما لا يمكن وصف هذه الأدوية لمرضى الكبد في المقابل، يتم استقلاب كلاريثروميسين بشكل كلي، ويتم اطراحته ومستقبلاته في البول يجب ضبط جرعة هذا الدواء في المرضى الذين يعانون من ضعف كلوي.

	Erythro-mycin	Clarithro-mycin	Azithro-mycin	Telithro-mycin
Oral absorption	Yes	Yes	Yes	Yes
Half-life (hours)	2	3.5	68	10
Conversion to an active metabolite	No	Yes	No	Yes
Percent excretion in urine	< 15	30–50	< 10	13

التاثيرات الجانبية:

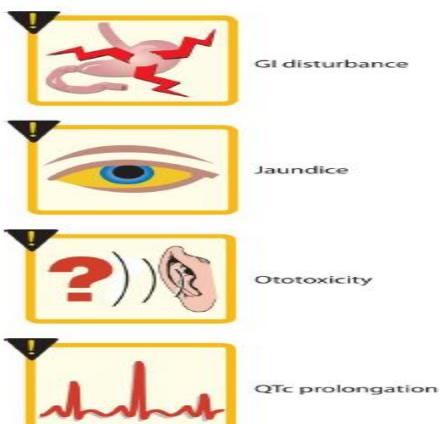
١- معدية معوية: آلام شرسوفية متوسطة إلى شديدة (خاصة مع الإريثروميسين) تظهر لدى العديد من المرضى وخاصة الأطفال بالمعالجة الفموية أما الإسهال فيحدث بشكل عرضي.

تؤدي الجرعات العالية من الإريثروميسين إلى تقلصات العضلات الملساء التي تؤدي إلى حركة محتويات المعدة إلى الاثني عشر، وهو تأثير سلبي يستخدم أحياناً لعلاج خزل المعدة بعد العملية الجراحية.

٢- أذية الكبد: نتيجة لتركيزها بالכבד بسبب احتباس مراة وبالتالي يرقان الركودي: يحدث هذا التأثير الضار بشكل شائع مع الشكل ايستولات الإريثروميسين

٣- السمية الأذنية: ارتبط الصمم العابر بالإريثروميسين، خاصة في جرعتات عالية. وكذلك يسبب أزيثروميسين فقدان السمع غير عكوس.

٤- القلب: سجلت حالات عديدة تطاول فيها Q-T (QRST) وبالتالي لانظميات بطينية خطيرة (بعلاج الكورونا تمت مشاركة الازيترومايسين مع الكلوركين وكلاهما يسبب تطاول Q-T وبالتالي موت المرضى)



موقع الاستعمال:

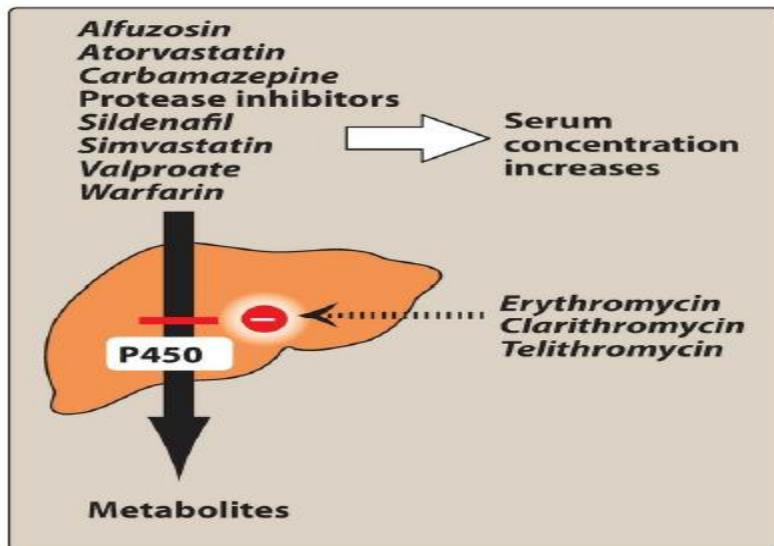
يجب علاج المرضى الذين يعانون من خلل وظيفي كبدي بحذر مع الإريثروميسين أو تيليثروميسين أو أزيثروميسين، لأن هذه الأدوية تتراكم في الكبد. وتم حصر وصف telithromycin نظراً لسميته الكبدية.

التدخلات الدوائية:

- منع الماكروليد مع البنسلين الذي يحتاج جراثيم نشطة اما الماكروليد فهو مثبط نمو وبالتالي لا تكون الجراثيم نشطة ليقوم البنسلين بعمله

تنبط الاريتروميسين والكلاريتروميسين والتيليتروميسين السيتوكروم ٥٠ ب وبالتالي تنبيط الاستقلاب الكبدي وتراكم سمي للأدوية المثبط استقلابها وبالتالي لا يمكن وصف الاريترومايسين والستاتين وبالتالي زيادة تركيز الستاتين وبالتالي ضمور بالعضلات كأثر جانبی للستاتين

يحدث تداخل مع الديجوکسین نتيجة تنبيط الفلورا المعوية التي تنبط الديجوکسین وبالتالي عود امتصاص الديجوکسین من الدوران الداخلي الكبدي.



ثانياً: فيداكسوميسين Fidaxomicin

فيداكسوميسين هو مضاد حيوي كبير الحلقات له بنية مشابهة للماكروليدات آلية عمله: له آلية عمل فريدة. يعمل فيداكسوميسين على وحدة سيغما الفرعية من بوليميراز الحمض النووي الريبي (RNA)، وبالتالي يعطّل النسخ البكتيري، ويوقف تخلق البروتين ويؤدي إلى موت الجراثيم. الطيف الجرثومي: يمتلك فيداكسوميسين نطاقاً ضيقاً جدًا من النشاط يقتصر على الجراثيم الهوائية واللاهوائية إيجابية الغرام.

بينما يمتلك نشاطاً ضد المكورات العنقودية والمكورات المعوية، يتم استخدامه في المقام الأول للقضاء على *Clostridium difficile*

المقاومة: بسبب الموقع المستهدف الفريد، لا توجد مقاومة متبادلة مع المضادات الحيوية الأخرى الحركية: بعد الاعطاء فموي، يكون الامتصاص الجهازي بالحد الأدنى ويتركز الدواء داخل الجهاز الهضمي. وهذا مثالٍ لعلاج عدو المطية العصيرة التي تتواجد في القناة الهضمية.

الآثار الجانبية: تشمل الآثار الجانبية الأكثر شيوعاً الغثيان والقيء وألم البطن. وقد لوحظ فقر الدم وقلة العدلات بشكل غير منتظم. حدثت تفاعلات فرط الحساسية بما في ذلك الوذمة الوعائية وضيق التنفس والحكمة. يجب استخدام فيداكسوميسين بحذر في المرضى الذين يعانون من حساسية الماكروليد، حيث قد يكونون أكثر عرضة لخطر فرط الحساسية.

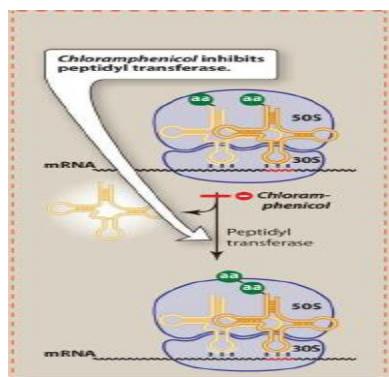
ثالثاً: الكلورمفنکول

وزنه الجزيئي ۳۲۳ وبالتالي يمتص فموياً ومنحل بالدم فهو يعبر الحاجز الدموي الدماغي ويحتوي ذرتين كلور لذلك يسمى الكلورمفنکول وسميته عالية لذلك يستخدم ك قطرات او يترك للحالات المهددة للحياة آلية التأثير:

يُثبط الكلورامفينيكول تصنيع البروتين البكتيري بارتباطه إلى الريبوزوم 50 برابط ضعيف جداً وعكوساً وبذلك يمتنع تفاعل نقل الببتيد.

CAT المقاومة: تصنع الجراثيم مركبات ترتبط بمكان ارتباط الكلورامفينيكول فتتطور مقاومة له. كما تصنع إنزيم (Chlormephencol Acetyle Transferase) يربط مجموعة استيل إلى الكلورامفينيكول فلا يستطيع الارتباط بالريبوزوم.

وعند التعرض لجرعات عالية، يُثبط الكلورامفينيكول تصنيع بروتينات المقدرات في الثدييات. وتكون خلايا نقية العظم هي الأكثر حساسية ومن هنا تظهر سميتها العالية.



الطيف المضاد للميكرويات: يعتبر الكلورامفينيكول بشكل أولى مثبط للجراثيم، على الرغم من أن التركيز العالى قد أبدى التأثير القاتل على بعض البكتيريا، مثل الانفلونزا H. وهي مضادات حيوية واسعة الطيف، (البكتيريا إيجابية سلبية الغرام، الريكتيتس، المتذرة، والمفطورات ومجموعة الكلاميديا والميكوبلاسما والليجونيلا ومجموعة BRC هي atypical كالتراسكلين. واللاهوائيات وشكل مشابه للتراسكلين، فهو غير فعال ضد المتفطرة، والزانقة، والعديد من المتقلبات، والفيروسات والغطرو.

الحركية الدوائية:

-**الامتصاص:** يوصف وريدياً ويتمتص الكلورامفينيكول سريعاً وبصورة كاملة بعد الإعطاء عن طريق الفم ولا تأثير للطعام على امتصاصه. ونسبة ارتباطها إلى بروتينات البلازمما ٥٠ - ٦٠٪.

-**التوزيع:** -وتتوزع على نطاق واسع جداً: حجم التوزيع ١ لتر/كغم. وتخترق بحرية التجاويف المصلية -**يخترق الحاجز الدموي الدماغي:** ويكون التركيز في السائل الدماغي النخاعي مساوياً تقريباً لتركيز الدواء غير المرتبط في البلازمما. فممكن اختياره لعلاج انتانات الجهاز العصبي ولكن اختيار ما هو أكثر أماناً.

وهو يعبر المشيمة ويسبب متلازمة الطفل الرمادي ويفرز في الصفراء والحليب لذلك لا يوصف للمرضى.

-**الاستقلاب:** في الكبد مقترباً مع حمض الغلوكورونيك (مع إنزيم الغلوكورونيل ترانسفيراز أي بالطور الثاني من الاستقلاب) ويفرز القليل منه دون تغيير في البول. ويطلب مرضى الشمع وحديثي الولادة، الذين لديهم قدرة ضعيفة على الاقتران (نتيجة عدم وجود الإنزيم)، جرعات أقل.

-**الاطراح:** تطرح بشكل مستقبلات في البول. لذلك لا يستخدم في علاج انتانات الجهاز البولي الذي يحتاج الصاد وليس مستقبلاته غير الفعالة.

الاستخدام

وبسبب السمية القوية (على الرغم من ندرتها) لنقي العظم:

- أ- لا يستخدم الكلورامفنکول في الانتانات الصغرى أو في الامراضية غير المحددة.
- (ب) لا تستخدم الكلورامفنکول للأمراض التي يمكن علاجها بمضادات أخرى أكثر أمناً.
- (ج) تجنب تكرار دورات الإعطاء.

(د) لا تتجاوز الجرعة اليومية ٢ - ٣ غ؛ مدة العلاج أقل من < ٢ - ٣ أسابيع، والجرعة الإجمالية < ٢٨ غ.

- (ه) مكونات دموية نظامية (ولا سيما تعداد الخلايا الشبكية) وهي ممكن أن تحدد الجرعات المرتبطة بسمية نقي العظم ولكن ليس النوع ذاتي التحسس.

الاستخدام :

1 Atypical bacteria-

٢- لحمى التيفوئيد. فإن البنسلينات ومن ثم الجيل الثالث من السيفالوسبيورينات يستخدم بشكل واسع الآن وك الخيار ثالث الفلوروكيتونون والرابع هو الكلورامفنکول. ومع ذلك، خفضت ظهور سلالات مقاومة من التيفية *S. S.* معدل الاستجابة.

لا يمنع الكلورامفنکول أو يشفى حالة الحاملة للتيفوئيد. إلا أنها مثبتة للبكتيريا بينما تتم الحاجة للقاتل البكتيري للتخلص من حالة حمل المرض.

٣- الانفلونزا *H*، التهاب السحايا: يعتبر الكلورامفنکول عالي الفعالية، ويمتلك قدرة ممتازة على العبور ضمن السائل الدماغي الشوكي. ومع ذلك، فإن البنسلينات ومن ثم الجيل الثالث من السيفالوسبيورينات يستخدم بشكل واسع الآن وك الخيار ثالث الكلورامفنکول.

٤- الانتانات داخل كرة العين: يستخدم الكلورامفينيكول موضعياً ويبلغ تركيز عالية في سائل العين. وهو الدواء المفضل لالتهاب داخل مقلة العين التي تسببها الكائنات الحية الحساسة.

الآثار السلبية

١. تثبيط نقي العظم، وبعتبر الكلورامفينيكول أهم سبب لقر الدم اللاتتسجي، وندرة المحببات، نقص الصفائح أو قلة الكريات الشاملة (في الدم) وخاصة لدى مرضى عوز G6PD.

وتم التعرف على شكلين:

(أ) تثبيط شديد ويسبب ابيضاض دم: وهو رد فعل تحسسي غير مرتبط بالجرعة؛ وهذا نادر (١ في ٤٠،٠٠٠)، ولا يمكن التنبؤ به، ولكنه خطير، غالباً ما يسبب الموت، ربما يمتلك أساس وراثية وهو أكثر شيوعاً بعد تكرار دورات الإعطاء. ويعتبر فقر الدم اللاتتسجي المظاهر الأكثر شيوعاً. والعديد من الضحايا، بعد أسابيع أو شهور من توقف العلاج يطربون حتى ولو كانوا على قيد الحياة، ابيضاض الدم. وبالتالي العلاج نقل دم وعوامل محرضة لنقي العظم وكوريتيزون ليقلل من هجوم الكلورامفينيكول الذي يحدث يحرض تفاعلات مناعة ذاتية

(ب) جرعة ومدة العلاج ذات الصلة بكت النقي: تأثيرات سمية مباشرة، يمكن التنبؤ به، وربما تعزى إلى تثبيط تصنيع أنزيمات المتقدرات. وهذا غالباً عكوس دون عاقب طويلة الأجل. ويتم تعرض كل من الكبد والكلى لهذا التسمم.

٢- متلازمة الطفل رمادي: يحدث ذلك نتيجة نقصان إنزيم **الغلوكونيل ترانسفيراز** لدى الوليد وبالتالي عدم استقلاب الكلورامفينيكول على نحو كاف وعدم إطراح الكلورامفينيكول ليتركم الكلورامفينيكول ويتدخل مع ريبوزومات المقدرات. ويحدث عندما تعطى جرعات عالية (~ ١٠٠ ملг/كغ) للوقاية عند الأطفال، خاصة الخدج. يتوقف **الطفل عن التغذية**، تقأ، انخفض الضغط ويصبح التنفس غير نظامي؛ وتتطور زرقة رمادية فقر دم وتحمضن دم يعطي لون رمادي، يليها **هبوط قلبي وعائي** والموت نتيجة عدم وجود علاج لعكس الحالة فقط معالجة عرضية وداعمة.

التدخلات الدوائية:

يُثبط الكلورامفينيكول استقلاب كل من التلبوتاميد والكلوربروباميد، والوارفارين، والسيكلوفوسفاميد، والفينيتوكين. وقد تحدث السمية إذا لم يتم تعديل الجرعة.
يعزز كل من الفينوباربیتون، والفينوتوكين، والريفامبين من استقلاب الكلورامفينيكول ← وبالتالي ينقص تركيزها مما يؤدي إلى فشل العلاج وقد يبدي كل من الإريثرومایسین، والكينداميسین، والكلورامفنوكول تأثيراً مناهضاً متبادلاً لأنماط المضادات الحيوية، وقد يعزى ذلك إلى دنو موقع ارتباطها من الريبوزوم البكتيري 50S.

رابعاً: اللينكوزيدات (الكلينداميسين واللينكومايسين Lincomycin)

الكلينداميسين Clindamycin هو مضاد حيوي لينكوزاميدي يحوي ذرة كلور وزنه الجزيئي أقل من ٥٠٠ فامتصاصه الفموي كامل (اللينكومايسين يشبه الكلينداميسين في الخصائص المضادة للجراثيم السمية ولكنه أقل فعالية وله مؤشر إسهال والتهاب كولون وتم تسجيل حالات وفاة. لذلك يتم استبداله على نطاق واسع بالكلينداميسين).

آلية التأثير: مماثل للإريثرومایسین للماکرولید في آلية التأثير (يُثبط اصطناع البروتين بالارتباط إلى الريبوسوم 50S) لذلك لا يشارك مع الماکرولید لأن لهما نفس آلية التأثير ونفس آلية المقاومة في حال المقاومة للماکرولیدات

الطيف: يُثبط المكورات إيجابية الغرام الهوائية (بما في ذلك للعنقوديات المنتجة للبینیسلیناز). والوتدية الخناقية، والتوكارديا، والتوكسوبلازما، والملاريا بالمشاركة مع صاد حيوي آخر وفعال ضد **سلبيات الغرام اللاهوائية**، وبخاصة العصوانية **Bact.** أما العصيات سلبية الغرام الهوائية، اللولبية، الكلاميديا، الميكوبلازما والريكتسية فإنها لا تتأثر به.

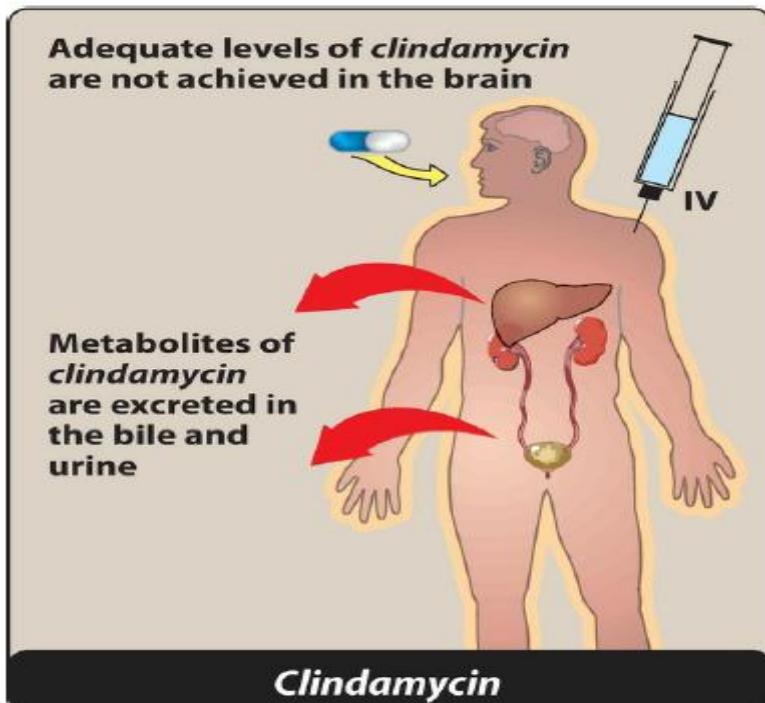
آليات المقاومة هي نفس آليات الإريثرومایسین، وقد تم وصف المقاومة المتصالبة. وتكون المطثية العصيرة مقاومة للكلينداميسين، كما تتناقص فائدة الكلينداميسين بالنسبة للبكتيريا اللاهوائية سلبية الغرام (على سبيل المثال، **Bacteroides sp.**) بسبب زيادة المقاومة.

الحرکية الدوائية:

الامتصاص الفموي للكلينداميسين جيد ولا يتتأثر بوجود الطعام في المعدة ولكنه يسبب اذية جهاز هضمي لذلك يفضل الوريدي.

التوزع: يخترق الكلينداميسين معظم أنسجة الهيكل العظمي والنسج الرخوة وهذه ميزة مهمة لأنه التزود الدموي للعظم قليل وبالتالي ليس من السهل وصول الأدوية له وهذا يختلف مع الماكروليدات التي لا تصل للعظم، ويخترق الدماغ والسائل الدماغي الشوكي بكميات قليلة قادرة على علاج انتانات الدماغ وهي بذلك عكس الماكروليدات؛ يعبر المشيمة ولكنه ليس مشوه جيني وهو آمن. يتراكم في العدلات والبالعات الكبيرة.

الاستقلاب: ويستقلب إلى حد كبير بالكبد ونواتج استقلابه تفرز في الصفراء لذلك لا يعالج انتانات الكلى. $\frac{1}{2}T$ هو 3 ساعات.



الاستعمالات العلاجية: يستخدم في انتانات إيجابيات الغرام بما في ذلك MRSA والعقيبات، والبكتيريا اللاهوائية.

- خراجات سنية (لأن ٩٠٪ من جراثيم الفم هي لاهوائية وهو يتوزع بالعظم والاسنان هي عظام -**الانتان بالعقبيات** staphylococci يحدث له انخفاض ضغط وفشل كلوي (نتيجة ذيفانات staphylococci) والذيفان هو بروتين يثبط تصنيعه الكلينداميسين (+) الإيجابية المفرزة للذيفان (لأنه المثبط للبروتين) وممكن استخدام الجيناميسين (-) في سلبية الغرام المفرزة للذيفان ولا يمكن استخدام مثبتات الجدار لأنها ستزيد نفودية الجدار الخلوي وزيادة بنفوذية الذيفانات وزيادة الحالة سوء

الآثار الجانبية: هي الطفح الجلدي، والشرى، وألم بطيء،

- المشكلة الرئيسية هي **الإسهال والتهاب الكولون العشاني الكاذب** بسبب المطثية الصعبة (c difficile) التي يحتمل أن تكون قاتلة. يجب أن يوقف الدواء على الفور ويعطى ميترونيدازول (بدلاً من ذلك فانكوماميدين) للتعامل معها.

وبسبب السمية المحتملة، فقد اقتصر استخدام الكلينداميسين على الالتهابات اللاهوائية والمحتلة، لا سيما من جانب العصوانيه. التي تسبب خراجات في البطن، والحوض، والرئة.

خامساً: الـquinupristin/dalfopristin

هو مزيج من اثنين من الستريتات streptogramins في نسبة ٧٠ إلى ٣٠ على التوالي. بسبب آثاره الجانبية الكبيرة، يتم وصف هذا الدواء المزيج عادة لعلاج الالتهابات الشديدة الناجمة عن المكورات المقاومة للفانكوميسين (VRE) في حالة عدم وجود خيارات علاجية أخرى.

آلية العمل: يرتبط كل مكون من مكونات هذا الدواء بموقع منفصل على القطعة S50.

Dalfopristin يعطل الاستطالة عن طريق التدخل في إضافة الأحماض الأمينية الجديدة إلى سلسلة الببتيد. Quinupristin يمنع الاستطالة يشبه في ذلك الماكروليدات ويسبب إطلاق سلاسل الببتيد غير المكتملة. وهكذا، فإنها يتآزران في منع تخلق البروتين. المركب الدوائي له نشاط قاتل للجراثيم ضد معظم الكائنات الحية و PAE طويل المدة.

طيف مضاد للجراثيم: الـquinupristin/dalfopristin فعال في المقام الأول ضد المكورات إيجابية الغرام، بما في ذلك تلك المقاومة للمضادات الحيوية الأخرى. استخدامه الأساسي هو علاج عدو E. faecium، بما في ذلك سلالات VRE، والتي يعمل ضدها كمثبط للجراثيم. الدواء غير فعال ضد E. البرازية.

المقاومة: العمليات الأنزيمية عادة ما تكون مسؤولة عن مقاومة هذه العامل. على سبيل المثال، وجود إنزيم الريبوسوم الذي يقوم بمتيلة موقع S23 من RNA الريبياري البكتيري المستهدف يمكن أن يتداخل في ربط الـquinupristin. في بعض الحالات، يمكن للتعديل الأنزيمي أن يغير الفعل من مبيد للجراثيم إلى مثبط للجراثيم. البلازميد المرتبط أسيتيل ترانسفيراز يثبط نشاط الدالفوبريسين. يمكن لمضخة التدفق النشطة أيضاً أن تقلل من مستويات المضادات الحيوية في البكتيريا.

الحرکية الدوائية: الـquinupristin/dalfopristin متاحان وريديا. لا يحقق التراكيز العلاجية في CSF. يخضع كلا المركبين لعملية استقلاب كبيدي، ويتم طرحهما بشكل رئيسي في البراز

الآثار السلبية

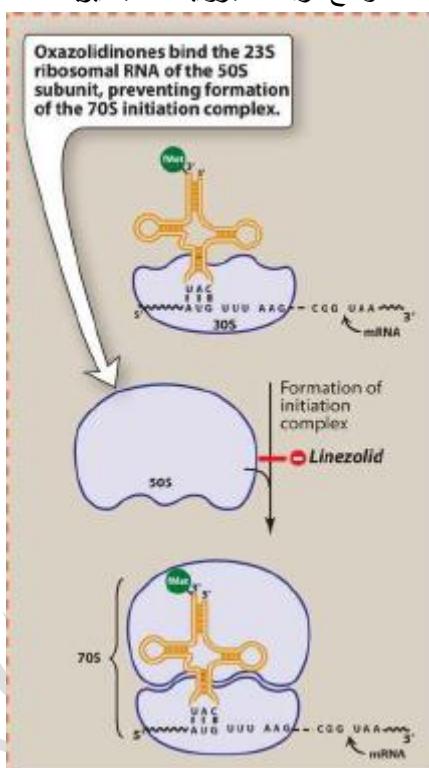
- تهيج وريدي عادة عندما يتم إعطاء Quinupristin/dalfopristin من خلال وريد طرفي بدلاً من وريد مركزي.
- فرط بيليروبين الدم في حوالي ٢٥ % من المرضى ، ناتج عن المنافسة مع المضادات الحيوية للإطراح.
- تم الإبلاغ عن المفصلي وعضلي عند إعطاء جرعات أعلى Quinupristin/dalfopristin.
- يثبط أنزيم السيتوクロم P450 CYP3A4، وبالتالي زيادة تراكيز الأدوية التي يتم استقلابها بهذا الطريق وقد يؤدي إلى السمية.

سادساً: أوکازولیدینون

هما أوكسازوليدين اصطناعية التي تم تطويرها لمكافحة إيجابيات الغرام بما في ذلك المكورات العنقودية الذهبية المقاومة للميسيلين والمكورات المعاوية المقاومة للفانкомايسين VRE ، والمكورات العقدية المقاومة للبنسلين.

آلية العمل

يرتبط Tedizolid و Linezolid بالوحدة الفرعية 23S من الحمض النووي الريبي للوحدة الرئيسية 50S، وبالتالي تثبيط التكوين مركب البدء 70S ومنع ترجمة البروتينات البكتيرية.



الطيف المضاد للبكتيريا:

الجراثيم إيجابية الغرام مثل المكورات العنقودية، والمكورات العقدية، والمكورات المعاوية، والوتنية listeria monocytogenes و corynebacterium ضد المتفطرات السلية Mycobacterium tuberculosis

الاستخدام السريري الرئيسي لـ Tedizolid و Linezolid: للتغلب على مقاومة إيجابيات الغرام. فيما أنها تثبيط تصنيع البروتين الجرثومي فهي مثبط للنمو. ومع ذلك، فإن Linezolid له نشاط قاتل للجراثيم ضد العقديات

Linezolid هو بديل لل daptomycin للعدوى الناجمة عن VRE لأنهم مثبط للجراثيم، لا ينصح الأكسازوليدينون كعلاج خط الأول للجراثيم المقاومة للميسيلين MRSA

المقاومة: تحدث المقاومة في المقام الأول عن طريق انخفاض الربط في الموقع المستهدف، ذكرت الحساسية والمقاومة المنخفضة في المكورات العنقودية الذهبية *S. aureus* والمكورة المعوية البرازية *Enterococcus* SP. لا تحدث مقاومة متقاطعة مع مثبطات تخلق البروتين الأخرى.

الحرائك الدوائية: يتم امتصاص اللينيزوليد والتيديزوليد بشكل جيد بعد تناوله عن طريق الفم. كما يعطى وريديا. وتتوزع هذه الأدوية على نطاق واسع في جميع أنحاء الجسم. على الرغم من أن المسار الأستقلالي للينيزوليد لم يتم تحديده بشكل كامل، فمن المعروف أنه يتم استقلابه عن طريق الأكسدة إلى مستقلبين غير نشطين. يتم إخراج الدواء عن طريق الكلي وغير الكلي. يتم استقلاب تيديزوليد بالسلفنة أي اضافة كبريت، وتحدث معظم عملية الطرح عن طريق الكبد، ويطرح الدواء بشكل رئيسي في البراز. ليست هناك حاجة لتعديل الجرعة لأي من العوامل المستخدمة في علاج الخل الكلوي أو الكبدي.

الآثار السلبية

- الآثار الضارة الأكثر شيوعاً هي اضطراب الجهاز الهضمي والغثيان والإسهال والصداع والطفح الجلدي.
- نقص الصفائح، عادة في المرضى الذين يتناولون الدواء لمدة تزيد عن ١٠ أيام.
- يمتلك Tedizolid و linezolid نشاط إنزيم المونومينو أوكسيدارز غير الانتقائي وقد يؤدي إلى متلازمة السيروتونين إذا أعطيت بالتزامن مع كميات كبيرة من الأطعمة المحتوية على التيرامين، ومثبطات امتصاص السيروتونين الانتقائية، أو مثبطات إنزيم المونومينو أوكسيدارز. الحالة قابلة للعكس عندما يتم إيقاف الدواء. المحيطية لا رجعة فيها
- ارتبطت ا Unterstütت اعراض انتفاخ المعدة والتهاب الأعصاب البصري الذي يسبب العمى مع تناول الدواء أكثر من ٢٨ يوماً، مما يحد من فائدة العلاج طويلاً المدة.

الصادات المثبتة لتصنيع الدنا والرنا

السلفوناميدات، الكلوتريمازول، الكينولون، والنتروإيميدازول

الكينولونات

حمض النالديكسيك **Nalidixic acid** أول عائلة الفلوروكينولون وتم تطوير ادوية منه لعدة اسباب منها انه فعال ضد سلبيات الغرام فقط والسبب الثاني اختفائه السريع من البلازمما وطرحه السريع بالبول وبالتالي لا يمكن معالجة انتانات الانسجة ولكن ممكن استخدامه في معالجة انتانات الجهاز البولي

وبالتالي تم اضافة ذرة الفلور ممعظياً وبالتالي مشتقات تسمى الفلوروكينولونات (وهو النورفلوكساسين) ولكن لم يتم التغلب على الطيف لذلك تم تطوير النورسيبروفلوكساسين الذي يكون نصف عمره الحيوي ٨ ساعات وبالتالي ممكن معالجة انتانات الانسجة ولكن لم يتطور الطيف وبقي سلبي الغرام

ولتطوير الطيف تم اكتشاف الليفوفلوكساسين الذي يكون مضاد لإيجابيات سلبيات الغرام و **atypical** (كلاميديا ومويكوبلاسما والليجونيلا) مع عمر بلازمي قد يصل لـ ١٢ ساعة ولكن لم يتم تغطية الجراثيم اللاهوائية قم تصنيع الجيمي فلوكساسين

ولذلك تم تقسيمه الى جيلين النالديسيك جيل اول

ثم النورفلوكساسين والسيبرو فلوكساسين جيل ثانى

ثم لييفولوكساسين جيل ثالث لأنه واسع الطيف

ثم الجيمي فلوكساسين والاوكتي فلوكساسين كجيل رابع

FLUOROQUINOLONES
Ciprofloxacin CIPRO
Delafloxacin BAXDELA
Gemifloxacin FACTIVE
Levofloxacin LEVAQUIN
Moxifloxacin AVELOX, MOXEZA, VIGAMOX
Oflloxacin GENERIC ONLY
INHIBITORS OF FOLATE SYNTHESIS
Mafenide SULFAMYRON
Silver sulfadiazine SILVADENE, SSD,
THERMAZENE
Sulfadiazine GENERIC ONLY
Sulfasalazine AZULFIDINE
INHIBITORS OF FOLATE REDUCTION
Pyrimethamine DARAPRIM
Trimethoprim PRIMSOL, TRIMPEX
COMBINATION OF INHIBITORS OF FOLATE SYNTHESIS AND REDUCTION
Cotrimoxazole (trimethoprim + sulfamethoxazole) BACTRIM, SEPTRA
URINARY TRACT ANTISEPTICS
Methenamine HIPREX, UREX
Nitrofurantoin MACROBID, MACRODANTIN

آلية التأثير: تتحقق معظم الجراثيم بنوعين متميزين من التوبويفوروميراز من النوع الثاني (يوجد منه ٤ انواع وضمن البكتيريا يدعى رقم ٢ غيراز)

بعد دخول الفلوروكيينولونات جدار الخلية عبر قنوات بورين، ترتبط الفلوروكيينولونات بهذه الإنزيمات وتتدخل مع ربط الحمض النووي حيث تنشط "FQs" أنزيم الدنا غيراز، (التوبويفوروميراز في ايجابيات الغرام ١٧ و في سلبيات الغرام ٢١) والذي يفصل طaci الدنا لتسهيل فصله ونسخه وبدونه لا يمكن فاك طaci الدنا ونسخ المعلومات الوراثية للجرثوم. وبالتالي توصف ك قاتلة جرثومية

ومن آلية التأثير ممكن ان تؤثر على انزيمات البشر ولكن بتراكيز مئات الضعاف عن البشر.

ويكون طيف تأثيرها ملخصاً فيما يلي:

نور - سبير - وليفو (+)، موكيسي(atypical+)، جيمي(atypica+) لاهوائيات (+) تدرج بنفس الترتيب من سلبيات الغرام الى ايجابيات الغرام)

الفلوروكيينولونات قاتل للجراثيم

وتتركز أحد الجوانب الرئيسية لتطورها على تحسين التغطية الميكروبولوجية. أدت التعديلات على نواة الكيينولون إلى تحسين النشاط المثبت للتوبويفوروميراز بشكل مطرد وتسهيل احتراق جدار الخلية البكتيرية. عززت هذه التغييرات النشاط ضد مجموعة متنوعة من مسببات الأمراض بما في ذلك الكائنات الهوائية سلبية الجرام وإيجابية الجرام، والكائنات غير النمطية ATYPICAL (على سبيل المثال، الكلاميديا، Legionella، والميكوبلازما)، والlahoائيات.

- مركبات الجيل الأول (حمض الناليبيكسيك) ضيقة الطيف مع نشاط ضد عصيات سالبة الغرام الهوائية، ومعظمها من المكورات المعاوية.

-**مركبات الجيل الثاني (سيبروفلوكساسين)** تظهر نفوذية جيدة داخل الخلايا وتغطية واسعة، بما في ذلك *Haemophilus Inferenzae*, *Pseudomonas Aeruginosa*, *Enterobacteriaceae*. *Legionella spp.*, *Chlamydia spp.*, *Neisseria spp.*

-**مركبات الجيل الثالث (ليفوفلوكساسين)** تحافظ على الطيف البكتيري للجيل الثاني، مع تحسين النشاط ضد المكورات العقدية بما فيها المكورات الرئوية والمكورات العنقدية الذهبية، *stenotrophomonas* . *mycobacterium spp.*, *malophilia*

-**الجيل الرابع** (**delafloxacin**, **gemifloxacin**, **moxifloxacin**) قد عززت النشاط الإيجابي الغرام، بما في ذلك المكورات العنقدية والمكورات العقدية. *Delafloxacin* له نشاط ضد المكورات العنقدية الذهبية المقاومة للميسيلين (*MRSA*) والمكورة المعاوية البرازية (*Enterococcus faecalis*). علاوة على ذلك، فإن *Bacteroides fragilis* *Moxifloxacin* *Delafloxacin* لهما نشاط ضد العصوانية الهشة *Prevotella spp.*، مع الحفاظ على النشاط ضد المكورات المعاوية *H. influenzae*. من هذه المجموعة، فقط *Pseudomonas aeruginosa* لديه نشاط ضد الزائفة الزنجارية *Delafloxacin*. أخيرًا، تحافظ هذه العوامل على تغطية غير نمطي مع موسيفلوكساسين *and Delafloxacin* يظهر النشاط ضد *Mycobacteria spp.*

الجيل الرابع	الجيل الثاني	الجيل الثالث	الجيل الرابع
<i>Nalidixic acid</i>	<i>Ciprofloxacin</i> <i>ofloxacin</i> <i>Lomefloxacin</i>	<i>Levo f loxacin</i> <i>Moxi f loxacin</i>	<i>Trova f loxacin</i> <i>Dela f loxacin</i>
فعال ضد ميكروب	فعال ضد ميكروب	فعال ضد ميكروب	فعال ضد ميكروب
ضد <i>proteus</i> , <i>E.coli</i> , <i>Shigella</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>entrobacter</i>	ضد <i>proteus</i> , <i>E.coli</i> , <i>Shigella</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>entrobacter</i>	ضد <i>proteus</i> , <i>E.coli</i> , <i>Shigella</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>entrobacter</i>	ضد <i>proteus</i> , <i>E.coli</i> , <i>Shigella</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>entrobacter</i>
<i>but not pseudomonas</i>	<i>and pseudomonas</i>	<i>and pseudomonas</i>	<i>and pseudomonas</i>
غير فعال ضد الزائفة			
سلبية	سلبية	سلبية	سلبية
غير نافع	غير نافع	غير نافع	غير نافع

لا يستخدم النالديكسيك إلا في انتانات الجهاز البولي

الفعالية ترداد الفعالية (التركيز القاتل للجراثيم) من الجيل الثاني وحتى الرابع

مدة التأثير ترداد من الجيل الثاني ٣ الى الثالث ١٢ والرابع ٢٤ ساعة

الطيف الجيل الثاني إيجابي

الثالث ايجابي وسلبي والجراثيم غير النموذجية

الرابع اضافة لما سبق يضاف الالهوايات

آلية المقاومة: بسبب آلية التأثير الفريدة، فقد لا تحدث المقاومة المتوسطة بالبلازميد القابلة للتحويل.

- وتلاحظ المقاومة بسبب الطفرة الصبغية المنتجة للدنا غيراز أو IV topoisomerase والذي ينقص الإلفة للأفلوروكينولونات

- انخفاض تركيز الكينولون الداخلي نتيجة انخفاض النفوذية الغشائية الناتجة عن تغيرات ببروتينات البورين / زيادة التدفق الخارجي له عبر المضخات التي تطرده خارج الخلية

- نخرب الفلوروكينولون بتأثير انزيم الاستيل ترانسفيراز فتنقص فعاليته

وعلى النقيض من حمض النالبيكسيك، الذي يختار خطوة واحدة من الطفرات المقاومة ذات التردد العال، فإن طفرات FQ المقاومة غير محددة بسهولة. ولذلك، فإن المقاومة FQs تتطور ببطء. ومع ذلك، سجلت زيادة المقاومة بين السالمونيلا، والزائفات، والعنقدويات، والمكورات الرئوية.

الحركية الدوائية: الوزن الجزيئي منخفض لذلك تمتص فمويا وتعبر الحاجز الدموي الدماغي لعدم وجود مجموعات هيدروكسيل

الامتصاص: يمتص السيروفلاوكساسين الفموي سريعاً، لكن تؤخر الغذاء من امتصاصه (الوجود معادن في الطعام ولكن بدرجة أقل من التتراسكيلن) ويبلغ التوازن الحيوي لليفو والموكسي ٩٠٪

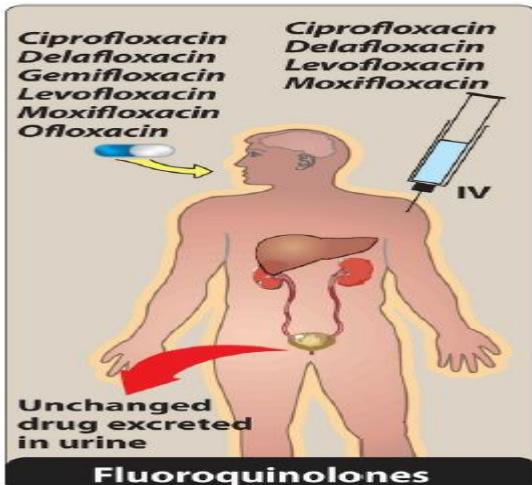
ويتناقص امتصاصه ان تم تناوله مع الالمنيوم والمغنيزيوم والكلاسيوم وخاصة مضادات الحموضة او مع المتممات التي تحتوي الزنك.

التوزع: والميزة الأبرز للسيروفلاوكساسين (وغيرها من FQs) اختراقتها العالية للأنسجة: وتتركز في الرئة والتشع والعضلات والعظام والبول (عدا الموكسي فلوكساسين)، والبروستات والرئة والبالعات (مثل الماكروليدات) بشكل أكبر من تراكيزها في البلازمدا وبذلك تؤدي في حالات الانتان لنقل البالعات الصاد لموقع الانتان وخاصة للقضاء على الليستيريا والكلاميديا والمتقطرة الخراجية المتواجدة داخل الخلايا، واختراقها CSF جيد وبذلك يفيد في انتانات الجهاز العصبي. ويعبر المشيمة والمرضع لأنه يؤذى مفاصيل الصغار.

نصف عمره هو زمن وجوده بالبلازمدا والسيروفلاوكساسين عمره النصفي ٣ ساعات اما وقت تأثيره هو تواجده بمكان اخر ولكن له تأثير كان يبقى ضمن البالعات ويؤثر كصاد حيوي.

الاستقلاب: ويُخضع للاستقلاب الكبدي الأول.

الاطراح: كلوبي في البول، سواء عن طريق الترشيح الكيبي والافراز الأنبوبي دون تغيير وبالتالي يستخدم لعلاج انتانات الجهاز البولي ونستثنى من هذه الزمرة الموكسيفلوكساسين (يشابه الدوكسيسيكلين من عائلة التتراسكيلينات الذي لا يطرح عن طريق البول). وتكون التراكيز البولية والصفراوية ٥٠ - ١٠ أضعاف تراكيزها من البلازمما.



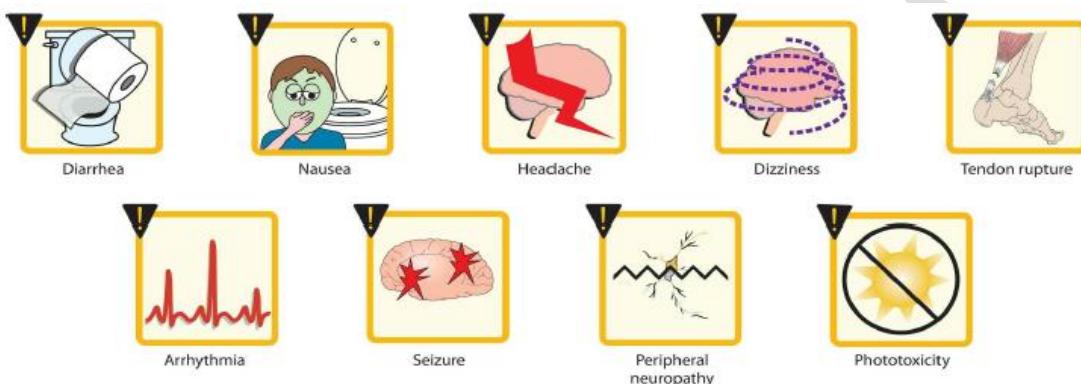
الاستخدام:

- عدوى الطرق البولية (حمض النالديكسيك والاهم السبيروفلوكساسين والنوروفلوكساسين) للتراكيز السريعة والعالية في البول وبدون تغيير وعدوى الجهاز البولي هي سلبية الغرام
- انتانات جهازية تنفسية (رئوية) نتيجة تخزين الكينولونات (والماكروليد كذلك) في العدلات التي تحمله إلى مكان الانتان وغالبية الجراثيم التنفسية هي ايجابية الغرام أو atypical (ليففلوكساسين وموكسيفلوكساسين جيميفلوكساسين)
- إنتانات الهيكل العظمي نتيجة توزعه العظمي
- والتهاب السحايا
- جراثيم مثل ميكوبلاسما وكلاميديا وليجينولا atypical
- السل (موكسيفلوكساسين)
- اسهال المسافر (Ciprofloxacin)
- التيفوئيد والجرمة الخبيثة (Ciprofloxacin)
- انتانات الجلد (Ciprofloxacin و ديلافلوكساسين)

الآثار السلبية:

- تشوهات مفصليّة لأنها تحوي الفلور وبالتالي لا يتم وصفه للحامل او الطفل الصغير.
- التهاب الأوتار وتمزق الأربطة: تم تسجيل حالات قليلة فقط وخاصة السبيروفلوكساسين.

- الجهاز العصبي المركزي: يحجب الكينولون المستقبلات المهدئة (GABA) وبالتالي تحدث نوبات الصرع والدوخة والغثيان، والصداع، والأرق، والقلق، والأرق، وضعف التركيز، والرعاش. أما التشنجم فهي نادرة، وتحتاج فقط عند التعرض لجرعات عالية.
- تطاول زمن QT (مثل الماكروليدات) وبالتالي رجفان بطيني وموت خطر السمية الضوئية مما يؤدي إلى تقاعلات حروق الشمس المبالغ فيها. يجب أن يستخدم المرضى واقي من الشمس وتجنب التعرض المفرط لضوء الأشعة فوق البنفسجية (UV).
- تمت ملاحظة تسمم الكبد أو اضطرابات الجلوكوز في الدم (عادة في مرضى السكري الذين يتلقون أدوية سكر الدم عن طريق الفم أو الأنسولين).

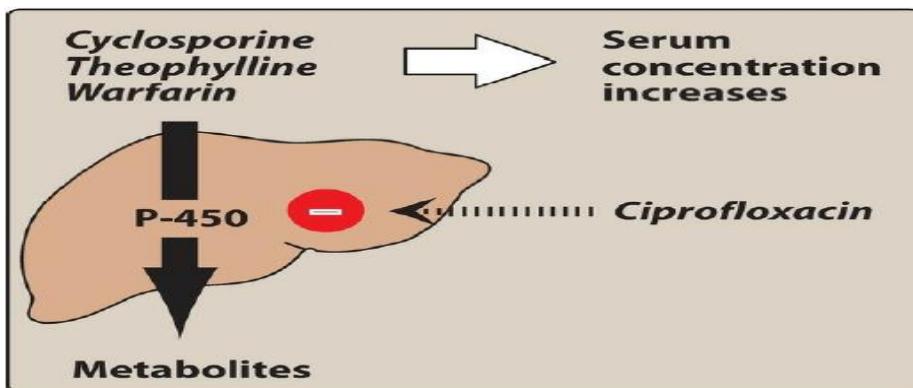


التدخلات الدوائية

- تزداد التراكيز الضرورية للثيوفيلين و تيزانيدين والوارفارين دولوكستين، الكافيين، السيلدينافيل، والزوبليديم مع السيبروفلوكساسين (أيضا مع نالورفلوكساسين والبيفلوكساسين) بسبب تثبيط الاستقلاب: يمكن أن تحدث هذه الأدوية سمية.
- تعزز NSAIDs سمية الجهاز العصبي المركزي المحرضة بالفلوروکینولونات FQs ؛ وسجلت حالات من التشنج.
- تقص مضادات الحموضة، وأملاح السوكرالفات وأملاح الحديد التي تعطي في الوقت نفسه من امتصاص FQs

لا يعطى للحامل

لا يعطى لمرضى الصرع



مقارنات

ملخص تشابه الكينولون مع الماكروليد ومنها التخزين ضمن البالعات وتناول زمن QT وتاثيرها على الجراثيم
اللانمطية atypica

تشابه الكينولون مع التتراسكلين هو تشكيل معقدات مع المعادن

مناهضات الفولات: (السلفوناميدات)

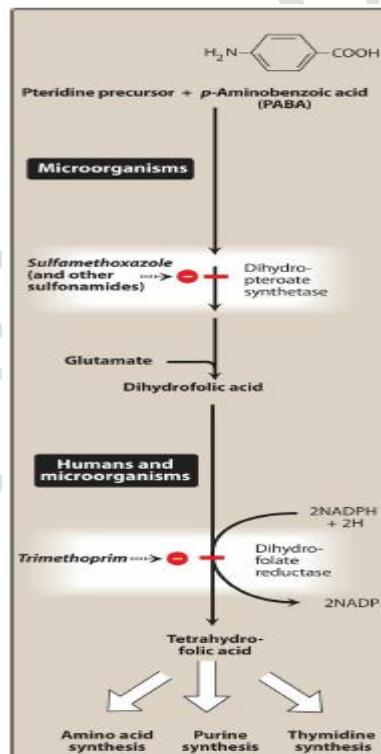
آلية التأثير

حمض الفوليك هو نميم أنزيم أساسى في الرينا والدنا وبعض الأحماض الأمينية. في حال عدم وجود حمض الفوليك، لا يمكن أن تتمو الخلايا أو تقسم.

تصنع العديد من البكتيريا وبعض الفطiro والوالبي حمض الفوليك الخاص بها (FA) للاستقلاب من خلال حمض ب أمينوبنزويك (PABA) الذي يتم أخذه من قبل الوسط وبواسطة إنزيم دي هيدروفوليك سينثاز (ثنائي هيدروجين) إلى دي هيدروفوليك أسيد وبواسطة إنزيم دي هيدرو فوليك ريدوكتاز ليتحول إلى تتراهيدروفوليك أسيد (رباعي الهيدروجين) . وتعتبر السلفوناميدات مشابهة لل PABA، وبالتالي لا يمكن تشكيل دي هيدروفوليك أسيدو وبالتالي تثبط تصنيع حمض الفوليك البكتيري FA، وبالتالي تعاني عدد من التفاعلات الاستقلالية الأساسية.

يمعن تريميثوبريم وهو نوع ثانٍ من مضادات الفولات، الجراثيم من تحويل حمض ثنائي هيدروفوليك إلى حمض رباعي هيدروفوليك.

وهكذا، يمنع كل من السلفوناميدات trimethoprim الجراثيم من تصنيع الحمض النووي وغيرها من الوظائف الخلوية الأساسية. يوفر مزيج من السلفوناميد (سلفاميثوكسازول) مع تريميثوبريم (من عائلة cotrimoxazole) التأثير التآزري.



تم إنتاج عدد كبير من السلفوناميدات في محاولة لتوسيع طيفها ولكن كانت النتائج بنفس الطيف

ولا تزال السلفوناميدات ذات أهمية سريرية:

١. قصيرة الفعالية (٤-٨ ساعات): سلفاديازين Sulfadiazine

- ٢. متوسطة مدة التأثير (٨ - ١٢ ساعة): سلفاميثوكسازول Sulfamethoxazole
- ٣. طويلة مدة التأثير (~ ٧ أيام): السلفادوكسين Sulfaadoxine ، سولفاميثوبيرازين Sulfa-methoxy-prazine ، سلفا-الازين Sulfacetamide.
- ٤ - سلفوناميدات لأغراض خاصة: السلفا اسيتاميد الصوديوم Silver sulfadiazine ، سلفاديازين الفضة Mafenide ، سلفاسالازين Sulfa-salazine المافينيد ، سلفاديازين الفضة

وتختلف عن بعضها فقط بالحركية الدوائية وليس بالطيف وجميعها مثبطة للنمو الجرثومي وتنشط نمو الجراثيم الهوائية لأنها مثبطة لاستقلابها ولا تستخدم لوحدها وإنما بالمشاركة مع أدوية أخرى تجعلها أكثر فعالية

المقاومة للسلفوناميدات

تكون معظم البكتيريا قادرة على تطوير المقاومة للسلفوناميدات من نقل البلازميد أو من طفرة. وذلك عن طريق

- (أ) إنتاج كميات زائدة من الركازة الطبيعية PABA،
- (ب) قد يمتلك أنزيم تصنيع الفولات إلفة منخفضة للسلفوناميدات،
- (ج) اعتماد طريقة بديلة في استقلاب حمض الفوليك أي تغيير تصنيع ديهيدروبروتوات.

انخفاض النفوذية الخلوية للأدوية السلفا
[ملحوظة: الكائنات الحية المقاومة لأحد أفراد عائلة السلفا هذه مقاومة للجميع.]

مشاركات السلفا:

-لذلك تمت مشاركته مع دواء (التريميوثوريم) يثبت تحول الدي هيدرو إلى تتراديورفوليك اسيد وتم اختيار سلفاميتاكسازول نتيجة لطول فترة فعاليته وامتصاصه جيد وزيادة طيف الفعالية
-سلفاديازين الفضة لمرضى حروق الحرائق
-سلفا توكيبيريم خاص للملاريا يثبت تحويل الدي هيدرو إلى التتراديوروليك ولكن في الملاريا سلفاسالازين للاسهال المناعي مكون من سلفابيريدين (لأنه غير ممتص فتأثيره موضعي بالقولون لتنشيط الجراثيم) مع ٥ أمينو ساليسيليك اسيد لتنشيط الجهاز المناعي

الطيف المضاد للبكتيريا: يعتبر السلفوناميدات كابحات جرثومية ضد الكثير من الجراثيم إيجابية وسلبية الغرام. ومع ذلك، من الممكن بلوغ تراكيز جرثومية قاتلة في البول. أما البكتيريا التي لا تزال حساسة فهي: العديد من العقيبات المقيدة، والمستدمية النزلية، العصبية الدوكرية، المغمدة الورمية الحبيبية، الضمة الكولييرية.

ويستجيب فقط القليل من المكورات البنية (+)، والمكورات السحائية، والمكورات الرئوية.
إيشريشيا القولونية (-)، والشيفيولا (-)، لكن الأغلبية هي مقاومة. أما البكتيريا اللاهوائية فهي غير حساسة. المتغيرات: كلاميديا (اللانتمطية): التراخوما، ورم حبيبي لمفي منقول جنسياً، وإشتمالها التهاب الملتحمة. الشعيبات، الثوكاربيّة (جنس جراثيم من فصيلة الثوكاربيات) والتوكسوبلازما السلفاديازين مع بيريميثامين هو العلاج المفضل لداء التوكسوبلازم.

الاستخدام:

انتانات الجهاز البولي (خاصة الايشريشيا كولاي)

PCP فطر لدى مرضى الایز

التوكسيبولازموس وخاصة الدماغية

الحركية الدوائية

الامتصاص: تمتص السلفوناميدات بشكل كامل من t.i.g. وخاصة سلفاديازين

باستثناء سلفاسالازين لا يتم امتصاصه فمويا او شرجيا، وبالتالي، يستخدم لعلاج أمراض الأمعاء الالتهابية المزمنة. [ملحوظة: الفلورا المعوية تقسيم سلفاسالازين إلى سلفابيردين وـ ٥ - الأمينوسالسيلات، وهذا الأخير يمارس التأثير المضاد للالتهابات. يمكن أن يؤدي امتصاص سلفابيردين إلى السمية في المرضى الذين لديهم عملية استلة بطئية.]

ويسبب خطر الحساسية، فإن أدوية السلفا لا تطبق عادةً موضعياً. ومع ذلك، في وحدات الحرائق، سلفاديازين الفضة أو أسيتات المافينيد فعالة في تقليل الانتانات المرتبطة بالحرائق [ملحوظة: يفضل سلفاديازين الفضة لأن مافينيد قد يحرض الألم عند التطبيق الموضعي وامتصاصه يسبب اضطراب حمض - أساس.]

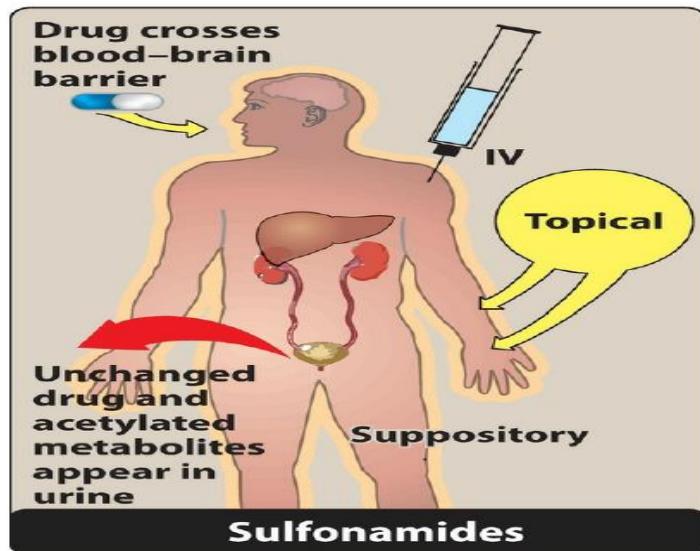
التوزع: وتتوزع السلفوناميدات على نطاق واسع في الجسم حتى البروستات.

- ويبلغ تركيز الحر من سلفاديازين في البلازما نفس التركيز في السائل الدماغي الشوكي حيث كان يعالج السحايا ولكن لم يعد يستخدم وإنما تستخدم السيفالوسبورينات جيل ثالث ورابع والبنسيلينات الحديثة. ولكن تستخدم لعلاج انتانات الدماغ بالتوكسيبولازما

- قادرة على عبور المشيمة بحرية وهي خطيرة على الجنين.

الاستقلاب: في الكبد بشكل مستقبلات مؤستلة ممكّن استخدامها في علاج انتانات الجهاز البولي في البول القلوي وفي البول الحمضي تترسب وتسبب حصيات.

الاطراح: وطرح السلفوناميدات بشكل أساس عن طريق الكلي كما يطرح في حليب الأم.



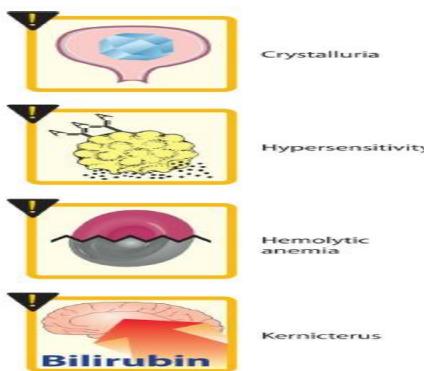
الآثار الضارة: تكون آثار السلفوناميدات الضارة شائعة نسبياً. وهي:

- تفاعلات فرط الحساسية تحدث في ٥-٢٪ من المرضى. وهذه في معظمها تكون على شكل طفح جلدي، وحمى دوائية، وشرى. كما تم تسجيل حساسية ضوئية مميتة تدعى **متلازمة سنيفنر-جونسون** (شكل شديد من الحمامي المُعَدَّدة الأشكال) والتهاب الجلد التقشري أكثر شيوعاً مع طول فترة استخدام الدواء.

- **الحصيات البولية** بشكل مرتبط بالجرعة ولكنها غير شائعة الآن. يمكن التقليل من الترسب في البول بتناول الكثير من السوائل، ويقللنة البول الذي تكون السلفوناميدات ومشتقاتها المؤستلة أكثر قابلية للذوبان..

الإذية الدماغية: يرتبط السلفوناميد بالألبومين وخصوصاً بمكان ارتباط البيلروبين وذلك عند الأطفال دون سنين ذلك يرتفع البيلروبين بالدم ويعبر الحاجز الدموي الدماغي (لأنه غير مكتمل لدى الأطفال) ويحدث إذية دماغية مستديمة لذلك لا يعطى للحامل في أشهر الحمل الأخيرة. وحتى بأشهر الأولى من الحمل يسبب تشوهات **الحبل الشوكي**

- **فقر الدم:** تسبب السلفوناميدات انحلال الدم بطريقة معتمدة على الجرعة لدى الأطفال الذين لديهم نقص PD-6- وفقر الدم ضخم الكريات الحمر تنتج عن نقص حمض الفوليك وبالتالي نعوض حمض الفوليك (و خاصة لأن الجراثيم لا تستخدم حمض الفوليك المصنوع)



التدخلات الدوائية: تثبط السلفوناميدات الاستقلاب (بما تحل محل البروتينات الرابطة) من الفينيتوئين، والتالبوتاميد، وارفارين وبالتالي تعزز من تأثيرها. وهي تحل محل الميثوتريكسات من أماكن ارتباطه وتنافض بالإفراز الكلوي، وبالتالي ممكن حدوث السمية.

تحذيرات: ينبغي تجنب أدوية السلفا في الأطفال حديثي الولادة والرضع أقل من شهرين من العمر، وكذلك في النساء الحوامل في الأشهر الأخيرة. لا ينبغي إعطاء السلفوناميدات للمرضى الذين يتناولون الميثينامين، لأنها يمكن أن تتبlier في وجود الفورم الدهيد الذي ينتجه هذا الدواء.

Trimethoprim تريميتوبريم

وهو مثبط قوي لإنزيم ثائي هيدروفولت الجرثومي، يستخدم Trimethoprim بشكل شائع مع سلفاميثوكسازول.

آلية العمل

Trimethoprim هو مثبط لإنزيم ثائي هيدروفولت الجرثومي تثبيط هذا الإنزيم يمنع تكوين الشكل النشط من حمض الفوليك (حمض رباعي هيدروفوليک)، وبالتالي يتداخل مع وظائف الجرثوم الطبيعية. يرتبط Trimethoprim بإنزيم ثائي هيدروفولات الجرثومي بسهولة أكبر مما يفعل إنزيم ثائي هيدروفولات البشري، وهذا ما يدل على السمية الانتقائية للدواء.

الطيف المضاد للبكتيريا: يشبه طيف سلفاميثوكسازول. ومع ذلك، تريميتوبريم أكثر قوة بـ ٥٠-٢٠ ضعفاً من السلفوناميدات. يمكن استخدام تريميتوبريم بمفرده في علاج انتانات المسالك البولية (UTIS) وفي علاج التهاب البروستات الجرثومي (على الرغم من تقضيل الفلوروكينولونات والكتريموكازول).

المقاومة: تعزى المقاومة في البكتيريا سالية الغرام إلى وجود إنزيم بديل لثائي هيدروفولات له ألفة أقل للتريميتوبريم. وقد تلعب مضخات التدفق وانخفاض نفاذية الدواء دوراً.

الحركية الدوائية: يتم امتصاص تريميتوبريم بسرعة بعد الإعطاء الفموي. لأن الدواء أساس ضعيف، يتم الحصول على تراكيز تريميتوبريم أعلى نسبياً في سوائل البروستات والمهبل الحمضية. يتوزع الدواء على نطاق واسع في سوائل وأنسجة الجسم، بما في ذلك السائل النخاعي. يخضع تريميتوبريم لنزع الميتيل ولكن ٦٠ % إلى ٨٠ % يفرز كل من دون تغيير.

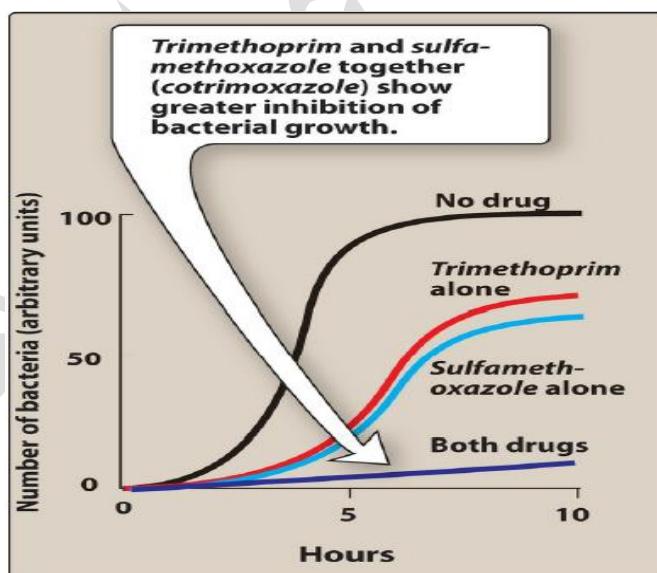
الآثار السلبية: هي آثار عوز حمض الفوليك. وتشمل هذه الآثار فقر الدم ضخم الكريات، نقص الكريات البيض، ونقص الحبيبات، وخاصة لدى الحوامل وتعاكش هذه الاعراض بتناول لحمض الفولينيك (المعروف أيضاً باسم leucovorin)، الذي لا يدخل للجراثيم.

- فرط بوتاسيوم الدم، خاصة في الجرعات العالية وعندما توصف مع الأدوية الأخرى التي تسبب فرط بوتاسيوم الدم (مثبطات الخميرة المحولة للأجيوتسين).

Cotrimoxazole

مزيج من تريميتوبريم مع سلفاميثوكسازول، يسمى cotrimoxazole، يظهر تأثير مضاد للجراثيم يفوق كل دواء لوحده. كان الجمع

تم اختيار جمع المركبين بسبب التأثير بالتأثير والتشابه في نصف عمر الدواء.

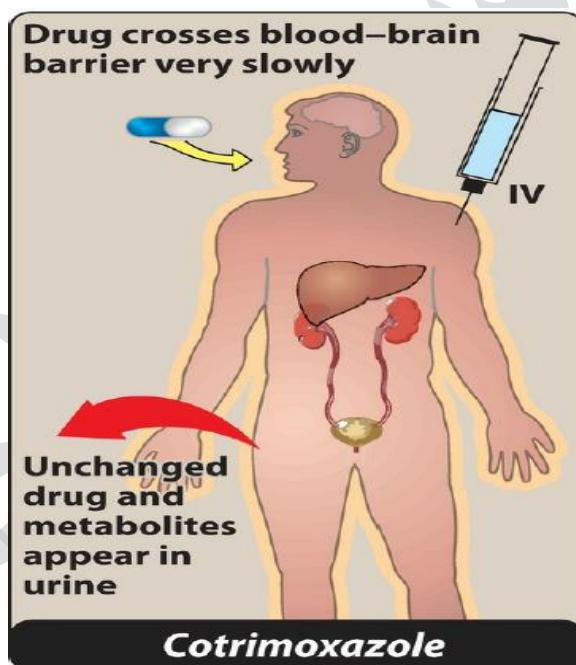


آلية العمل: ينتج النشاط المضاد للجراثيم التآزرى ل cotrimoxazole من تثبيط خطوتين متتابعين في تصنيع حمض ريعي هيدروفيل. سلفاميثوكسازول يمنع دمج PABA في ثمالات حمض ثانوي هيدروفوليك، و trimethoprim يمنع ارجاع ديهيدروفولات إلى ريعي هيدروفولات

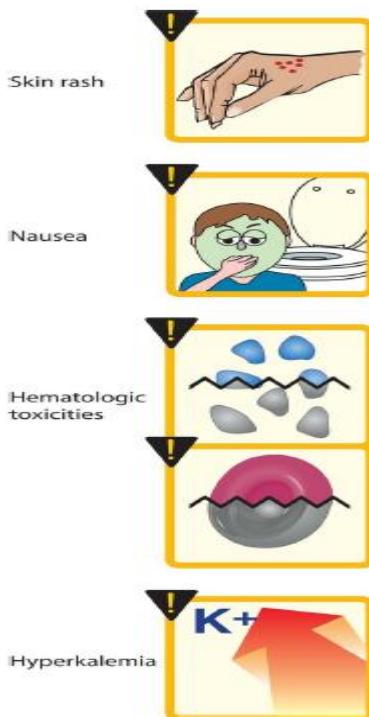
الطيف المضاد للبكتيريا: يحتوي Cotrimoxazole على طيف أوسع من أدوية Sulfa وحدها وإنه فعال في علاج التهابات التهاب المسالك البولية والتنفس، وكذلك الالتهاب الرئوي، داء التوكسوبلازم، الليستيريا والسامونيلا. لديها نشاط ضد *S. aureus* المقاومة للميسيسين ويمكن أن يكون مفيد بشكل خاص للالتهابات الجلد والأنسجة الرخوة الناجمة عن هذا الجرثوم. إنه الدواء المفضل للعدوى الناجمة عن *Nocardia spp* *Stenotrophomonas maltophilia*.

مقاومة: مقاومة مجموعة تريميثوبريم - سلفاميثوكساسازول أقل من المقاومة أي من الأدوية وحدها، لأنها تتطلب جراثيم تمتلك مقاومة متزامنة لكلا الدوائين. ولكن ورغم ذلك تم توثيق مقاومة كبيرة في *E. coli*.

الحركية الدوائية: يتم إعطاء Cotrimoxazole فمويا ويمكن وريديا في المرضى الذين يعانون من الالتهاب الرئوي الشديد الناتج عن الالتهاب الرئوي *jirovecii*. يتوزع في جميع أنحاء الجسم. ويتركز تريميثوبريم نسبيا في الوسط الحمضي سوائل البروستات، وهذا يفسر استخدام تريميثوبريم - سلفاميثوكساسازول في علاج التهاب البروستات. يعبر Cotrimoxazole بسهولة حاجز الدماغي الدامي. يتم طرح كل من الأدوية الأم والمستقبلات في البول.



الآثار السلبية: تتشابه الآثار السلبية بـ Cotrimoxazole مع آثار كل من سلفاميثوكساسازول وتريميثوبريم. ردود الفعل السلبية الأكثر شيوعا الغثيان والقيء، الطفح الجلدي، سمّية الدم، وفرط بوتاسيوم الدم.



النيترواميدازول

الميترونيدازول

المجموعة الوظيفية نترو والوزن الجزيئي منخفض فهو يعبر الحاجز الدماغي الدموي والمشيمية

الحركية الدوائية:

الامتصاص: يمتص الميترونيدازول بشكل كامل من المعي الدقيق ولا يؤثر عليه وجود الطعام بالمعدة: وتنصل الأدوية الغير ممتصة بكمية قليلة إلى القولون.

التوزع: هي توزع على نطاق واسع في الجسم، وتبلغ التراكيز العلاجية في مفرزات المهبل والسائل المنوي واللعاب والسائل الدماغي الشوكي. ويعبر المشيمية وحليب الارضاع وهو من للحامل وفي الارضاع

الاستقلاب: وهو يستقلب في الكبد بشكل أساسي عن طريق الأكسدة وبالاقتران بالغلوكونيد، وبطريق اغله في البول دون تغيير ويلون البول ولكن لا يستخدم لعلاج الانتان البولي وانما للإنتان اللاحوائية وانتانات الجهاز البولي تتم بالجراثيم اللاحوائية والسلبية، ونصف عمرها البلازمي 8 ساعات.

آلية التأثير: الاكسدة هي نزع الكترون والمستقبل هي مرجع (OIL oxidation is lose reg reduction gain) (electron)

وبعد دخول الميترونيدازول الخلية بطريق الانتشار في الجراثيم اللاحوائية يثبط إنزيم البيروفات فيريدوكسين أوكسيدوريدوكتاز (PFOR) وغير موجود إلا في اللاحوائيات وهو يأخذ الكترونات ويعطيها لمركبات أخرى و عند

وجود الميترونيدازول يعمل جذر النيترو من الميترونيدازول على اكتساب الكترون فتنتظم روابط الثنائي للإلكترون في مجموعة النيترو وبالتالي تحول الميترونيدازول إلى جذر حر قاتل للخلايا يرتبط مع الدنا ويؤدي دنا الجراثيم وهكذا، نقطع طاقة استقلاب اللاهوائيات. وتخفف البيئة اللاهوائية (مثل خلايا جسمنا وبالتالي غير سام للجنين) من السمية الخلوية للميترونيدازول عن طريق تثبيط تفاعل الإرجاع.

ملاحظة: ممكن اعتباره طليعة دواء لأنه غير فعال ويتتحول ضمن الخلية لدواء فعال

المقاومة: ووجد بأن اللاهوائيات التي تطور المقاومة للميترونيدازول من خلال تقليل مرور الدواء أو اختراق الـ **الـ** لطرد الدواء من الخلية. وقد وجدت مقاومة في الجراثيم التي وجد فيها عيب في الآلة التي تولد جذور التترو منها.

وبالإضافة إلى ذلك، فقد وجد أن الميترونيدازول، يثبط المناعة المتوسطة بالخلية، للحث على الطفرات والتسبب في حساسية إشعاعية.

الطيف: كل الجراثيم اللاهوائية وهو قاتل جرثومي (سلبية وايجابية الغرام مكورات وعصيات)، الانتميبيا تحوي نفس الانزيم الجيارديا جراثيم انتانات المهبل

الاستخدام:

ميترونيدازول هو دواء فعال للإصابات البكتيرية اللاهوائية التي تحدث في موقع آخر، مثل أثر جراحة القولون والمستقيم/الحوض، استئصال الزائدة، خراجات الدماغ، والتهاب الشغاف، إلخ. لأن هذه هي التهابات خطيرة وغالباً ما تكون مختلطة، يعطى الميترونيدازول عموماً (١٥ مغ/كغ أكثر من ١ ساعة) وجوباً إلى جانب مع الجنتميسين أو الجيل الثاني أو الثالث من السيفالوسبورينات.

يعتبر الميترونيدازول الفموي هو الدواء المفضل كمضادات حيوية متراقبة مع الالتهاب المعوي القولوني الغشائي الكاذبة والناجمة عن *C. difficile*. تستخدم جوباً إلى جانب مع كلاريثروميسين/أموكسيسيليدين ومتبطات مضخة بروتون، والميترونيدازول كمكون علاجي دوائي من الثلاثي للقضاء على الھلیوپاکٹر البواییہ في المرضى الذين يعانون من سوء الهضم قرحة الجهاز الهضمي/قلonus.

الاستخدام السريري الأكثر أهمية للميترونيدازول:

لعلاج التهابات بالأولي.

وهو الدواء المفضل لجميع أشكال العدوى الأميبية، بما في ذلك الزحار الحادة، والأميبية المعوية المزمنة وخروج الكبد.

وهي أيضا خط الدواء الأول للتهاب الأمعاء بالجيardiya،

والتهاب المهبل بالمشعرات. (حتى لو كانت حامل)

كما تستجيب الجراثيم غير المحددة أيضا للميترونيدازول الفموي.

الآثار الضارة: الآثار الجانبية من ميترونيدازول متكررة نسبياً وغير سارة، ولكن في معظمها غير هامة.

- فقدان الشهية، والغثيان، وطعم مر أو معدني، وتشنج البطن هي الأكثر شيوعاً. وأحياناً ارتخاء البراز.

- والآثار الجانبية الأقل تواتراً هي ، والتهاب اللسان، وجفاف الفم، والدوخة، والطفح الجلدي ونقص عدلات عابر.

- وقد يسبب الاستخدام لفترات طويلة اعتلال أعصاب محبطية وأثار جهازية عصبية مركبة لانه يعبر الحاجز الدماغي. ومنها الصداع وتشنجات تالية (صرع) لجرعات عالية جداً.

تثبيط نقى العظم

- في الحقن الوريدي، تتكون الخثرات في الوريد المحقون إذا كان المحلول لم يمدد بشكل جيد.

يعتبر الميترونيدازول مضاد استطباب في الأمراض العصبية، واضطرابات الدم (نتيجة تثبيط نقى العظم)، والأشهر الثلاثة الأولى من الحمل (على الرغم من عدم إثبات أي تأثيرات مشوهة للأجنحة، وإن كاناتها المطفرة تستدعي الحذر) وإدمان الكحول المزمن.

التدخلات الدوائية: يحدث عدم تحمل مشابه للديسوفيرام للكحول بين بعض المرضى الذين يتناولون الميترونيدازول؛ وينبغي أن توجه تعليمات لهم بتجنب شرب الكحول.

قد تخفض محضات الأنزيم (فينوباربیتون، وريفارمیتون) من تأثيره العلاجي. يمكن أن يقلل السيميتیدين من استقلاب الميترونيدازول؛ ولذلك يفضل تخفيض الجرعة. كما يعزز الميترونيدازول من فاعلية الوارفارين عن طريق تثبيط استقلابه؛ وينبغي مراقبة زمن البروثرومبين للمرضى الذين يتناولون الوارفارين عندما يتم وصف الميترونيدازول. كما يمكن أن يقلل من الإطراح البولي لليثيوم..

التينيدازول Tinidazole: وهو مجامن ومكافئ بالفعالية للميترونيدازول، ومشابه له في كل شيء ما عدا:

- الاستقلاب البطيء: نصف عمره ساعة؛ مدة تأثيره أطول؛ وبالتالي، وهو أكثر ملائمة لجرعة واحدة أو العلاج مرة واحدة يومياً للأميبيا وداء الجيارديات وداء المشعرات.

بعض التجارب التقاريبية في الأمبيبا سجلت أعلى معدلات الشفاء.

فمن الممكن أن تصبح أكثر تحملًا ؛ وتوتر الإصابة بالآثار الجانبية أقل: طعم معدني (٢٪)، غثيان (١٪)، طفح جلدي (٠.٢٪).

دُرْجَاتِ الْأَحْمَد

أدوية السل والجدام

المقطرات هي عصيات هوائية على شكل قضيب تتکاثر ببطء، كل ١٨ إلى ٢٤ ساعة في المختبر. تحتوي جدران الخلايا على الأحماض الفطرية، والتي تعطي الجنس اسمه. الأحماض الفطرية هي سلسلة طويلة، β - β الأحماض الدهنية hydroxylated.

تنتج المتفطرات جدران خلايا شديدة الدهون التي تصطبغ بثؤلين غرام بشكل ضعيف. وعند تعرضه للصبغة، فإن العصوية لا تتلون بسهولة بوجود المذيبات العضوية المحبة للحمض. وبالتالي، تسمى العصيات سريعة التحمل *acid-fast bacilli*.

تلاحظ العدو بالمفطورات من خلال تكوين آفات حبيبية بطيئة النمو تدمر الأنسجة في أي مكان في الجسم.

يمكن أن يسبب مرض السل الفطري عدو السل الكامنة (LTBI) والمرض المعروف باسم السل (TB). [ملحوظة: في LTBI، يصاب المريض بالسل M. بدون علامات أو أعراض نشطة مرض السل.]

يمكن تقسيم الأدوية المضادة للمتفطرات تبعاً لاستخدامها السريري إلى:

الخط الأول: هذه الأدوية تملك فعالية عالية كمضادات للمتفطرات ولها سمية منخفضة وهي تستخدم بشكل روتيني.

الخط الثاني: تملك هذه الأدوية إما فعالية منخفضة تجاه المتفطرات أو سمية عالية أو الميزتين معاً. وتستخدم في ظروف خاصة فقط. يتم استخدامها للمرضى الذين لا يستطيعون تحمل أدوية الخط الأول أو المصابين بالسل المقاوم. لم يتم تطوير أي أدوية خصيصاً لعلاج عدو NTM. يتم تضمين الماكروليدات والريفاميسين والأمينوغликوزيدات بشكل متكرر

DRUGS USED TO TREAT TUBERCULOSIS	
<i>Ethambutol</i>	MYAMBUTOL
<i>Isoniazid</i>	GENERIC ONLY
<i>Pyrazinamide</i>	GENERIC ONLY
<i>Rifabutin</i>	MYCOPHENATE
<i>Rifampin</i>	RIFADIN
<i>Rifapentine</i>	PRIFTIN
DRUGS USED TO TREAT TUBERCULOSIS (2ND LINE)	
<i>Aminoglycosides</i>	
<i>Aminosalicylic acid</i>	PASER
<i>Bedaquiline</i>	SIRTURO
<i>Capreomycin</i>	CAPASTAT
<i>Cycloserine</i>	SEROMYCIN
<i>Ethionamide</i>	TRECATOR
<i>Fluoroquinolones</i>	
<i>Macrolides</i>	
DRUGS USED TO TREAT LEPROSY	
<i>Clofazimine</i>	LAMPRENE
<i>Dapsone</i>	GENERIC ONLY
<i>Rifampin (Rifampicin)</i>	RIFADIN

أدوية الخط الأول

1. Isoniazid (H) إيزونيازيد

4. Ethambutol (E) إيثامبوتول

- | | |
|---------------------------------|----------------------------------|
| 2. Rifampin (R) ريفامبين | 5. Streptomycin (S) ستريپتوميسين |
| 3. Pyrazinamide (Z) بيرازيناميد | |

أدوية الخط الثاني

1. Thiacetazone (Tzn) تياسيازون
2. Para-aminosalicylic acid (PAS) حمض بارا أمينو ساليسيلات

1. Ciprofloxacin سيبروفلوكساسين

2. Ofloxacin أوهلووكساسين

3. Ethionamide (Etm) إيثيوناميد

4. Cycloserine (Cys) سيكلوسيرين

5. Kanamycin (Kmc) كاناميسين

6. Amikacin (Am) أميكاسين

7. Capreomycin (Cpr) كابريلوميسين

3. Clarithromycin كلاريثروميسين

4. Azithromycin أزيثروميسين

5. Rifabutin ريفابوتين

العلاج الكيميائي للسل

مرض السل بطيء النمو ويطلب العلاج لعدة أشهر إلى سنوات. يمكن علاج LTBI لمدة 9 أشهر مع الإيزونيازيد (INH) أو يتم تناول 12 جرعة عالية كل أسبوع مع كل من INH و rifapentine. في المقابل، في حالة السل النشط يجب علاج المرض بالعديد من الأدوية. يستمر العلاج المضمن للسل لمدة 6 أشهر على الأقل. عادةً ما يستمر علاج السل (MDR-TB) المقاوم متعدد الأدوية لمدة عامين تقريبًا.

Isoniazid (isonicotinic acid hydrazide, H)

إيسونيكوتينيك حمض الماليك (INH، إيزونيازيد)

عنصر أساسي في جميع الأنظمة العلاجية لمعالجة المتقطرات، إلا إذا كان المريض غير قادر على تحمله. أو كانت العصيات مقاومة. وهو أساساً مبيد للمقطرات.

ويستطيع قتل الكائنات المتضاعفة بسرعة، أما تلك التي تتضاعف ببطء فإنها تتثبت فقط.

تكون فعالية الإيزونيازيد على العصيات السلبية خارج الخلايا مشابهة لفعاليته على تلك التي داخل الخلايا (العصيات الموجودة داخل البالعات الكبيرة)؛ وهو فعال في الأوساط الحامضية كما في الأوساط القلوية.

ويعتبر واحداً من أرخص الأدوية المضادة للمقطرات. بيد أن المتفطرات اللاموذجية لا تستجيب لـإيزونيازيد آليّة تأثير الإيزونيازيد:

يسهدف Isoniazid إنزيمات acyl carrier protein reductase (InhA) ريدوكتاز اسيل الناقل البروتيني (KASA) ، وهو أمر ضروري لتصنيع حمض المقطرات. يؤدي تثبيط تصنّيع حمض المقطرات إلى اضطراب في جدار الخلية البكتيرية. حيث يعتبر اصطناع حمض ميكوليك mycolic عنصراً فريداً من الأحماض الشحمية الأساسية في تركيب الجدار الخلوي للمقطرات . ولعل هذا يفسّر الانتقائية العالية في INH للمقطرات (ليس فعالاً تجاه أي من الكائنات الدقيقة الأخرى). وتكون المورثة inh A التي تشفّر إنزيم اصطناع الأحماض الشحمية هي الهدف المحتمل لـإيزونيازيد INH.

تركز الجراثيم الحساسة الإيزونيازيد INH وتنقوم بتحويله إلى إنزيم mycobacterial catalase-peroxidase (KatG) إلى مستقبلات فعالة بواسطة إنزيم كاتالاز-بيروكسيدار catalase-peroxidase التي يبدو أنها تتفاعل مع الجينات inh A.

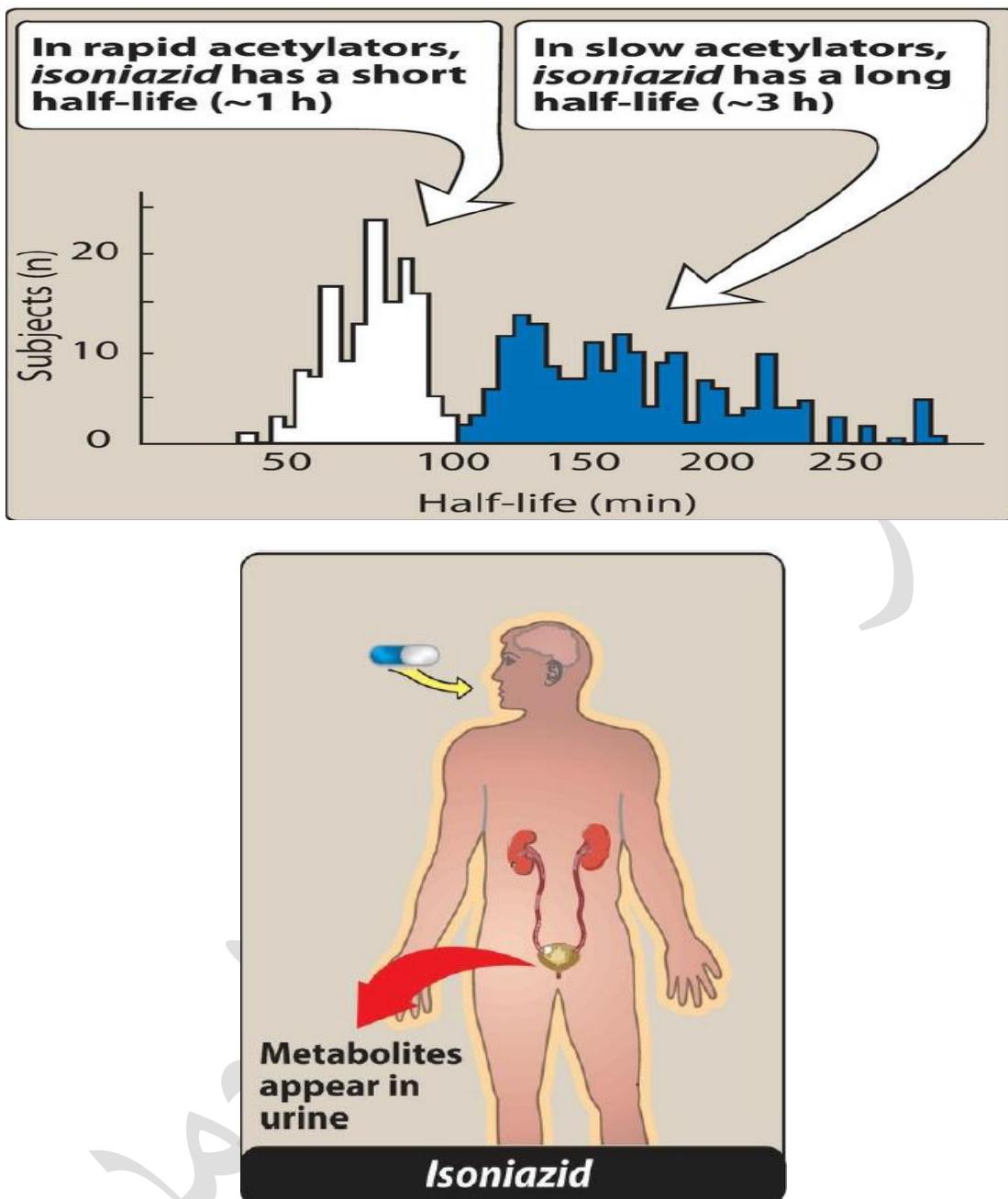
الطيف المضاد للبكتيريا: أيزونيازيد مخصص لعلاج مرض السل، على الرغم من أن *M. kansasii* قد يكون حساساً بالتراكيز العالية من الدواء. معظم NTM مقاومة لـINH. الدواء فعال بشكل خاص ضد العصيات سريعة النمو كما أنه فعال ضد الكائنات الحية داخل الخلايا.

المقاومة: تحدث نتيجة طفرات في الكروموسومات، بما في ذلك ١) طفرة أو حذف طفرة في مورثة إنزيمات كاتالاز - بيروكسيدار KATG حيث أن العصيات لا تولد المستقلب الفعال من INH ، ٢) طفرات مقاومة لـINH لبروتينات حامل الأسيل ، أو ٣) الإفراط في التعبير عن الإنزيم المستهدف InhA وقد تحدث المقاومة المتقطعة بين Isoniazid و Ethionamide.

ويكون حوالي ١ في المليون من العصيات السلبية أصلاً مقاومة سريرياً لـKATG. إذا أعطي الإيزونيازيد وحده، تتكاثر مثل هذه العصيات بشكل انتقائي، وبعد ٣-٤ أشهر (بعض الأحيان فترة أقل) تظهر مقاومة تبرز العدوى.

الحرائق الدوائية: يمتص فموياً بشكل كامل ويضعف الامتصاص إذا تم تناول أيزونيازيد مع الطعام، وخاصة الوجبات الغنية بالدهون. ويخترق جميع أنسجة الجسم، التجاويف السلبية والميشيمة والسحايا وترابكز الدواء في السائل النخاعي (CSF) تشبه تلك الموجودة في المصل. ويستقلب على نطاق واسع في الكبد؛ أما الطريق الأهم هو الأستلة والاطراح في البول.

ويبيّن معدل INH الاختلافات الوراثية، يتم تنظيم أستلة أيزونيازيد وراثياً، حيث تظهر الأستلة السريعة نصف عمر مصلي مدته ٩٠ دقيقة، مقارنة بـ ٣ إلى ٤ ساعات للأستلة البطئية وهي تنتج مزيد من المركب الأصلي مقارنة بالأستلة السريعة. التهاب الأعصاب المحيطية الناجم عن INH يبدو أكثر شيوعاً في الأشخاص ذوي الأستلة البطئية.



الآثار الجانبية:

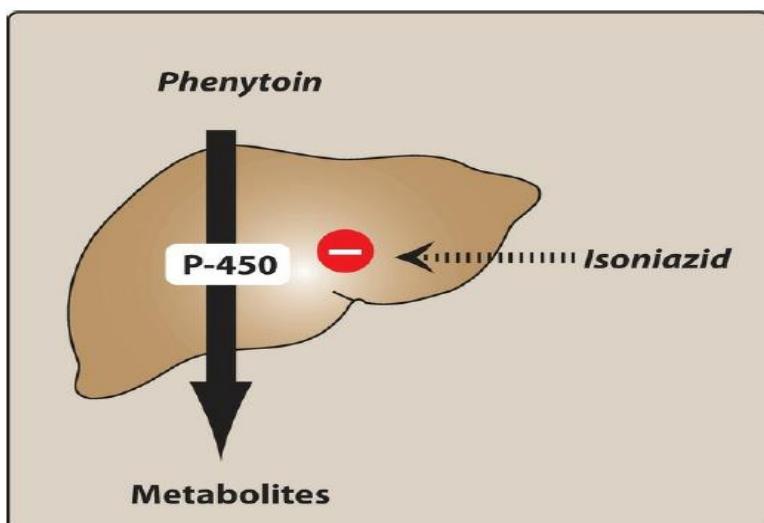
INH هو جيد التحمل لدى معظم المرضى.

العصبية: التهاب الأعصاب المحيطية ومجموعة متنوعة من تظاهرات عصبية (تميل، وحدر، الاضطرابات العقلية، ونادراً التشنجات) هي أهم التأثيرات السمية المعتمدة على الجرعة. هذه نتيجة للتدخل مع استخدام البيريودوكسين (vitamin B6) وعن زيادة إطراحه في البول. للوقاية يعطى البيريودوكسين (10 ملг/ اليوم) لمنع السمية العصبية. أما معالجة السمية العصبية لا INH فتتم بواسطة البيريودوكسين 100 ملг يومياً.

التهاب الكبد الوبائي، أثريجاني كبير لـ INH، ناتج عن تخرّب الخلايا الكبدية المرتبطة بالجرعة يمكن عكسها عن طريق وقف الدواء. وبالمتابعة تكون قاتلة ويزيد معدل الانذية بعمر ٣٥ وأكثر وخاصة ان ترافق مع الريفامبيين او تناول الكحول يوميا.

الآثار الجانبية الأخرى هي الطفح الجلدي، والحمى، وحب الشباب وألم مفصلي.

يُثبط استقلاب الكاربامازين والفينوتين فيزيد من التأثيرات السمية لهذين الدوائين.



Rifampin (Rifampicin, R)

مشتق نصف صنعي من ريفاميسين B تم الحصول عليه من المتسلسلة المتوسطية، الطيف الجرثومي: وهو مبيد جرثومي للمقطرات السلبية ولكثير من الجراثيم الأخرى إيجابية وسلبية الغرام أي طيفه أوسع من الأيزونيازید، مثل العقدويات المذهبة، النايسيريا السحاچیة، المستدميات النزلية، الإشريشیا القولونیة، الكلبسیلا، الزوائف، والمنقبات والليجیونیللا.

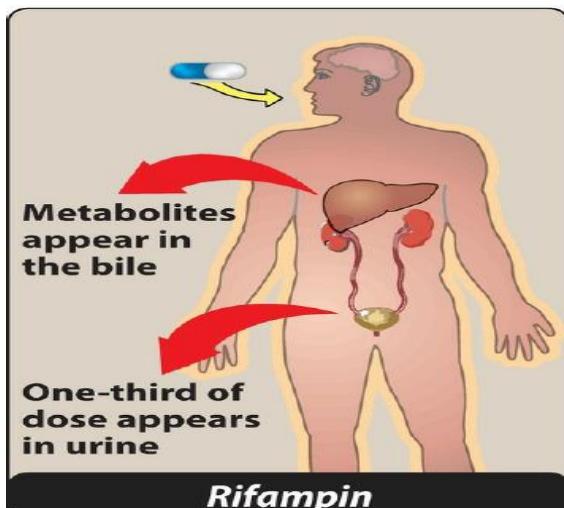
وتكون فعاليته تجاه عصيات السل، مشابهة لـ INH وأفضل من جميع الأدوية الأخرى. وهو يؤثر بشكل أفضل على المقطرات ذات الانقسام البطيء والمتوسط فضلاً عن الكثير من المقطرات اللانمذجية. تتأثر به المتضيّبات خارج الخلايا وداخل الخلايا على حد سواء. ولكن تتطور مقاومة ان تم استخدامه وحدها ويمك ريفامبيين آليات جيدة لمنع تطوير المقاومة تجاهه.

آلية التأثير: يُثبط الريفامبيين اصطناع الرنا RNA المعتمد على الدنا DNA بتدخله مع الوحدة ٢ لدنا المقطرات mycobacterial DNA-dependent RNA polymerase البوليميراز الرنا polymerase

أما الأساس المحتمل لسمية الانتقائية هو أن البوليميراز عند الثدييات لا ترتبط بشراهة مع ريفامبيين. بدلاً من ذلك تطور البكتيريا والكائنات الحية الأخرى مقاومة للريفامبيين سريعاً.

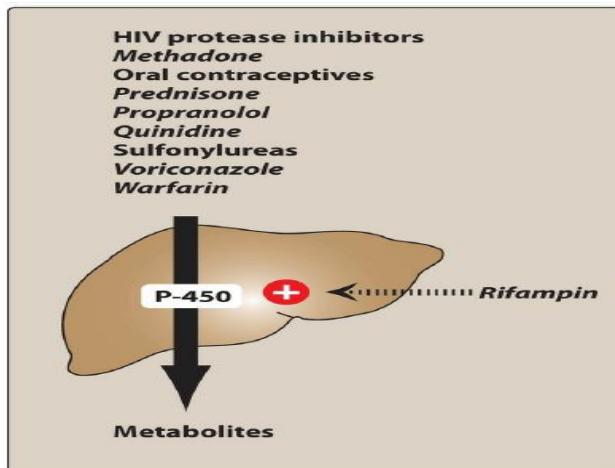
المقاومة: تنتج المقاومة في أغلب الأحيان بسبب الطفرة في المورثة *repoB* (هدف عمل ريفامبين). مما يقلل الإلفة للدواء لمورثة بوليميراز الرنا المعتمد على الدنا. ولم تلاحظ مقاومة متصالبة مع أي دواء آخر من الأدوية المضادة للمنقطرات

الحرائك الدوائية: يمتص فموياً بشكل جيد، ويتوزع على نطاق واسع في الجسم: يخترق تجاويف والكتل المتجلبة والم migliمة والسعاليا ويصل في السائل الدماغي الشوكي ٢٠-١٠٪ من تركيز البلازمـا. وهو يستقلب في الكبد إلى مستقلب فعال منزوع الأستيل الذي يطرح بشكل أساسـي في الصفراء؛ ويختـصـع لدوران بابـي كـبـدي وقلـيل منه يـطـرحـ فيـ الـبـولـ أـيـضاـ. $T_{1/2}$ للـريـفـامـبـينـ متـغـيرـ (٢ـ ٥ـ ساعـاتـ).



التداخلات الدوائية

الـريـفـامـبـينـ مـحفـزـ لـلـأـنـزـيمـاتـ *CYP1A2*, *CYP2D6*, *CYP3A4*، وما إلى ذلك؛ فهو يعزز استقلابـهـ، فضـلاـ عنـ استـقلـابـ العـدـيدـ منـ الأـدوـيـةـ بماـ فيـ ذـلـكـ الـواـرـفـارـينـ، وـمـانـعـاتـ الـحملـ الفـموـيـةـ، وـالـسـتـيـرـوـئـيدـاتـ، وـأـدوـيـةـ سـولـفـونـيلـ يـورـياـ، وـالـمـنـشـطـاتـ، وـمـثـبـطـاتـ الـبـروـتـياـزـ *HIV* لـفـيـرـوـسـ نـقـصـ الـمنـاعـةـ الـبـشـرـيـةـ، وـالـكـيـتوـكـونـازـولـ، إـلـخـ وـفـشـلـ حـبـوبـ منـعـ الـحملـ.



الآثار الجانبية: مماثلة لآثار INH.

ريفامبين بشكل عام جيد التحمل. تشمل التفاعلات السلبية الأكثر شيوعاً الغثيان والقيء والطفح الجلدي.

التهاب الكبد من الآثار الجانبية الكبيرة والمميتة بسبب فشل الكبد نادر. ومع ذلك، يجب استخدام الدواء بحكمة في المرضى الأكبر سنًا، مدمني الكحول، أو أولئك الذين يعانون من مرض الكبد المزمن. هناك زيادة متواترة في حدوث ضعف الكبد عندما يتم coadministered Rifampin مع Isoniazid و pyrazinamide.

آثار أخرى خطيرة لكنها نادرة:

- "المتلازمة التنفسية": ضيق التنفس الذي قد تكون مترافقاً مع صدمة وانهيار.
- البرفريدة، انحلال الدم والصدمة والفشل الكلوي.

التفاعلات البسيطة:

- "المتلازمة الجلدية": احمرار، حكة، وطفح جلدي واحمرار وسقى من العيون.
- "متلازمة الإنفلونزا": مع عرواءات وحمى وصداع، والشعور بالضيق وألم العظام.
- 'متلازمة البطن': الغثيان والقيء، تشنجات البطن مع أو بدون إسهال.

البول والإفرازات قد يصبح الأحمر البرتقالي - لكن هذا غير مؤذ.

الاستخدامات الأخرى لريفامبين هي:

- (i) وريفامبين للوقاية من الجذام.
- (ii) للمكورات السحائية والمستدميات النزلية.

- (iii) خط ثان وثالث في معالجة الجراثيم المقاومة للمتسيللين وأخماج الدفتريا واللجيونيلا.
- (iv) المشاركة بين الدوكسسيكلين ووريفامبين هو خط العلاج الخط الأول لداء البروسيلات.

Rifabutin ريفابوتين

هو مشابه للريفامبين في البنية آلية التأثير ولكنه أقل فعالية على المتفطرة السلية وأكثر فعالية على MAC، هناك مقاومة متصالبة جزئياً بين هذين الصادفين. يستخدم الريفابوتين للوقاية من الـ MAC وذلك عند مرضى نقص المناعة المكتسب الذين يتلقون مثبطات الأنزيم البروتيني أو العديد من مثبطات المنتسخة العكسية غير النيوكليوزيدية وكذلك تمت إضافته إلى الإيتامبوتول والكلاريثروماسيدين /الأزيترووماسيدين لعلاج أخماج الـ MAC الناشئة.

الريفابوتين هو محفز أقل فعالية (حوالي ٤٠٪ أقل) من إنزيمات السيتوكروم P450، وبالتالي يقلل من التداخلات الدوائية. للريفابوتين تأثيرات ضارة مشابهة لتلك التي للريفامبين، لكنه قد يسبب أيضاً التهاب الفژية وفرط تصبغ الجلد وقلة العدلات.

Rifapentine ريفابنتين

لدى Rifapentine نصف عمر اطول من ريفامبين. بالاشتراك مع isoniazid ، ريفابنتين يمكن استخدامها مرة واحدة أسبوعياً في المرضى الذين يعانون من LTBI وفي مرضي سلبي فيروس نقص المناعة البشرية مع الحد الأدنى من مرض السل الرئوي.

Pyrazinamide (Z) (Z) بيرازيناميد (Z) (Z)

مشابه كيميائياً لـ INH، فعال فموياً قصير المدى يستخدم بالاشتراك مع أيزونيازيد وريفامبين وإيثامبوتول. وقد مكن استخدامه من تقصير مدة الأنظمة العلاجية وإلى تخفيض خطر الانكماش. وتشبه آلية تأثيره المضادة للمنفطرات آلية تأثير الإيزونيازيد

يجب أن يتم تحلل البيرازيناميد إنزيمياً بواسطة البيرازيناميذر إلى حمض البيرازينويك، وهو الشكل النشط للدواء. بعض السلالات المقاومة تققر إلى إنزيم البيرازيناميذر. بيرازيناميد فعال ضد عصيات السل في الآفات الحمضية وفي البلاعم. هو شديد الفتك بالعصيات الموجودة داخل الخلايا فضلاً عن تلك المتواجدة في موقع ردة الفعل الالتهابية (درجة الحموضة pH منخفضة في كل من هذه المواقع).

المقاومة الدوائية: وتطور المقاومة له سريعاً إذا تم استخدام وحده، وتتخرج عن طفرة في المورثة المرمزة للأنزيم المسؤول عن توليد المستقلب الفعال من بيرازيناميد.

الحركية: يتوزع الدواء في جميع أنحاء الجسم، ويخترق السائل الدماغي الشوكي. قد يساهم البيرازيناميد في تسمم الكبد. احتباس حمض البيريك أمر شائع، ولكن نادراً ما يؤدي إلى نوبة النقرس. معظم الفوائد السريرية من بيرازيناميد تحدث في وقت مبكر من العلاج. ولذلك، عادةً ما يتم إيقاف هذا الدواء بعد شهرين من نظام مدته ٦ أشهر.

يمتص فموياً، ويتواء على نطاق واسع ويخترق السائل الدماغي الشوكي، ويستقلب في الكبد ويطرح في البول؛ $\frac{1}{2}$ البلازمـا 10-6 ساعات.

تعتبر السمية الكبدية التأثير الجاني الأهم المعتمد على الجرعة. ارتفاع حمض البول في الدم يرجع إلى تثبيط إطراح حمض البول في الكلية ونتيجة لذلك يمكن أن يحدث النقرس. أما الآثار جانبية أخرى ألم مفصلي، والتوجه، والطفح الجلدي، والحمى ونقص السيطرة على مرض السكري.

إيثامبوتول (E)

وإيثامبوتول مضاد للمقطرات بشكل انتقائي وسريريًّا فعاليته كفعالية S العصيات سريعة الانقسام أكثر حساسية تجاهه وكذلك الكثير من المقطرات اللانمونوجية. أضيف إلى نظام المعالجة الثلاثية RHZ حيث وجد أنه يسرع بمعدل تحويل البلغم ويعزز تطوير المقاومة. يتم استخدام الإيثامبوتول في تركيبة مع بيرازيناميد، أيزونيازيد، وريفامبين.

آلية تأثيره يثبط الإيثامبوتول إنزيم أرابينوسيل ترانسفيراز - وهو إنزيم مهم لتخليق جدار الخلية الفطرية. فيثبط اصطناع الأرابينوغالاكتان ويتداخل في إدراج حمض الميكوليك mycolic في جدار خلية المقطرات

المقاومة: تتطور المقاومة تجاهه ببطء؛ وفي كثير من الحالات أنها بسبب التغيير في المورثة المستهدفة. لم تلاحظ مقاومة متصالبة مع أي من الأدوية المضادة للمقطرات الأخرى.

الحركية: يتوزع الإيثامبوتول جيداً في جميع أنحاء الجسم. ويتم امتصاص حوالي $\frac{4}{3}$ الجرعة الفموية من الإيثامبوتول. يتوزع على نطاق واسع ولكنه يخترق السحايا بشكل غير كامل ويتم تخزينه مؤقتاً في كرات الدم الحمراء. يتم استقلاب أقل من نصف إيثامبوتول هو يفرز في البول عن طريق الترشيح الكبيسي والإفراز الأنبوبي؛ $\frac{1}{2}$ البلازمـا هو ٤ ساعات.

الآثار الجانبية: قبول المرضى للإيثامبوتول جيد جداً والأثار الجانبية قليلة: نقص في حدة البصر أو تمييز اللون، والعيوب الميدانية نظراً لالتهاب العصب البصري هو النتيجة الأهم للسمية المتعلقة بالجرعة ومدة العلاج.

ويسبب إيثامبوتول بعض الأعراض الأخرى: الغثيان، الطفح الجلدي، والحمى وتغيرات عصبية نادرة.

DRUG	ADVERSE EFFECTS	COMMENTS
Ethambutol	Optic neuritis with blurred vision, red-green color blindness	Establish baseline visual acuity and color vision; test monthly.
Isoniazid	Hepatic enzyme elevation, hepatitis, peripheral neuropathy	Take baseline hepatic enzyme measurements; repeat if abnormal or patient is at risk or symptomatic. Clinically significant interaction with phenytoin and carbamazepine.
Pyrazinamide	Nausea, hepatitis, hyperuricemia, rash, joint ache, gout (rare)	Take baseline hepatic enzymes and uric acid measurements; repeat if abnormal or patient is at risk or symptomatic.
Rifampin	Hepatitis, GI upset, rash, flu-like syndrome, significant interaction with several drugs	Take baseline hepatic enzyme measurements and CBC; repeat if abnormal or patient is at risk or symptomatic. Warn patient that urine and tears may turn red-orange in color.

ادوية الخط العلاجي الثاني:

الستربتومايسين، حمض ethionamide ، cycloserine ، capreomycin ، para-aminosalicylic ، fluoroquinolones ، aminoglycosides ، macrolides ، bedaquiline ، الفلوروكينولونات ، والموكروليدات هي أدوية السل في الخط الثاني. بشكل عام ، هذه الأدوية أقل فعالية وأكثر سمية من أدوية الخط الأول

DRUG	ADVERSE EFFECTS	COMMENTS
Fluoroquinolones	GI intolerance, tendonitis, CNS toxicity including caffeine-like effects	Monitor LFTs, serum creatinine/BUN, QT interval prolongation. Avoid concomitant ingestion with antacids, multivitamins or drugs containing di- or trivalent cations.
Aminoglycosides, Capreomycin	Nephrotoxicity, ototoxicity	Not available orally. Monitor for vestibular, auditory and renal toxicity.
Macrolides	GI intolerance, tinnitus	Monitor LFTs, serum creatinine/BUN, QT interval prolongation. Monitor for drug interactions due to CYP inhibition (except azithromycin).
Ethionamide	GI intolerance, hepatotoxicity, hypothyroidism	Monitor LFTs, TSH. A majority of patients experience GI intolerance. Cross-resistance with isoniazid is possible.
Para-aminosalicylic acid (PAS)	GI intolerance, hepatotoxicity, hypothyroidism	Monitor LFTs, TSH. Patients with G6PD deficiency are at increased risk of hemolytic anemia.
Cycloserine	CNS toxicity	Close monitoring is needed for depression, anxiety, confusion, etc. Seizures may be exacerbated in patients with epilepsy. Monitor serum creatinine.

الستربتومايسين (S) من الامينوغликوزيدات

وكان الدواء الأول المفید سريرياً كمضاد للمقطرات وهو قاتل للمقطرات، لكنه أقل فعالية من INH أو وريفارمبيين؛ يعمل فقط على العصيات خارج الخلية (بسبب قلة نفوذته إلى داخل الخلايا). يخترق التجاويف السليمة، ولكنه لا يعبر السائل الدماغي الشوكي، وفعاليته ضعيفة في الأوساط الحمضية.

تنتطور المقاومة تتطور سريعاً تجاه ستربتوميسين. في حالة الإصابة بمقاومة S، يجب أن يتوقف في أقرب وقت ممكن بسبب خطر إنتاج عصيات معتمدة على الستربتوميسين. والمعالجة بالكاناميسين والاميکاسين كما أن معظم المقطرات اللانمودجية لا تتأثر به.

انخفضت شعبية S في علاج السل نظراً إلى الحاجة للحقن وانخفاض هامش الأمان نظراً لسميته الأذنية.

Kanamycin, Amikacin and Capreomycin

أكثر سمية من باقي الصادات المضادات الحيوية المستخدمة، تستخدم احتياطياً في حالات نادرة لا تستجيب للعلاج المعتمد، أو عند الإصابة بالمتفطرة اللانمونجية. تثبط اصطدام حمض الفوليك وتبدى هذه الصادات جميعاً سمية عصبية وسمية كلوية.

Thiacetazone (Tzn, Amithiozone)

ثيراسيتازون هو دواء مثبط للمتفطرات، وهو ذو فعالية منخفضة؛ ولم تتم إضافته مع H، S أو E، للاستفادة التأثير العلاجي ولكن لتأخير مقاومة لهذه العقاقير.

فعال فموياً، وفي المقام الأول يطرح دون تغيير في البول مع $t_{1/2}$ حوالي 12 ساعة.

الآثار الجانبية الرئيسية هي التهاب الكبد، التهاب الجلد التقشري، متلازمة ستيفن- جونسون، ونادراً مشاكل في نفسي العظام، الاكتئاب. الآثار الجانبية الشائعة هي فقدان الشهية، قهم وانزعاج في البطن وطفح جلدي طفيف. وفقر دم معتدل مستمر.

الثيراسيتازون هو مضاد للمتفطرات عكوس. في بعض الأحيان تتم إضافته إلى INH في أنظمة علاجية بديلة.

الجرعة: 150 ملغ التطوير التنظيمي في البالغين، 2.5 ملغ/كغ لدى الأطفال، كحبوب بالمشاركة مع الإيزونيمازيد.

(PAS) Para-amino salicylic acid (PAS)

هو يرتبط بالسلفوناميدات - كيميائياً، وكذلك في آلية التأثير، ولكن ليس فعالاً تجاه الجراثيم الأخرى يمكن أن تعزى الانقائية إلى الاختلاف في إلفة **PAS** لأنزيمات تصنيع الفولات(يثبط تصنيع الفولات) الموجودة في المتفطرة السلبية والموجودة في الجراثيم الأخرى.

PAS هو مثبط للمتفطرات وواحد من أقل الأدوية فعالية ولا يزيد من فعالية الأدوية الأقوى، وفقط يؤخر تطوير المقاومة. حيث تتطور المقاومة تجاهه ببطء.

يتم امتصاصه بشكل كامل عن طريق الفم ويتوزع في جميع أنحاء الجسم إلا في السائل الدماغي النخاعي. يتم أستهلاكه حوالي ٥٠٪ وتنافس مع أستهلاكه إيزونيمازيد مما يطيل نصف عمره اللازمي. يطرح سريعاً عن طريق الترشيح الكبيبي والإفرار أنبوبي؛ $t_{1/2}$ قصير ١ ساعة.

قبول المريض لا PAS ضعيف نظراً لآثاره الجانبية المزعجة كالقهم والغثيان والألم الشرسوفي. ويتم استبداله

ethambutol

Ethionamide (Etm)

مشابه للايزونيازيد بنويبيا ويُثبط تصنيع حمض mycolic هو دواء مثبط للمقتدرات متوسط الفعالية يؤثر على الجراثيم داخل الخلايا وخارج الخلايا على السواء. المقتدرة اللانمونوجية حساسة. تتطور المقاومة تجاه EtM سريعاً.

يُمتص فموياً ويتوّزع في كل أنحاء الجسم بما في ذلك السائل الدماغي الشوكي، استقلابه شديد، فترة فعاليته قصيرة (3 - 2 ½ ساعة).

أما الآثار الجانبية الشائعة فهي تشمل القهم، الغثيان والقيء وألم البطن. الآثار الجانبية الأخرى هي الأوجاع والآلام، والطفح الجلدي، التهاب الكبد والتهاب العصب أو الألياف البصرية، والاضطرابات العقلية والعناة.

Cycloserine (Cys) السيكلوسيرين

وهو صاد حيوي تم الحصول عليها من *S. orchidaceus* ، وهو مناظر D-ألانين: يمنع جدار الخلية الجرثومية بتعطيل الإنزيمات التي تربط الألانين وتربط اثنين من ثمادات D-ألانين بجدار الخلية الجرثومية.

Cys هو مثبط للمقتدرات، ويُثبط بعض الجراثيم الأخرى إيجابية الغرام، وكذلك *إيشريشيا كولونية*، *الكلاميديا* أيضاً.

الحركية: يُمتص فموياً، ويتوّزع في كل أنحاء الجسم، بما فيها السائل الدماغي الشوكي يساوي تركيزه في البلازما. يتم استقلاب حوالي ثلث الجرعة ويطرحباقي دون تغيير في الكلية.

الآثار الجانبية: سمية "الجهاز العصبي المركزي" الناتجة من Cys مرتفعة - النعاس، الصداع، والهزة والذهان. ونادراً ما يتم استخدامه.

أحدث الأدوية:

Ciprofloxacin, Ofloxacin، أوكساسيدين، أوفلوكساسيدين

أضيفت الفلوروكينولونات في الآونة الأخيرة بشكل مفيد إلى الأدوية المضادة للمقتدرات

سيبروفلوكساسيدين وأوفلوكساسيدين وماكسيفلوكساسيدين وسبارفلوكساسيدين فعالة على المقتدرات السلبية وكذلك *M. fortuitum*. *M. avium complex* (MAC) على كل من المقتدرة

تخترق هذه الأدوية الخلايا وتقتل المقتدرات المتوضعة في البالعات الكبيرة، ونظرًا لتحملها الجيد فقد أضيفت السيبروفلوكساسيدين والأوفلوكساسيدين إلى أنظمة العلاج في حالة الإصابة ب MDR السل المقاوم للأدوية عند مرضى نقص المناعة المكتسب الذين يصابون ب MAC

كذلك تتم إضافتها إلى الستريتومايسين والإيتامبتوول في الحالات التي يتم فيها وقف المعالجة بـ H, R, Z عندما تسبب سمية كبدية، على أية حال لم يقم أي من السيبروفلوكساسين أو الأوفلوكساسين بتعزيز قدرة التطهير خلال المعالجة طويلة الأمد بأنظمة العلاج التي تتضمن H, R.

الماكروليدات: الكلاريثرومایسین والأزیترومایسین:

هذه الصادات الماكروليدية الحديثة تملك فعالية تجاه معظم المتفطرات غير السلية بما فيها

MAC, M. fortuitum, M. Kansasii and M. marinum.

استخدم الكلاريثرومایسین على نطاق أوسع نتيجة لانخفاض قيمة تركيز الأدنى المثبط MIC، لكن الأزیترومایسین يمكن أن يكون أكثر فعالية نظراً لوصوله لتركيز أعلى في الأنسجة وداخل الخلايا.

في مرضى نقص المناعة المكتسب الإيدز AIDS، تسبب الحاجة في فترة العلاج الطويلة بحدوث سمية أذنية

Bedaquiline

MDR-TB، هو مثبط تصنيع ATP، هو Diarylquinoline، Bedaquiline يعطى Bedaquiline عن طريق الفم، وهو نشط ضد العديد من أنواع الفطريات.

اثاره الجانبية: إطالة QT، لذا يجب مراقبة مخطط القلب. ارتفاع إنزيمات الكبد وينبغي مراقبة وظيفة الكبد أثناء العلاج. تم استقلاب هذا الدواء عبر CYP3A4 لذا يجب تجنب تناوله مع منبهات CYP3A4 القوية (على سبيل المثال، ريفامبين).

الأدوية المضادة للجذام ANTILEPROTIC DRUGS

الجذام مرض تسببه المتفطرة الجذامية *Mycobacterium leprae*. كان يعتقد منذ عقود أنه مرض غير قابل للشفاء ولله سمة اجتماعية. ونظرًا لتطوير أدوية فعالة مضادة للجذام فقد أصبح في الوقت الحالي مرضًا قابلاً للشفاء، ولكن التشوّه والخلل الحاصلين سريعاً غير قابلين للعكس.

بالرغم من أن بعض أنواع الجذام تسبب بآفات سنية- فموية فإن المعالجة الكيميائية لمرضى الجذام ليست من مهمات طبيب الأسنان. فقط يبدو مناسباً تقديم بيان موجز عن الأدوية المضادة للجذام.

الأدوية المضادة للجذام هي:

١ - السلفون : (DDS) دابسون

٢-مشتقات الفينازين كلوفازيمين

٣-الأدوية المضادة للسل ريفامبين وإبتيوناميد

٤-باقي الصادات الحيوية أوفلوكساسين، مينوسبيكلين وكلاريثروميسين

Dapsone (DDS):

دي أمين ودي فينيل سلفون وهو العضو الأبسط والأقدم والأرخص والأكثر فعالية وكذلك الأكثر شيوعاً من بين أعضاء صفة. يرتبط دابسون من الناحية الكيميائية بالسلفوناميدات ويشبهاها آلية التأثير.

آلية التأثير: تثبيط تحول بارا أمينو بنزويك أسيد إلى حمض الفوليك، فعله المضاد للجراثيم ناتج عن تناوله مع حمض بارا بنزويك PABA.

هو مثبط (وليس قاتل) للجذام بتراكيز منخفضة جداً، ويمكن أن تعزى نوعيته للمتفطرة الجذامية إلى الاختلاف في إلقة الأنزيم صانع الفولات الخاص به.

المقاومة: لوحظت المقاومة تجاه دابسون بين المتفطرات الجذامية لأول مرة عام 1964 واستدعي تزايدها اللجوء إلى المعالجة متعددة الأدوية (MDT). على آلية حال فإن قمة التراكيز المصليّة من دابسون بعد جرعة يومية 100 ملغ تجاوزت التركيز المثبط الأدنى MIC للملتفطرة الجذامية بحوالي 500 ضعف. وهو لا يزال فعالاً تجاه المتفطرات ذات المقاومة المنخفضة والمتوسطة.

يمنت دابسون بشكل كامل بعد إعطائه فموياً ويتوّزع بشكل واسع في الجسم، يتم تركيزه في الجلد (خصوصاً في العقد الجذامية)، العضلات، الكبد والكلية.

تنتمي دابسون وكذلك ربطه بالسلفات وحمض الغلوكونيك في الكبد.

نصف عمره البلازمي متغير بالرغم من أنه أكبر من 24 ساعة. الدواء تراكمي نتيجة احتباسه في النسج وخلال الدوران المعيوي الكبدي. تتطلب عملية التخلص منه أسبوعاً إلى أسبوعين، أو أكثر واطراحه بولي.

التآثيرات الجانبية: دابسون دواء جيد التحمل تحمله جيد بجرعة 100 ملغ أو أقل يومياً. فقر الدم الانحلالي المتوسط شائع وهو سمية مرتبطة بالجرعة وهو يعكس الخصائص المؤكدة للدواء. والمرضى الذين لديهم عوز خميرة G-6-PD هم أكثر عرضة لذلك.

عدم تحمل معدى، غثيان، قهقهة هي أعراض تكرر.

الأعراض الجانبية الأخرى تشمل ارتفاع الميتموغلوبين الدموي، الصداع، التميل (المذل)، الأعراض العقلية، وحمى الدواء. التفاعلات الجلدية تشمل اندفاعات الحساسية، زيادة الميلاتين، السمية الضوئية، وتفاعل الجذام.

الاستعمالات الأخرى:

يمكن أن يعطى دابسون بالمشاركة مع pyrimethamine لمعالجة الملاريا المقاومة على الكلوروكيين. وكذلك علاج التهاب الرئوي الناجم عن التهاب الرئوي Jirovecii في المرضى الذين يعانون من نقص المناعة.

الكلوفازيمين (Clofazimine)

هو صبغة بالإضافة لكونه مثبط للجذام وخصائص مضادة للالتهاب ويكون فعله بالتدخل في وظيفة الدنا DNA كقالب. قد تؤدي خصائص الأكسدة إلى توليد الأكسجين السام للخلايا (جذور حرة) التي هي سامة للبكتيريا. كلوفازيمين قاتل للجراثيم إلى M. leprae ، وله نشاط مفيد محتمل ضد M. السل و NTM.

عندما يستخدم وحده فإن المقاومة تجاهه تتطور خلال 3-1 سنوات.

الكلوفازيمين فعال فموياً ويترافق في العديد من الأنسجة ولكنه لا يعبر الجملة العصبية المركزية.

لقد تم استخدامه كأحد عناصر المعالجة متعددة الأدوية للجذام، نظراً لخصائصه المضادة للالتهاب فإنه ذو قيمة كبيرة في تفاعل الجذام.

الآثار الجانبية: بالجرعات المستخدمة في المعالجة المتعددة للجذام (MDT) يعتبر الكلوفازيمين جيد التحمل والضرر الأكبر هو تلون الجلد بلون أسود محمر خاصة في الأجزاء المكشوفة للجسم.

فقدان لون الشعر ومفرزات الجسم يمكن أن يحدث أيضاً.

جفاف الجلد والحكمة، انصباب الملتحمة يمكن أن يتسبب في مشكلة تحميصية.

التهاب الأمعاء مع براز قليل متقطع، ألم بطني، قهم، ونقص وزن يمكن أن تحدث أيضاً.

Rifampicin (R)

هو مضاد مهم للمقطرة السلبية وكذلك قاتل للمقطرة الجذامية، بسرعة يساعد المرضى غير الناقلين. يتم قتل أقل من 99.99% خلال 3-7 أيام من المقطرات الجذامية وبالتالي فمن غير المقبول استخدامه وحده-بعض العصيات تبقى حتى بعد المعالجة الطويلة وتتطور مقاومة.

تم تضمينه في المعالجة متعددة الأدوية للجذام حيث يقصر مدة المعالجة.

الجرعة 600 ملخ شهرياً المستخدمة في معالجة الجذام هي جرعة غير سامة نسبياً ولا تتدخل في اسقاب الأدوية الأخرى. لا يجب إعطاؤه للمرضى الذين يعانون من خلل في الوظيفة الكبدية والكلوية.

Ethionamide

هذا الدواء المضاد للمتفطرة السليلية يملك أيضاً فعالية واضحة مضادة للمتفطرة الجذامية.

لكنه يسبب سمية كبدية في 10% من المرضى. استخدم كبديل للكلوفازيمين.

Ofloxacin

استخدم كأحد عناصر المعالجة متعددة الأدوية للجذام MDT.

لقد وجد أن الأوفلوكساسين يسرع الاستجابة الجرثومية والسريرية في مرضي الجذام، على أية حال فإنه لا يدخل في بروتوكولات المعالجة التقليدية ولكن يمكن أن يستخدم في الأنظمة العلاجية البديلة في الحالات التي يتغدر فيها استخدام الريفارمابين، أو لاختصار مدة المعالجة.

Minocycline

بسبب خاصيته المحبة للشحوم فإن هذا التتراسيكلين فعال على المتفطرة الجذامية. إعطاء جرعة 100 ملخ/يوم تسبب قمة تراكيز دموية تفوق الترکيز المثبط الأدنى تجاه هذه المتفطرة بحوالي 10-20 مرة. تمت تجربته في أنظمة العلاج متعدد الأدوية.

Clarithromycin

هو الوحيد من بين الماكروليدات والذي أظهر فعالية واضحة تجاه المتفطرة الجذامية.

على أية حال فإن قدرته القاتلة للجراثيم أقل من قدرة الريفارمابين.

تم تضمينه في أنظمة المعالجة متعددة الأدوية البديلة.

الذرة الهندية

مضادات الفيروسات

الفيروسات هي أقصى تعبير عن الطفيليات: حيث أنها لا تحصل على الغذاء من الخلية المضيفة فقط ولكنها توجه آلياتها الاستقلالية لإنتاج جزيئات فيروسية جديدة. وعدد قليل من الأدوية انتقائية بدرجة كافية لمنع التكرار الفيروسي دون إصابة الخلايا المضيفة المصابة.

يمكن للأدوية أن تستهدف خطوات محددة في الفيروس مثل إزالة الغطاء المغلف للمادة الوراثية أو احتراق الخلية أو الانسماخ العكسي أو التركيب الفيروسي أو النضوج. وحجر عثرة أخرى هو أنه في غالبية الإصابات الحادة في تكاثر الفيروس هو في ذروتها عندما تظهر الأعراض. لذلك ولكي تكون الأدوية فعالة يجب أن تبدأ المعالجة من خلال فترة حضانة أي يجب أن تكون وقائية.

إن تطبيق الأدوية المضادة للفيروسات في طب الأسنان يقتصر على علاج الفم والبلعوم المصابين بالحالة البسيطة Herpes simplex والحالة الشفوي Herpes labialis والتي تحدث عند مرضى نقص المناعة بشكل خاص.

التصنيف

١ - مضادات فيروس الحلا

Idoxuridine، ايدوكسيوريدين Acyclovir، أسيكلوفير Valacyclovir، فالا سيكلوفير Famciclovir، غانسيكلوفير Foscarnet، فامي سيكلوفير فوسكارنيت Ganciclovir.

٢ - مضادات الفيروس الرجعية

(أ) مثبطات إنزيم المنتسخة العكسية (NRTIs) Zidovudine (AZT)، Didanosine زيدوفودين ديدانوزين Stavudine، والكتابين Abacavir، الأباكافير Zalcitabine، الستافودين Lamivudine،

(ب) مثبطات إنزيم المنتسخة العكسية غير النيكلويزيدية Nevirapine، إيفافيرازين Nevirapine، نيفيرابين

(ت) مثبطات البروتياز :

Ritonavir، الريتونافير، Saquinavir الإندينافير، Nelfinavir، النيفينافير، Indinavir، النيفينافير، Lopinavir، الساكوينافير، لوبينافير.

٣ - مضادات فيروس النزلة الولادة

أمانتیدین Amantadine، ریماتادین Rimantadine، اوسلتامیفیر Oseltamivir، زانامیفیر Zanamivir.

٤ - الأدوية المضادة للفيروسات غير النوعية

Ribavirin، ريبافيرين، Lamivudine، لاميفودين Interferon α، إنترفيرون ألفا α.

علاج الالتهابات الفيروسية الجهاز التنفسى

تشمل التهابات الجهاز التنفسى الفيروسي التي توجد بها العلاجات أنفلونزا A و B والفيروس المخلوي التنفسى respiratory syncytial virus (RSV)

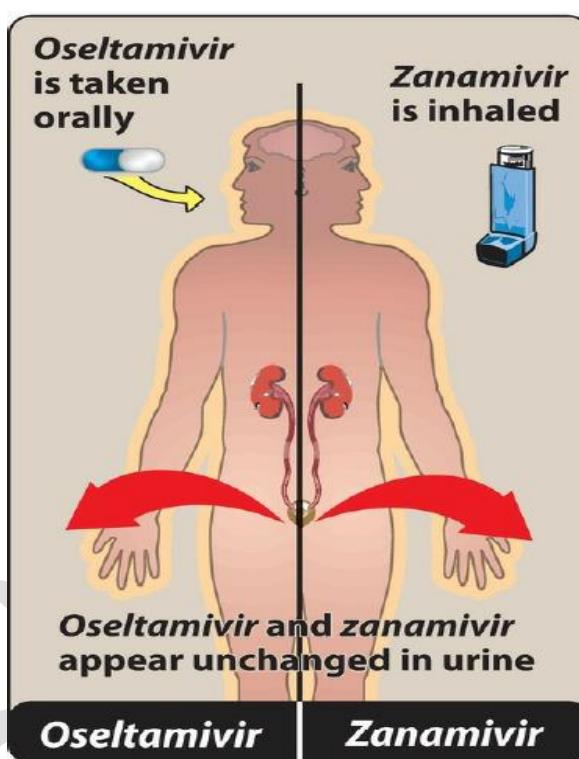
ملاحظة: التحصين ضد الأنفلونزا هو النهج المفضل. ومع ذلك، يتم استخدام العوامل المضادة للفيروسات عندما المرضى لديهم حساسية من اللقاح أو نقشى المرض.

١ - مثبطات النورامينيداز: مثبطات النورامينيداز أوسيلتاميفير وزاناميفير فعالة ضد فيروسات الأنفلونزا من النوع A والنوع B. وهي لا تتدخل مع الاستجابة المناعية للقاح الأنفلونزا. تمنع مثبطات النورامينيداز، التي يتم تناولها قبل التعرض للعدوى، العدوى، وعندما يتم تناولها خلال ٢٤ إلى ٤٨ ساعة بعد ظهور الأعراض، فإنها تقلل بشكل طفيف من شدة الأعراض ومدتها.

آلية العمل: تستخدم فيروسات الأنفلونزا إنزيمات نورامينيداز محددة يتم إدخالها في غشاء الخلية المصيفية لغرض إطلاق فيروسات تشكّلت حديثاً. هذا الإنزيم ضروري لدورة حياة الفيروس. Zanamivir و Oseltamivir تمنع بشكل انتقائي neuraminidase ، وبالتالي منع إطلاق فيروسات جديدة وانتشارها من خلية إلى خلية.

٢. الحركية الدوائية

Oseltamivir هو طليعة دواء فعال عن طريق الفم الذي يتحلل بسرعة بواسطة الكبد إلى شكله الفعال. Zanamivir غير فعال عن طريق الفم ويتم إعطاؤه عن طريق الاستنشاق. يتم إطراح كلاً الـدوائيـن دون تغيير في البول



الآثار السلبية: الآثار الضارة الأكثر شيوعاً لأوسيلتاميفير هي اضطرابات معوية منها الغثيان والتي يمكن أن التخفيف منها عن طريق تناول الدواء مع الطعام. يحدث تهيج الجهاز التنفسي مع Zanamivir لذلك يجب توخي الحذر لدى الأفراد الذين يعانون من الربو أو مرض الانسداد الرئوي المزمن، لأنه قد يحدث تشنج القصبي.

المقاومة: تم التعرف على طفرات إنزيم النورامينيداز لدى البالغين الذين تم علاجهم بأي من مثبطات النورامينيداز.

مضاد الأدمانتان

الطيف العلاجي لمشتقات أدامانتان، Rimantadine و amantadine، يقتصر على أنفلونزا العدوى. بسبب المقاومة واسعة النطاق، لا ينصح بـ Adamantanes لعلاج أو الوقاية من الأنفلونزا.

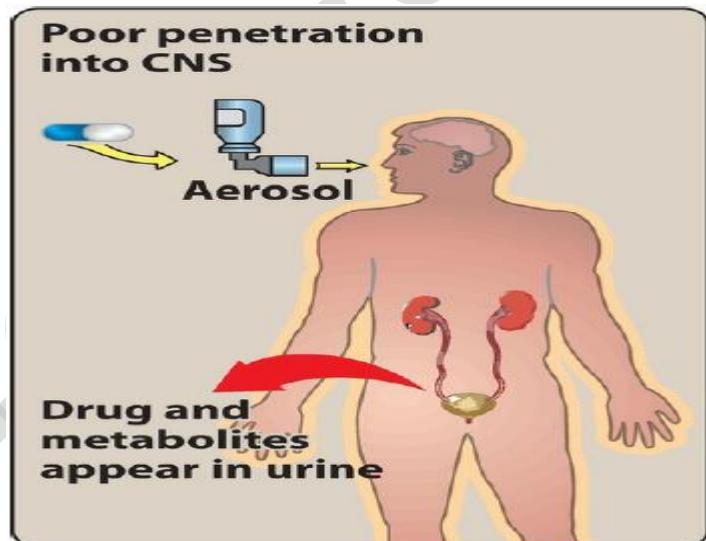
Ribavirin ريبافيرين

وهو نظير guanosine اصطناعي، فعال ضد طيف واسع من فيروسات الدنا والرنا. على سبيل المثال، يتم استخدام الريبافيرين في علاج الأطفال مثبطي المناعة والأطفال الصغار الذين يعانون من RSV شديدة.

Ribavirin فعال أيضاً في التهاب الكبد الوبائي المزمن عند استخدامه مع مضادات الفيروسات المباشرة (DAAS).

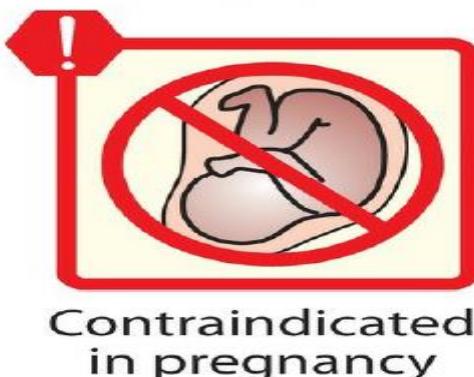
آلية العمل: يمنع الريبافيرين نسخ الرنا والدنا الفيروسي. فيروسات الحمض النووي الريبي والحمض النووي. يتم فسفرة الدواء أولاً إلى مشتقات 5-فوسفات ويمارس المنتج الرئيسي ثلاثي فوسفات Ribavirin عمله المضاد للفيروسات عن طريق تثبيطه تشكيل غوانوزين ثلاثي الفوسفات، منع تشكيل mRNA، وحظر بوليميريز الرنا.

الحرائك الدوائية: ريبافيرين فعال عن طريق الفم والاستنشاق. يستخدم الحلول الهوائية في علاج عدوى RSV. ويزداد الامتصاص إذا تم تناول الدواء عن طريق الفم مع وجبة دسمة. يتم طرح الدواء ومستقلباته عن طريق البول



التأثيرات الضارة: تشمل التأثيرات الضارة للريبافيرين فقر الدم العابر المعتمد على الجرعة. كما تم الإبلاغ عن ارتفاع البيليروبين. قد يكون الاستنشاشي أكثر أماناً، على الرغم من أن وظيفة الجهاز التنفسi عند الرضع يمكن أن تنتهي بسرعة بعد بدء العلاج استنشاشاً. ولذلك، فإن المراقبة أمر ضروري. ريبافيرين هو مضاد استطباب في الحمل

Ribavirin



علاج الالتهابات الفيروسية الكبدية

: كل من فيروسات التهاب الكبد A، B، C، D، E [لها آلية إمراضية خاصة بها، والتي تتضمن على وجه التحديد تكاثر خلايا الكبد وتدميرها. من بين هذه المجموعة، يعد التهاب الكبد B فيروس (DNA) د) C فيروس (RNA) أكثر الأسباب شيوعاً لالتهاب الكبد المزمن وتليف الكبد وسرطان الخلايا الكبدية وهما الالتهابات الفيروسية الكبدية الوحيدة التي يكون العلاج لها متاح حاليا]

[ملحوظة: التهاب الكبد (A) تكون العدوى ناتجة عن ابتلاع الفيروس عن طريق الفم، لكنه ليس مزمناً.

يتم علاج التهاب الكبد المزمن B [دواء Peginterferon- α -2a] والذي يتم حقنه تحت الجلد مرة واحدة أسبوعياً. شفوي

اما العلاج الفموي لفيروس التهاب الكبد B المزمن (HBV) اللاميفودين و Entecavir، Adefovir ، و Tenofovir

العلاج المفضل لفيروس التهاب الكبد C المزمن (HCV) هو مزيج من DAAs، الذي يعتمد اختياره على النمط الجيني لالتهاب الكبد C. في بعض الحالات، يتم إضافة الريبيافيرين ribavirin إلى نظام DAA لتعزيز الاستجابة الفيروسية. مع إدخال الأدوية المضادة للفيروسات المباشرة الجديدة، لم يعد الإنترفيرون ألفا شائع الاستخدام في علاج فيروس التهاب الكبد الوبائي HCV ، ولا يوصى به في الإرشادات الحالية بسبب كفاءته المنخفضة وضعف التحمل.

Treatment of Hepatitis B

١-الانترفيرون α Interferon α

تعد الانترفيرونات سيلوكينات غليكوبروتينية منخفضة الوزن الجزيئي، يوجد ثلاثة أنواع من الانترفيرون هي α و β و γ تتجه الخلايا المضيفة استجابة للعدوى الفيروسية وبعض المحفزات الأخرى كما تنتج صناعياً من تأشيب الدنا DNA. فقط الانترفيرون α_2A لها تأثير مضادة للفيروسات. مؤخراً، تم إنتاج انترفيرونات خاصة أكثر فعالية.

وهي عبارة عن مضادات فيروسية غير نوعية سواءً كام الفيروس DNA و RNA، بالإضافة إلى تأثيرات أخرى معقدة على المناعة والتكاثر الخلوي. ترتبط الانترفيرونات إلى مستقبلات نوعية على سطح الخلية

الية التأثير: وتؤثر على التضاعف الفيروسي في عدة مراحل: الاختراق الفيروسي، اصطناع mRNA الفيروسي، تجميع الأجزاء الفيروسية وتحريرها، ولكن التأثير الأوسع هو التثبيط المباشر أو غير المباشر لاصطناع البروتينات الفيروسية؛ مثل منع الترجمة حيث تعمل على تحريض إنزيمات الخلية المضيفة التي تمنع ترجمة الرنا الفيروسي، مما يؤدي في النهاية إلى تحلل mRNA و tRNA.

مستقبلات الانترفيرون عبارة عن مستقبلات تيروزين بروتين كيناز التي تنشط الفسفرة الخلوية للبروتينات والتي تقوم بعدها بتنشيط ترجمة الإنترفيرونات المحرضة على البروتينات التي تقوم بالتأثير المضاد للفيروسات.

الاستخدامات (+) تمت الموافقة على Peginterferon alfa-2a لعلاج

١. التهاب الكبد المزمن B و C. بالاشتراك مع عوامل أخرى، على الرغم من أن استخدامه غير شائع بسبب توفر عوامل أكثر فعالية
٢. الإيدز المرتبط بالساركوما كاموزي (ولكن ليس لمعالجة HIV)
٣. ورم لقمي مؤنف Condyloma acuminata الذي تنتجه عن الفيروسات الورم الحليمي virus .podophyllin
٤. عدوى الحال البسيط والحال النطاقي و CMV عند المرضى المثبطين مناعياً.
٥. البرد المتعلق بالفيروسية الأنفية: الوقاية باستخدام الانترفيرون داخل الأنف.

إن الانترفيرون غير فعال فموياً. الاستخدام السرييري للانترفيرون عن طريق الحقن تحت الجلد أو الحقن العضلي محدد بالآثار الجانبية الكبيرة.

الحرائق الداونية: الانترفيرون غير فعال فموياً وإنما حقن داخل الأفة أو تحت الجلد أو في الوريد ويتواءم ضمن الخلايا الكبدية والكلى ويطرح بشكل زهيد في الكلى.

الآثار الجانبية

أعراض مشابهة للإنفلونزا - تعب، أوجاع، آلام، حكة، حمى، دوخة، فقدان الشهية وفقدان وزن ومن ثم تعب، اضطرابات في التذوق والرؤية: تتطور هذه الأعراض بعد ساعات قليلة بعد كل حقن، لكن تتعدل لاحقاً. السمية العصبية - خدر، اعتلال عصبي، رعاش، نعاس، وبشكل نادر تشنجات والاضطرابات السلوكية. تثبيق العظام (مرتبط بالجرعة).

اضطرابات المناعة الذاتية مثل التهاب الغدة الدرقية، ونادراً ما، تلاحظ مشاكل القلب والأوعية الدموية مثل قصور القلب.

<i>Interferon-α</i>	<i>Interferon-β</i>	<i>Interferon-γ</i>
Chronic hepatitis B and C	Relapsing-remitting multiple sclerosis	Chronic granulomatous disease
Genital warts caused by papilloma-virus		
Hairy cell leukemia, Chronic myelogenous leukemia		
Kaposi sarcoma		

لاميفودين Lamivudine من نظائر نكليوتيد السيتوزين هو مثبط النسخ العكسي reverse transcriptases لكل من فيروس التهاب الكبد B (HBV) وفيروس نقص المناعة البشرية (HIV). يعد مضاهئ دي اوكيسي سيتیدین deoxycytidine حيث تتم فسفرة داخل الخلية

الآلية العمل: يقوم بتنبيط إنزيم النسخ العكسي لفيروس الإيدز بالإضافة إلى DNA بوليميراز في فيروس التهاب الكبد B. يندمج مع DNA ويسبب انهاء السلسلة. وبعد معظم انزيمات DNA بوليميراز عند البشر غير متأثرة كما أن السمية الجهازية للاميفودين منخفضة.

يجب أن يتم فسفرة لاميفودين بواسطة الإنزيمات الخلوية المضيفة إلى ثلاثة الفوسفات (الشكل الفاعل). هذا المركب يمنع بشكل تنافسي بوليميريز الدنا المعتمد على الرنا لفيروس HBV

المقاومة: تؤدي حدوث طفرة نقطية في إنزيم النسخ العكسي لفيروس الإيدز وإنزيم DNA بوليميراز في HBV إلى تسريع نشوء مقاومة تجاه اللاميفودين. ويرتفع معدل مقاومة HBV بعد العلاج طويل الأجل مع اللاميفودين، وبالتالي، لم يعد لاميفودين موصى به في إرشادات التهاب الكبد B الحالي.

الاستخدام: يستخدم اللامفودين بالمشاركة مع أدوية أخرى مضادة للايدز، ويظهر فعالية مماثلة لـ AZT. ويتم استخدامه بشكل متكرر لعلاج التهاب الكبد B المزمن. لوحظ عند معايرة HBV-DNA انخفاضه كما أن المؤشرات الكيميائية الحيوية والنسيجية لوظيفة الكبد قد تحسنت.

الحركية الدوائية: كما هو الحال مع الكثرين نظائر النيوكليوتيد، نصف العمر داخل الخلايا لثلاثة الفوسفات أطول من عمره في البلازمما. يمتص عبر الفم ويتوزع بشكل واسع وعمره النصفي 9 ساعات ويطرح عبر البول

الآثار الجانبية: يعد اللامفودين بشكل عام جيد التحمل. الأعراض الجانبية هي صداع، تعب، غثيان، فقدان شهية، ألم بطني. ونادراً ما يسبب التهاب بنكرياس واعتلالات عصبية.

. adefovir-٣

adefovir هو نظير نوكليوتيد الذي يتم فسفرة بواسطة إنزيم الكيناز الخلوي إلى ديفوفسات ، وبعد ذلك يتم دمجه ضمن الدنا الفيروسي. هذا يؤدي إلى إنتهاء استطالة السلسلة ويعيق تكرار HBV.

الحركية: يتم إعطاء adefovir مرة واحدة يومياً واطراحه كلوي عن طريق الترشيح الكبيبي والإفراز الأنبوبي.

- **الآثار الجانبية:** قد يؤدي التوقف عن adefovir إلى تفاقم شديد في التهاب الكبد. قد تحدث السمية الكلوية مع الاستخدام المزمن، ويستخدم بحذر في المرضى الذين يعانون من ضعف كلوي موجود. حالياً لا يوصى به في إرشادات التهاب الكبد B الحالي بسبب انخفاض الفعالية مقارنة بالعوامل الأخرى.

Entecavir-4

Entecavir هو نظير النيوكليوزيد guanosine لعلاج عدوی HBV. بعد الخلايا الفسفرة إلى ثلاثة الفوسفات، يتتفاصل مع الركيزة الطبيعية، deoxyguanosine triphosphate، من أجل RT الفيروسي إن Entecavir فعال ضد سلالات HBV المقاومة لللامفودين ويتم جرعها مرة واحدة يومياً. يتم طرحه بوليا بشكل غير متغير.

علاج التهاب الكبد C

يدخل فيروس التهاب الكبد C (HCV) إلى خلايا الكبد بعد تداخلها مع عوامل الدخول الخلوية. بمجرد دخول الخلية، يتم تحرير الجينوم الفيروسي من القفيصة النووية ويتم ترجمة بروتين HCV باستخدام موقع دخول الريبوسوم الداخلي. يتم بعد ذلك شق البروتين المتعدد بواسطة البروتياز الخلوي والفيروسي لإنتاج البروتينات البنوية وغير البنوية. تشكل البروتينات الأساسية NS3 وNS5A مجمع النسخ وتكون بمثابة أساس لبوليميراز (RNA) لنسخ الجينوم الفيروسي، والذي يتم تعبيته بعد ذلك في بروتينات سكرية مغلفة قبل الإفراز كفيريونات ناضجة. تتوفر العديد من العوامل المضادة للفيروسات ذات المفعول المباشر والتي تستهدف بروتياز NS5B، و NS5A بوليميريز، و NS3/NS4A المشاركة في نسخ فيروس التهاب الكبد الوبائي وتجمعيه.

العلاج المركب مع DAAs ضروري لتحسين معدلات الاستجابة لعلاج HCV. حيث تم استخدام DAAs متعددة لاستهداف المراحل المختلفة من دورة حياة HCV في وقت واحد. مع العلاج المركب، تكون قادرة على تثبيط كل الفيروسات من النوع البري والفيروسات المقاومة.

قد يكون لهذا العلاج فعالية مختلفة بناءً على النمط الوراثي لفيروس التهاب الكبد الوبائي HCV.

GENERIC NAME(S)	BRAND NAME(S)	APPROVED HCV GENOTYPES
<i>Elbasvir/grazoprevir</i>	Zepatier	1, 4
<i>Glecaprevir/pibrentasvir</i>	Mavyret	1, 2, 3, 4, 5, 6
<i>Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir</i>	Technivie	4
<i>Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir + dasabuvir</i>	Viekira Pak, Vickira XR	1
<i>Sofosbuvir + daclatasvir</i>	Sovaldi + Daklinza	1, 3
<i>Sofosbuvir/ledipasvir</i>	Harvoni	1, 4, 5, 6
<i>Sofosbuvir/velpatasvir</i>	Epclusa	1, 2, 3, 4, 5, 6
<i>Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir</i>	Vosevi	1, 2, 3, 4, 5, 6

١- مثبطات بروتياز NS3/NS4A (غالباً ما تمتلك مثبطات البروتياز HCV نهاية "-Previr")

بعد بروتياز السيرين الفيروسي NS3/NS4A مهما لتصنيع البروتينات المشفر بواسطة HCV RNA وتحويلها لبروتينات نشطة NS4A ، NS4B ، NS5A ، NS5B. بدون بروتينات السيرين ، لن يتم تكرار الرنا وبالتالي تتقطع دورة حياة HCV بشكل فعال. Paritaprevir ، Grazoprevir ، Gilecaprevir ، Vixilaprevir ، Sofosbuvir هي DAAs التي تمنع بروتياز سيرين NS3/NS4A كآلية عمل رئيسية.

وهي ذات مقاومة ضعيفة مقارنة مع غيرها مثل Sofosbuvir. يمثل استخدام مثبطات البروتياز في HCV إمكانات كبيرة لتدخل دواء=دواء بسبب استقلابها بواسطة إنزيمات CYP3A. تشمل الآثار الضارة لمثبطات البروتيناز NS3/NS4A الطفح الجلدي ، الحكة والغثيان ، التعب ، وفقر الدم.

مثبطات بوليمريز NS5B (غالباً ما تنتهي مثبطات NS5B في "-buvir")

RNA بوليمريز الوحيد المسؤول عن تكرار HCV ويتم جمعه مع بروتينات HCV الأخرى في ببتيد فريدي بواسطة بروتياز سيرين NS3/NS4A. هناك نوعان من مثبطات RNA بوليمريز NS5B مثبطات - نظائر النوكليوزيد/النوكليوتيدات التي تتنافس على الموقع النشط للإنزيم ونظائرها من غير النوكليوزيد التي تستهدف موقع فراغية.

من مثبط بوليمريز النوكليوتيدات NS5B الوحيد لعلاج عدو فيروس التهاب الكبد HCV ، و Sofosbuvir هو مثبط من غير النوكليوزيد dasabuvir.

مثبطات معقد النسخ NS5A (مثبطات NS5A غالباً في "asvir-")

NS5A هو بروتين فيروسي ضروري لتكرار وتجميع HCV RNA. يبدو أن دوره في النسخ هو تشكيل شبكة غشائية جنباً إلى جنب مع البروتين الفيروسي NS4B، وهذه الشبكة توفر قاعدة للتكرار.

تشمل مثبطات NS5A المئحة حالياً Velpatasvir، elbasvir، Ombitasvir، Ledipasvir، daclatasvir، و pibrentasvir.

عدا daclatasvir يتم مشاركة الباقي مع المضادات الفيروسات المباشرة الأخرى.

الحركية الدوائية: مثبطات NS5A لها عدد من التداخلات الدوائية المهمة سريرياً ناتجة عن الاستقلاب بواسطة isoenzymes الكبدية وتبثيط (P-glycoprotein CYP450). على سبيل المثال، يتم استقلاب daclatasvir على نطاق واسع عبر إنزيمات CYP3A4 الكبدية، وهو مضاد استطباب في حال مشاركته مع محفزات CYP3A4 القوية بسبب احتمال انخفاض الفعالية.

بالإضافة إلى ذلك، يجب خفض جرعة daclatasvir عندما يتم اعطائه مع مثبطات CYP3A4 القوية وزيادة الجرعة عندما اعطائها مع محفزات CYP3A4 المعتدلة.

يقل امتصاص Ledipasvir عند زيادة درجة الحموضة في المعدة. لذلك يجب على المرضى الذين يتلقون مثبطات مضخة البروتون إما إيقاف هذه الأدوية أثناء علاج HCV مع Ledipasvir أو خذ مثبط مضخة البروتون مع أنظمة محتوية على LEDIPASVIR في ظل ظروف صيام للتأكد من ان حموضة المعدة في أدنى درجة في وقت تناول الدواء.

Ribavirin, ريبافيرين

تمت الموافقة على الريبافيرين لعلاج HCV المزمن بمشاركته مع إنترفيرون أو مع pegylated – interferon او مع DAs.

Ribavirin ، ناهض للغوانوزين ، يحسن الاطراح الفيروسي، ويقلل من معدلات الانتكاس، و يحسن معدلات الاستجابة الفيروسية المستمرة عند استخدامها مع عوامل أخرى. تعتمد إضافة Ribavirin to DAA على النمط الوراثي في HCV/ النوع الفرعى ، وحالة تأيف الكبد، والحالة الطفرة، وتاريخ العلاج.

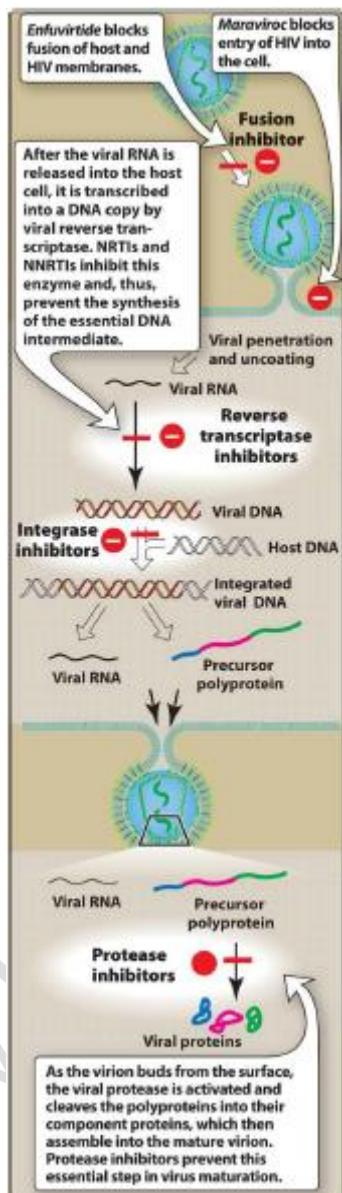
على الرغم من استخدامه في المرضى الذين يعانون من HCV لأكثر من ٢٠ عاماً، فإن الآلية (الآليات) الدقيقة التي يحسن بهاRibavirin غير معروفة. لا يزالRibavirin مكوناً مهماً في علاج HCV، حتى في فترة العلاج بـ DAA. تعتمد جرعة الريبافيرين دائماً على الوزن، ويتم إعطاؤه على جرعتين يومياً مقسمة مع الطعام.

مضادات الفيروسات القهقرية ANTI-RETROVIRUS DRUGS

تعد هذه الأدوية فعالة ضد فيروس عوز المناعة المكتسب (HIV) الذي يعتبر فيروس قهقري.

يعتبر مفید في إطالة الحياة وتأخير مضاعفات متلازمة نقص المناعة المكتسب (HIV)، ولكنه لا يؤدي إلى شفاء الاصابة. وقد تم رصد الفعالية السريرية للأدوية القهقرية بشكل رئيسي بواسطة فحوصات HIV-RNA البلاسمية وتعداد الخلايا اللمفية CD4 التي تنفذ على فترات منتظمة.

وتم تطوير أول دواء مضاد لفيروس القهقري (ARV) زيدوفودين Zidovudine في عام ١٩٨٧. وعلى مدى ٢٠ عام ونيف > ٢٥ دواء ينتمي إلى ٣ فئات تم إدراجها كما أن هناك عدد كبير من الأدوية الأخرى قيد التطوير.



هناك خمس فئات من الأدوية المضادة للفيروسات القهقرية، كل منها يستهدف واحدة من مراحل التكاثر الفيروسي الأربع.

هذه الفئات من الأدوية هي مثبطات إنزيم النسخ (NRTIs) من النوكليوزيد والنويوكليوتيدات، مثبطات إنزيم النسخ العكسي غير النوكليوزيدي (NNRTIs)، مثبطات الإنزيم البروتيني (PIs)، مثبطات الدخول، ومثبطات الانغرس.

هناك أيضا نوعان من معززات الحرائك الدوائية، والمعروفة أيضا باسم ("المعززات")، التي تؤدي إلى النشاط المضاد لفيروس نقص المناعة البشرية في حد ذاتها، ولكنها تعمل على زيادة مستويات الدواء المتناولة بنفس الوقت وبالتالي تعطي جرعات أقل من المضادات الفيروسية وتقلل عدد مرات الاعطاء.

العلاج الأولي لفيروس نقص المناعة البشرية يتكون من مزيج من اثنين من NRTIs مع مثبط إنزيم الانغرس، أو فرد من NNRTI، أو فرد من PI.

يعتمد اختيار المزيج المناسب على:

١) تجنب استخدام عاملين من الناهضات النيكلويزيدية؛

٢) تجنب السمية المتداخلة وخصائص النمط الجيني والنمط الظاهري للفيروس؛

٣) عوامل المريض، مثل أعراض المرض والأمراض المرافقة للايدز؛

٤) اخذ التداخلات الدوائية بعين الاعتبار.

و ٥) سهولة الالتزام بنظام العلاج.

أهداف العلاج هي اقصى قمع لتكاثر HIV وشكل دائم، لاستعادة والحفاظ على الوظيفة المناعية، وللحد من الامراضية والوفيات المرتبطة بفيروس نقص المناعة البشرية، وتحسين نوعية الحياة.

A Currently available drugs
Nucleoside/-tide reverse transcriptase inhibitors:
<ul style="list-style-type: none"> ● Abacavir ● Didanosine ● Emtricitabine ● Lamivudine ● Stavudine ● Tenofovir ● Zidovudine
Nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors:
<ul style="list-style-type: none"> ● Delavirdine ● Efavirenz ● Etravirine ● Nevirapine ● Rilpivirine
Protease inhibitors:
<ul style="list-style-type: none"> ● Atazanavir ● Darunavir ● Fosamprenavir ● Indinavir ● Lopinavir/ritonavir ● Nelfinavir ● Ritonavir ● Saquinavir ● Tipranavir
Entry inhibitors:
<ul style="list-style-type: none"> ● Enfuvirtide ● Maraviroc
Integrase inhibitors:
<ul style="list-style-type: none"> ● Bictegravir ● Dolutegravir ● Elvitegravir ● Raltegravir
B Combination therapy
Two nucleoside/-tide reverse transcriptase inhibitors plus One protease inhibitor + ritonavir or cobicistat or A nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor or An integrase inhibitor

مثبطات إنزيم النسخ العكسي النيكلويزيدي (NRTIs)

نظرة عامة على NRTIs

كانت NRTIs أول العوامل المتوفرة لعلاج عدو فيروس نقص المناعة البشرية، وفي الوقت الحالي، يعد استخدام اثنين من NRTIs الداعمة الأساسية لمعظم الأنظمة الأولية المضادة للفيروسات الفهقرية. تشمل NRTIs المتاحة زيدوفودين ، لامييفودين ، إمتريسيتابين ، تينوفوفير ، ديدانوزين ، ستافودين ، وأباتاكافير

آلية العمل

هذه العوامل هي مثبطات النسخ العكسي لفيروس نقص المناعة البشرية. NRTIs هي نظائر الريبيوزيدات الأصلية (النيوكليوزيدات أو النيوكليوبوتيدات التي تحتوي على الريبيوز) ، والتي تفتقر جميعها إلى مجموعة ٣ هيدروكسيل. بمجرد دخولها الخلايا، يتم فسفرتها بواسطة الإنزيمات الخلوية إلى المركبات ثلاثة الفوسفات المقابلة، والتي يتم دمجها بشكل نقضيلي في DNA بواسطة RT. نظراً لعدم وجود مجموعة ٣-هيدروكسيل، فإن رابطة ٣،٥-ثنائية الفوسفور بين نيوكليوزيد ثلاثي الفوسفات الجديد وسلسلة الحمض النووي المت坦مية، ويتم إنهاء استطالة سلسلة الحمض النووي.

الفة الأدوية للعديد من بوليمراز DNA للخلايا المصيفية أقل مما هي عليه بالنسبة لفيروس نقص المناعة البشرية RT، على الرغم من أن الحمض النووي للميتوكوندريا يبدو أن ٧ البلمرة عرضة للتراكبات العلاجية.

الحركية الدوائية: تعطي جميع NRTIs عن طريق الفم. [لحظة: زيدوفودين متاح أيضاً كتركيبة وريدية.]

يتوفر تينوفوفير في شكلين مختلفين من الملح مثل تينوفوفير ديسوبروكسيل فومارات (TDF) وتينوفوفير ألافيناميد

(TAF)؛ كلها طلائع دوائية من تينوفوفير. يتم تحويل دواء تينوفوفير الأولى بواسطة الإنزيمات الخلية اللمفاوية إلى تينوفوفير ثانوي الفوسفات، وهو الشكل النشط للدواء ومثبط لفيروس نقص المناعة البشرية HIV RT

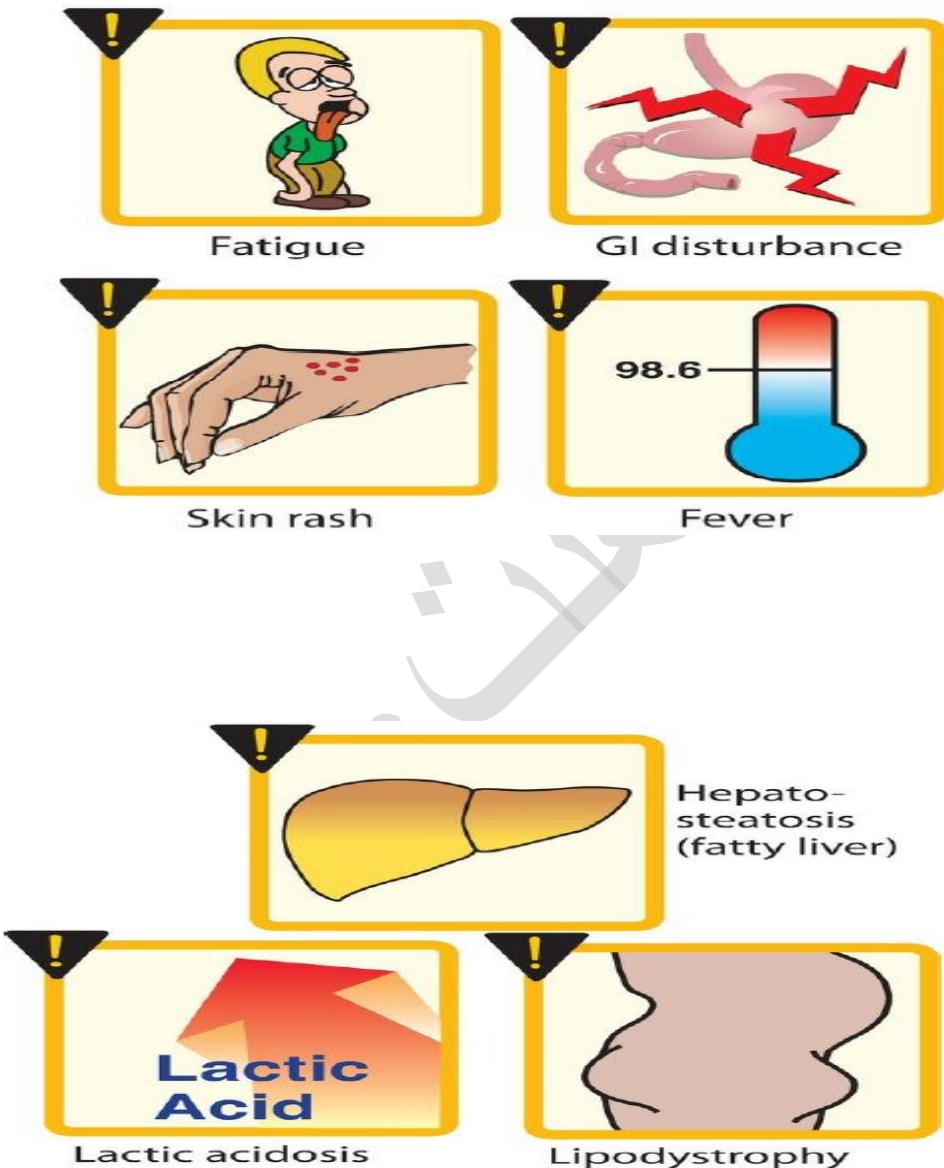
TAF يحقق تحسين مكافحة الفيروس بجرعات أقل من TDF، مما يؤدي إلى زيادة من خمسة إلى سبعة أضعاف في ثانوي الفوسفات داخل الخلايا في الخلايا اللمفاوية وفي انخفاض مستويات تينوفوفير البلازمما المتداولة. وبسبب هذا، فإن TAF له آثار ضارة أقل (كلى قصور وفقدان كثافة المعادن في العظام) من TDF. تطرح NRTIs بشكل أساسي عن طريق الكلى، وكلها تتطلب تعديل الجرعة في القصور الكلوي باستثناء أباكافير abacavir، الذي يتم استقلابه بواسطة نازعة هيدروجين الكحول وغلوكورونيل ترانسفيراز.

الآثار الضارة: تعود سمية العديد من مركبات NRTIs إلى تثبيط بوليمراز DNA الميتوكوندريا في بعض الانسجة. كقاعدة عامة، فإن ثانوي النيوكليوزيدات، مثل الديدانوزين والستافودين، لها الفة أكبر مع بوليمراز DNA للميتوكوندريا، مما يؤدي إلى سمية مثل الاعتلال العصبي المحيطي والتهاب البنكرياس وضمور الدهون.

بسبب هذه السمية الميتوكوندريا، نادرًا ما يستخدم الديدانوزين والستافودين. عندما يتم إعطاء أكثر من NRTI، يتم توخي الحذر لتجنب السمية المتداخلة.

يرتبط وصف جميع NRTIs بسمية الكبد القاتلة التي تتميز بالحماض اللبناني وتضخم الكبد مع تتكس دهني.

يرتبط أباكافير بتفاعل فرط الحساسية، والذي يؤثر على حوالي ٥٪ من المرضى وعادة ما يتظاهر بحمى، بالإضافة إلى طفح جلدي أو أعراض الجهاز الهضمي أو الشعور بالضيق أو الصائفة التنفسية. و لا ينبغي أبدا إعادة وصف أباكافير بسبب ظهور تفاعلات شديدة قد تسبب الموت



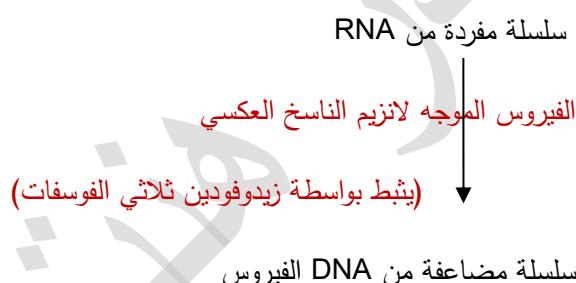
التدخلات الدوائية

بسبب الإطراب الكلوي لNRTIs، لا توجد العديد من التداخلات الدوائية التي تصادفها مع هذه العوامل باستثناء لزيروفودين وتيروفوفير.

المقاومه

NRTI مقاومة بشكل جيد ، ونمط المقاومة الأكثر شيوعا هو طفرة في مورثة RT الفيروسي ١٨٤ ، الذي يمنحك درجة عالية من المقاومة للأميدوفودين والإمتريسينات، ولكن الأهم من ذلك أنه يعيد الحساسية إلى زيدوفودين وتيروفافير. لأن المقاومة المقاطعة تحدث بين أدوية من نفس الفئة (ثيميدين، سيتوزين ، جوانوزين ، وأدينوزين)، (على سبيل المثال، زيدوفودين وستافودين كلاهما نظائر ثيميدين ويجب عدم استخدامهما معاً)

زيدوفودين Zidovudine يعد مضاداً للثيميدين (أزیدوتيمیدین AZT, azidothymidine)، النموذج البدئي NRTI. بعد عملية الفسفرة في الخلية المصيفية - زيدوفودين ثلاثي الفوسفات يثبت بشكل انتقائي الناسخ العكسي الفيروسي (التي تعتمد على الحمض النووي RNA المعتمد على DNA بوليميراز) حيث يفضل DNA بوليميراز الخلوي.



ويقوم إنزيم النسخ العكسي الفيروسي بإنتاج سلسلة مضاعفة من DNA وذلك بنسخها من سلسلة RNA المفردة. ويتم انتقال الحمض النووي DNA إلى النواة حيث يندمج مع كروموسومات الحمض النووي DNA في الخلية المصيفية، والتي تبدأ بعدها بنسخ الحمض النووي RNA الجيني الفيروسي بالإضافة إلى RNA المرسال. وتحت إشراف RNA المرسال يتم إنتاج البروتينات المنتظمة والبنوية الخاصة بالفيروس.

وأخيراً يتم تجميع الجزيئات الفيروسية ويتم نضجها. زيدوفودين أصابة خلايا جديدة بفيروس عوز المناعة المكتسب ولكن ليس له تأثير الدنا الموجه والذي قد اندمج مسبقاً مع كروموسومات المصيف. وبعد فعال فقط ضد الفيروسات القهقرية. يندمج الزيدوفودين مع الحمض النووي الفيروسي المتزايد ويتم إنهاء استطاله السلسلة. المقاومة تجاه ATZ تحدث طفرات نقطية والتي تسبب تغيير إنزيم النسخ العكسي.

في السباق، عندما استخدم ATZ لوحده أصبح > ٥٠٪ من المرضى غير مستجيبين للعلاج بـ ATZ

خلال ١-٢ سنوات وذلك بسبب تطور طفرات مقاومة.

الحرکية الدوائية بعد الامتصاص الفموي لا ATZ سريع، ولكن توافره الحيوي حوالي ٦٥٪. ويتم التخلص منه بسرعة في الكبد بالارتباط مع حمض الغلوكونيك (العمر النصفي ١ ساعة). ويتم طرح ٢٠-١٥٪ من الدواء دون تغير بالإضافة إلى المستقلبات عن طريق البول.

الآثار الجانبية تعود سميته بشكل أساسي إلى التشيط الجزيئي لإنزيم DNA بوليميراز الخلوي. وتعد الانيميا ونقص العدنس من أهم الآثار الجانبية المرتبط بالجرعة.

بعد الغثيان، فقدان الشهية، آلام البطن، الصداع، الأرق، ألم عضلي شائع في بداية العلاج ولكنها تقل لاحقاً.

الاعتلال العضلي، حمام لبني، تضخم الكبد، تشوش، التهاب الدماغ نادرة.

التدخلات يزيد الباراسيتامول من سمية AZT، حيث يعتقد أنه يتناقض معه على الارتباط مع الغلوکورونيك. كما أن مركبات الآزول المضادة للفطورة تثبط أيضاً استقلاب AZT. يظهر كل من ستافودين وزيدوفودين تضاد متبادل وذلك بالتناقض على مسار التفعيل.

الاستخدام يستخدم زيدوفودين عند المرضى المصابين بفيروس نقص المناعة المكتسب فقط عندما يشارك مع دوائين آخرين على الأقل من أدوية ARV. حيث يتم تحضير عيار HIV-RNA إلى مستويات غير قابلة للكشف كما يزيد تعداد CD4 تدريجياً. حيث يقوم بتحسين الحالة المناعية كما تصبح العدوى الانتهائية أقل شيوعاً.

يعطي هذا الدواء شعور بالتحسن بالإضافة إلى زيادة الوزن عند المرضى مع ذلك، فإن الآثار المفيدة تقترن على بضعة أشهر إلى سنين ومن ثم تتطور عدم استجابة تجاه الدواء تدريجياً.

Didanosine ديدانوزين

عبارة عن مصاهي للبورين نيكليوزيد والذي يتحول فيما بعد داخل الخلية إلى ديدانوزين ثلاثي الفوسفات حيث يتناقض مع ATP ليندمج مع DNA الفيروس، ويقوم بتثبيط إنزيم النسخ العكسي لدى فيروس HIV وإنها الدنا الفيروسي.

تعد فعالية الديدانوزين المضادة للفيروس القهقري متساوية لـ AZT. تتطور مقاومة تجاهه بحدوث طفرات، لذلك يتم استخدامه فقط بنظام المشاركة.

وعلى عكس AZT، فإنه لا يسبب تثبيط نقى العظام. وتعد الآثار السمية البارزة المرتبطة بالجرعة هي الاعتلالات العصبية المحيطية وبشكل نادر التهاب البنكرياس.

بعد الإسهال، الألم البطني والغثيان من آثاره الجانبية.

Stavudine ستافودين

بعد أيضاً مصاهي للتيميددين وله نفس آلية AZT. يتم تفعيل AZT والستافودين بنفس إنزيم التيميددين كيناز، وبالتالي فإن AZT يلعب دور مناهض لتأثير الستافودين. تتطور مقاومة ضد الستافودين كبقية NRTIs.

إن فعالية الستافودين المضادة لـ HIV تقارن مع AZT، ويتم استخدامه حالياً بنظام المشاركة. السمية الرئيسية المرتبطة بالجرعة هي احتلال بالأعصاب المحيطية؛ وبعد التهاب البنكرياس نادر الحدوث.

اباكافير (ABC)

مضاهي للغوانوزين ويعد دواء ARV فعال والذي يتحول داخل الخلية إلى كابوفير ثلاثي فوسفات. تتطور المقاومة ضد ABC بشكل بطيء، كما يظهر مقاومة متصالبة مع NRTIs الأخرى. وتشكل التفاعلات التحسسية مثل طفح جلدي، حمى، أعراض مشابهة لأنفلونزا مشاكل رئيسية.

مثبطات أنزيم المنتسبة العكسية غير النيكليوزيدية (NNRTIs)

نيفيرايين وإيفافيرينز Nevirapine and Efavirenz و ديلافيردين و ريلبيفيرين وهذه المركبات غير مرتبطة بالنيكليوزيد وهي مثبطات انتقائية للغاية وغير تنافسية ترتبط بشكل مباشر بـ RT الخاص بـ HIV-1 دون الحاجة إلى الفسفرة الخلوية. ترتبط بـ HIV-1 بـ RT بـ allosteric site في موقع كاره للماء مجاور للموقع النشط، مما يؤدي إلى تغيير توازن بـ RT يؤدي إلى تشطيط الإنزيم.

أي أنها لا تتطلب التشطيط بواسطة الإنزيمات الخلوية (عكس) وتعد أكثر فعالية من AZT على HIV-1 ولكنها لا ترتبط بـ HIV-2.

المقاومة: تتطور المقاومة الفيروسية تجاه هذه الأدوية بحدوث طفرة نقطية وتكون المقاومة المتصالبة شائعة بين مختلف NNRTIs، ولكن ليس مع NRTIs أو PIs.

الاستخدام: توصف أدوية NNRTIs بالمشاركة لعلاج الإيدز. وقد حققت نجاح في تقليل مستويات HIV-RNA عندما فشلت معظم نظم المشاركة في وقت سابق.

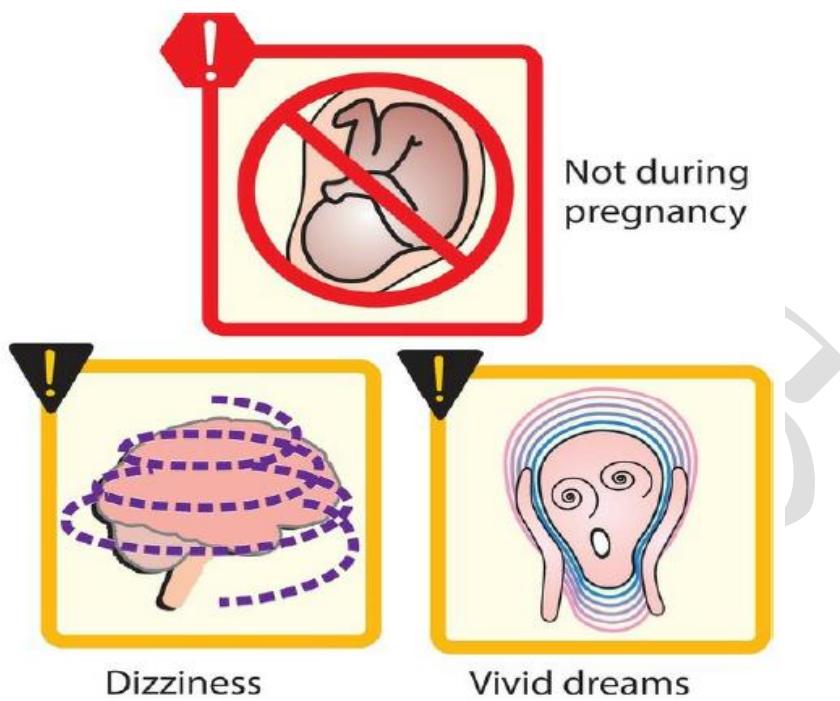
الآثار الجانبية: يعد الطفح الجلدي، الغثيان، الصداع من الآثار الجانبية المعتادة. كما يمكن حدوث حمى وارتفاع في الحرارة عند استخدام نيفيرايين، بينما يمكن أن يسبب إيفافيرينز أعراض عصبية ونفسية مختلفة.

ملاحظات: efavirenz آمن للاستخدام في المرضى المصابين بالسل بسبب انخفاض قدرته على التفاعلات الدوائية مع ريفاميسين ،

- حجم قرص Rilpivirine صغير، مما يجعله مثالياً للمرضى الذين يعانون من صعوبة في البلع.

- إيترافيرين هو الجيل الثاني NNRTI نشط ضد العديد من سلالات فيروس نقص المناعة البشرية المقاومة للجيل الأول من NNRTIs ؛ استخدامه هو يقتصر على المرضى الذين لا يستجيبون للنضادات الفيروسية الأخرى لديهم مقاومة للأدوية المتعددة الذين لديهم دليل على تكاثر الفيروس المستمر.

نادرًا ما يستخدم ديلافيردين ونيفيرابين بسبب السمية و / أو الفعالية الضعيفة المضادة للفيروسات.



مثبطات البروتياز للفيروس القهقري (PIs)

إنزيم اسبارتيك بروتياز aspartic protease المرمز بواسطة فيروس الإيدز يدخل في تركيب البروتينات والأنزيمات البنوية (بما فيها إنزيم النسخ العكسي RT ، البروتياز ، و integrase) للفيروس. يتم تفكك عديد البروتين الكبير إلى مكونات وظيفية مختلفة بواسطة هذا الإنزيم. يعمل إنزيم البروتياز في المرحلة الأخيرة من تضاعف فيروس الإيدز، تفتح جزيئات فيروسية جديدة عندما يكتسب جينوم الحمض النووي الريبي البروتينات والأنزيمات الأساسية.

آلية العمل: مثبطات البروتياز- ريتونافير ritonavir ، اندينافير nelfinavir ، ساكوينافير saquinavir ، لوبينافير lopinavir ترتبط مع جزيئات البروتياز وتتدخل مع وظيفته المفلعة cleaving function. وبعد أكثر المثبطات الفيروسية فعالية من AZT بسبب تأثيره في المرحلة الأخيرة من الدورة الفيروسية، فإنه فعال في كل من عدوى الخلايا الحديثة وكذلك المزمنة.

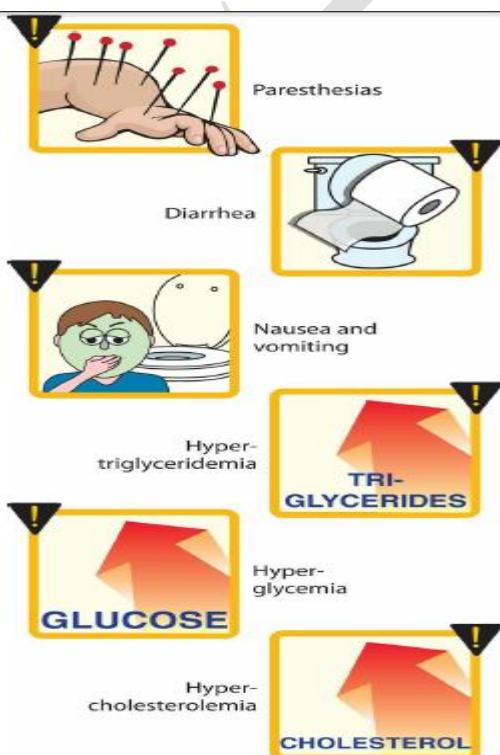
وتحت تأثير هذه الأدوية، الخلايا المصابة ب HIV تنتج سلالة فيروسية غيرة معدية وغير ناضجة . إذا فهي تمنع شكل جولات أخرى من العدوى.

الحركية: تزيد الوجبات الغنية بالدهون بشكل كبير من التوافر البيولوجي لبعض الأدوية، مثل نيفينافير وساكونافير ، في حين ينخفض التوافر البيولوجي ل Indinavir ، والبعض الآخر لا يتأثر بشكل أساسي. هذه الأدوية هي ركائز لإيزوزيم CYP3A4 (خاصة ريتونافير ritonavir) وتقوم بتنبيه فترداد المستويات البلازمية للعديد من الأدوية، وتستقلب أدوية PIs بأنزيم CYP450 بشكل واسع. ويتم اطراح القليل جداً من الدواء دون تغيير في بول.

المقاومة: المقاومة الفيروسية تتطور ضد PIs على مدى عدة أشهر ويعود ذلك إلى اختيار طفرات مقاومة بطريقة تدريجية. هناك توصيات حالية تجاه استخدام PIs بالمشاركة مع دوائين من NRTIs أو دواء من NRTI + دواء من NNRTI. ولأن مختلف PIs إما تثبط أو تحفز نظائر محددة من السيتوكروم بمستويات مختلفة، تعد التداخلات الدوائية شائعة مع هذه الأدوية وأحياناً غير متوقعة. وبشكل خاص، فإن الريفارمابين والأدوية المنشطة للأنزيمات الأخرى يسرع استقلاب PIs وتحوله إلى الشكل غير الفعال.

الأثار الجانبية الأكثر بروزاً لـ PIs هي عدم تحمل هضمي (غثيان وسهال)، فقدان القوة، دوخة، طفح جلدي، توزع غير طبيعي لشحوم الجسم في البطن وقاعدة الرقبة (سم بافلو) وفرط شحوم وكوليسترول الدم وتفاقم مرض السكري.

يسبب الاندينافير بيلة بلورية ويزيد خطر تشكيل الحصيات البولية.





التدخلات الدوائية: هي مشكلة شائعة لـ PIs، لأنها ركائز ومثبطات قوية لـ CYP450. الأدوية التي تعتمد على هذا الإنزيم لاستقلاب هذه الأدوية قد تترافق إلى مستويات سامة. أمثله

من التدخلات التي يحتمل أن تكون خطرة مع PIs تشمل زيادة انحلال الريبيات بتأثير من سيمفاستاتين أو لوفاستاتين، التهدئة الزائدة من الميدازولام أو التريازولام، والاكتئاب التفسسي من الفنتانيل. من الأدوية التي تتطلب تعديل الجرعة والاستخدام الحذر الوارفارين والسيلدينافيل والفينيتوكين. بالإضافة إلى ذلك، قد تقلل محضات إنزيمات CYP450 من تركيزات البلازما PI إلى مستويات دون المستوى الأمثل، وبالتالي فشل العلاج. وبالتالي، فإن الأدوية مثل ريفامبين وبنبنة سانت جون هي مضادات استقلاب مع PIs.

DRUG CLASS	EXAMPLE	DRUG CLASS	EXAMPLE
ANTICOAGULANTS	<i>Warfarin</i>	ANTIARRHYTHMICS	<i>Amiodarone</i>
ANTICONVULSANTS	<i>Phenytoin</i>	ERGOT DERIVATIVES	<i>Ergotamine</i>
ANTIFUNGALS	<i>Voriconazole</i>	ANTIMYCOBACTERIAL DRUGS	<i>Rifampin</i>
ANTIMYCOPHARMACEUTICALS	<i>Rifabutin</i>	BENZODIAZEPINES	<i>Triazolam</i>
ERECTILE DYSFUNCTION AGENTS	<i>Sildenafil</i> <i>Tadalafil</i> <i>Vardenafil</i>	INHALED STEROIDS	<i>Fluticasone</i>
LIPID-LOWERING AGENTS	<i>Atorvastatin</i>	HERBAL SUPPLEMENTS	<i>St. John's wort</i>
NARCOTICS	<i>Methadone</i>	HMG CoA REDUCTASE INHIBITORS	<i>Lovastatin</i> <i>Simvastatin</i>
		NARCOTICS	<i>Fentanyl</i>
		β -2 AGONIST	<i>Salmeterol</i>
PROTEASE INHIBITORS		Contraindicated	
PROTEASE INHIBITORS		PROTEASE INHIBITORS	

المقاومه: تحدث المقاومه كتراكم للطفرات التدريجية لجين البروتين. تؤدي الطفرات الأوليه إلى انخفاض قدرة الفيروس على التكاثر، ولكن مع تراكم الطفرات، فإن الفيروسات ذات المستويات العالية من المقاومه تظهر مثبطات الأنزيم البروتيني. تؤدي التراكيز دون المستوى الأمثل ل PI إلى ظهور سلالات أسرع للمقاومه.

أتازانافير Atazanavir

يختص Atazanavir جيدا بعد تناوله عن طريق الفم. يجب أن تؤخذ مع الطعام لزيادة الامتصاص والتواجد البيولوجي. يتطلب Atazanavir بيئة حمضية لامتصاصه. وبالتالي، يعتبر أتازانافير مضاد استطباب مع الاستخدام المتزامن لمثبطات مضخة البروتون، ويجب تناولهما بفواصل زمني عن H2-حاصرات ومضادات الحموضة. يمكن تعزيز Atazanavir بواسطة ريتونافير أو كوبيسستات. الدواء مرتبط بالبروتين بدرجة عالية ويختضع لاستقلاب واسع النطاق بواسطة CYP3A4 isoenzymes. تفرز في المقام الأول في الصفراء. لها عمر نصفي يبلغ حوالي 7 ساعات، ولكن يمكن إعطاؤه مرة واحدة يوميا. Atazanavir هو مثبط تناصسي لـ glucuronyl transferase ، و فرط بيليروبين الدم واليرقان من الآثار الضارة المعروفة. يظهر Atazanavir انخفاض خطر الإصابة بفرط شحوم الدم.

دارونافير : Darunavir

يتم إعطاء دارونافير مع كوبيسستات أو جرعة منخفضة من ريتونافير. تمت الموافقة على دارونافير للعلاج الأولى في المرضى المصابين حديثا بفيروس نقص المناعة البشرية، وكذلك للمرضى المقاومين للعلاجات الأخرى. يجب أن تؤخذ Darunavir مع الطعام لزيادة الامتصاص. عمر النصف الاطraction هو 15 ساعة عندما يقترن ريتونافير. يتم استقلاب Darunavir على نطاق واسع بواسطة إنزيمات CYP3A وهو أيضا مثبط إيزوزيم CYP3A4. الآثار الضارة مماثلة لتلك الخاصة بالأدوية الأخرى. بالإضافة إلى ذلك، ارتبط علاج دارونافير بطفح جلدي.

DRUGS	MAJOR TOXICITIES AND CONCERNS
<i>Atazanavir</i>	Nausea, abdominal discomfort, skin rash, hyperbilirubinemia
<i>Darunavir</i>	Nausea, abdominal discomfort, headache, skin rash
<i>Fosamprenavir</i>	Nausea, diarrhea, vomiting, oral and perioral paresthesia, and rash
<i>Indinavir</i>	Benign hyperbilirubinemia, nephrolithiasis; take 1 hour before or 2 hours after food; may take with skim milk or a low-fat meal; drink >1.5 L of liquid daily
<i>Lopinavir</i>	Gastrointestinal, hyperlipidemia, insulin resistance
<i>Nelfinavir</i>	Diarrhea, nausea, flatulence, rash
<i>Ritonavir</i>	Diarrhea, nausea, taste perversion, vomiting, anemia, increased hepatic enzymes, increased triglycerides. Capsules require refrigeration, tablets do not. Take with meals; chocolate milk improves the taste
<i>Saquinavir</i>	Diarrhea, nausea, abdominal discomfort, elevated transaminase levels. Take with high-fat meal or within 2 hours of a full meal
<i>Tipranavir</i>	Nausea, vomiting, diarrhea, rash, severe hepatotoxicity, intracranial hemorrhage

مثبطات الدخول:

إنفوفيرتيد

إنفوفيرتيد هو مثبط للاندماج. لكي يتمكن فيروس نقص المناعة البشرية من الدخول إلى الخلية المصيفية، يجب أن يندمج مع غشاء الخلية المصيفية. يتم تحقيق ذلك من خلال تغييرات البروتين السكري عبر الغشاء GP41 ، والذي يظهر عندما يرتبط فيروس نقص المناعة البشرية بسطح الخلية المصيفية. إنفوفيرتيد هو عديد الببتيد الذي يرتبط ب GP41 ، مما يمنع التغيير البنوي اللازم للارتباط. إنفوفيرتيد، بالاشتراك مع غيرها العوامل المضادة للفيروسات القهقرية، يشار إليها لعلاج المرضى المزمنين مع دليل على تكاثر الفيروس على الرغم من العلاج المستمر بالعقاقير المضادة للفيروسات القهقرية. كبيتيد، يجب أن تعطى تحت الجلد. معظم الآثار السلبية ترتبط بالحقن، بما في ذلك الألم، والحمى، والتصلب، والعقد، والتي تحدث في جميع الحالات تقريباً المرضي.

maraviroc مارافيروك

Maraviroc هو مثبط دخول يمنع مستقبلات CCR5 الأساسية التي تعمل مع gp41 لتسهيل دخول فيروس نقص المناعة البشرية من خلال الغشاء إلى الخلية. قد يعبر الفيروس إما عبر المستقبلات الأساسية CCR5 أو مستقبل CXCR4، أو كليهما. قبل استخدام maraviroc، يلزم إجراء اختبار لتحديد ما إذا كانت سلالة فيروس

نقص المناعة البشرية تستخدم مستقبل CCR5 الأساسي، أو مستقبلات CXCR4 أو أنها مزدوجة المدار.

فقط سلالات فيروس نقص المناعة البشرية التي تستخدم CCR5 للوصول إلى الخلية يمكن علاجها بنجاح باستخدام maraviroc.

الحركية: يمتص الدواء جيداً بعد تناوله عن طريق الفم. يتم استقلاب Maraviroc بشكل رئيسي بواسطة إيزوزيم CYP3A الكبدي، ويجب تقليل الجرعة عند إعطائهما مع معظم PIs أو مثبطات CYP450 القوية. على العكس من ذلك، ينبغي زيادته في المرضى الذين يتلقون إيفافيرينز أو إيترافيبرين أو محفزات CYP450 القوية. مارافيروك جيد التحمل بشكل عام. والدواء ارتبط بالسمية الكبدية الشديدة، والتي قد يسبقها حمى أو شرى.

مثبطات إنزيم الانغرس (راتيغرافير وإفيتىغرافير ودولوتىغرافير وبيكتىغرافير)

تنبه إدخال الحمض النووي للفيروسات في جينوم الخلية المضيفة. الموقع النشط لإنزيم الانغرس يرتبط بالحمض النووي للخلية المضيفة ويتضمن كاتيونينين معدنيين ثانوي التكافؤ يعملان كأهداف استخالب لINSTIs. نتيجة لذلك، عند وجود INSTI، يتم شغل الموقع النشط للإنزيم وتتوقف عملية التكامل.

الحركية: عمر النصف من elvitegravir هو 3 ساعات عند تناوله بمفرده، ولكنه يزيد إلى حوالي 9 ساعات عندما

معزز بالكوبيسستات. يسمح تعزيز الحرائك الدوائية لelvitegravir باعطائه مرة واحدة يومياً مع الطعام.

تخضع INSTIs لتقاعلات الاستخالب مع مضادات الحموضة، مما يؤدي إلى انخفاض كبير في التوافر البيولوجي.

لذلك، يجب فصل جرعات INSTI عن مضادات الحموضة وغيرها من الكاتيونات متعددة التكافؤ لعدة ساعات

الآثار الجانبية: جيد التحمل بشكل عام، مع كون الغثيان والإسهال أكثر الآثار الضارة المبلغ عنها شيوعاً

المقاومه: INSTIs يحدث مع طفرات أحادية النقطة داخل جين integrase. يمكن حدوث المقاومة المتصالبة بين راتيغرافير وelvitegravir على الرغم من أن دولوتىغرافير لديه مقاومة متصالبة محدودة لINSTIs الأخرى.

معززات الحركية الدوائية:

ريتونافير

لم يعد يستخدم ريتونافير PIs وحيدا كمثبط بروتياز وحيد، ولكن بدلا من ذلك ، يستخدم كمحسن للحركية الدوائية أو "معزز" من PIs الأخرى. ريتونافير هو مثبط قوي ل CYP3A ، وما يصاحب ذلك من إعطاء ريتونافير بجرعات منخفضة يزيد من التوافر البيولوجي مثبط البروتياز الآخر، مما يسمح غالبا بفترات طويلة بين الجرعات

تساعد مستويات PI "المعزز" أيضا على منع تطور مقاومة فيروس نقص المناعة البشرية. لذلك، فإن مؤشرات الأداء "المعززة" هي يوصى باستخدامه في بداية علاج فيروس الإيدز.

الاستقلاب: بواسطة CYP3A4 و CYP2D6 والإطراح الصفراوي هما الطريقتان الأساسيةان للتخلص منه. ريتونافير لديه عمر نصف من ٣ إلى ٥ ساعات. بالرغم من ان ريتونافير هو في المقام الأول مثبط لإيزوزيمات CYP450، وقد يحفز أيضا العديد من إيزومات CYP450

كوبسيستات Cobicistat

Cobicistat هو محسن للحرائك الدوائية أو دواء معزز يستخدم في العلاجات المركبة لفيروس نقص المناعة البشرية.

هذا العامل يثبط أنزيمات CYP3A ويستخدم لتعزيز التوافر البيولوجي لمثبطات الأنزيم البروتياز (أتازانافير ودارونافير) ، ومثبط إنزيم الانغراس (إفيتيرافير).

cobicistat يثبط CYP3A، CYP2D6، CYP2C9 ، والناقل P-gp ، توجد العديد من التداخلات الدوائية. قد يسبب Cobicistat أيضا ارتفاع في كرياتينين الدم بسبب تثبيط إفراز الكرياتينين أنيبوي.

HIV عدو HIV

تعد معالجة عدو HIV ومضاعفاتها معقدة، مطولة، تحتاج على خبراء، دافع قوي، التلازم المريض، مصادر وغالبية الثمن. مع ذلك تتوفر في الهند أدوية ARV مجانا بإشراف البرنامج العالمي للسيطرة على مرض الإيدز.

بسبب سرعة تطور مقاومة تجاه المعالجة الاحادية مع أدوية ARV واحتمالية فشل المعالجة، فإنه يتوجب الآن أن تتم معالجة عدو HIV بمشاركة ٣ أو أكثر من أدوية ARV. وهذا ما يدعى "المعالجة الأكثر فعالية لمضادات الفيروس القهقرى" "highly active antiretroviral therapy (HAART)". وقد تم إدراك أنه حتى مع HAART والتي تقتل بشكل سريع > ٩٩٪ من الفيروسات المعدية virions، عدد قليل يبقى على قيد الحياة مع ما تبقى من الخلايا اللمفية CD4 تؤدي إلى زيادة الإننكاس. كما يتم تطور المرض عند الفرد (وتستخدم العديد من أدوية ARV) ، تعداد المصايبين بـ HIV يصبح معقد وراثيا وتتنوع مع وجود الحساسية تجاه الأدوية. وبؤدي كل فشل بنظام المشاركة إلى الحد من خيارات المعالجة.

و بما أن كل النظم المتوفرة في الوقت الحالي لم تستطع استئصال فيروس HIV من أجسام المرضى، فإن الهدف من المعالجة هو تثبيط تضاعف الفيروس بالحد الأقصى وعلى نحو دائم وبالتالي فإن المريض يستطيع تحقيق استجابة مناعية فعالة تجاه العوامل الميكروبية الممرضة والمحافظة عليها.

وقوّضت السلطات الصحية والهيئات المهنية مبادئ توجيهية لاختيار

المرضى لعلاج فيروس نقص المناعة المكتسب، وكذلك فيما يتعلق بوضع نظم العلاج المناسبة، التفاصيل خارج نطاق هذا الكتاب، لأن أطباء الأسنان لا يعالجون الإصابة بفيروس نقص المناعة البشرية.

بإيجاز، يوصي بالعلاج لجميع مرضى فيروس نقص المناعة المكتسب العرضي وحالات غير العرضية مع تعداد خلايا CD4 ≥ 2000/مليوليتر. لا ينصح بعلاج الحالات غير العرضية ذوي الكفاءة المناعية (تعداد خلايا CD4 < 350/مليوليتر)، في حين أن قرار علاج الحالات الغير عرضية في تعداد خلايا CD4 بين 350/مليوليترو ≤ 200/مليوليتر يعتمد على معدل الانخفاض في عدد خلايا CD4 ومستوى RNA فيروس نقص المناعة المكتسب وعوامل أخرى.

بعض مشاركات أدوية ARV في الجدول التالي.

مشاركـاتـاتـالـفـيـروـسـاتـالـقـهـرـيـةـالمـفـضـلـوـالـبـدـلـ

2 NRTI + NNRTI (PI sparing)

زيدوفودين + لاميفودين + إيفافيرنيز Zidovudine + lamivudine + efavirenz

2 NRTI + PI

زيدوفودين + لاميفودين + لوبين افير Zidovudine + lamivudine + lopinavir/r

نظم بديلة

2 NRTI + NNRTI (PI sparing)

زيدوفودين + لاميفودين + نيفيرابين Zidovudine + lamivudine + nevirapine

لاميفودين + ستافودين + إيفافيرنيز Lamivudine + stavudine + efavirenz

لاميفودين + ستافودين نيفيرابين Lamivudine + stavudine + nevirapine

لاميفودين + أباكافير + إيفافيرنيز Lamivudine + abacavir + efavirenz

لاميفودين + أباكافير + نيفيرابين Lamivudine + abacavir + nevirapine

2 NRTI + PI

لاميفودين + زيدوفودين + إيندينافير Lamivudine + zidovudine + indinavir

لاميفودين + ستافودين + ريتونافير Lamivudine + stavudine + ritonavir

لوبينافير + لاميفودين + أباكافير Lamivudine + abacavir + lopinavir/r

نيلفينافير + لاميفودين + أباكافير Lamivudine + abacavir + nelfinavir

3 NRTI*

1. Zidovudine + lamivudine + abacavir لاميفودين + زيدوفودين + أباكير

* فقط عندما NNRTI أو PI لا يمكن أن تستخدم؛ عندما يعطى المريض ريفامبين rifampin.

فشل المعالجة يكون متوقعاً ويحدث خلال السنة الأولى أو في سنوات متتالية مع ما يقارب جميع النظم. على النحو الأمثل، يجب تغيير النظام تماماً (تغيير جميع العاقير^٣) للأدوية التي تم اعطاؤها مبكراً. مع الفشل المتكرر أصبح من الصعب اعطاء مشاركة فعالة.

الوقاية من عدوى HIV

العلاج الوقائي بعد التعرض (PEP) إن العاملين على الرعاية الصحية بما فيهم أطباء الأسنان وغيرهم الذين يتعرضون بشكل عرضي لمخاطر العدوى بـ HIV عن طريق وخذ الإبر أو غيرها من الأدوات الجراحية الحادة، التماس مع الدم، اللعاب والسوائل البيولوجية الأخرى للمرضى أو عن طريق نقل الدم يجب أن يتم اعتبارهم من PEP. الهدف من PEP تثبيط تضاعف الفيروس قبل انتشاره، وبالتالي يتم وضع حد للعدوى ومع ذلك، فإن PEP غير ضروري عندما يكون التماس فقط عن طريق الجلد، أو مع الأغشية المخاطية بقطارات قليلة فقط ولمدة قصيرة. وضعت المنظمة العالمية للسيطرة على الإيدز (NACO, India) نموذجين من المشاركة (شاهد الجدول) من أجل PEP بالاعتماد على مقدار خطورة انتقال الإيدز.

عندما تتم الإشارة، يجب أن يتم البدء بـ PEP طالما أمكن ويفضل خلال ٢-١ ساعة من التعرض. ينخفض احتمال منع العدوى مع التأخير؛ بعض التوجيهات لا يوصى بالبدء بها خلال ٧٢ ساعة من التعرض. وحسب آخرين، في حالة الاتهام (القصير)، PEP من الممكن أن يبدأ خلال ٢-١ أسبوع لاحقاً. مع ذلك

فإن عدوى HIV من المحتمل ألا يتم منعها، كما في بداية الإيدز من الممكن أن يتم تأخيرها بالبدء المتأخر لـ PEP.

الوقاية قبل الولادة Perinatal prophylaxis

معالجة الأم بالزيدوفودين والاستمرار بهذه المعالجة للرضيع ٦ أسابيع يقلل بشكل كبير فرص انتقال HIV للنسل. مشاركة (٢ أو ٣ أدوية) تعطى وقاية أكثر فعالية.