

|               |                             |
|---------------|-----------------------------|
| كلية: الصيدلة | مقرر: علاجات سريرية         |
| الرمز:        | مدرس المقرر: د. هناء الاحمد |

### مضادات الالتهاب اللاستيرويدية خافضات الحرارة - المسكنات

#### الألم (فرط حس الألم)

وهو سقم محدد، وشعور غير سار، عادة ما يطلق بتأثير حوافز ضارة خارجية أو داخلية. هو إشارة إنذار للحماية الطبيعية في الأساس، ولكنه يسبب انزعاج 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 للأسبرين أو مضادات الالتهاب غير الستيرويدية (NSAIDs).

والمسكنات الأكثر استخداماً هي مضادات الالتهاب غير الستيرويدية

#### مضادات الالتهاب غير الستيرويدية ومثبطات تصنيع البروستاغلاندين (PG)

تنشط مضادات الالتهاب غير الستيرويدية اصطناع البروستاغلاندينات (وسائط موضعية تستقلب بسرعة)

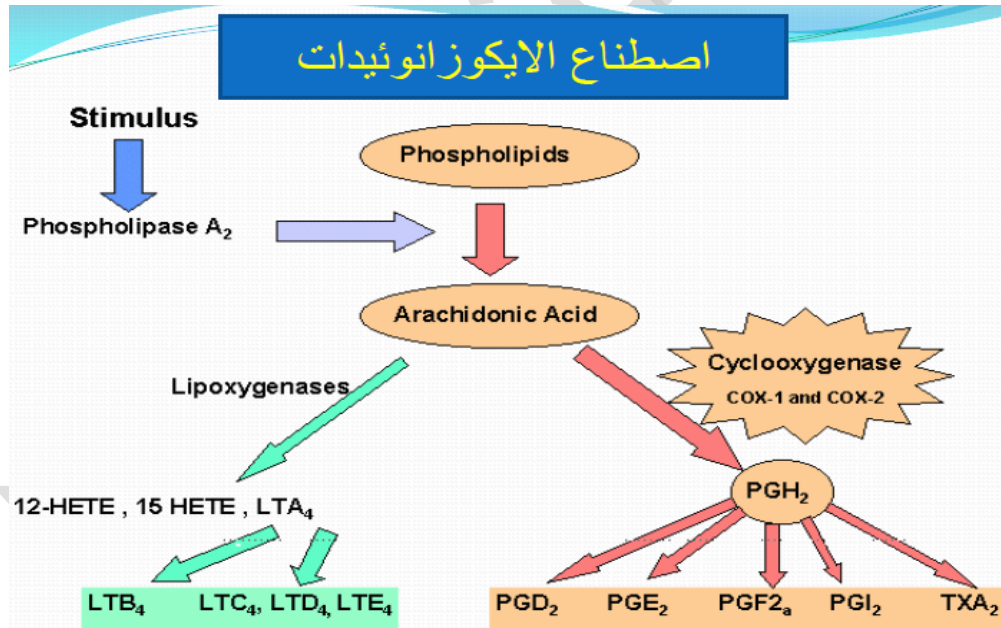
اصطناع البروستاغلاندينات: عند تعرض فوسفوليبيدات الغشاء لأي أداة فإنها تفعل أنزيم الفوسفوليباز A2 الذي يحول الفوسفوليبيدات إلى حمض الأراشيدونيك الطليعة الرئيسية للبروستاغلاندينات ثم يخضع حمض الأراشيدونيك لسبيلين:

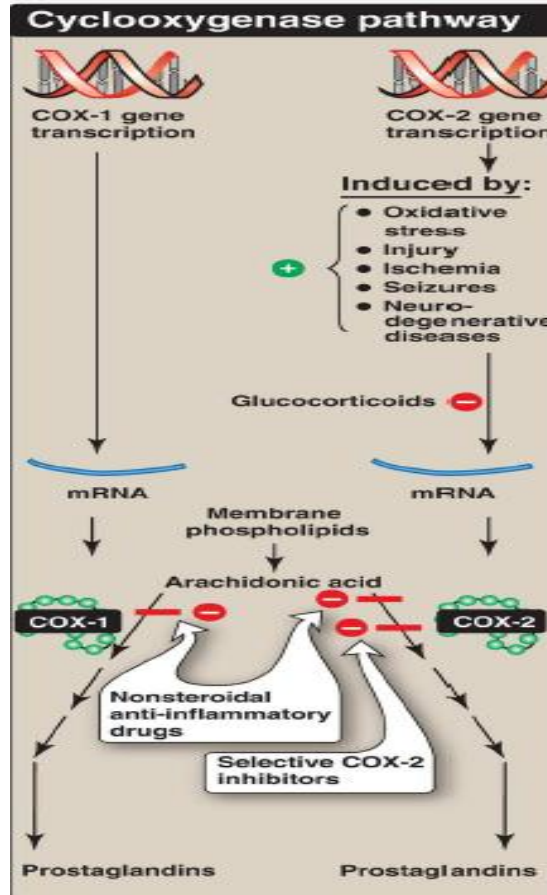
١- سبيل السيكلوأوكسجيناز: يصنع البروستاغلاندينات والترومبوكسان والبروستاسكلين من سبيل السيكلوأوكسجيناز والذي يتكون من:

- السيكلوأوكسجيناز ١ (COX1) والذي ينتج عنه البروستانويدات المنظمة للحياة فهي تنظم العمليات الخلوية العادية بما فيها حماية خلايا المعدة والاستتباب الدموي وتراص الصفائح والوظيفة الكلوية
- بينما ينتج عن السيكلوأوكسجيناز ٢ (COX2) البروستانويدات 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 (السيوتوكينات، المواد المولدة للانقسام)

١- سبيل الليبوأوكسجيناز: يتحول نتيجتها حمض الأراشيدونيك الى لوكوترينات التي تسبب تضيق قصبي وتفيد الادوية المضادة للوكوترينات مثل زيليتون والزفيرلوكاست في علاج الربو التحسسي المتوسط الى الشديد.

- زافير لوكاست: حاجب لمستقبلات اللوكوترين ونتيجة لمشاكله الرئوية تم التوصل لدواء مونتي كوكاست وهي الأفضل لازمة الربو عند الأطفال لان جزء مهم من الازمة لديهم هو اللوكوترين وبالتالي يتم حجب زيليتون يثبط انزيم الليبواوكسجيناز وبالتالي يقل تراكيز اللوكوترين في النسيج





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

| مفيدة للجسم       |                   |                   | ضارة      |           |                        |                 |
|-------------------|-------------------|-------------------|-----------|-----------|------------------------|-----------------|
| PGE1              | PGE2              | PGI2              | PGF2α     | TXA2      | LCTB4                  |                 |
| موسع              | موسع              | موسع              | مقبض      | مقبض      | موسع للحالات المرضية   | الاوعية الدموية |
| ممكن ان يحصل وذمة | ممكن ان يحصل وذمة | ممكن ان يحصل وذمة |           |           | وذمة حادة              |                 |
| موسع              | موسع              | موسع              | تقبض قصبي | تقبض قصبي | تقبض قصبي شديد أكثر من | القصبات         |

|  |   |                                     |                                  |                              |                              |                                      |
|--|---|-------------------------------------|----------------------------------|------------------------------|------------------------------|--------------------------------------|
| الهستامين<br>١٤٠٠ مرة                    |   |                                     |                                  |                              |                              |                                      |
| الرحم                                    | غير حامل<br>(ارتخاء)<br>حامل (تقلص)   | غير حامل<br>(ارتخاء)<br>حامل (تقلص) | غير حامل (ارتخاء)<br>حامل (تقلص) | تقلص بكل<br>الحالات          | تقلص بكل<br>الحالات          | تقلص بكل<br>الحالات                  |
| التدفق<br>الدموي<br>الكلوي               | زيادة التدفق<br>الدموي الكلوي   | زيادة التدفق<br>الدموي الكلوي       | زيادة التدفق<br>الدموي الكلوي    | يقلل التدفق<br>الدموي الكلوي | يقلل التدفق<br>الدموي الكلوي | غير واضحة                            |
| الصفائح<br>توازن بين<br>المفيد<br>والضار |   |                                     | يقلل تراكم<br>الصفائح            | يزيد تكس<br>الصفائح          |                              |                                      |
| أفعال<br>أخرى                            | حماية المعدة<br>حرارة عند الاتان وهي الية حماية للجسم ليحضر<br>الجسم للدفاع ضد الاتانات |                                     |                                  |                              |                              | أهم وسائط للنداء<br>في حالة الالتهاب |

من الجدول لا يوجد استخدام للترومبوكسان او اللوكوتريين كون تأثيراته ضارة اكثر لذلك يستخدم اللوكوتريينات  
المفيدة وليست الضارة

مشابهات البروستاغلاندينات:

|  |
|--|
| <b>PROSTAGLANDIN E1 ANALOGS</b>  |
| <i>Alprostadil</i> CAVERJECT, EDEX, MUSE,<br>PROSTIN VR<br><i>Lubiprostone</i> AMITIZA<br><i>Misoprostol</i> CYTOTEC           |
| <b>PROSTAGLANDIN F2<math>\alpha</math> ANALOGS</b>   |
| <i>Bimatoprost</i> LATISSE, LUMIGAN<br><i>Latanoprost</i> XALATAN<br><i>Tafluprost</i> ZIOPTAN<br><i>Travoprost</i> TRAVATAN Z |
| <b>PROSTACYCLIN ANALOGS</b>  |
| <i>Epoprostenol</i> FLOLAN, VELETRI<br><i>Iloprost</i> VENTAVIS<br><i>Treprostinil</i> ORENITRAM, REMODULIN,<br>TYVASO         |

## مشابهات PGE1

### Alprostadil-

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

١- يستخدم Alprostadil في حالات ضعف الانتصاب لأنه يسبب توسع وعائي في القضيب وكان استخدامه قبل التعرف على السيليندا فيل

٢- 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 للقلب حيث يلاحظ عكس أماكن الاوردة القلبية (الابهري والرئوي) وبين الاثنين يوجد قناة توجد بشكل طبيعي وتقل بعد الولادة بأيام وفي هذه الحالة تبقى مفتوحة ليخلط الدم فيذهب المحمل بالأوكسجين للجسم والوريدي للرئة ويخفف من الحالة لذا يجب الحفاظ على القناة لحين الجراحة والوحيد الذي ثبت انه يفتح القناة هو PGE1 حيث يحافظ ضخ Alprostadil 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 الافيونية، ومتلازمة القولون العصبي مع الإمساك. يحفز قنوات الكلوريد في الخلايا للمعدة للظاهرة المعوية، وبالتالي زيادة إفراز السائل المعوي. الآثار الجانبية: الغثيان والإسهال هما الآثار الضارة الأكثر شيوعاً للوبيبروستون. يمكن التقليل من الغثيان في حال تم تناوله مع الطعام.



### ميزوبروستول Misoprostol

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

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

**Gemeprost:** يستعمل gemeprost مشابه ل(PGE1) لتوسيع عنق الرحم أثناء سبر الرحم أو الاجهاض

### 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 اجهاض في الغلوكونا مفتوحة الزاوية ٣٠% من ماء العين يخترق عند الزاوية من فتحات صغيرة على العضلات الهدبية وبالتالي يتصرف بين الياف الهدبية ويتسرب بين طبقات العين و PGF2α يوسع الطبقات بين الياف الهدبية وبالتالي تصريف الخط 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 كقطرات 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 القرنية (زيادة تصبغ البني)، زيادة عدد وصباغ الرموش، تهيج العين، وإحساس بوجود جسم غريب. **dinoprost** مشابه لـ PGF2α يستعمل تسريباً في الوريد لتحريض تقبض الرحم يستعمل **carboprost** مشابه لـ PGF2α في معالجة النزف بعد الولادة

### التأثيرات الفارماكولوجية لـ البروستاسكلين PGI2 :

توسع وعائي تثبيط تجمع الصفائح وتحرر الرينين وإطراح الصوديوم بالتأثير على عود امتصاص الأنبوب للصوديوم

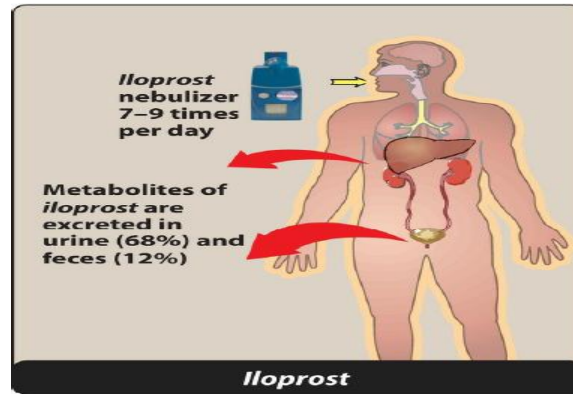
الاستخدام: يستخدم لتثبيط نكس الصفائح لدى مريض غسيل الكلى والقلب المفتوح لان الدم يمر في اجزاء بلاستيكية وان لمس الدم أي جسم غريب عدا البطانة الوعائية سوف يلتصق به لذلك يتناول هؤلاء المرضى هيبارين وبروستاسكلين يثبط نكس الصفائح بشكل مباشر وهو منتج طبيعي -ارتفاع ضغط الدم الرئوي وبشكل بخاخ فيكون تأثيره موضعي وموسع وعائي

### مشابهات البروستاسكلين (PGI2)

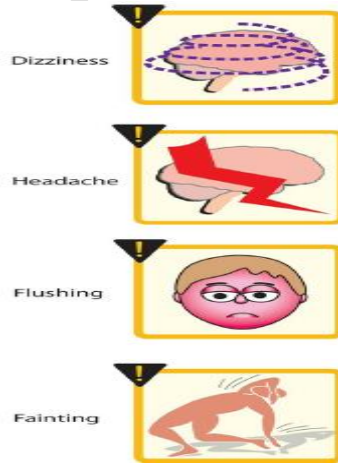
**epoprostenol** ، والشكل الصيدلاني للبروستاسيكلين الطبيعي، الذي يستخدم لمنع التخثر في التحال الدموي  
**treprostinil** و **iloprost** وهي منتجات صناعية مشابهة ل **PGI2** وهي موسعات وعائية رئوية قوية  
تستخدم لعلاج ارتفاع ضغط الدم الشرياني الرئوي.

الآلية التأثير: هذه الأدوية تحاكي آثار البروستاسيكلين في الخلايا البطانية، مما ينتج عنه انخفاض كبير في  
المقاومة الشريانية الرئوية مع زيادة لاحقة زيادة في مؤشر القلب وتوصيل الأكسجين.  
يستعمل **Iloprostol** (**PGI2**) في علاج داء (Berger) الخثرة الوريدية السادة

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



الآثار الجانبية: دوخة، الصداع والتوهج والإغماء أكثر الآثار الضارة شيوعاً والتنشع القسبي والسعال يمكن  
تحدث أيضاً بعد استنشاق **iloprost**.



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

تصنيف اخر لمثابهاات البروستاغلاندين



### مشابهات PGs المستعملة في الأمراض القلبية الوعائية:

تنشيط تجمع الصفائح (مثلا أثناء التحال الدموي Epoprostenol):

(PGI<sub>2</sub>) خاصة في حال وجود مضاد استطباب للهيبارين

ارتفاع الضغط الرئوي البدئي Epoprostenol: الذي يمتلك عدة خصائص (توسيع الأوعية، معاكسة تجمع

الصفائح، معاكسة تطور التصلب العصيدي، حماية المخاطية المعدية)

يستعمل Alprostadil (PGE<sub>1</sub>) للمحافظة على القناة الشريانية مفتوحة

رئيماً يتم التصحيح الجراحي عند الرضع الذين يعانون من بعض تشوهات القلب الولادية

يستعمل Iloprostol (PGI<sub>2</sub>) في علاج داء (Berger) الخثرة الوريدية السادة

### مشابهات PGs المستعملة في التوليد والأمراض النسائية

يستعمل gemeprost مشابه ل(PGE<sub>1</sub>) لتوسيع عنق الرحم أثناء سبر الرحم أو الاجهاض

يستعمل dinoprostone مشابه ل PGE<sub>2</sub> بمقادير ضئيلة لتحريض المخاض، وبمقادير كبيرة لإحداث

الاجهاض أو وقف الحمل

يمكن استعمال ال (dinoprost) مشابه ل PGF<sub>2α</sub> تسرياً في الوريد

أو ال misoprostol مشابه ل PGE<sub>1</sub> لتحريض المخاض

يستعمل carboprost في معالجة النزف بعد الولادة

### مشابهات PGs المستعملة في الأمراض الهضمية:

يستعمل Misoprostol مشابه ل PGE<sub>1</sub> للوقاية من القرحة الهضمية الناجمة عن استعمال NSAIDs ، حيث

ينقص الإفراز الحمضي الأساسي والمعرض وإفراز الببسين، كما يزيد من إفراز المخاط والبيكربونات

### مثبطات تصنيع البروستاغلاندين:

### مضادات الالتهاب غير الستيرويدية

### التصنيف:

أ- مثبطات السيكلو أوكسجيناز غير الانتقائية (مضادات الالتهاب غير الستيرويدية التقليدية)

١- الساليسيلات: الأسبيرين

٢- مشتقات حمض البريبينونيك: الإيبوبروفين، النابروكسين، والكيوتوبروفين، والفلوبي بروفين.

٣- مشتقات حمض الأنترازينيك/ حمض الميفيناميك.

٤- مشتقات حمض الأريل - أسيتيك: الديكوفيناك، الأسكيلوفيناك.

٥- مشتقات الاوكسيكام: بيروكسيكام، تينوكسيكام.

٦- مشتق بيرولو - بيرولو: كيتورولاك.



- ٧- مشتقات اندول: الاندوميتاسين.
- ٨- مشتقات البيرازولون: فينيل بوتازون Phenylbutazone، والاكسي فينوبوتازون.
- ب- مثبطات السيكلوأوكسيجيناز الأكثر انتقائية ل COX-2: نيميسوليد، ميلوكسيكام، نابومتون
- ت- مثبطات السيكلوأوكسيجيناز ٢ الانتقائية: السيلوكسيب، الإيتوريكوكسيب، باريكوكسيب.
- ث- المسكنات- خافضات الحرارة مع تأثيرات طفيفة مضادة للالتهاب:
- ١- مشتقات بارامينوفينول: باراسيتامول (أسيامينوفين).
- ٢- مشتقات البيرازولون: ميتاميزول (ودابيرون)، بروبيفينازون.
- ٣- مشتقات البينزوكسازوسين: نيفويام.

#### استخدام الادوية المضادة للالتهاب الالاستيرويدية:

- ١- مسكنات: تخفض PGs عتبة تحمل الألم وبالتالي تزيد من حساسية مستقبلات الألم للهيستامين والبراديكنين، كما يحرض البروستاغلاندين PGs فرط التألم بتسهيله عملية نقل الألم. وبالتالي تحجب NSAID الآلية المحسنة للألم بتأثير البراديكنين، الانترلوكنات (ILs) وعامل النخر الورمي  $TNF\alpha$  وغيرها من المواد المطلقة للألم. وبالتالي، فهي أكثر فعالية ضد الألم المرافق للالتهاب.
- ٢- خافضات الحرارة: تنقص NSAIDs درجة حرارة الجسم في الحمى. تنتج الحمى خلال الإبتان من خلال توليد مولد الحمى (pyrogen البيروجين)، ILs،  $TNF\alpha$ ، الانترفيونات، التي تحفز إنتاج PG في تحت المهاد - زيادة في درجة الحرارة. تحجب NSAIDs تأثير البيروجين
- ٣- التأثير المضاد للالتهاب: يؤدي الالتهاب إلى زيادة تركيز السيتوكينات والانترلوكنات والانترفيرون وعامل النخر الورمي الأمر الذي يؤدي إلى زيادة اصطناع PGE وتحريض الالتهاب وتنشط 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 PGE2 و  $PGF2\alpha$  عضلة الرحم أما PGD2 يسبب ارتخاء هذه العضلة، وبالتالي تبين بوضوح دور PGs وخاصة  $PGF2\alpha$  في عسر الطمث. تخفض NSAIDs مستويات PG في الرحم.
- ٥- الولادة (المخاض): تمتلك NSAIDs القدرة على تأخير الحمل.
- ٦- مثبط التكدس الصفحي تثبط NSAIDs تصنيع كل من محررات التكدس ( $TXA2$ ) ومناهضات التكدس ( $PGI2$ )، ولن يكون تأثير الترومبوكسان هو المسيطر ← وبالتالي تثبط الجرعات العلاجية من NSAIDs تكدس الصفحات الدموية. تطاول زمن النزف.

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

٨- أذية المخاطية المعدية: يسبب NSAIDs ألم في المعدة، وتآكل الأغشية المخاطية/تقرح وفقدان الدم. حيث يتم تثبيط تصنيع PGs (PGE2, PGI2) الواقية للمخاطية المعدية، وينقص عوز PGs من المخاط وإفراز  $\text{HCO}_3^-$  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 الايكوزانويدات على وظائف الكلية:

- يصنع القشر الكلوي PGE2 و PGI2 اللذين يزيدان من تحرر الرينين تعمل PGE1 و PGI2 و PGE2 على زيادة الرشح الكببي نتيجة التوسع الوعائي الذي تحدثه الأمر الذي يزيد من إطراح الماء والصوديوم وبالتالي تثبيط 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 الكبد الكلوية TXA2 الذي يزيد من تجمع الصفائح كما تحرر البالعات ووحيدات النوى كمية كبيرة من TXA2 في الكلية المصابة بالتهاب الأمر الذي يؤدي إلى تقبض وعائي وتأثيرات مشابهة ل ADH

ملاحظة: يتناقص تأثير مدرات العروة (furosemide) عند مشاركتها مع aspirin لأن بعض تأثيرات furosemide تتجم عن تثبيط COX

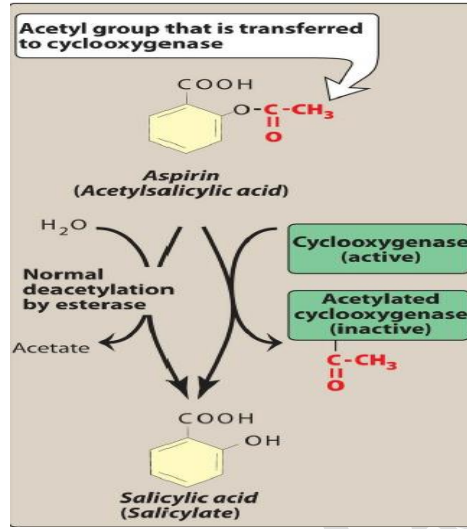
١٠- ردود الفعل التأقية: يعزز الأسبرين من الربو، وتورم الوعائي عصبي، الشرى أو التهاب مخاطية الأنف. والسبب هو تثبيط COX مع ما يترتب عليه من تحويل حمض الأراشيدونيك إلى اللوكوترينات LTs.

#### 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 الأسبيرين بأنزيم السيكلوواوكسجيناز الذي يتنبط بشكل غير عكوس ليعطي الساليسيلات التي تمتلك تأثيرات مضادة للالتهاب والمسكنة للألم وخافضة للحرارة



#### الاستعمالات العلاجية:

١- التأثير المسكن للألم: يزيد البروستاغلاندين PGE2 حساسية النهايات العصبية لتأثير البراديكينين والهيستامين التي تتحرر موضعياً في الحادثة الالتهابية ومن خلال إنقاص تركيز PGE2 يمارس الأسبيرين 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 التنكسي والتهاب المفصل الرثياني والصداع والام المفاصل والالام العضلية وعسر الطمث) من ذلك الألم الناشئ من البنى الحشوية.

باستثناء الكيتورولاك الذي يوصف في حالات الألم الشديد ولفترة قصيرة.

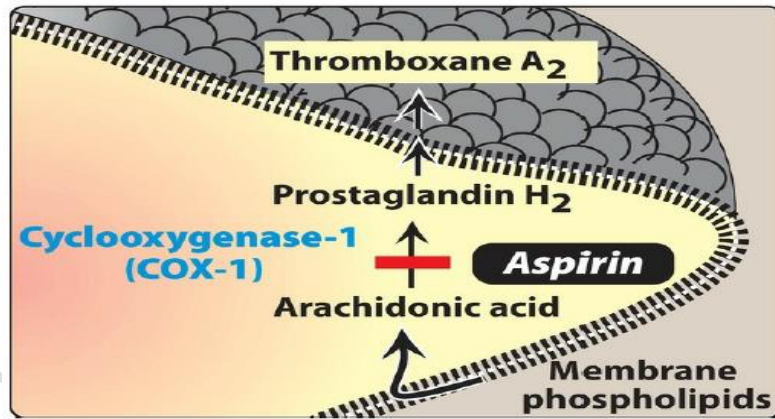
وتتم مشاركتها مع المواد الأفيونية لعلاج الألم الناجم عن الورم الخبيث. علاوة على ذلك، قد تؤدي إضافة مضادات الالتهاب غير الستيرويدية إلى المواد الأفيونية لاستخدام جرعات أقل من المواد الأفيونية.

-التأثير الخافض للحرارة: تحدث الحمى عندما ترتفع درجة الحرارة الى نقطة محددة في المركز الوطائي الامامي المنظم لدرجة الحرارة ويمكن ان ينتج ذلك عن اصطناع PGE2 والذي يتم تحفيزه بعوامل انتاج الحمى الداخلية (البيروجين)، وإطلاق السيبتوكينات من WBCs التي يتم تنشيطها عن طريق العدوى، فرط الحساسية، الخبائث، أو الالتهاب. وتحفز الساليسيلات الحرارة بتنشيط اصطناع PGE2 كما ان الأسبيرين يزيد من تبديد الحرارة عن طريق توسيع الاوعية الدموية وزيادة التعرق. اما حرارة الجسم الطبيعية فلا يؤثر عليها الأسبيرين. [ملاحظة: يجب تجنب الأسبرين في المرضى أقل من ١٩ 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 للتهاب: يثبط الأسبيرين السيكلو أوكسجيناز وبالتالي يثبط تصنيع البروستاغلاندينات التي هي وسائط التهابية فيستخدم في التهاب المفاصل بالجرعات العالية ولكنه لا يوقف تطور الحالة المرضية ولا يسبب هداها.

٢- الاستخدامات الموضعية: يستخدم الأسبيرين موضعيا لعلاج حب الشباب وعلاج الثفن (مسمار اللحم) والثآليل ويستخدم ميثيل سالييلات ("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 ملتحة والتهاب التحسسي الموسمي والألم المتعلق بجراحة العين.

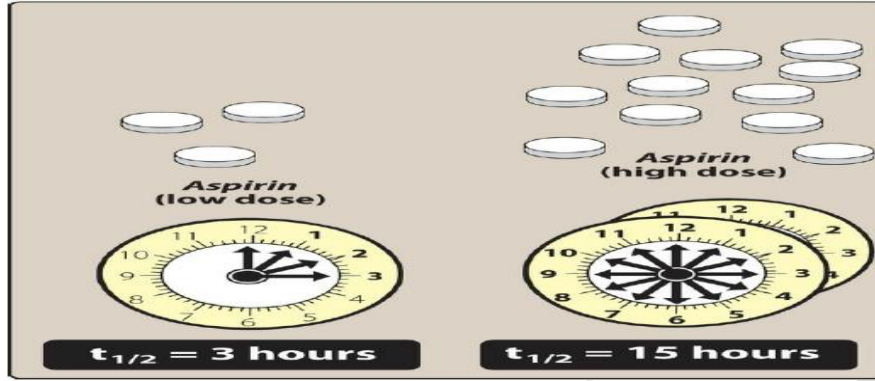
٣- الاستخدامات القلبية الوعائية: يعزز الترومبوكسان A2 من التكدس الصفحي أما PGI2 فينقصه ويسبب إعطاء الأسبيرين بجرعة منخفضة تثبيط غير عكوس في إنتاج الترومبوكسان الصفحي من خلال استلة السيكلوأكسجيناز وبما ان الصفحات لا تمتلك نوى فهي لا تستطيع انتاج انزيم جديد ويستمر نقص الترومبوكسان طيلة فترة حياتها ٣-٧ أيام. لذلك يستخدم الأسبيرين لتثبيط التراص الصفحي 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 التوعية.



الحرائك الدوائية:

- ١- الاعطاء والتوزيع: بعد الاعطاء الفموي تمتص السالييلات غير المتشردة من المعدة والامعاء الدقيقة بشكل منفعل. اما السبيل الشرجي فإنه بطيء ولا يعول عليه ولكنه مفيد في حال إصابة الأطفال بالاقياء مع العلم انه يجب تجنبها لدى الأطفال. تعبر السالييلات (ماعداد diflunisal) الحاجز الدموي الدماغي والمشيمة وتعبر الجلد السليم خاصة الميثيل سالييلات.
- ٢- الجرعة: تبدي السالييلات تأثيرا مسكنا بالجرعة المنخفضة ٣٢٥ ملغ ولأربع مرات وتحتاج لجرعات اعلى للتأثير المضاد للتهاب ٤ غ/يوم. اما جرعة الوقاية من الاحتشاء فهي ٨١-١٦٢ ملغ /يوميا

٣- المصير: يتحلله الأسبيرين بالجرعات المنخفضة الى ساليسيلات وحمض الخل بأنزيم الاستراز الموجود في الدم وتتحول الساليسيلات في الكبد الى مركبات مقترنة ومنحلة في الماء وتطرح كلويا بالطور الأول ونصف عمرها البلازمي ٣.٥ ساعات وفي حال الجرعة المضادة للالتهاب العالية يتم اشباع الطريق الاستقلابي وتتحول للحركية بالطور 0 ونصف عمرها البلازمي يصل ل ١٥ ساعة وتتنافس على الاطراح مع حمض البول لذلك يجب تجنبها لمرضى النقرس او المرضى المتأولين للبرونسيدي



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، نابوميبتون وسولينداك وباريكوكسيب) لديهم مستقبلات نشطة. يتم إطراح الدواء النشط ومستقلباته بشكل أساسي عن طريق البول.

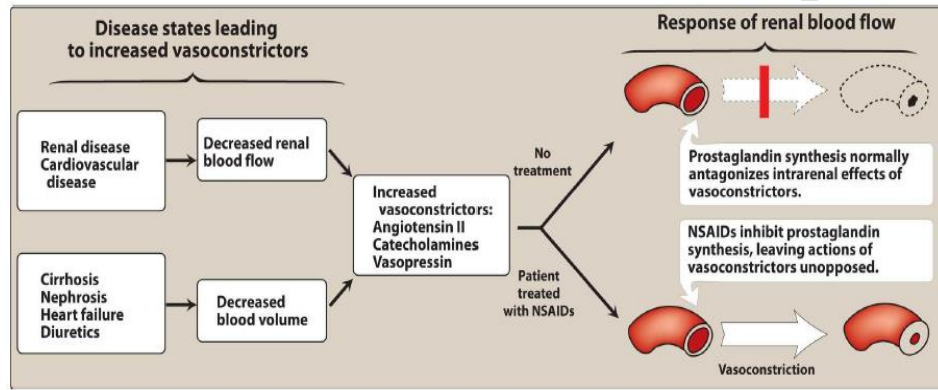
#### التأثيرات الضائرة:

١- التأثيرات الهضمية: الضائقة الشرسوفية والغثيان والقيء وقد تشاهد نزوف هضمية مجهرية (الأسبيرين غير منتشر في الباهاء الحمضي ويمتص من المعدة لذلك يعبر بسرعة الى الخلايا المخاطية حيث يتشرد بها ويحتبس ويصبح قادرا على احداث اذية موضعية لذلك ينصح تناوله مع الطعام ومع كمية كبيرة من السوائل. يمنع البروستاسيكلين (PGI2) إفراز حمض المعدة، ويحفز PGE2 و PGF2α تكوين المخاط الواقي في كل من المعدة والأمعاء الدقيقة. وبالتالي فإن العوامل التي تمنع COX-1 تقلل من المستويات المفيدة من هذه البروستاغلاندين، مما يؤدي الى تقرح. قد يكون للعوامل ذات الانتقائية لتثبيط ل COX-1 اذية أكثر للجهاز الهضمي مقارنةً بأولئك الذين لديهم انتقائية نسبية أقل ل COX-1 (أي انتقائية COX-2 الأعلى). ويجب أن تؤخذ مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية مع الغذاء أو السوائل لتقليل 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

٢- التأثيرات الدموية: تؤدي الأسئلة الغير عكوسة الى إنقاص مستوى الترومبوكسان TXA2 وبالتالي تثبيط التراص الصفحي وتطول زمن النزف لذلك يجب عدم تناول الأسبيرين لمدة أسبوع قبل القيام بالعمليات الجراحية.

لا يتم استخدام مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية بخلاف الأسبرين لتأثيرها المضاد للصفائح ولكن لا يزال بإمكانه إطالة وقت النزيف، خاصة عند الجمع بين مضادات التخثر.  
ملاحظة: الاستخدام المصاحب لمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية والأسبرين يمكن أن يمنع الأسبرين من ربط cyclooxygenase. يجب على المرضى الذين يتناولون الأسبرين لحماية القلب تجنب مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية المصاحبة إن أمكن أو خذ الأسبرين قبل ٣٠ دقيقة على الأقل من مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية.

٣- التأثير على الكلية: تثبط مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية تصنيع PGE2 و PGI2، 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 تتداخل مع الأدوية الخافضة للضغط.



٤- التنفس: التنفسية: تسبب الجرعات السمية شلل تنفسي مركزي وحدوث حمض استقلابي وحمض تنفسي بسبب الإنتاج المستمر لـ CO2.

٥- التأثيرات القلبية: عوامل مثل الأسبرين، مع درجة انتقائية عالية لل 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 وتتنقص إنتاج PGI2 ترتبط بزيادة خطر حدوث أحداث القلب والأوعية الدموية بما في ذلك MI و Stroke والنايوكسن هو الأقل ضرراً لمرضى القلب.

٦- الربو: نتيجة تثبيط تصنيع البروستاغلاندين باستخدام مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية تشهد تحولاً نحو إنتاج اللوكوترين أي زيادة في اللوكوترئين ويزيد من خطر تفاقم الربو. لذا يجب استخدامها بحذر لدى مرضى الربو  
٧- متلازمة راي: ان تناول الأسبيرين عند الأطفال بالتزامن مع انتان فيروسي يتوافق مع زيادة احتمالية الإصابة بمتلازمة راي وهي عبارة عن التهاب كبد صاعق ومميت عادة مع وذمة دماغية

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

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

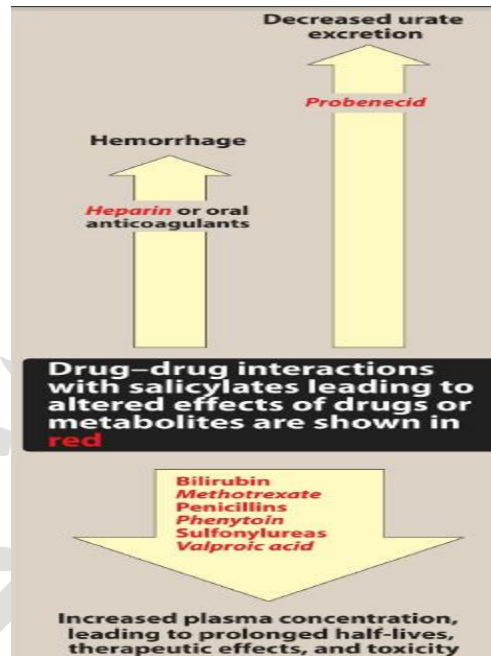
١٠- قد تحدث الأحداث السلبية الجهاز العصبي المركزي (CNS)، مثل الصداع والطنين والدوار.



**التداخلات الدوائية:** يزيح الأسبيرين ارتباط ادوية عالية الارتباط بالبروتين مثل الوارفارين والفينوتئين وحمض الفالبرويك مما يزيد من التركيز الحر لهذه الادوية وبالتالي زيادة سمية هذه الأدوية. ويجب تجنب الاستعمال المزمن لكل من البروبيينسيد او السولفينبيرازون لان هذين الدوائين يزيدان الاطراح الكلوي لحمض البول بينما يعمل الأسبيرين على إنقاصه. يمنع استعمال الكيتورولاك مع الأسبيرين خوفا من زيادة النزف الهضمي وتثبيط ترانس الصفحات.

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

**في الحمل:** يصنف الأسبيرين ضمن المجموعة C خلال الثلثين الاولين من الحمل وD خلال الثلث الأخير من الحمل كما يجب تجنبه خلال الارضاع كونه يطرح مع حليب الثدي. ويفضل **الاسيتامينوفين** في الحمل ويجب تجنب كافة NSAID خلال ثلث الحمل الأخير بسبب اغلاقها للقناة الشريانية عند الجنين



**السمية:** قد يكون التسمم بالساليسيلات خفيفا ويتمثل بغثيان وقيء وفرط تهوية وصدايح وتخليط ذهني ودوخة وطنين بالأذن. وتكفي عادة في هذه الحالة المعالجة العرضية

اما السمية الشديدة بالساليسيلات فتحدث بالجرعات الكبيرة والاعراض هي عدم ارتياح وهذيان واهلاسات واختلاجات وسبات وحماض استقلابي وتنفسي ومن ثم الموت بالقصور التنفسي وفي هذه الحالة يجب إعطاء سوائل وريدية واجراء اختبارات التحال والتقييم المتكرر للتوازن الشاردي والحمضي القلوي. الاطفال هم عرضة بشكل خاص لتسمم الساليسيلات؛ يمكن أن يكون ابتلاع ما لا يقل عن ١٠ غرام من الأسبرين **قاتلة**.

**الاحتياطات ومضادات الاستطباب:**



- الأسبرين هو مضاد استقلاب في المرضى الذين لديهم حساسية له وقرحة معدية، ميل للنزف، في الأطفال الذين يعانون من جذري الماء أو الإنفلونزا. بسبب خطر متلازمة ري.
- 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 الروماتويدي 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 للقناة الشريانية السالكة ممكن أخذ الأسبرين في أو قرب الأجل.
- ينبغي تجنبه من قبل الأمهات المرضعات.
- تجنب الجرعات العالية في الأشخاص الذين لديهم عوز الخميرة PD-6-G – فيمكن أن يحدث انحلال الدم.

#### مشتقات حمض البريونيك (الايوبروفين واليتوبروفين والفينوبروفين والفلوربايبروفين والاكسابروزين):

مثبطة عكوسة للسيكلوأوكسجيناز

يعتبر الايوبروفين الدواء الأول في هذه الفئة وهو كأفضل بديل مقبول للأسبرين. ويعتبر النابروكسين الأقوى في هذه المجموعة

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

تدخل كافة مشتقات حمض البريونيك الدماغ والسائل الزليلي وتعبر المشيمة وتخضع لاستقلاب كبدي واطراح كلوي

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

#### الاستخدام

١. الايوبروفين، مسكن بسيط وخافض للحرارة.
٢. يستخدم الايوبروفين ومجانساته في الاضطرابات الهيكلية على نطاق واسع (التهاب المفاصل التنكسي، والتهاب المفصل الروماتويدي)، خاصة عندما يكون الألم أكثر سيطرة من الالتهاب.

#### مشتقات حمض الأثرانيليك (حمض الميفيناميك والميكولوفينامات):

حمض الميفيناميك مسكن وخافض للحرارة ومضاد للالتهاب

بيدي الميفيناكيك تأثيرات مسكنة محيطية ومركزية. 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: **الاسهال** الذي قد يكون حاداً أحياناً كما قد يسبب اذية التهابية في الأمعاء وفقر دم انحلاي. **الحركية الدوائية:** يكون الامتصاص الفموي بطيئاً. وهو يرتبط بدرجة كبيرة ببروتينات البلازما؛ يستقلب **جزئياً** **ويطرح في البول، وكذلك في الصفراء.** أما نصف عمره البلازمي ٢ - ٤ ساعات.

### مشتقات حمض الأستيك - أريل

الاحماض الخلية متخالفة الاريل (ديكلوفيناك وتولميتين):  
**الديكلوفيناك:** أكثر فعالية من الاندوميتاسين والنابروكسين وهي تثبط تصنيع PG بشكل عكوس، وهي إلى حد ما انتقائية COX-2. أما تأثيرها المضاد لتكدس الصفائح فهو قصير الأمد. ويتناقص إنتاج جاذبات العدلات **وفوق الأكاسيد في مواقع الالتهاب.**  
الاستخدام: يعتبر ديكلوفيناك من الأدوية NSAID المضادة للالتهاب الأكثر استخداماً في ألم الأسنان، والتهاب المفاصل الروماتويدي، والتهاب المفاصل التنكسي، والالتهاب الكيسي، والتهاب الفقرات المتصلب. عسر الطمث، والحالات التهابية التالية للرضوض وبعد العمل الجراحي - **يُتيح 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 تراكيزه المفصلية ومواقع أخرى من **الالتهاب لفترة أطول مما يطيل من التأثير العلاجي.**

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

**التولميتين:** يرتبط بنسبة ٩٩ ٪ ببروتينات البلازما وتطرح مستقلبته في البول ونصف عمره الحيوي هو ٥ ساعات

### مشتقات الاوكسيكام (البيروكسيكام والتينووكسيكام):

يتميزان **بطول العمر النصفى** لذلك تستخدم مرة واحدة يوميا  
الاستخدام: في التهاب المفاصل الروماتويدي والتتكسي، والتهاب العظم، والنقرس الحاد، وأذيات الجهاز العضلي الهيكلي وفي طب الأسنان.  
التأثيرات الجانبية: تأثيرات جانبية هضمية لدى ٢٠ ٪ ممن يعالجون بالبيريوكسيكام، يطرح كل من البيريوكسيكام ومستقلبته في البول

التينوكسيكام: وهو مجانس للبيروكسيكام مع خواص واستخدامات مشابهة.

مشتق بيرولو - بيروول: كيتورولاك.

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

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

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

**مشتقات الاندول:** مشتقات حمض الخل (الاندوميتاسين والسولينداك والايثودولاك):

مثبطة عكوسة للسيكلوأوكسجيناز

تمتلك جميع هذه المركبات تأثيرات مضادة للالتهاب ومسكنة 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 سميته قد حدث من استخدامه فهو دواء احتياطي في الظروف التي تتطلب تأثيراً قوياً كمضاد للالتهاب مثل التهاب العظم، الترقاق الحاد في أمراض المفاصل التدهيمية، والتهاب المفاصل الصدفي، والنقرس الحاد غير المستجيبة لمركبات NSAIDs الأفضل تحملاً.

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

**الحركية الدوائية:** يمتص الاندوميتاسين بشكل جيد فموياً، كما يتم امتصاصه المستقيم بشكل بطيء ولكنه يمكن الاعتماد عليه. ويرتبط منها ٩٠٪ إلى بروتينات البلازما ويستقلب جزئياً في الكبد إلى منتجات غير فعالة وي طرح بالكلية. نصف عمره البلازمي ٢-٥ ساعات.

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

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

أما السولينداك فهو **طليعة** دواء وقريب جداً من الاندوميثاسين وهو أقل فعالية منه وعمره النصفى طويل **الايثودولاك** يشابه باقي NSAID ولكن تأثيراته الهضمية أخف

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

فينيل بوتازون Phenylbutazone، والاكوسي فينوبوتازون

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

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

البيرازولون ضعيفة التأثير المضاد للالتهاب:

ميثاميزول (ديبيرون): على النقيض من الفينيل بوتازون، هذا المشتق من أميدوبيرين هو مسكن قوي وسريع بدء التأثير وخافض حرارة ولكنه بتأثير **ضعيف كمضاد للالتهاب** وغير مدرة لحمض البول. يمكن أن تعطى فمويًا، وحقناً وريدياً i.v، ولكن يحدث تهيج المعدة وألم في موقع الحقن. في بعض الأحيان، ينتج حقن الوريدي انخفاض حاد في ضغط الدم.

بروبيفينازون (Propiphenazone): بيرازولون آخر، بخصائص شبيهة للميثاميزول؛ وقد يبدو أكثر تحملاً. لم تسجل ندرة محييات.

مثبطات السيكلوأكسجيناز ٢ COX-2 المفضلة

النيمسوليد nimesulide: تبدي انتقائية عالية لتثبيط ل COX-2 وبالتالي هو مثبط ضعيف نسبياً لتصنيع PG وتبدي التأثير المضاد للالتهاب باليات أخرى منها نقص توليد فوق الأكاسيد بتثبيطها تصنيع PAF وتحرر TNF من الغدلات، 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 والأنف والحنجرة، جراحة الأسنان، التهاب كيسي، ألم أسفل الظهر، عسر الطمث، الألم بعد العمل الجراحي، التهاب المفصل التنكسي، والحمى.

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

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

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

**الميلوكسيكام:** هو المجانس الأحدث للبيروكسيكام وانتقائيته COX-1/ COX-2 بنسبة ١٠.

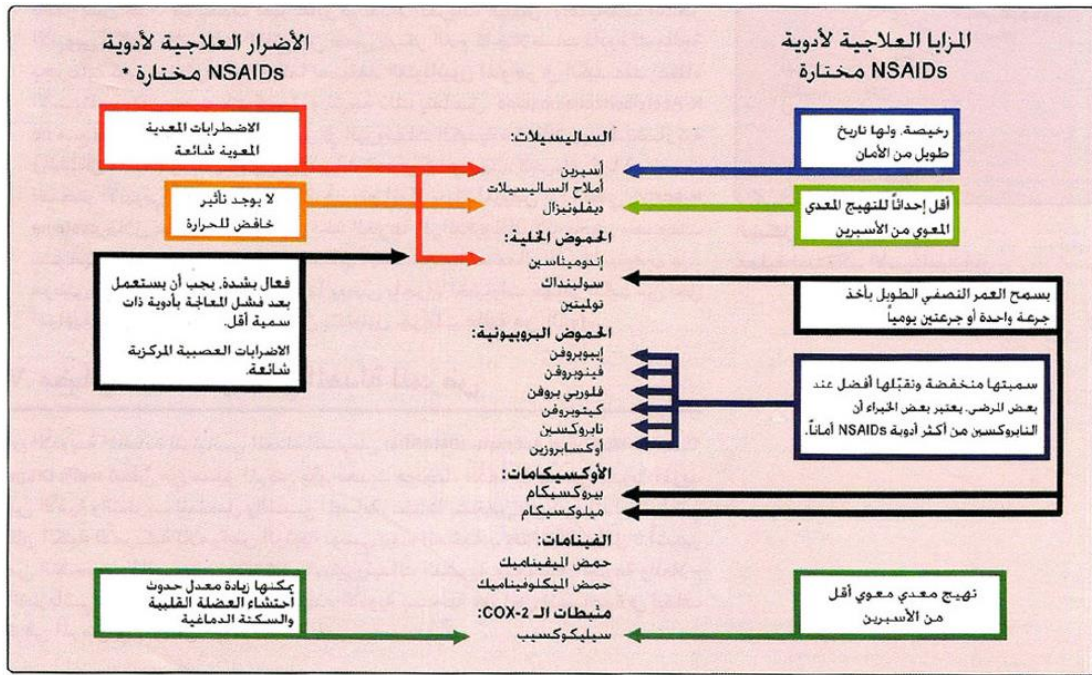
فعالية ميلوكسيكام في كل من التهاب المفصل الروماتويدي أو التنكسي يماثل البيروكسيكام. ولكن يتمتع الميلوكسيكام بانتقائية أكثر لل COX2 وبالتالي تأثيراته الجانبية الهضمية أخف من البيروكسيكام. ولكن تم تسجيل مضاعفات القرحة (النزف، انثقاب المعدة) في حالات الاستخدام على المدى الطويل. يطرح مستقلبات الميلوكسيكام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

**نابوميون (Nabumetone):**

طليعة دواء يستقلب في الكبد إلى مستقلبات فعالة

ومثبط لل COX-2 أقوى نسبياً من تثبيط COX-1. ويمتلك تأثيرات مسكنة وخافضة للحرارة ومضادة للالتهاب؛ وفعالة في علاج التهاب المفاصل الروماتويدي والتهاب المفصل التنكسي، فضلاً عن إصابة الأنسجة اللينة.

يسبب نابوميون 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 ل COX2 وهو تثبيط عكوس ويعتمد على الزمن لا يثبط تراص الصفائح 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.

**الحرائك الدوائية:** امتصاصه سريع ويصل لقمة تراكيزه البلازمية خلال ٣ ساعات ويستقلب كبديا ويطرح بالبول والبراز لذلك يجب تجنب الدواء في الامراض الكبدية الكلوية الشديدة. نصف العمر حوالي ١١ ساعة.

**التأثيرات الجانبية:** الصداع والالام البطنية والاسهال وعسر الهضم والطفح الجلدي، ووذمة وارتفاعاً طفيفاً في ضغط الدم

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

التداخلات الدوائية: يزيد الفلوكونازول من مستويات مصل السيلوكوكسيب في المصل بتنشيطه لأنزيم استقلاب السيلوكوكسيب.

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

**اتوريكوكسيب Etoricoxib:** مثبط حديث عالي الانتقائية COX-2 ، وهو مناسب للعلاج مرة واحدة يوميا في التهاب المفاصل التنكسي والروماتويدي/ والالتهاب المفاصل الحاد والنازف، وعسر الطمث، وألم جراحة الأسنان الحاد ، والظروف المماثلة، دون التأثير على وظيفة الصفائح أو أذية الغشاء المخاطي للمعدة.



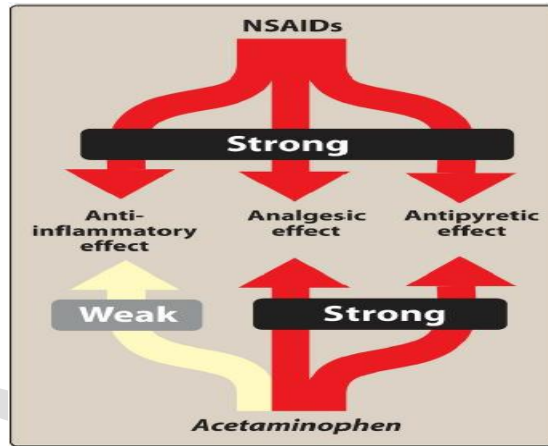
ونصف عمره البلازمي ٢٤ ساعة. الآثار الجانبية هي جفاف الفم، وقرحات قلاعي، واضطراب الذوق وتشوش الحس.

باريكوكسيب (Parecoxib): وهو **طليلة** دواء فالدكوكسيب ومناسب للحقن، وتستخدم في الألم قصيرة الأجل بعد الجراحة أو ما شابه، مع **فعالية مماثلة للكتورولاك**.

### مشتقات البارامينو 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 السيكلوأوكسجيناز في المحيط وهو لا يؤثر على زمن التخثر ولا على وظيفة الصفائح



**الاستعمالات العلاجية:** مسكن للألم وخافض للحرارة **لدى الأطفال** المصابين بأمراض فيروسية وخاصة **الجدري** وفي الحالات التي لا يمكن فيها استخدام الأسبيرين (مشاكل نزفية أو مشاكل معدية) وللمصابين بداء النقرس كونه لا يعاكس اطراح حمض البول الذي ينتج عن تناول كل من البروبيينسيد والسلفينبيرازون **الحرائك الدوائية:** يمتص بسرعة عبر السبيل الهضمي ويخضع لمرور أولي هام في كل من خلايا لمعة الأمعاء والخلايا الكبدية **ويستقلب بالكبد** ليعطي مركبات خطيرة (تتفاعل ضمن الجرعات العادية مع مجموعة السلفهدريل الموجودة في الغلوتاثيون لتشكل مركبات غير سامة أو مع السلفات) وي طرح مع مستقلباته في البول. جزء من الأسيتامينوفين يتفاعل مع الهيدروكسيل لتشكيل N-acetyl-p-benzoquinoneimine، أو NAPQI، وهو مستقلب فعال للغاية يمكن أن يتفاعل مع مجموعات sulfhydryl وتسبب تلف الكبد. في الجرعات الطبيعية من الأسيتامينوفين، يتفاعل Napqi مع مجموعات sulfhydryl من الغلوتاثيون التي ينتجها الكبد، والتي تشكل مادة غير سامة. ي طرح الأسيتامينوفين ومستقلباته في البول. الدواء متاح أيضا في ورديا وبشكل تحاميل.

**التأثيرات الضائرة:** يكون **السيتامول في الجرعات الخافض للحرارة آمناً وجيد التحمل**. ويحدث اندفاعات جلدية وتحسس وتغير عابر في تعداد البيض أما الجرعات العالية فتسبب **تخرر كبدية**

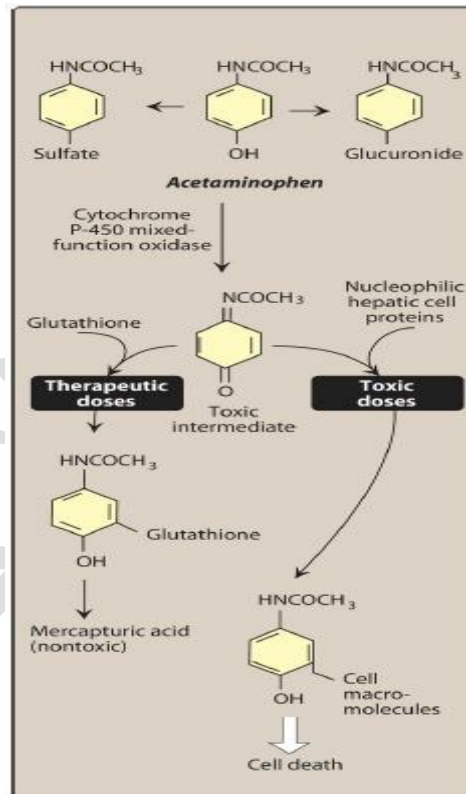


ملاحظة: ن استيل سيسنتين هو ترياق في حال الجرعة السمية من الاسيتامينوفين

### مشتقات بينزوكسازوسين

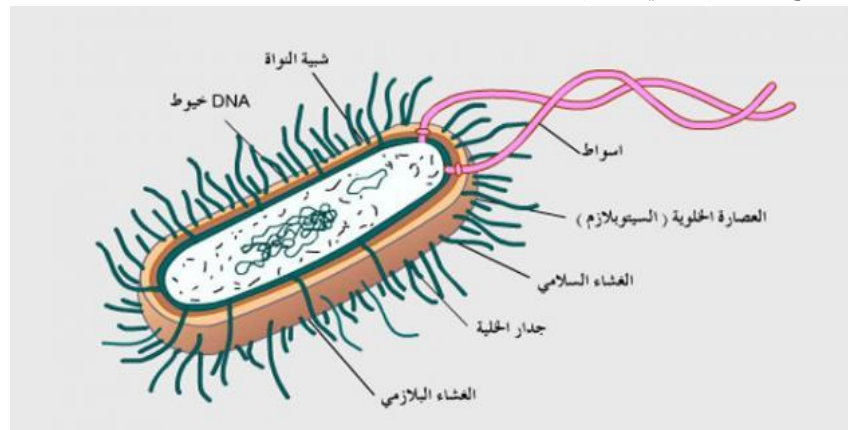
نيفوبام مسكن ألم مركزي غير أفيوني ولا يثبط تصنيع PG يعمل على تخفيف الألم من خلال التأثير على مستقبلات الألم في الدماغ والنخاع الشوكي بآلية تأثير تتضمن تعديل انتقال الغلوتامات، وتنشيط إعادة امتصاص أوكسيداز أحادي الأمين (MAOIs) وبالتالي إيقاف السيالة الألمية.

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.



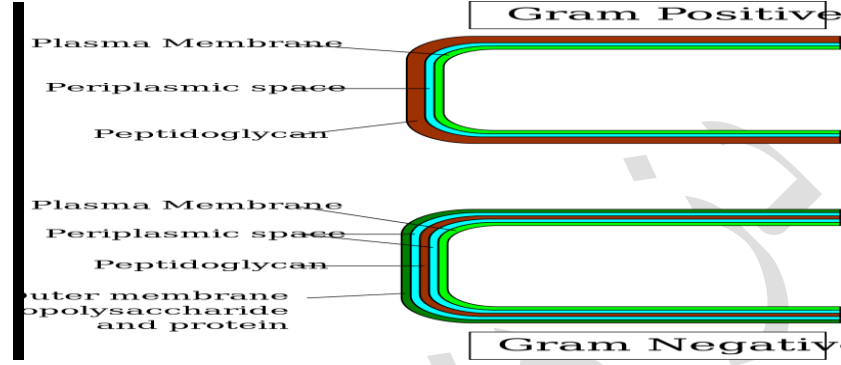
## الأدوية المضادة للميكروبية مقدمة:

**بنية الجرثوم:** الجراثيم كائنات وحيدة الخلية وهي أقدم أنواع الكائنات الحية وأكثرها شيوعاً على الأرض. تنتمي إلى مملكة بدائيات النوى (Prokaryotic)، وهي الخلايا التي لا تحتوي على نواة. ويكون الدنا أو الرنا الجرثومي موجود في البلازما وغير محمي بغشاء نووي كما في الثدييات لذلك يسهل التوجه اليه وتخريبه من الصادات الحيوية وبما ان الدنا موجود في البلازما وغير محمي فمن السهل نقل المعلومات الوراثية من لجرثوم لجرثوم اخر وتدعى هذه العملية transformation وهذا مهم لأنه 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 جدا يدعى الببتيدو غليكان وهو الجدار الخلوي ويختلف سمكها من جرثوم لآخر 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 دهني) بعد الجدار الخلوي تحتوي مسامات غنية بالإنزيمات تسمح بمرور مواد غذائية وبالتالي علاج إيجابية الغرام أسهل من علاج سلبية الغرام.



#### الصادات الحيوية: (Antibiotic)

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

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

#### الالتهاب: Inflammation

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

#### الإنتان: Infection

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

#### 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:

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

0 صادات ذات مصدر حيوي: مثل البنسيلينات ، تتراسيكلين ، سترپتومايسين ، كلورامفينيكول .

## ٢- حسب آلية التأثير:

تصنف الأدوية المضادة للجراثيم إلى **كابحة** أو **مبيد** للجراثيم.

- **الكابحة:** توقف نمو الجراثيم وتكاثرها فهي تحد من انتشار الإنتان ليقوم الجهاز المناعي بمهاجمة و التخلص من العوامل الممرضة، لذلك فإن إيقاف المعالجة قبل قيام الجهاز المناعي بالتخلص منها يسبب عودة الخمج والانتكاس. ومنها مثبطات استقلاب الجراثيم وبعض مثبطات تصنيع البروتينات غير الأساسية
- **أما الأدوية المبيدة للجراثيم** فتقوم بقتل العامل الممرض. وأغلبها مثبطة لجدار الجرثوم والدنا

## ملاحظات:

في حالة الإنتانات الحادة المهددة للحياة نبدأ العلاج عادة بمبيد وليس بكابح. نظرا لاعتماد الأدوية الكابحة على الجهاز المناعي للتخلص من العوامل الممرضة يحجم الطبيب عن استخدامها عند انخفاض عدد الكريات البيض عن ٥٠٠ كرية / ميكرو ليتر، كما الأمر عند استخدام الأدوية المضادة للسرطان أو مرضى الايدز أو نقصان تعداد الكريات البيض لأي سبب كان وراثي أو وُلادي.

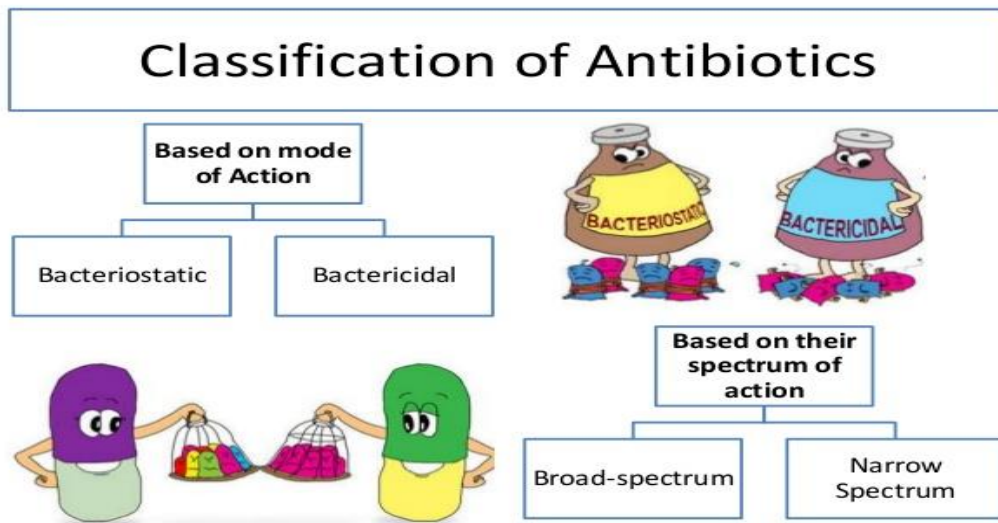
## ٣- حسب الطيف الجرثومي:

○ **صادات ضيقة الطيف: Narrow Spectrum Antibiotic**

تقوم بكبح أو إبادة عدد محدود من الجراثيم مثل: بنسيلين G ، فانكومايسين ، سترينومايسين.

○ **صادات واسعة الطيف: Wide Broad Spectrum Antibiotic**

تشمل طيف أوسع من الجراثيم كالأمبيسيلين، السيفالوسبورينات



## مبادئ عامة:

١- **التأزر الدوائي للأدوية المضاد للجراثيم والأحياء الدقيقة (الصادات)**

عند استخدام التأزر 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 + سترينومايسين.

أو أن يكون كلاهما موقفا لنمو الجراثيم (النتيجة إضافية) Bacteriostatic مثل: كليندامايسين + لينكومايسين.  
ان تم وصف Bactericidal و Bacteriostatic فالنتيجة غير مضمونة مثال البنسلين يوقف تصنيع الجدار الخلوي فيجب ان تكون الخلية نشطة ومنقسمة لكي يعمل أما عند مشاركته مع مثبطات تصنيع البروتين فالجرثوم لن ينقسم وبذلك حيدنا البنسلين المنتظر لجرثوم نشط

**أهم الأسباب الداعية إلى إجراء التأزر الدوائي:**

- في الحالات الحادة مثل التهاب السحايا: حالة استثنائية خاصة جدا 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 تشكل الغلاف الخلوي لها. نعطي الدواء الموقف (الكابح) لنمو الجراثيم بعد ٦-٤ ساعات من الإعطاء السابق.

نلاحظ أنه عند إعطاء الدواء الموقف لنمو الجراثيم أولاً سيثبط نمو الهيولى 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 الإلتانات المختلفة التي يشترك في إحداثها عاملان جرثوميان ممرضان و يتحسس 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.

للتقليل و التخفيف 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) والكاربنسيلين (الذي له تأثيرات سمية كلوية) ، ففي حالة الإصابة بعصيات الزوائف على سبيل المثال (فإننا نحتاج إلى استخدام جرعة عالية من التوبراميسين مما يؤدي إلى ظهور تأثيرات سمية خطيرة، ولكن عند المشاركة مع الكاربنسيلين فإننا سنحصل على تأثير دوائي أكثر فعالية لكل منهما وجرعة أقل من الجرعة التي تستخدم للعلاج بدواء وحيد، مما يؤدي إلى التخفيف من ظهور التأثيرات السمية.

## ٢ - المقاومة الجرثومية:

اليات تمتلكها او 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

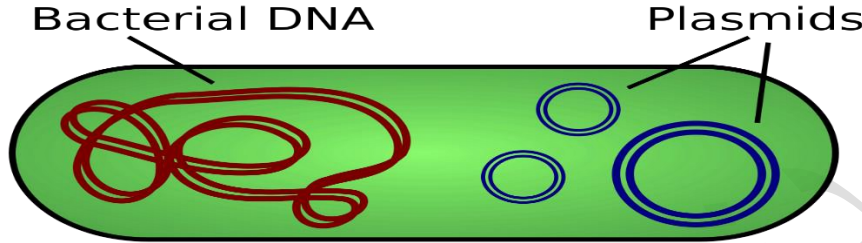
- حدوث طفرات Mutations في الكروموسومات الجرثومية. وبالتالي لا ترتبط بالصادات التي تكون الية تأثيرها الارتباط بالريبوزومات وتصنيع البروتينات

وتعطل هذه الطفرات بحدوث:

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

وتدعى البلاسميدات فالبلاسميدات هي عناصر وراثية تتوافر 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 قادراً على الارتباط مع الكروموسومات، وبالتالي يصبح الصاد الحيوي غير فعال بالنسبة للجرثوم الجديد.



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

- تبديل و تغيير طرق استقلاب بعض الصادات

- اتباع طرق أخرى لتصنيع المستقلبات بالنسبة للصادات التي تثبط تصنيع المستقلبات 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 .

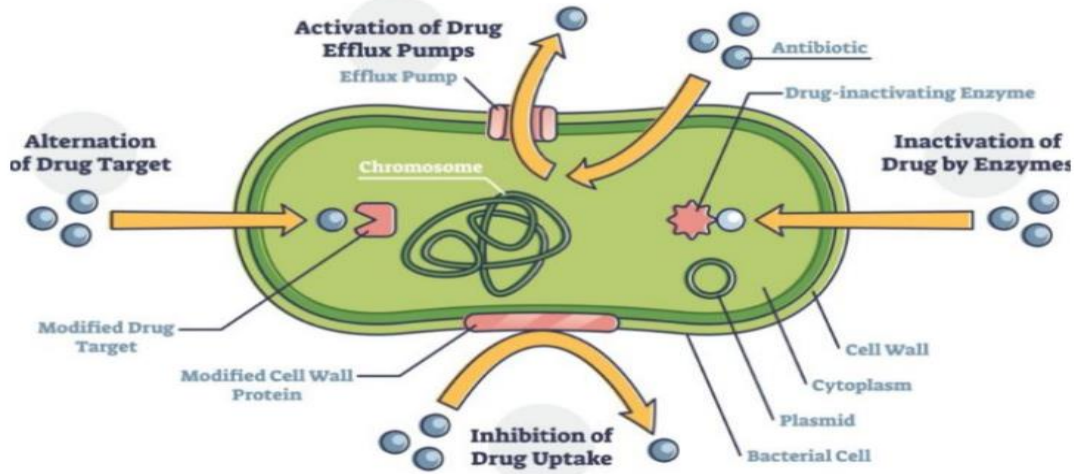
- نقص تراكم الدواء اما بإنقاص دخوله للجرثوم ان انخفاض تغلغل الدواء في الخلية هو مصدر قلق أكبر في الكائنات الحية السالبة للغرام، والتي لها جدار خلية معقد يتضمن قنوات مائية تسمى porins. ومثال ممتاز على العامل الممرض الذي يفتقر إلى القنوات المائية عالية النفاذية هو الزائفة الزنجارية.

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

- تشكل الأبواغ أو البذيرات.

- التمحفظ اي اغلاق 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 وتخرّب فعل الصادات و المركبات الكيميائية المضاد للجراثيم كإنزيمات الأستلة (استيل ترانسفيراز الذي يضيف استيل للدواء فيفقد فعاليته مثلاً كلورمفينيكول والامينوغليكوزيدات) والاسطرة (الامينوغليكوزيدات) والفسفرة. وإفراز إنزيم يدعى البنسيليناز أو - $\beta$  لاكتاماز، من قبل بعض أنواع الجراثيم، كالمكورات العنقودية المذهبة Staphylococcus aureus ، العصيات الكولونية Escherichia coli، الكليبيسيلا Klebsiella ، الانفلونزا. وظيفة هذا الإنزيم فتح وتحطيم حلقة - $\beta$  لاكتام في بناء البنسيلين فينتج حمض البنسيلينويك غير الفعال.



### ٣- الجرعة:

ينبغي تحديد وتعين المستوى الفعال من الصاد الحيوي والمتناسب مع شدة الحالة المرضية الإنتانية، ويدعى هذا الاختبار بـ

الحد الأدنى المثبط للجراثيم MIC = Minimum Inhibitory Concentration

الحد الأدنى القاتل للجراثيم. MBC = Minimum Bacterial Concentration.

يجب مراقبة ظهور أي أعراض تحسسية:

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

**متأخر:** حيث يجب مراقبة حالة المريض لعدة أيام لاحتمال ظهور تأثيرات تحسسية بعد عدة أيام وأحيانا بعد أسبوع أو أكثر.

من الأدوية التي تتمتع بسمية كلوية: الأمينوغليكوزيدات ومركبات التتراسكلين.

من الأدوية ذات التأثيرات السمية على الكبد الازونيازيد.

من الأدوية ذات التأثيرات السمية العصبية الستربتومايسين.

### تحديد مد العلاج:

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

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

### ٤- التأثيرات الجانبية:

- تفاعلات تحسسية كالبنسيلينات

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

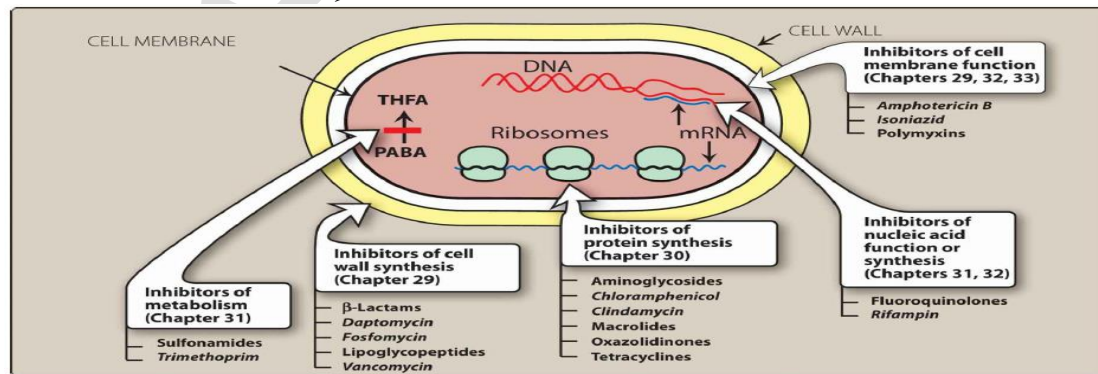


-عدوى انتهازية نتيجة قتل كامل الفلورا وترك الجراثيم عالية المقاومة مثل الكولستريديوم والمبيضات التي تنمو وتقرز ذيفانات تسبب موت خلايا المخاطية المعوية بالتكزز ينتج عنه مغص واسهال لذلك نوقف الصاد ونصف للمريض ميترونيدازول لقتل الجراثيم المقاومة او الفانكوميسين لقتل الكولستريديوم أو النيساتين الغير ممتص لقتل الفطور في الامعاء

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

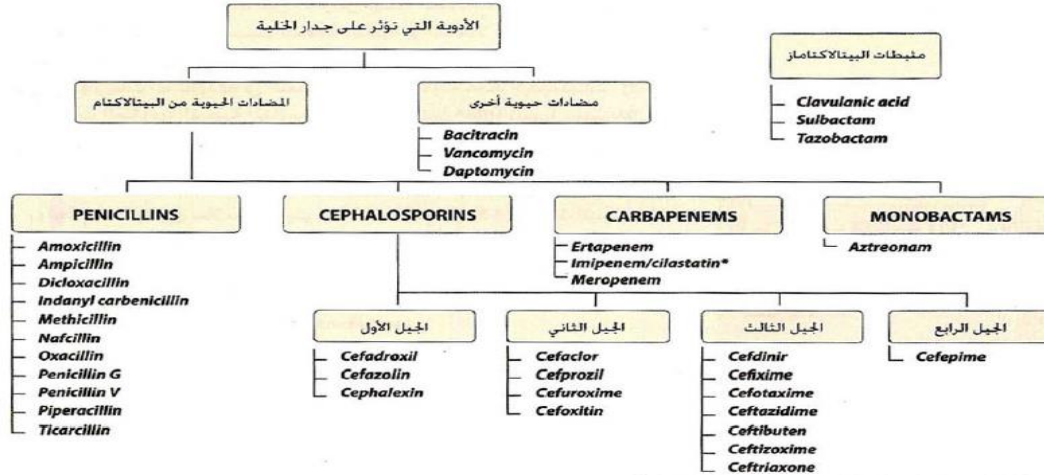
### تصنيف الصادات حسب آلية العمل

1. تثبيط تصنيع جدار الخلية: بنسلينات Penicillins ، السيفالوسبورينات Cephalosporins ، سيكلوسيرين Cycloserine ، فانكوميسين Vancomycin ، باسيتراسين Bacitracin .
- 2-تسبب التسرب من أغشية الخلية (وخاصة عائلة الفطور): عديدات الببتيد Polypeptides – بوليميكسينات Polymyxins ، كوليسيتين Colistin ، باسيتراسين Bacitracin . بولينيات – الأمفوتريسين ب Polyenes— Amphotericin B ، النيساتين Nystatin ، هاميسين Hamycin .
- 3-تثبيط تخليق البروتين: الكلينداميسين Clindamycin ، الاريثروميسين Erythromycin ، لنزوليد Linezolid ، التتراساكلين Tetracyclines ، الكلورامفينيكول Chloramphenicol .
- 4- تسبب قراءة خاطئة لرموز الرنا المرسال، وتؤثر على النفوذية (يرتبط بالريبوزوم ويمنع ترجمة الرنا الى بروتين والريبوزوم وحدتين هما 30s و 50s): الامينوغليكوزيدات Aminoglycosides ، ستربتوميسين Streptomycin ، جنتاميسين Gentamicin ، إلخ
- 5- تثبيط الدنا غيراز: فلوروكوينولونات Fluoroquinolones – سيبروفلوكساسين Ciprofloxacin .
- 6- تتداخل مع وظيفة الحمض النووي الدنا: الريفامبين Rifampin ، الميترونيدازول Metronidazole .
- 7- تتداخل مع تصنيع الدنا: الاسيكوفير Acyclovir ، زيدوفودين Zidovudine .
- 8-تتداخل مع استقلاب الوسيط (تصنيع الفوليك اسيد): السلفوناميدات Sulfonamides ، سولفونات Sulfones ، تريميثوبريم Trimethoprim ، بيريميثامين Pyrimethamine ، وإيثامبوتول Ethambutol .



مثبطات تصنيع الجدار الخلوي:

تتداخل بعض الأدوية المضادة للميكروبات بشكل انتقائي مع تركيب جدار الخلية البكتيرية، وهو هيكلا لا تمتلكه خلايا الثدييات. يتكون جدار الخلية من بوليمر يسمى الببتيدوغليكان الذي يتكون من وحدات غليكان مرتبطة ببعضها البعض بواسطة روابط الببتيد المتقاطعة. لكي تكون مثبّطات تصنيع جدار الخلية فعالة إلى الحد الأقصى، فإنها تتطلب كائنات حية دقيقة متكاثرة بشكل نشط.



|   |  |
|---|--|
| <b>PENICILLINS</b><br>Amoxicillin* AMOXIL<br>Ampicillin**<br>Dicloxacillin*<br>Nafcillin<br>Oxacillin<br>Penicillin G<br>Penicillin G benzathine<br>Penicillin G procaine<br>Penicillin V*<br><b>CEPHALOSPORINS</b><br>Cefaclor*<br>Cefadroxil*<br>Cefazolin<br>Cefdinir*<br>Cefepime<br>Cefixime*<br>Cefotetan<br>Cefoxitin<br>Cefprozil*<br>Ceftriaxone<br>Cefuroxime**<br>Cephalexin*<br><b>CARBAPENEMS</b><br>Doripenem<br>Ertapenem<br>Imipenem/cilastatin<br>Meropenem<br><b>MONOBACTAMS</b><br>Aztreonam | <b>β-LACTAMASE INHIBITOR + ANTIBIOTIC COMBINATIONS</b><br>Avibactam + ceftazidime<br>Clavulanic acid + amoxicillin<br>AUGMENTIN<br>Sulbactam + ampicillin<br>Tazobactam + ceftolozane<br>Tazobactam + piperacillin<br>Vaborbactam + meropenem<br><b>LIPOGLYCOPEPTIDES</b><br>Dalbavancin<br>Oritavancin<br>Telavancin<br><b>OTHER ANTIBIOTICS</b><br>Colistin<br>Daptomycin<br>Fosfomycin<br>Polymyxin B<br>Vancomycin |
|---|--|

المضادات الحيوية من البيتا لكتام تمتلك هذه المضادات الحيوية حلقة بيتا لكتام. والمجموعتين الرئيسيتين هما البنسلين والسيفالوسبورينات والمونوبكتام والكاربابينيم.

الغليكوببتيدات وهي أدوية حديثة مضادة لـ MRSA بايتراسين، فانكوميسين، تيكوبلانين، تيلافانسين، فوسفوميسين

مثبّطات اصطناع الغشاء الخلوي: عديدات الببتيد (بولى مكسين، دابتوميسين، كولسبتين)

أولاً: بنسلينات Penicillins

تعتبر البنسلينات من أهم المضادات الحيوية وأقلها سمية ولكن زيادة المقاومة اتجاهها قد حد من استخدامها

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

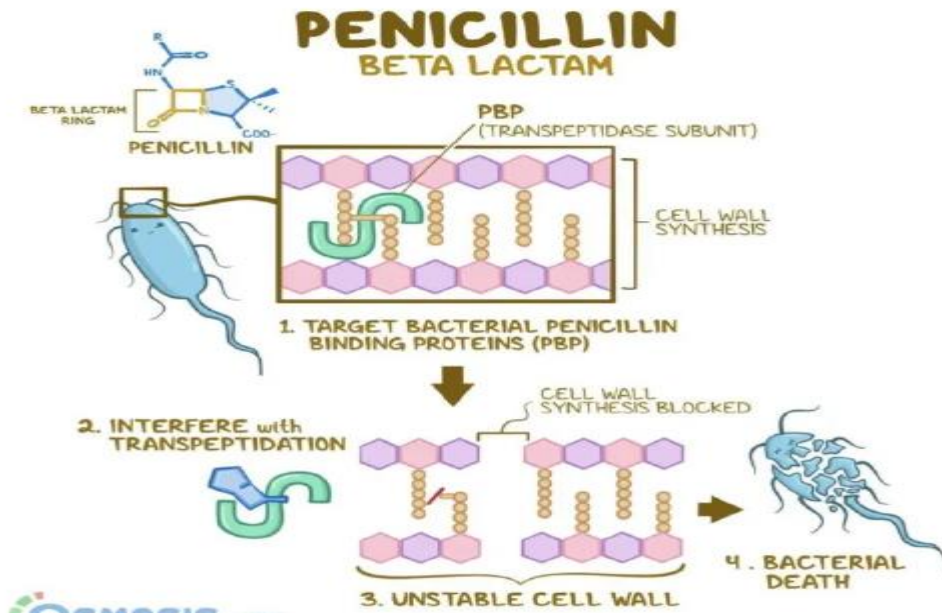
البنسليوم

٢- **آلية الفعل:**

تتداخل البنسلينات مع الخطوة النهائية من تصنيع جدار الخلية (يتألف جدار الخلية من الببتيدوغليكان الذي يحتاج لأنزيم الترانس ببتيداز (البنسلين الرابط للبروتين) لربط وحدات الببتيدوغليكان المتجاورة من خلال عملية تدعى النقل الببتيدي، نظراً لأن البنسلين يشبه من الناحية الهيكلية الجزء الطرفي من شريط الببتيدوغليكان، فإنه يتنافس ويرتبط بإنزيمات تسمى بروتينات ربط البنسلين (PBPs)، والتي تحفز إنزيم الببتيداز وتسهل الارتباط المتقاطع لجدار الخلية.

وهنا يظهر دور البنسلين الذي يثبط هذا الانزيم وبالتالي عدم ارتباط وحدات الببتيدوغليكان ببعضها وتثبيط تصنيع الجدار الخلوي) مما يؤدي لكشف الغشاء الخلوي الأقل ثباتاً من الناحية الاسمولية وقد يحدث عندها **انحلال الخلية** اما بسبب الضغط الاسمولي (نتيجة زيادة محتواها من الماء) او عبر تفعيل الانحلال الذاتي (حيث يفعل انزيم 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 للميثيسيلين (MSRA)

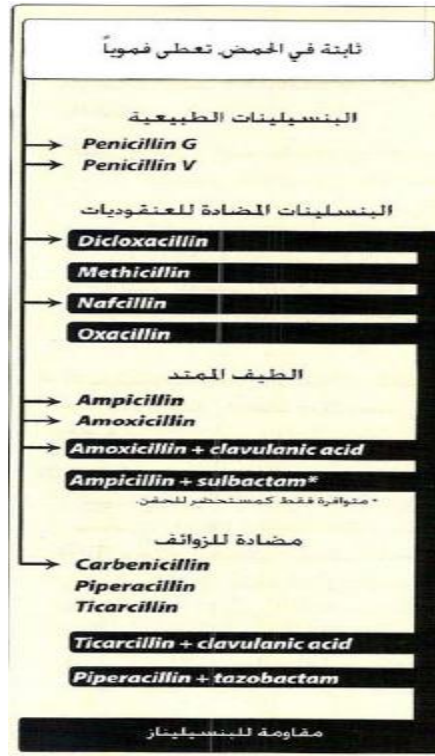


الطيف الجرثومي:

- 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 البورينات) للسماح بدخول الغشاء.

- جميع الصادات التي تثبط تصنيع الجدار او الغشاء الخلوي هي قاتلة للجراثيم وليست 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 والفطور والفيروسات



### ٣- المقاومة:

أ- إفراز الإنزيمات: تتميز بعض الجراثيم بقدرتها على إفراز خمائر أو إنزيمات لها القدر على أن تحطم وتخرّب فعل الصادات و المركبات الكيميائية المضاد للجراثيم كإفراز إنزيم يدعى البنسيليناز أو - $\beta$  لاكتاماز (نفس التسمية)، وظيفة هذا الإنزيم فتح وتحطيم حلقة  $\beta$  لاكتام في بناء البنسيلين فينتج حمض البنسيلينويك غير الفعال.

من قبل بعض أنواع الجراثيم، كالمكورات العنقودية المذهبة Staphylococcus aureus ، العصيات الكولونية Escherichia coli ، الكليبيلا Klebsiella ، الانفلونزا.

وقد تمكن الباحثون من التغلب على هذه الظاهرة:

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

[سولباكتام + أمبيسلين

[كلافونيليك أسيد + أموكسيسيلين

ولكن تمت مقاومة هذه الآلية من قبل بعض الجراثيم وهي SPACE

S: المكورات العنقودية الذهبية Staphylococcus aureus إيجابية الغرام

P: pseudomonase سلبي الغرام

A: acintobactor سلبي الغرام

Citrobactor:C سلبي الغرام

enterobactor:E سلبي الغرام

-الاستخدام المتزامن مع الأمينوغليكوزيدات (وليس بنفس المحقق لان البنسيلين إيجابي والغلكيوزيدات سلبي فيتشكل معقد) لان البنسيلين يثبط تشكيل الجدار الأمينوغليكوزيدات تثبط تصنيع البروتين)  
-إضافة دواء مقاوم للبتالاكتاماز ( امبيسلين واسع الطيف وغير مقاوم + كلوكساسيلين ضيق الطيف ومقاوم)  
والدواء هو ampilox

ب-انخفاض نفاذية الدواء

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

ج-تغيير PBPs

هي إنزيمات مشاركة في تصنيع جدار الخلية وفي الحفاظ على بناء البكتيريا. التعرض للمضادات الحيوية يمكن أن يمنع تخليق جدار الخلية ويمكن أن يؤدي إلى تغييرات مورفولوجية أو تحلل البكتيريا الحساسة. يختلف عدد PBPs مع نوع الكائن الحي. PBPs المعدلة لها الفة اقل للمضادات الحيوية من البيتالاكتام، والتي تتطلب تراكيز عالية لا يمكن تحقيقها سريريا من الدواء لتثبيط نمو البكتيريا. وهذا ما يفسر مقاومة MRSA لمعظم lactams المتاحة تجاريا.

٤- الحركة الدوائية:

يجب إعطاء مزيج الأمبيسلين مع سولباكتام، والبيبيراسيلين مع تازوباكتام، والبنسلينات المضادة للمكورات العنقودية نافسيلين وأوكساسيلين عن طريق الوريد (IV) أو في العضل (IM). وريديا مثل بنزيل بنسلين وعضليا بنزاسيل بنسلين. أما البنسلين V (يصل ثلثه للدوران) والأموكسيسيلين(ثابت بالحموضة المعدية) وديكلوكساسيلين متاحة فقط كمستحضرات فموية كونها ثابتة في الحموضة المعدية أما قبل او بعد الاكل بساعة كون اغلبها يتأثر بوجود الطعام ك الامبيسيلين والديكلوكساسيلين.

التوزع: تتوزع بكافة انحاء الجسم وهي غير متشردة وعند وصولها للبلازما تنتشر وبالتالي لا يعبر الحاجز الدموي الدماغي او العظم الا في حال وجود اذية بهما ويعبر المشيمة ولكنه غير سام للجنين (من الفئة B)  
الاطراح: اطراحه كامل البنسلينات كلوي عبر الافراز النببي عدا النافسيلين يطرح بالطرق الصفراوية اما الامبيسيلين فيطرح جزء منه كلويا والجزء الاخر بالبراز.

كما يتنافس البرونسيد مع البنسلين على الاطراح الكلوي ويمنع اطراح البنسلين ويطيل من فترة تأثيره  
الاستقلاب: غالبا لا تستقلب البنسلينات في الجسم بشكل واضح وانما بتأثير الجرثوم بإفرازه لأنزيم البنسيليناز، ويستقلب النافيسيلين والاكساسيلين في الكبد.

الاثار الجانبية:



**فرط الحساسية:** يعاني ١٠ ٪ من المرضى من حساسية للبنسلين. تتراوح ردود الفعل من الطفح الجلدي إلى الوذمة الوعائية (تورم ملحوظ في الشفتين واللسان والمنطقة المحيطة بالحاجج) والتأق. لذلك من الضروري معرفة تاريخ المريض فيما يتعلق بخطر التفاعل السابق.

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

صدمة تأقية: خطيرة جدا وعند التعرض الأول للدواء يتم تشكيل اعداد IgE التي تثبت على الخلايا البدينة ويلتصق بها الصاد الحيوي وهكذا تستطيع هذه الخلايا اكتشاف المستضد عند التعرض الثاني للصاد ليحدث تفاعل ضد-مستضد لتتفجر الخلايا البدينة وتحرر الهيستامين واللوكتريينات وبالتالي الاعراض هي شرى واحمرار وتضيق قصبي وانخفاض ضغط ينتج عنه توسع اووعية ونضح للسوائل وبالتالي وذمة

النوع الثاني: IgG و IgM ونلتصق باي خلية من خلايا الجسم وعند التعرض الثاني وتشكيل ضد مستضد سوف تدمر الخلية ففي الكبد تسبب فشل كبدي ويمكن فشل كلوي في الكلية او تحلل دموي في الدم..

النوع الثالث: تكون الاضداد IgG و IgM التي تبقى في الدم ولا تلتصق بخلايا معينة وعند 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 التائية فتسبب طفح جلدي في أماكن متعددة وتظهر بعد يوم او يومين

لعلاج الحساسية: ان كانت حالة حادة يتم وصف الادرنالين بالمشفى ومضاد هيستامين ديفينهيدرامين وهيدروكورتيزون

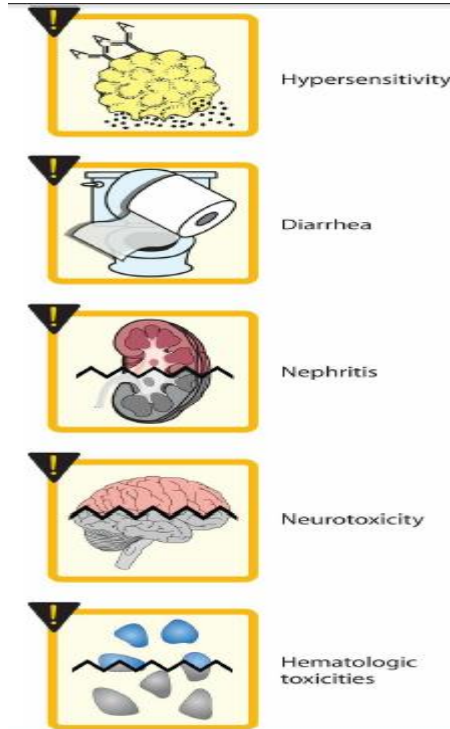
اما ان كانت الحساسية خفيفة او متوسطة يتم وصف مضاد حساسية او هيدروكورتيزون **الإسهال:** الإسهال هو مشكلة شائعة تنتج عن خلل في التوازن الطبيعي للكائنات الحية الدقيقة المعوية. ويحدث إلى حد كبير مع تلك العوامل التي يتم امتصاصها بشكل غير كامل ولها طيف مضاد للجراثيم ممتد. وقد تحدث عدوة انتهازية سببها الفطور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

قد يحدث التهاب القولون الغشائي الكاذب الناتج عن المطثية العسيرة Clostridium difficile والكائنات الحية الأخرى عند استخدام البنسلين. **ولعلاجها يتم وصف الميترونيدازول او الفانكوميسين** **التهاب الكلية:** البنسلينات، وخاصة الميثيسيلين والنافيسيلين، لديها القدرة على التسبب في التهاب الكلية الخلالي الحاد. [ملاحظة: الميثيسيلين لم يعد يستخدم سريريا.]

**السمية العصبية:** البنسلينات تهيج الأنسجة العصبية، ويمكن أن تسبب نوبات صرع إذا تم حقنها داخل القرب 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 بينسيلين وبيبيراسيلين ونافيسيلين و (والى 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 البنسيلينات كأملح صوديوم وبوتاسيوم وزيادة تركيز هذه الشوارد وبالتالي من الممكن استخدام صاد حيوي قوي لتقليل من مدة التأثير.



الاستعمال:

انتانات جلدية:

القوباء تسببها العنقودية المذهبة او العقدية وتكون بشكل التهابات حول الفم تصيب الأطفال وذوي البشرة الدهنية.  
الخراجات التي تسببها MRSA  
التهاب النسيج الخلوي: تحت الجلد احمرار مع ألم شديد  
الغرغرينا تسببها *costridium perfringens*

التهابات الجهاز التنفسي:

التهاب اللوزتين والبلعوم سببها streptococuss  
الدفتريا وتتميز بوجود غشاء ابيض على اللوزتين  
التهاب جيوب انفيه حاد اقل من ٤ أسابيع ومزمن اكثر من ٤ أسابيع وسببه MSRA  
التهاب اذن وسطى  
ذات الرئة والسبب الأكبر هو المكورات الرئوية

انتانات الجهاز الهضمي:

القرحة الهضمية التي تسببها جرثومة hlyopacter الملثوية البوابية ويستخدم لعلاجها الاموكسيسكلين  
والكلاريثروميسين



الإصابة بالشيغيلا والسلمونيلا ان كانت موضعية بالامعاء فهي تسبب اسهالات (والعلاج الأفضل هو الامبيسلين كونه ضعيف الامتصاص ويطرح بالبراز) وان جهازية فهي تسبب التيفوئيد  
الإصابة بالليستريا ان كانت متوسطة تسبب اسهال وحمى وان كانت شديدة فهي تسبب التهاب سحايا والتهاب دماغ

انتانات الجهاز البولي والتناسلي:

تسبب الانتانات البولية جراثيم سلبية الغرام وعصيات فنستخدم واسعة الطيف او ممتدة او عكوسة وللجهاز التناسلي تستخدم لعلاج السفلس او الزهري (وقد يحدث عند موت هذه البكتيريا تحرر ديفان يسبب طفح جلدي ويتم علاجه بوصف الهيد وكورتيزون) والسيلان البني

انتانات الإصابة بالزائفة الزنجارية:

تفضل الأماكن الرطبة  
وتسبب تقرحات الفراش  
انتانات الاذن الوسطى بعد السباحة

انتانات الدماغ:

التهاب السحايا والكزاز (تسبب البكتريا المنتقلة للدماغ تثبيط افراز النواقل العصبية المثبطة لترجح الكفة للنواقل المنبهة وبالتالي تشنجات

الجمرة الخبيثة والتي هي سلاح بيولوجي:

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

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

الاستخدامات الوقائية:

-للقاية من الحمى الرثوية الناتجة عن المكورات العقدية A وخاصة لدى الأطفال منعا من اذية صمامات القلب  
-للقاية من التهاب شغاف القلب: قبل القيام بالعملية الجراحية لاي مرضى أجري عملية زرع لعضة او تبديل صمام القلب خوفا من انتقال البكتريا من مكان الجرح للدوران العام وتسبب التهاب شغاف القلب ويستخدم امبيسلين او اموكسيسيلين  
-للقاية من انتقال السيلان من الام المصابة الى عين المولود الذي قد يصاب بالعمى ويعطى بنزيل بنسيلين كقطرة عينية للمولود.

انواع 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 لل 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. وتنتج الغالبية العظمى من المكورات العنقودية الذهبية (أكثر من ٩٠٪) الآن البنسليناز وبالتالي فهي مقاومة للبنسلين G.

**الحركية الدوائية:** يتخرب البنسلين G بحمض المعدة. ويحقن عضلياً ويكون نفوذاً في تجاويف المصلية و CSF ضعيفاً كونه شاردى إلا في حال وجود التهاب نتيجة لتكون مسامات في الحاجز الدموي الدماغي. ترتبط بنسبة ٦٠٪ ببروتينات البلازما. أما استقلالها فهو ضعيف بسبب إطرأها الكلوي السريع جداً. ويمكن حجب إفراز PnG أنبوبي بواسطة البروبينسيد - وبالتالي يتم الحصول على تراكيز بلازمية أعلى وأكثر استمرارية. كما ينقص البروبينسيد من حجم توزع البينيسيلينازات.

**الآثار الضائرة:** فرط حساسية: طفح جلدي، حكة، شري وحمى. الصغير، ذمة وعائية عصبية. تكون الصدمة التأقية نادرة.

## الاستخدام

١- **عدوى الأسنان:** للجراثيم التي تتشأ كعقائيل للتسوس وتسببها كل من البكتريا الهوائية واللاهوائية على السواء ويمكن أيضاً أن يستخدم البنسلين G وقائياً لتغطية كافة عمليات طب الأسنان في المرضى المتوقعين.

٢- **الاستخدام الطبي العام:** الحالات الأخرى التي تتم معالجتها بـ PnG هي: **العدوى العقدية** (أ): التهاب البلعوم، والتهاب اللوزتين، والتهاب الإذن الوسطى، والحمى القرمزية، والحمى الروماتيزمية، إلخ. ويتم الحاجة في التهاب الشغاف الجرثومي الناجم عن العقديات المخضرة بالمشاركة مع الجنتاميسين (فعال ضد الجراثيم سلبية الغرام لذلك نشاركه مع البنسلينات لإعطاء طيف واسع). (ب) عدوى المكورات الرئوية (الالتهاب الرئوي والتهاب السحايا) فقط إذا تم العثور على سلالة حساسة إلى PnG.

(ج) سرطان المكورات السحائية والانتانات الأخرى.

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

(هـ) السيفلس (الزهري): يعتبر البينزاثين بنسلين، الدواء المفضل لجميع المراحل لأن الشاحبة T لا تطور مقاومة للبنسلين.

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

## الاستخدامات الوقائية لـ PnG:

- لمنع تكرار الحمى الروماتويدية: بنزاثين البنسلين هو المحضر الخيار.
- الوقاية الجراحية (بالاقتران مع الجنتاميسين).
- لحماية مرضى ندرة المحببات (قد يعطى الامينوغليكوزيد 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 للبينيسيليناز.
  - ٣- ضيق طيف الفعالية.
  - ٤- تفاعلات فرط الحساسية (وهذا قد لم يتم التغلب عليها في أي محضر).
- وبالإضافة إلى ذلك، طورت بعض مثبطات الببتا لاكتاماز والتي هي غير مضادة للبكتيريا ولكنها تضخم من فعالية البنسلين ضد الكائنات الحية المنتجة للببتا لاكتاماز.

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

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

ويكون الطيف الجرثومي للبنسلين V مطابق PnG ، وتكون فعاليته حوالي ١/٥ الفعالية ضد النيسريه وغيرها من البكتيريا سلبية الغرام واللاهوائيات. أي PnG أقوى خمس إلى عشر مرات من Penicillin v لمعالجة كل من النيسيريا وبعض اللاهوائيات ولكن يستخدم كبديل عن البنسلين G فمويًا لعلاج الالتهابات الأقل حدة

٣- تمديد الطيف للبنسلين وذلك لتمديد طيفها من ايجابية الغرام الى ايجابية وسلبية الغرام (وذلك بجعل البنسلين يشبه الحموض الامينية والتي تمر بشكل طبيعي من مسامات الغشاء الخارجي للجراثيم ولذلك تمت اضافة جذر  $NH_2$  للبنسلين فيمر عبر المسامات ويدمر الغشاء ويفعل الانحلال الذاتي وبذلك تمت تسميتها امينو بنسلين لإضافة جذر الأمين للبنسلين)

(أ) أمينوبينيسيلين: أموكسيسيلين الأميسيلين، باكاميسيلين، واسعة الطيف ايجابي وسلبي الغرام، تعطى فمويًا، فعالة ضد الشيغلا (سلبية تسبب اسهال) والسلمونيلا (سلبية تسبب التيفوئيد) ولكنها غير مقاومة للببتا لاكتاماز

١- الأمينوبينيسيلين: هذه المجموعة، برئاسة الأميسيلين أ-الأميسيلين وهو فعال ضد جميع الكائنات الحية الحساسة إلى PnG؛ وبالإضافة إلى ذلك، يتم تثبيط العديد من العصيات سلبية الغرام، مثلاً الانفلونزا H1، والايشيريشيا كولاي، والمنقلبة، والسالمونيلا والشيغلا. الحركية الدوائية: لا يتحلل الأميسيلين بحمض المعدة؛ وامتصاصه الفموي غير كاملاً ولكنه كافياً. يتداخل الغذاء مع الامتصاص. القناة الرئيسية للإطراح هي الكلى PnG؛ ويكون نصف العمر البلازمي ساعة. الاستخدام: ويفضل بشكل عام الأموكسيسيلين على الأميسيلين نظراً لأنها تنتج مستويات دموية أعلى وأكثر استمرارية، وكذلك انخفاض تواتر الإصابة بالإسهال، ولكن يمكن استخدام الأميسيلين لنفس الحالات.

دلائل طبية عامة للأمبيسلين:

١. انتانات السبل البولية: ينخفض معدل بسبب ظهور سلالات مقاومة.
  - ٢- انتانات الجهاز التنفسي: الانتانات القصبية، التهاب الجيوب الأنفية، التهاب الإذن الوسطى، إلخ
  ٣. التهاب السحايا: لا يمكن الاعتماد عليها بسبب المقاومة.
  - ٤- السيلان الناجم عن المكورات البنية غير المنتجة للينيسيليناز
  - ٥- الزحار العصوي بسبب الشيغيلا: 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- الإنتان الدموي: جنباً إلى جنب مع الجنتاميسين أو الجيل الثالث من السيفالوسبورينات.
- الآثار الضائرة: الإسهال المتكرر بعد الاعطاء الفموي للأمبيسلين. لأنه يمتص بشكل غير كامل - ويخترش الدواء غير الممتص الجزء السفلي من الأمعاء، ويسبب تغيير ملحوظ في الفلورا البكتيرية. وتنتج نسبة عالية (قد تصل إلى ١٠ %) من الطفح الجلدي
- التداخلات الدوائية: يثبط الهيدروكورتيزون فاعلية الأمبيسلين إن تم خلطها في محلول الحقن الوريدي. وقد تتداخل مع نزح الاقتران والدوران داخل الكبدى لمانعات الحمل الفموية عن طريق تثبيطها الفلورا القولونية، وبالتالي فشل مانعات الحمل الفموية. يؤخر البروبيينسيد إفراز الأمبيسلين الكلوي.

**ت- الأموكسيسيلين** وهو مانع واثق الصلة بالأمبيسلين وهو مماثل له في جميع النواحي ما عدا:

- الامتصاص الفموي أفضل؛ ولا يتداخل الغذاء مع الامتصاص؛ ويتم إنتاج مستويات دموية أعلى وأكثر استمرارية.
- تواتر الإصابة بالإسهال أقل لان امتصاصها اعلى ولا يتبقى منها نسبة لإحداث الاسهال.
- وهي أقل فعالية ضد الشيغيلا والإنفلونزا H. وأكثر فعالية على السلمونيليا
- ويفضله العديد من الأطباء الآن على الأمبيسلين في حالات التهاب القصبات، والتهابات السبل البولية، و SBE والسيلان. ويعتبر الأموكسيسيلين واحد من أهم المضادات الحيوية وأكثرها استخداماً لعلاج الانتانات السنية، وللوقاية من التهاب الشغاف البكتيري.
- تتم مشاركة هذه الادوية مع مثبطات انزيم  $\beta$ -lactamase ، مثل حمض كلافولانيك أو سولباكلام وبدون مثبط  $\beta$ -lactamase ، تكون المكورات العنقودية الذهبية الحساس الميثيسيلين (MSSA) مقاومة للأمبيسلين والأموكسيسيلين.

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

البينيسيلينات المقاومة للبينيسيليناز (مقاومة للعنقوديات) الميثيسيلين، والكلوكساسيلين، فلوكلوساسيلين ونافسيلين. وهي قاتلة Staphylococcus فقط لذلك لم تعد تستخدم كثيراً لمحدودية طيف تأثيرها ويقتصر استخدامها على علاج الانتانات التي تسببها المكورات العنقودية المنتجة للبينيسيليناز ، بما في ذلك MSSA ويمكن اضافتها لصادات أخرى فقط

الميثيسيلين وهي شديدة المقاومة للبينيسيليناز ولكن لا تقاوم الحمض واصبحت غير مقاومة للسلاسل الجديدة ومؤذية للكلية - ويجب استعمالها حقناً. [ملاحظة: بسبب سمية (التهاب الكلية الخلالي)، لا يتم استخدام الميثيسيلين سريريًا وإنما فقط في الاختبارات.

تعد المكورات العنقودية الذهبية المقاومة للميثيسيلين (MRSA) حاليًا مصدرًا خطيرًا للعدوى المجتمعية والأنفية البلعومية (المكتسبة من المستشفيات) ومقاومة لمعظم زمر البتالكتام

البنسلين المقاوم للبينيسيليناز لديه الحد الأدنى او عدم وجود أي فعالية ضد الالتهابات سالبة الغرام. الكلوكساسيلين لديها سلسلة إيزوكسازوليل جانبية وهي عالية المقاومة للبينيسيليناز، وكذلك مقاومة للحمض لذلك تستخدم فمويًا. وهي أقل فعالية ضد الكائنات الحية الحساسة للـ PnG : لا ينبغي أن تستخدم كبديل لها. وهي أكثر فعالية من الميثيسيلين ضد البينيسيليناز المنتجة للعنقوديات

يمتص الكلوكساسيلين بشكل غير كامل ولكن مستقل عن طريق الفم، ولا سيما إذا أخذ في معدة فارغة. ويرتبط بروتينات البلازما بنسبة < ٩٠٪. أما الإطار فيحدث بشكل أساسي عن طريق الكلى، وجزئيًا عن طريق الكبد. نصف العمر البلازمي حوالي ساعة.

#### ٤-البنسلين المضاد للزوائف Antipseudomonal penicillin

- كاربوكسي بينيسيلين: كاربينيسيلين، تيكارسيلين.  
- أوريدوبينيسيلين: البيبراسيلين، ميزلوسيلين.  
واسعة الطيف ايجابية وسلبية، ولا تعطى الا في حالات اصابات الاصابة بالسودوموناس عالية المقاومة بسبب غلاء ثمنها، ترتفع فعاليتها بمشاركتها مع الأمينوغليكوزيد (سلبية الغرام) ولكن يمنع خلطهما بنفس المحقن لتعكس الشحنات فيشكل معقدات غير فعالة ولكنها غير مقاومة للبيتا لاكتاماز ( والسودوموناس معطي للبيتا لاكتاماز لذلك نخلط البيبراسيلين مع التازوباكتام )

#### اولا-كاربوكسي البنسلين

أ-كاربينيسيلين إن الميزة الخاصة لهذا المجانس للبنسلين هو فعاليتها ضد الزائفة الزنجارية والتي لا تتأثر بتأثير PnG أو بالأمينوبينيسيلين.

كاربينيسيلين غير مقاوم للأحماض أو للبينيسيليناز. وهو غير فعال فمويًا وهي تطرح سريعاً في البول (نصف عمرها ساعة). تسبب الجرعات العالية نزفاً نتيجة تدخلها مع وظيفة الصفائح الدموية. ويكون ذلك ناتجاً عن اضطراب مضاهنات المستقبلات الموجودة على سطح الصفائح الدموية.

**الاستخدام:** ويوصف الكاربينيسيلين في الإصابات الخطيرة الناجمة عن الزوائف أو المتقلبات، مثل الحروق، انتانات السبل البولية، وانتان الدم، ولكن البيبراسيلين هو المفضل الآن. غالباً ما تستخدم بالمشاركة مع الجنتاميسين.

ب\_التيكارسيلين: أكثر فعالية من كاربينيسيلين ضد الزوائف، ولكن خصائصه أخرى تكون مماثلة له.

### ٣- يوريدوبينيسيلين Ureidopenicillins

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

**ب\_ميزلوسيلين** يمتلك فعالية مشابهة للتيكارسيلين ضد الزوائف وتنشط الكلبسيه كذلك. تعطى حقناً بشكل أساسي في حالات الانتانات الناجمة عن العصيات المعوية.

### تصنيف اخر للبنسيلينات:

#### ١-البنسيلينات ضيقة الطيف (تقتل المكورات والعصيات إيجابية الغرام والمكورات سلبية الغرام فقط):

- البنسيلينات الطبيعية: بنزيل بينسيلين، بروكائين بنسيلين، فورتيفد بروكائين بنسيلين، بنزاثين بنسيلين بنسيلين V

-البنسيلينات نصف الصناعية:

الحقنية ولا تعطى فمويا نتيجة تخريبها بحموضة المعدة (ميثيسيلين ونافسيلين)  
الفموية: اوكساسيللين، كلوكساسيللين، فلوكلوكساسيللين، ديكلوكساسيللين

٢-البنسيلينات واسعة الطيف: أي العصيات والمكورات إيجابية وسلبية الغرام عدا (الزائفة الزنجارية والكلبسيلا والبروتيتوس) ومنها (الامبيسلين: ضعيف الامتصاص ويتأثر بوجود الطعام  
باكا امبيسلين وتالا امبيسلين طلائع دوائية  
اموكسيسيلين: الأفضل امتصاص من الامبيسلين)

٣-البنسيلينات موسعة الطيف: وهي مضادة للزائفة الزنجارية وتعطى حقناً لأنها تتخرب بحموضة المعدة  
(تيكارسيلين، كاربنسيلين، وهما يمنعان تكس الصفحات وبالتالي نزف) وبيراسيلين، ازلوسيلين، ميزلوسيلين

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

### السيفالوسبورينات

**الآلية التأثير:** جميع السيفالوسبورينات تحتوي حلقة بيتا لاكتام كما في البنسلين وبالتالي فهي قاتلة للجراثيم ولها نفس آلية عمل البنسلين، أي تثبيط تصنيع جدار الخلية البكتيرية (انزيم الترانس ببتيداز) 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 السيفالوسبورين إما بسبب التحلل المائي لحلقة بيتا لاكتام بواسطة  $\beta$ -lactamases أو انخفاض اللفة لل-PBPs.

**الحركية الدوائية:** العديد منها يعطى حقناً، وبعضها فموي (معدة فارغة)؛ ولا يستقلب الأغلبية

**التوزيع:** جميع السيفالوسبورين تتوزع بشكل جيد للغاية في سوائل الجسم. ولا يعبر الجيل الاول والثاني الحاجز الدموي الدماغي ولذلك تم تطوير جيل ثالث ورابع قادر على عبور الحاجز الدموي الدماغي ومع ذلك، المستويات العلاجية الكافية في CSF يتحقق مع عدد قليل من السيفالوسبورين. على سبيل المثال، سيفترياكسون و cefotaxime فعالان في علاج التهاب السحايا الوليدي والطفولة الناجم عن الأنفلونزا H.

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

**الإطراح:** كلوي بالنسبة للجيل الاول والثاني ويعتبر نصف عمرها البلازمي قصيراً، يثبط البروبيسيند إفرازها الأنبوبي اما الجيل الثالث والرابع فيطرح كلوي او عبر البراز. يتم التخلص من السيفالوسبورينات من خلال الإفراز الأنبوبي و/أو 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 الضائرة:

السيفالوسبورينات بشكل عام جيدة التحمل ولكنها أكثر سمية من البنسلين.

١- ألم بعد الحقن العضلي مع العديد من السيفالوسبورينات. 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 الصعبة ومنها *colectridium difficile* تفرز توكسينات تسبب تركز خلايا بطانة الامعاء فيحدث الم بطن وإسهال وهذه الاعراض أكثر علاقة مع السيفالوسبورينات والحل ايقاف السيفالوسبورينات وتعالج بالميترونيدازول فموياً ليصل للأمعاء وكحل اخر الفانكوميسين



٣- (all=allergy) الطفح الجلدي وتعد المظاهر أكثر شيوعاً وناتج عن أفعال فرط حساسية ناجمة عن السيفالوسبورينات المشابهة للبنسلين، ولكن تواتر الإصابة أقل.

٤- (nephrotoxin=nephrotoxicity) السمية الكلوية: الجيل الاول وخاصة السيفالوتين وخاصة في حالات الاستخدام المتزامن مع الامينوغلوكوزيدات أو المدرات العروية. (ملاحظة البنسيلين لا يؤثر على الكلى)

٥- (prothrombin) النزف يحدث مع الجيل الثالث تثبط تصنيع العامل ٢ من شلال التخثر (سيفوبيرازون، سيفترياكسون).

(يصنع الكبد العوامل ١٩٧٢ في الكبد بمساعدة الفيتامين k الذي يخرج من التفاعل بشكل ايبوكسيد أي متأكسد وهنا يتدخل انزيم ليرجع الفيتامين k لحالته المرجعة وهو vitamin k epoxide reductase enzyme ففي حال عطل هذا الانزيم (بتأثير السيفالوسبورينات الجيل الثالث) سوف يتم فقدان فيتامين k الذي يساعد في تصنيع عوامل التخثر ١٩٧٢ وخاصة العامل ٢

٦- قلة العدلات وقلة الصفيحات وهي آثار ضائرة نادرة الحدوث مع السيفتازيديم والبعض الآخر.

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

الكحول يتحول للاسيثالدهيد الذي يتأكسد بتأثير انزيم الدهيد ديهيدروجيناز الى ثاني اوكسيد الكربون وماء ولكن بتناول الديسولفيرام يثبط الانزيم وبالتالي يبقى الكحول بشكل اسيت الدهيد وهذا يؤثر على المزاج العام ويحدث غثيان واقياء فوجد ان أي دواء يثبط هذا الانزيم فهو يحدث تفاعلات شبيهة بتفاعلات تداخل الكحول -ديسولفيرام ومنها السيفالوسبورينات

#### الاستخدام:

يستخدم السيفالوسبورين بشكل كبير في الطب في كل من الحالات التالية تختصر بـ: mosturgant:

M-2- التهاب السحايا meningite وخاصة الجيل الثالث والرابع العابر للحاجز الدموي الدماغي ولان لهم تأثير على سلبية الغرام والسحايا سببها سلبي الغرام واستخدم كل السيفوروكسيم، والسيفوتاكسيم، وسيفترياكسون بشكل خاص. الجنتاميسين Ceftazidime هو العلاج الأكثر فعالية لالتهاب السحايا بالزوائد.

O -التهاب العظم

S التهاب الجلد

٢u- انتانات السبيل البولي urinary والأفضل الجيل الثالث والرابع لان المسبب هي الايشريشيا كولاي وهي سلبية الغرام

R- انتانات الجهاز التنفسي، والأنسجة الرخوة، الناتجة عن الكائنات الحية سلبية الغرام وخاصة الكلبسيلا، والمتقلبات، والأمعائيات، والسَّرَائِيَّة (جُنُسُ جَرَاثِيمٍ مِنَ الْأَمْعَائِيَّاتِ).

GV-جنسي مرض السيلان الناجم عن الكائنات الحية المنتجة للبنسيليناز: يعتبر السيفترياكسون الدواء الأول للعلاج بجرعة واحدة. واستخدم كل من السيفروكسيم والسيفوتاكسيم لهذا الغرض. وفي حالة القروح 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.

At-التيفونيد: السيفترياكسون والسيفوبيرازون هي الأدوية الأسرع تأثيراً.

E انتانات الاذن والعين والانف

T موضعي قطرات انفية وعينية واذنية

٣- البنسيليناز المنتجة لانتانات المكورات العنقودية.

٤- الانتان الدموي الناجمة عن الكائنات الحية سلبية الغرام: فمن الممكن مشاركة الامينوغلوكوزيد مع السيفالوسبورينات

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

التداخلات الدوائية:

- ١- يتداخل السيفترياكسون من الجيل الثالث مع الرينغر لانه يحتوي الكالسيوم فيحدث ترسبات بلورية تتجمع في الرئة او الكلية وتحدث مشاكل وخاصة عند الاطفال لذلك يحل السفترياكسون في سيروم او نبذل الصاد الحيوي او نفصل بينهما ب ٤٨ ساعة
- ٢- متلازمة مشابهة الديسقوليرام لذلك لا يعطى مع الكحول

الجيل الاول من السيفالوسبورينات السيفازولين السيفاليكسين السيفرادين السيفادروكسيل

فعال على الجراثيم ايجابية الغرام

ولا تعبر الحاجز الدموي الدماغي

حساسة للبيبتاكتاماز

المرضى الحساسين للبنسيلين يعانون من الحساسية للجيل الاول كتأثير جانبي

الاطراح بالبول

الاعطاء فموي او حقنا

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

#### السيفالوسبورينات الجيل الثاني سيفروكسيم سيفوروكسيم الأكسيتيل سيفاكلور

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

لا تعبر الحاجز الدموي الدماغي عدا سيفروكسيم

حساسة للبيتا-لاكتاماز ولكنها أكثر مقاومة له من الجيل الأول

المرضى الحساسين للبنسلين يعانون من الحساسية للجيل الثاني كتأثير جانبي

الاطراح بالبول

الاعطاء فموي او حقنا

ييدي الجيل الثاني من السيفالوسبورينات نشاطاً أكبر ضد الكائنات الحية سالبة الغرام، مثل *H. influenzae*، أنواع الكليسيلا، *Proteus species*، الإشريكية القولونية، *Moraxella catarrhalis*، في حين أن النشاط ضد الكائنات الحية الإيجابية غرام أضعف.

تغطية السيفاميسين والسيفوكسيتين يشمل أيضاً اللاهوائية (على سبيل المثال، *Bacteroides fragilis*).

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

#### الجيل الثالث للسيفالوسبورينات السيفوتاكسيم Cefotaxime السيفتيزوكسيم Ceftizoxime السيفتازيديم:

السيفيكسيم سيفيدوكسيم بروكسيتيل السيفدينير السفتيوتين السفترياكسون السيفويرازون

تستخدم بشكل اساسي لسببات الغرام فعالة ضد *Enterobacteriaceae* الأمعائيات سالبة الغرام و *Providencia species* و *Serratia marcescens*؛ على الرغم من أنها أقل فعالية من الجيل الأول من السيفالوسبورين ضد MSSA يثبط بعضها الزوائف كذلك.

كلها مقاومة للبكتيريا سلبية الغرام المنتجة للبيتا لاكتام بما في ذلك سلالات إنتاج اللاكتاماز  $\beta$  من H إنفلونزا والنيسيريا. ومع ذلك، فهي أقل فعالية على المكورات إيجابية الغرام واللاهوائيات.

ويعبر الحاجز الدموي الدماغي عدا السيفويرازون حيث أصبح سيفترياكسون وسيفوتاكسيم من العوامل المفضلة في علاج التهاب السحايا. السيفتازيديم له نشاط ضد P. aeruginosa

مقاوم للبيتا لاكتاماز

تقل نسب حدوث الحساسية كأثر جانبي بالنسبة للذين لديهم حساسية للبنسيلين

الاطراح بشكل اساسي بالبراز وبشكل طفيف كلوي

الاعطاء حقنا

السيفترياكسون ٢٤ ساعة. تعتبر نفوذيتها ضمن السائل الدماغي الشوكي جيدة. لا تسبب نقص زمن البروترومين ولكنه يتداخل مع المركبات الحاوية على الكالسيوم

السيفويرازون: ١٢ ساعة لا يخترق الحاجز الدموي الدماغي

. وتسبب نقص زمن البروترومين. ولكنه لا يتداخل 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 المطثية العسيرة. [ملاحظة: استخدام الفلوروكينولون يرتبط أيضًا بالأضرار الجانبية].

#### الجيل الرابع من السيفالوسبورينات: السيفييم Cefepime والسيفيرونم Cefpirome

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

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

فعالة ضد ايجابية وسلبية الغرام والزوائف واللاهوائيات

ويعبر الحاجز الدموي الدماغي

مقاوم للبيتا لاكتاماز

تقل نسب حدوث الحساسية كأثر جانبي بالنسبة للذين لديهم حساسية للبنسيلين

الاطراح بشكل اساسي بالبراز وبشكل طفيف كلوي

الاعطاء حقنا

### الجيل الخامس: الجيل المتقدم

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

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

| الجيل<br>Generation | التأثير على<br>الإيجابية الغرام | التأثير على<br>سلبيّة الغرام | تأثيرها على<br>البكتيريا المتكافئة | تأثيرها على<br>البكتيريا اللاهوائية | تأثيرها على<br>الزائفة الزنجارية  | عجزها<br>لـ BBB              |
|---------------------|---------------------------------|------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------|
| الجيل الأول         | +++                             | +                            | + / 0                              | 0 / +                               | 0                                 | 0                            |
| الجيل الثاني        | ++                              | ++                           | +                                  | ++<br>cephamycins<br>only           | 0                                 | Cefuroxime<br>only           |
| الجيل الثالث        | +                               | +++                          | ++                                 | +                                   | ++<br>Ceftazidime<br>Cefoperazone | ++<br>except<br>Cefoperazone |
| الجيل الرابع        | ++                              | +++                          | +++                                | +                                   | +++                               | +                            |
| الجيل الخامس        | +++<br>مقاومة<br>MRSA           | +++                          | +++<br>مقاومة<br>MRSA              | 0 / +                               | 0                                 | +                            |

### ملاحظات:

١- الفعالية: -تزداد الفعالية من الجيل الاول الى الجيل الثالث ضد سلبيّة الغرام وتتناقص ضد الايجابية اما الجيل الرابع والخامس تحتفظ بفعاليتها ضد السلبيّة وتزداد ضد الايجابية (بما فيها العقودية الذهبية المقاومة للميثيسيلين الجيل الخامس)

وسبب الاختلاف ان سلبيّة الغرام تحتوي غشاء من الليبوبيولي سكاريد وبالتالي هو محب للدسم فإن كان الدواء منحلا بالدسم سوف يستهدف السلبيّة أكثر والمحب للماء يستهدف الايجابية

ولذلك تم التوجه لأدوية تزداد انحلاليتها بالدم بدء من الجيل الأول وحتى الثالث أما الجيلين الرابع والخامس فهما متعادلان الشحنة أي انحلاليتها تتعلق بالوسط الذي تتواجد فيه

-في حال إصابة الأمعاء أو الجهاز البولي التناسلي التي تكون الإصابة بالجراثيم السلبية فيتم اختيار الجيل الثالث أو الرابع والخامس

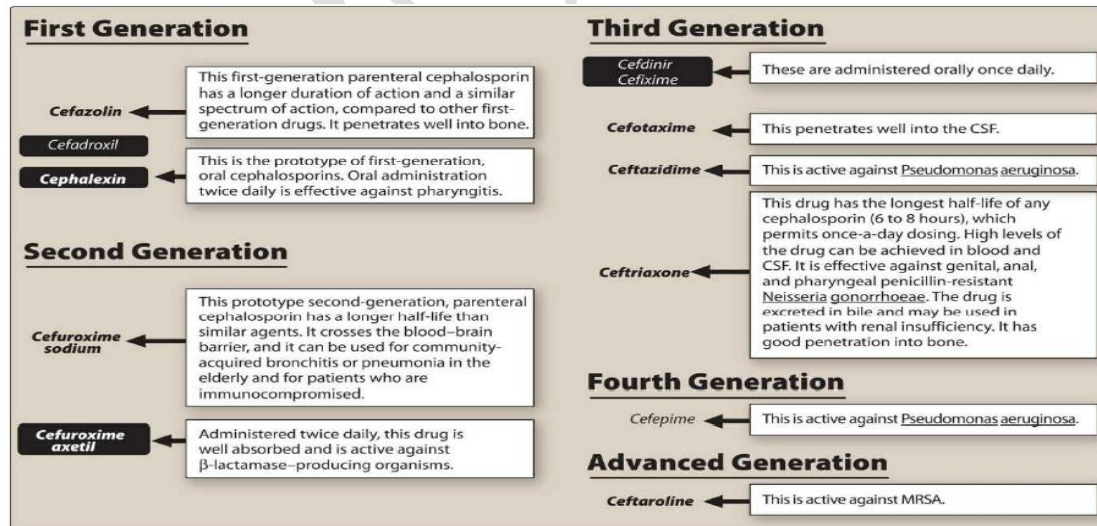
ان كانت الإصابة بالبلعوم والطرق التنفسية العلوية فيتم اختيار الجيل الأول وفي حال كان MSRA يتم اختيار الجيل الخامس.

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

٣- تأثيرها ضد البكتريا اللاهوائية: ضعيفة عدا الجيل الثاني لذلك بكتريا clostridium diffiile لا تتأثر بالسيفالوسبورينات ومن مركبات الجيل الثاني الفعالة ضد البكتريا اللاهوائية السفاميسين (السيفوكسين والسيفوتيتان)

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

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



-مبثبات البيتا لاكتاماز: - حمض الكلوفلانيك، تازوباكتام، سولباكتام. تم خلط البنسلينات واسعة الطيف مع مبثبات البيتا لاكتام لحمايتها من المقاومة الجرثومية وتكون واسعة الطيف

### مثبطات بيتا لاكتام - $\beta$ -lactamases LACTAMASE

ان تخرب حلقة البيتا لاكتام بتأثير عائلة من الأنزيمات التي تنتجها الكثير من الجراثيم إيجابية وسلبية الغرام، وهي تثبط فعالية المضادات الحيوية بيتا لاكتام بفتحها لحلقة البيتا لاكتام. ومثبطات هذا الأنزيم هي حمض الكلافولانيك clavulanic ، والسولباكتام Sulbactam ، والتازوباكتام tazobactam متوفرة للاستخدام السريري.

Avibactam و Vaborbactam هي أيضاً مثبطات  $\beta$ -lactamase ؛ ومع ذلك ، فإن هياكلها تقتصر إلى حلقة اللاكتام الأساسية

ولذلك ، يتم مشاركة مثبطات  $\beta$ -lactamase مع المضادات الحيوية الحساسة لاكتاماز ، مثل الأموكسيسيلين ، والأمبيسلين ، وبيرياسلين

**حمض الكلافولانيك** وهي تمتلك حلقة بيتا-لاكتام ولكن لا تبدي أي فعالية مضادة للبكتيريا من تلقاء نفسها. وهو مثبط قوي ويرتبط مع البيتا لاكتام بشكل عكوس في بادئ الأمر، ولكنه يصبح تساهمياً 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 اللاكتاماز المتوضع حول الجدار الخلوي.

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

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

ويوصف الكواموكسيكلاف في الحالات التالية:

- انتانات الجلد والأنسجة اللينة، والانتان داخل البطن والالتهابات النسائية، انتانات السبل البولية، والمرارة، والجهاز التنفسي: خاصة عندما يكون العلاج التجريبي بالمضادات الحيوية للعدوى المكتسبة في المشافي.
- الانتانات السنية التي تسببها البكتيريا الناتجة للبيتا لاكتاماز.

• السيلان

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

**سولباكتام** هو مثبط للبيتا لاكتام نصف صناعي، مرتبط كيميائياً وكذلك في الفعالية لحمض الكلافولانيك



يكون الامتصاص الفموي للسولباكتام غير ثابتة. ولذلك، فإنه يفضل إعطاؤها حقناً. ويتم مشاركتها مع الأميسلين للاستخدام ضد البكتالات المنتجة للسلالات المقاومة. ويوصف في:

• PPNG السيلاني؛ يثبط السولباكتام المكورات البنية.

• العدوى المختلطة الهوائية واللاهوائية، خراج الأسنان، والالتهابات داخل البطن، والالتهابات النسائية، والجراحة، 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.

**التازوباكتام** وهو مثبط آخر للبيتاكتام ومماثل للسالبكتام. تتصل حركيته الدوائية مع البيبراسيللين الذي يتم مشاركته في الانتانات الحادة مثل التهاب الصفاق، وانتانات الحوض/والسبيل البولي/التهابات الجهاز التنفسي الناجم عن العصيات المنتجة للبيتاكتام. ومع ذلك، فإن المشاركة غير فاعلة ضد الزوائف المقاومة لبيبراسيللين، وضد الزوائف التي تتطور المقاومة بفقدان النفاذية إلى البيبراسيللين.

مشاركة مثبطات البيتاكتام مع السيفالوسبورينات:

Ceftolozane هو سيفالوسبورين من الجيل الثالث مع مثبط I-lactamase ، تازوباكتام. يتوفر Ceftolozane-Tazobactam فقط بشكل وريدي IV. وتستخدم لعلاج المكورات المعوية المقاومة

و *pseudomonas aeruginosa* المقاومة للأدوية المتعددة. Ceftolozane-Tazobactam لديه نشاط ضد بعض البكتيريا المنتجة لاكتاماز (على سبيل المثال ، حدد سلالات من ESBLs). غالباً ما يحتوي هذا المزيج على نشاط لاهوائي ضيق ومضاد إيجابي الجرام محدود للغاية.

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

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

Meropenem-Vaborbactam هو مزيج من الكاربابنيم ومثبط I-lactamase. تمت الموافقة عليه ل علاج التهابات المسالك البولية المعقدة بما في ذلك التهاب الحويضة والكلية. هذا المركب لديه نشاط ضد *Enterobacteriaceae* ينتج طيفاً واسعاً من I-lactamases ، باستثناء الميتالو-لاكتاماز.

#### رابعاً: ~الفانكوميسين Vancomycin:

وهو غليكوببتيد يملك فعالية تجاه ذراري الجراثيم ايجابية الغرام سواء كانت هوائية او لا هوائية ومنها المقاومة للميتسللين (MRSA) العقديات المخضرة، المكورات المعوية، والمطثية الصعبة. فقط العقديات هو مبيد جرثومي للمكورات ايجابية الغرام، النيسيريا، والمطثيات لاهوائيات التجويف الفموي والدفترية.

**الآلية التأثير:** يعتمد تأثير الفانكوميسين على تثبيط اصطناع جدار الخلية الجرثومية. حيث يرتبط إلى نهاية تسلسل الرابطة الببتيدية الثنائية Dal'a-D-ala (أي يدخل في تركيب الببتيدوغليكان ونتيجة لذلك يتغير تركيبه ولا يستطيع الببتيدوغليكان الارتباط ببعضه) في وحدات الببتيدوغليكان وبالتالي لا يحدث تجمع الوحدات عند الغشاء الخلوي والرابطة المتصالية لتشكيل الجدار الخلوي.

**المقاومة:** عند المكورات المعوية المقاومة للفانكوميسين ناتجة عن تغير في الرابطة الثنائية الهدف ترابطه بالبلازميد مما يؤدي لإنقاص إلفته للفانكوميسين.

**الحركية الدوائية:** لا يمتص الفانكوميسين فموياً بسبب وزنه الجزيئي العالي (الطبيعي 300-400 اما الفانكوميسين 1450 فلا يمتص فموياً). منحل بالماء بسبب وجود جذور الهيدروكسيل وبالتالي لا يمتص فموياً. ولا يعبر الحاجز الدموي الدماغي الا في حال التهاب السحايا حيث تتوسع مسامات الحاجز الدموي الدماغي فيستطيع العبور ليعالج السحايا الملتهبة.

وبما انه منحل بالماء فهو يفرز بشكل دون تغيير بواسطة الترشيح الكبيبي نصف عمر حيوي 6 ساعات. وهناك حاجة لتخفيض في حالة عدم الكفاية الكلوية.

**سميته:** تعتبر السمية الجهازية للفانكوميسين عالية ويجب حقنه ببطء لمدة ساعة كاملة. VAN

V اذية وعائية والم في موقع الحقن

**A** لانه من عائلة الببتيدات أي بروتين يحدث الحساسية الجلدية (الأرجية) والوقوع في BP خلال الحقن الوريدي للفانكوميسين 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 الفانكوميسين فيجب أن تعطى الأدوية الأخرى ذات السمية الكلوية والسمعية مثل الأمينوغليكوزيدات بحذر.

ويمكن أن يسبب صمماً 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 العادية وتبقى المقاومة منها C.difficile فتسبب اسهال والام معوية نتيجة افراز ذيفانات مميتة تعالج بالميترونيدازول وخيار ثاني الفانكوميسين) وهنا يستخدم فموياً ليكون تأثيره موضعي في الامعاء لأنه لا يمتص ويصل للدوران وانما يصل للامعاء وويؤثر موضعياً على الامعاء

-هو مثبط للأخماج MRSA (methaceliin resistance Staphaureus) ذراري الجراثيم المقاومة للميتسللين) الخطيرة التي يعتبر الدواء الأكثر فعالية في معالجتها. وهو الخيار الثاني (بعد علاج بدواء اول مثل الفلوكساساسيلين أو سيفالوسبورينات جيل ثالث أو رابع) لأنه ان لم يتحسن المريض فهي MRSA وليست Staphylococcus وهنا لا يستخدم الا وريديا ومع الجنتاميسين

وكبدل للبنسلين (في المرضى المتحسين) في التهاب شغاف القلب بالـ Enterococcus وريديا مع الجنتاميسين ولا يستخدم لوحده ابدا.

### Teicoplanin التيكوبلانين والراموبلانين:

مزيج من 6 مركبات.

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

1. هو أكثر فعالية من الفانكومايسين تجاه enterococci ومضاه له تجاه MRSA.
  2. بعض الجراثيم المقاومة للفانكومايسين (VRE) وليس الذهبية حساسية على التيكوبلانين.
  3. يمكن حقنه عضلياً يطرح عن طريق الكلية بالتالي لا بد من إنقاص الجرعة في حال عدم الكفاية الكلوية نصف عمره الحيوي طويل جداً 4 - 3 أيام.
  4. سميته أقل من الفانكومايسين، تأثيراته الجانبية طفح، حمى، قلة محببات، ونقص سمع (نادر) التفاعلات الناجمة عن تحرر الهيستامين نادرة جداً (1:2500) يستطب التيكوبلانين في التهاب الشغاف بالمكورات (دائماً مع الجنتاميسين).
- الأخماج المسببة بالجراثيم المقاومة للبنسلين والميتسللين في مكان الفانكومايسين.

### lipoglycopeptides

Oritavancin، Telavancin، و Dalbavancin هي قاتلات جرثومية نصف صناعية فعالة ضد البكتيريا إيجابية الجرام. طيفها مشابه للفانكومايسين، مثل الفانكومايسين، تمنع هذه العوامل تخليق 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 ضرورياً 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 محدودًا بسبب تأثيره الضار، والذي يشمل السمية الكلوية، وخطر الأذى للجنين، والتداخلات مع الأدوية المعروفة بإطالة فترة QTc على سبيل المثال، الفلوروكينولونات، والماكروليدات.

على عكس Telavancin و Oritavancin و Dalbavancin، فإن نصف عمر طويل (٢٤٥ و ١٨٧ ساعة، على التوالي)، السماح بإعطاء جرعة واحدة للتحكم بـ ABSSI تماشياً مع غليكوبيبتيدات أخرى، قد تحدث ردود الفعل المتعلقة بالتسريب. من المعروف أن Telavancin و Oritavancin تتداخل مع الكواشف الفسفوليبيدية المستخدمة في تقييم التخثر. يجب استخدام العلاج البديل في حال استخدام الهيبارين.

|                                      | VANCOMYCIN   | DAPTOMYCIN  | TELAVANCIN   |
|--------------------------------------|--|---|--|
| <b>Mechanism of Action</b>           | 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   |
| <b>Pharmacodynamics</b>              | Combination of time and concentration-dependent Bactericidal   | Concentration-dependent Bactericidal  | Concentration-dependent Bactericidal   |
| <b>Common Antibacterial Spectrum</b> | 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> |   |  |
| <b>Unique Antibacterial Spectrum</b> | <i>Clostridium difficile</i> (oral only)   | Vancomycin-resistant <i>E. faecalis</i> and <i>E. faecium</i> (VRE)   | Some isolates of vancomycin-resistant enterococci (VRE)  |
| <b>Route</b>                         | IV/PO  | IV  | IV   |
| <b>Administration Time</b>           | 60- to 90-min IV infusion  | 2-min IV push<br>30-min IV infusion   | 60-min IV infusion   |
| <b>Pharmacokinetics</b>              | Renal elimination<br>Half-life: 6–10 h<br>Dose is adjusted based on renal function and serum trough levels   | Renal elimination<br>Half-life: 7–8 h<br>Dose is adjusted based on renal function   | Renal elimination<br>Half-life: 7–9 h<br>Dose is adjusted based on renal function  |
| <b>Unique Adverse Effects</b>        | 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)  |
| <b>Key Learning Points</b>           | 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 (CrCl < 50 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. يثبط تكوين جدار الخلية عن طريق تثبيط إنزيم إنولبيروفيل ترانسفيراز enolpyruvyl transferase ، وهو خطوة أساسية في تخليق الببتيدوغليكان.

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

المقاومة: نظرًا لبنيتها الفريدة وآلية عمله، فمن غير المحتمل حدوث مقاومة متبادلة مع العوامل المضادة للميكروبات الأخرى.

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

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

#### الادوية المؤثرة على الغشاء الخلوي:

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

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

#### الدابتومييسين: daptomycin

هو مضادات حيوية دورية تعتمد على تركيز الجراثيم وهو أمر بديل للعوامل الأخرى، مثل الفانكوميسين أو Linezolid، لعلاج الالتهابات الناتجة عن الجراثيم إيجابية الغرام المقاومة، بما في ذلك MRSA والمكورات المعوية المقاومة للفانكوميسين (VRE)

الآلية العمل: تدخل جزيئاته الغشاء الخلوي وترتص مع بعضها لتشكل قنوات خماسية أو سباعية وبالتالي تسمح للماء والايونات بالخروج من الجرثوم وبالتالي تحلل الجرثوم  
يستخدم الدابتومييسين لعلاج الالتهابات المعقدة للجلد وتجرثم الدم الناجم عن المكورات العنقودية الذهبية، بما في ذلك أولئك الذين يعانون من التهاب الشغاف المعدي في الجانب الأيمن. لم يتم إثبات فعالية العلاج بالدابتومييسين في التهاب الشغاف الأيسر.  
بالإضافة إلى ذلك، يتم تعطيل الدابتومييسين بواسطة المواد الخافضة للتوتر السطحي الرئوية. وبالتالي، لا ينبغي أبدًا استخدامه في علاج الالتهاب الرئوي.  
الحركية: يتم تناول دواء دابتومييسين عن طريق الوريد مرة واحدة يوميًا.

### الصادات التي تثبط تصنيع البروتين

#### وتقسم لقسمين

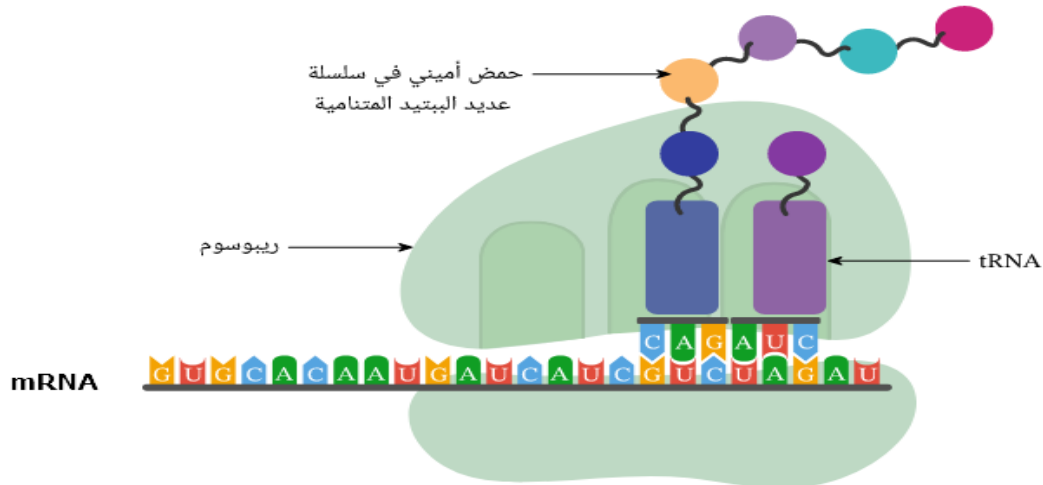
- ١- مثبطات تصنيع البروتين 30s (الأمينوغليكوزيدات، التتراسكلين، التيفيسكلين)
  - ٢- مثبطات تصنيع البروتين 50s (الماكروليدات، الستربتوغرامين، اللينكوزامين، لينيزوليد، الكلورمفينيكول، حمض الفوسفوديك، ريتابامولين)
- يتألف الريبوزوم الجرثومي من قطعتين هما 30s و 50s وبينهما توجد قنوات تتموضع الأولى بين القطعتين تمامًا أما الثانية فتوجد في القطعة الكبيرة ومتعامدة مع الأولى
- تبدأ عملية إنتاج البروتين من النواة حيث يتم إنتاج الرنا الرسول الذي يحمل الشيفرة الوراثية ويتجه للقناة بين القطعتين في الريبوزوم حيث يتم قراءته وتصنيع الحمض الأميني المقابل للقراءة الذي يحمله tRNA ويحمله للموقع A في القطعة الكبيرة ومن ثم ينتقل للموقع B الذي يربط ببتيديا بين الحموض الأمينية الداخلة لتتكون في النهاية سلسلة ببتيديا تخرج من القناة الثانية الموجودة في القطعة الكبيرة والمتصالبة مع القطعة الأولى وتبقى السلاسل الببتيديا كما هي لتشكل بروتينات الجرثوم

وبالتالي فالصادات الحيوية اما:

- تمنع قراءة mRNA وترجمته

أو ترتبط مع القطعة 50 في الموقع A وتمنع ارتباط tRNA أو ترتبط في الموقع B وتمنع الانتقال من A إلى B أو تغلق القناة الثانية التي يخرج منها البروتين



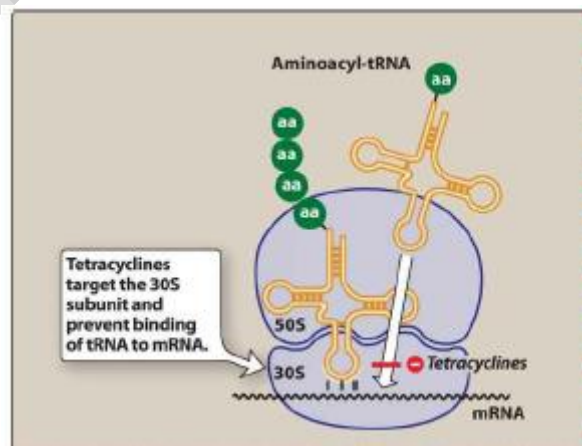


### التراسكلينات (رباعية الحلقات)

#### آلية التأثير:

يعتبر التتراسكلين مثبط نمو جرثومي بغض النظر عن الجرعة؛ يثبط تصنيع البروتينات بارتباطه إلى الريبوزوم. نتيجة لذلك تفشل ترجمة سلاسل الببتيد. ولكن ارتباطها ضعيف وعكوس وبذلك تكون عكس الأمينوغليكوزيدات 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 انحلالاً بالدم (الدوكسيسيكليين doxycycline، المينوسكلين minocycline) فهي تدخل بالانتشار المنفعل (وهذا مسؤول جزئياً عن فعاليتها الأعلى).





**الطيف المضاد الميكروبي:** واشعة الطيف تثبط التتراسكلين عملياً أغلب الجراثيم الايجابية واغلب السلبية ما عدا الفطريات والفيروسات.

- ١- المكورات: تكون كل من المكورات ايجابية وسلبية الغرام حساسة بالأصل
- ٢- الكلاميديا والميكوبلاسما والليجيونيلا وتدعى atypical لأنها تعيش داخل الخلايا
- ٣- الأولوي نتيجة الارتباط بالريبوزوم 40S كالمالاريا والتوكسوبلازم والاميبا
- 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 المثبطة وهي آلية غير مهمة لمقاومة التتراسكلين.

**الحرائك الدوائية:** الوزن الجزيئي لهم اقل من ٥٠٠ وبالتالي تعطى فموياً

تحتوي في بنيتها مجموعات هيدروكسيل وبالتالي منحل بالماء مما يسبب ضعف الامتصاص ولا يعبر الحاجز الدموي الدماغي وبالتالي تم خفض من مجموعات الهيدروكسيل في الدوكسيسكلين والمينوسكلين لخفض انحلاليتها بالماء وبالتالي زيادة امتصاصه

**الامتصاص:** يتم امتصاص الجيل القديم من التتراسكلين بشكل غير كامل من g.i.t؛ ويتحسن الامتصاص إذا تم تناوله في المعدة الفارغة. ويمتص الدوكسيسكلين 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 المعقدات 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 إعطائها سوية.

**التوزيع:** 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 الميتوكوندريا. يتراكم المينوسكلين في دهون الجسم. ويكون تركيز التتراسكلين في السائل الدماغي الشوكي CSF حوالي ١/٤ تركيزه البلازما، سواء كانت السحايا ملتهبة أو لا. وبالتالي لا يمكن علاج انتانات دماغية باستخدام التتراسكلين، فقط المينوسكلين والدوكسيسكلين يحققان مستويات علاجية في السائل النخاعي ويحقق المينوسكلين أيضاً تركيزات عالية في اللعاب والدموع، مما يجعله مفيداً في القضاء على الحالة الحاملة للمكورات السحائية. تعبر جميع التتراسكلينات حاجز المشيمة وتتركز في عظام الجنين وأسنانه كونه يرتبط بالكالسيوم وتسبب تشوهات عظمية وسنية كما تعبر حليب الارضاع.

الاستقلاب: كبدي وبشدة

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

#### الاستخدام:

#### ١- Call my leg (التتراسكلين خيار ثاني بعد الماكروليد)

Call- كلاميديا انتانات العين وانتانات تناسلية وكخيار ثاني بعد الماكروليد

my- ميكوبلاسما رئوية وكخيار ثاني بعد الماكروليد

leg- الليجيونيلا: انتانات مجاري تنفسية وكخيار ثاني بعد الماكروليد

#### ٢- مجموعة BRC (العلاج دوكسيسكلين كخيار اول والماكروليد خيار ثاني)

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

R الانتانات الريكتسية تنقلها نفس الحشرة التي تنقل البورلية: التيفوس، الحمى الجبال الصخرية المبقة، إلخ.

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

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

٤- حب الشباب (كيتي باكتريا): يمكن استخدام العلاج لمدة طويلة وجرعات منخفضة في الحالات الشديدة. دوكسيسكلين صباحاً ومساءً وكلينداميسين موضعياً (يطرح الدوكسيسكلين مع العرق فيقتل جراثيم حب الشباب)

SIADH والخيار هو الديميكلوسيكليين: تفرز الغدة النخامية ADH هو الهرمون المضاد للإدرار في حالة زيادته يقل إدرار البول ويحدث احتباس مائي في الجسم وتدعى المرض SIADH (syndrome of inappropriate ADH) والتتراسكلين تغلق مستقبلات ADH في الرئة

#### الآثار الضائرة

١- اضطرابات الجهاز الهضمي:

-انتان امعاء شديد مسببا اسهال تهيجي: يكون امتصاص التتراسكلين ضعيف لذلك يؤثر موضعيا في الامعاء مسببا قتل الفلورا الطبيعية لتتجو جراثيم مقاومة انتهازية ومنها ( C difficile و candida ) لذلك يكون اكثر تأثيرا في الاسهال من الصادات الحيوية الأخرى السابقة التي اقتصر على C difficile فقط .

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

٢- الأسنان والعظام: يمتلك التتراسكلين خواص مخلبة. ويتوضع مخلب كالسيوم- تتراسكلين الأسنان والعظام المتطورة أي لدى الأطفال. وهذا قد يسبب تغير لون الأسنان للبني ونقص تنسجها وتوقف النمو مؤقتا وتعدو أكثر عرضه للتسوس نتيجة تشوه تشكلى ميناء الأسنان. لهذا السبب، فإن استخدام التتراسكلين محدود في طب الأطفال. ويثبط التتراسكلين مؤقت نمو العظام. والتأثير القسائي على القامة غير ذو أهمية، ولكن التشوهات والحد من الطول هي احتمالات مع طول الاستعمال.

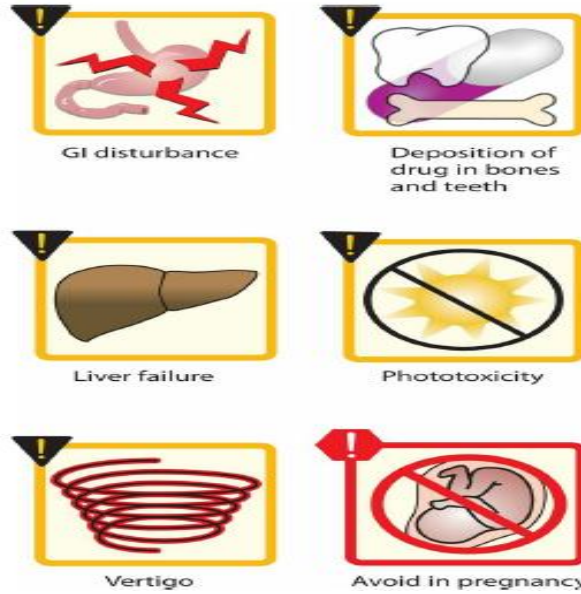
٣-الأذية الكبدية: نخر كبدي حاد ترتفع فيه انزيمات الكبد (GPT-GOT) أو زيادة حجم الخلايا الكبدية مما يسبب تضيق القناة الصفراوية ومن ثم ارتشاح دهني في الكبد وحدوث اليرقان أحيانا مسببا ارتفاع الفوسفاتاز. ويعتبر كل من **الأوكسي تتراسكلين والتتراسكلين** أكثر أماناً في هذا الصدد.

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** منتهى الصلاحية.

٥-السمية الضوئية: حروق مشابهة للحروق الشمسية في الأجزاء المكشوفة لدى بعض الأفراد. وقد لوحظ التواتر الأعلى مع **الديميكلو سيكلين، والدوكسيسيكليين**. وأحيانا يحدث تشوه للأظافر.

٦-ضعف الدهليزي: قد تحدث الدوار والطنين بشكل خاص مع minocycline، الذي يتركز في لمف الاذن الداخلي endolymph وبالتالي يؤثر على وظيفة الاذن.

٦. pseudotumor cerebri: قد يحدث ارتفاع ضغط حميد داخل الجمجمة الذي يتميز بالصداع والرؤية غير الواضحة في البالغين. وقد تكون هذه الاذية عكوسة او دائمة.



#### التحذيرات

١. التتراسكلين 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 يوصف في القرحة
- ٥- لا تمزج التتراسكلين المحقون مع البنسلين - يحدث التنشيط.
- ٦- القرحة

#### الغليسيسيكليين

تيجيسيكليين tigecycline، أحد مشتقات المينوسكليين، هو العضو الأول في فئة الغليسيسيكليين 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 وتنشيط تصنيع البروتين الجرثومي.

الطيف المضاد للبكتيريا: Tigecycline واسع الطيف ضد ايجابيات الغرام بما فيها المكورات العنقودية المقاومة للميثيسيلين (MRSA)، المكورات المعوية المقاومة للفانكوميسين (VRE)، الطيف الممتد  $\beta$ -lactamase- gramnegative، acinetobacter baumannii، والعديد من الكائنات اللاهوائية والهوائية. Tigecycline غير نشط ضد *Morganella*، *Proteus*، *Providencia*، أو *pseudomonas*.

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

**الحركية: الدوائية:** بعد التسريب الوريدي، يبدي Tigecycline توزيع جيد. يخترق الأنسجة بشكل جيد ولكنه يحقق تراكيز بلازمية منخفضة. وبالتالي، فإن Tigecycline هو خيار ضعيف للعدوى في مجرى الدم. الطريق الأساسي للاطراح هو الصفراوي/البازي. 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.

### الأمينوغليكوزيدات المضادة الحيوية

مجموعة من المضادات الحيوية الطبيعية ونصف الصناعية

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

| الخصائص المشتركة للمضادات الحيوية الأمينوغليكوزيدات  |
|--|
| ١- تستخدم جميعها كأملح سلفات، وهي عالية الانحلال بالماء، وثابتة لأشهر                                  |
| ٢- تنتشر في المحلول، ولا تمتص فموياً، وتوزع فقط خارج الخلايا، ولا تعبر الدماغ أو السائل الدماغي الشوكي |
| ٣- يتم إطرأها جميعاً بشكل غير متغير في البول بالتصفية الكبيبية   |
| ٤- جميعها قاتلة للبكتيريا وأكثر فعالية في الباهاء القلوي   |
| ٥- تعمل من خلال تداخلها بتصنيع بروتينات البكتيريا  |

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

#### الآلية التأثير:

داخل الخلية، تربط الوحدة الفرعية من الريبوسوم،

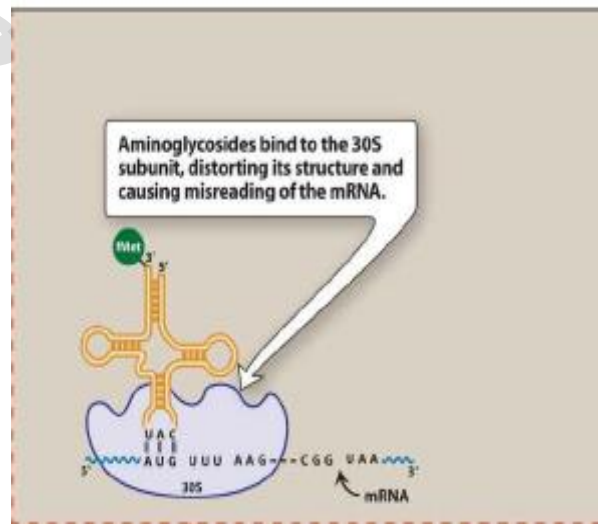
وتمتلك جميعها نفس النمط العام للتأثير تثبيط تصنيع البروتين الجرثومي بارتباطها الى الوحدة الفرعية S٣٠ التي يمكن وصفها بخطوتين أساسيتين:

(أ) نقل أمينوغليكوزيد عبر جدار الخلية البكتيرية والغشاء السيتوبلازمي الخارجي في الجراثيم سلبية الغرام فقط الذي يتميز بشحنته السالبة ولكن الأمينوغليكوزيد ايجابي الشحنة (البنسيلين سلبي الشحنة) فينجذب للشحنة السالبة المتواجدة على جدار الخلية الجرثومية الخارجي. وبما ان الأمينوغليكوزيد يحوي النترجين 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 تتداخل مع تجميع الجهاز الريبوسومي الوظيفي و/أو تتسبب في قراءة الشفرة الوراثية بشكل خاطئ في الوحدة الفرعية S٣٠ من الريبوزوم وبالتالي عدم القدرة على قراءة الرنا الجرثومي مؤدياً لتثبيط تصنيع البروتين.

وبعد التعرض للأمينوغليكوزيدات، تصبح البكتيريا الحساسة أكثر نفوذية؛ للأيونات والأحماض الأمينية وحتى البروتينات تتسرب خارجاً متبوعاً بموت الخلية.





## وبالتالي هو قاتل ام مثبت

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

تعتبر جميع الأمينوغليكوزيدات **قاتلة** لأن الارتباط بالريبوزوم غير عكوس ويظهر التأثير **القاتل** لهذه الأدوية اعتماداً على التغييرات الثانوية في كمالية غشاء الخلية البكتيرية بالإضافة لتنشيط تصنيع البروتين، وقد ينتج ذلك من إدماج البروتينات المعيبة في غشاء الخلية. وينتج من تتابع الأمينوغليكوزيدات تغييرات في غشاء الخلية تزيد من دخول المضادات الحيوية المتوسطة الناقل. وهذا يعزز من التأثير القاتل.

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

**الطيف الجرثومي:** ٩٥ % منها على سلبية الغرام و ٥ % على إيجابيات الغرام مثل staphylococci

تعتبر الأمينوغليكوزيدات فعالة ضد غالبية **العصيات الهوائية سلبية الغرام** (لأن الأمينوغليكوزيدات تحتاج الأوكسجين في عملها فلا تؤثر على اللاهوائية ومنها المطثية الموجودة في الأمعاء التي تنتهز الفرصة وتسبب اسهالات شديدة)، بما في ذلك تلك التي قد تكون مقاومة للعديد من الأدوية، مثل الزائفة الزنجارية، والكلبسيلا الرئوية، والأمعائية sp.

غالباً ما يتم دمج الأمينوغليكوزيدات مع مضاد حيوي بيتا لكتام لتوظيف تأثير تآزري، خاصة في علاج المكورات المعوية البرازية والتهاب الشغاف المعدي المعوي.

## المقاومة

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

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

الستربتومايسين Streptomycin (أقدم فرد في العائلة)، الأميكاسين Amikacin (هو الأقل مقاومة من قبل الجراثيم فعند الاضطراب لوصف امينوغليكوزيد وتوجد مقاومة جرثومية يستخدم الاميكاسين)، الجينتاميسين Gentamicin (الأكثر شيوعاً)، التوبراميسين Tobramycin (هو الأفضل بالعائلة من حيث الفعالية والحركة) السيزومييسين Sisomicin ، الكاناميسين Kanamycin ، النيتليمايسين Netilmicin ،  
الأمينوغليكوزيدات الموضعية

النيوميسين Neomycin ، الفراميسين Framycetin لانهما سامان جداً فيستخدم موضعياً

#### الاستخدام:

-كافة سلبيات الغرام مثل الجراثيم المصبية للجهاز البولي مثل الايشريشيا كولي البسودوموناس والكلبيلا البروتياس، الجهاز التنفسي، انتانات الدم، السحايا menengococui سلبية الغرام ولكن الامينوغليكوزيدات لا تعبر الحاجز الدموي الدماغي وبالتالي لا تصل للسحايا

-TB والطاعون والبروسيل (الستربتومايسين)

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

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

-الجينتاميسين: يستخدم بالتشارك مع غيره من الصادات مثل التهاب شغاف القلب بمشاركته مع الفانكوميسين أو التهاب الغشاء البريتواني ( بنسيلينات للايجابية والجنتاميسين للسلبية الغرام واللاهوائيات مثل الميترونيدازول)

#### الحركية الدوائية:

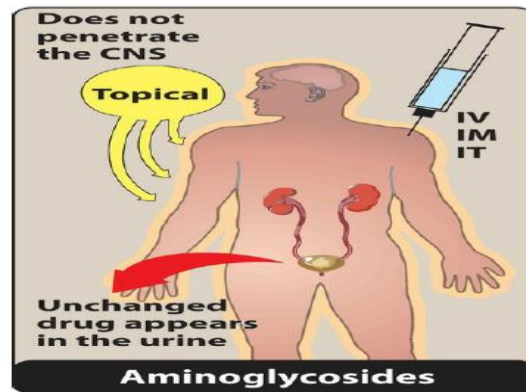
تعتبر الأمينوغليكوزيدات مضادات حيوية قاتلة للجراثيم (تحتوي سكر لذلك يدعى غلوكوزيد وامينو لوجود زمرة الامين  $NH_2$ ) وتحتوي جذور كثيرة من OH وبالتالي فهي منحلّة بالماء وغير منحلّة بالدهن ولا تعبر الحاجز الدموي الدماغي بالإضافة الى الشحنة الإيجابية الناتجة عن مجموعة الامين،

-الامتصاص: بسبب الشحنة الايجابية ومجموعات الهيدروكسيل فهو منحل بالماء وغير منحل بالدهن فلا يعطى فموياً ولكنه يعبر المشيمة ويسبب مشكلة سمعية للجنين ويعبر حليب الارضاع ولكنه لا يمتص فموياً عند الرضيع لذلك، يجب إعطاء جميع الأمينوغليكوزيدات جهازياً باستثناء النيوميسين بسبب سميته الكلوية لذلك يتم

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

-**التوزع:** بسبب محبتها للماء، قد تكون تراكيز الأمينوغليكوزيد في النسيج دون المستوى العلاجي، ويكون اختراق معظم سوائل الجسم متغيراً. التراكيز المحققة في السائل الدماغي الشوكي تكون غير كافية، حتى في وجود السحايا الملتهبة. بالنسبة لعدوى الجهاز العصبي المركزي، يمكن الحقن داخل القرب أو داخل البطينات. تعبر جميع الأمينوغليكوزيدات حاجز المشيمة ويمكن أن تتراكم في بلازما الجنين والسائل الأمنيوسي.

-**الاطراح:** لأنها منحلة بالماء فهي تطرح عن طريق الكلية **بتراكيز عالية** وبشكل غير متغير وخاصة ان كان باء **البول مقنون** (الطبيعي ٥.٨ يعني حمضي) ولكن عند حدوث التهابات تحول الجراثيم البولية الباهاء الى قلوي وبالتالي كان لابد من استخدامها في انتانات المجاري البولية. يُفرز النيومايسين بشكل أساسي في البراز دون تغيير.



### السمية المشتركة NNN

١- **NERV السمية الأذنية** وهذه الأكثر أهمية **بالجرعة ومدة العلاج** المتعلقة بالآثار الضائرة. قد يتأثر الدهليز يظهر الصداع أولاً، متبوعاً بالغثيان، والإقياء، والدوخة، ورأفة، والدوار والرنج. أو الجزء القوقعي ويؤثر فقدان السمع بشكل أساسي بأمينوغليكوزيدات خاصة. قد يكون الصمم لا رجعة فيه لذلك لا تشارك مع ادوية سامة للأذن مثل مدرات العروة و سيسبلاتين **والدوار** اهم اثار اذية السمع خاصة مع **الستريتومايسين**

### ٢- السمية الكلوية NEPHOTOXICITY

وتتظاهر بأذية أنبوبية حيث ان الاحتفاظ بالأمينوغليكوزيدات بواسطة الخلايا الأنبوبية القريبة يعطل عمليات النقل المتواسطة بالكالسيوم وغالباً ما يكون الضرر الكلوي **عكوساً بشكل تام**. وتصبح غير عكوسة بالاستمرار بالعلاج او بمشاركته مع دواء سام للكلى مثل **السيغازولين** ولدى كبار السن خاصة

لذلك يتم ضبط الجرعة حسب الطريقة التالية

الجرعة=الجرعة الطبيعية/كرياتين المصل كل ٨ ساعات (مثلا الكرياتين ٢ فالجرعة ٢÷٤٠=٢ كل ٨ ساعات)

الفترة الزمنية بين الجرعتين = الفترة العادية × كرياتين المصل (ان كان الكرياتين ٢ فالفترة الزمنية بين جرعتين = ٢ × ٨ = ١٦ ساعة)

والأفضل هي الطريقة الثانية التي تحافظ على جرعة هجومية عالية

### ٣- حجب الوصل العصبي العضلي

تتقص كافة الأمينوغليكوزيدات تحرر الأستيل كولين من نهايات الأعصاب الحركية. ومع ذلك، يحدث انقطاع نفس تالي ووفيات عندما توضع هذه المضادات الحيوية في الصفاق أو التجويف الجنبى بعد العملية الجراحية، خاصة إذا استخدمت مرخيات عضلية مثل الكورار أثناء الجراحة أو تم تناولها من قبل المرضى الذين يعانون من الوهن العضلي الوبائي ولعلاج ذلك يوصف غلوكونات الكالسيوم أو النيوستغمين لمعاكسة الشلل العضلي.

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



### الاحتياطات والتداخلات:

١. تجنبها أثناء الحمل: خطر السمية الأذنية للجنين.
  ٢. تجنب الاستخدام المتزامن مع الأدوية الأخرى السامة للأذن، مثل مدرات العروة، والمينوسكولين.
  - ٣- تجنب الاستخدام المتزامن مع الأدوية أخرى السامة للكلى، مثل الامفوتريسين ب، والفانكوميسين، والسيكلوسبورين والسيبلائين والسيفالوسبورين.
  ٤. الحذر من استخدام المرخيات العضلية في المرضى الذين يتلقون الأمينوغليكوزيدات.
  - ٦- لا تخط الأمينوغليكوزيدات ايجابية الشحنة مع أي دواء في نفس المحقن/أو المضخ نفسه لأنها ممكن تعطي معقدات غير ممتصة. (مثل الهيبارين والبنسيلين سالب الشحنة)
  - الجرعة: جرعة وحيدة لان قتلها للجراثيم يزداد بالتركيز العالي وليست معتمدة على الوقت لذلك يعطى جرعة وحيدة بجرعة عالية يوميا ليزداد مستوى القتل للجراثيم
- كما ان هذه الجرعة الوحيدة تكون اقل تأثير سمي اقل من اعطاء جرعات متعددة

## الماكروليدات وباقي الصادات الحيوية المضادة للجراثيم

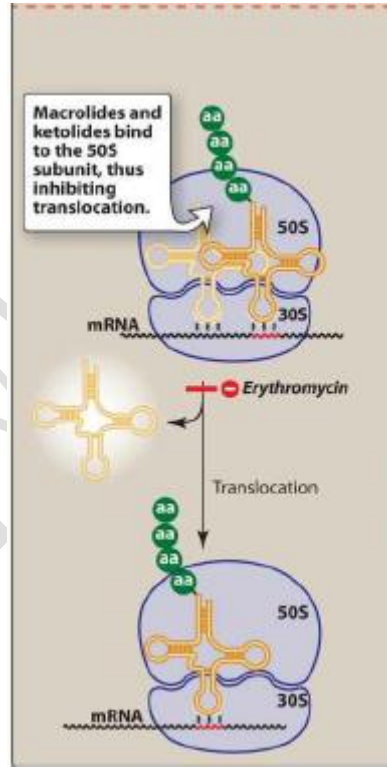
### أولاً: الماكروليدات:

الإريثروميسين، الكلاريثروميسين والازيتروميسين و Telithromycin مشتق نصف صناعي للاريتروميسين وهو كيتوليد

جاءت التسمية من حلقة اللاكتون الكبيرة التي ترتبط بجزيئين سكر وبما ان وزنه الجزيئي حوالي ٧٠٠ فلا تمتص فمويًا ولا تعبر الحاجز الدموي الدماغي بسهولة.

**الآلية التأثير:** تمر الماكروليدات من مسامات محددة في الجدار الخلوي بواسطة النقل الفعال وترتبط بالوحدة 50S بارتباط غير عكوس وبالتالي تثبيط تركيب البروتين في الخلية الجرثومية فهي **مثبط لنمو الجراثيم بتركيز منخفضة** و**قاتل جرثومي بالتركيز 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 او مشترك)



الطيف الجرثومي: الجراثيم إيجابية الغرام ونسبة قليلة لسلبيات الغرام واحد الأسباب انها لا تحمل شحنة لتتجذب الى سلبيات الغرام الحاملة للشحنة السلبية ولذلك تتجه لإيجابيات الغرام (تشبه طيف البنسيلينات ضيقة الطيف) ملاحظة: تقتل الجراثيم داخل الخلية مثل الكلاميديا والميكروبلازما والليغيونيلا (clam my leg) ومن الاوالي التوكسوبلازما

### الماكروليدات الأحدث:

في محاولة للتغلب على عجز الإريثرومايسين، مثل طيف تأثيره الجرثومي الضيق، وعدم التحمل الهضمي، وتخربه بالحموضة المعدية، وتوافره الحيوي الفموي المنخفض، واختراقه المتوسطة للنسج، ونصف عمره الحيوي القصير.

فقد تم إنتاج عدد من الماكروليدات نصف الصنع منها الروكسيثرومايسين والكلاريثرومايسين والأزيثرومايسين.

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

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

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

**Telithromycin:** طيفه مماثل للأزيثرومايسين. علاوة على ذلك، التعديل البنيوي داخل الكيتوليدات عمل على تحييد آليات المقاومة 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 ثاني ومنها حالات التهاب البلعوم، التهاب اللوزتين وباقي التهابات الطرق التنفسية والأذن والأنف والحنجرة. تماماً كما في الوقاية من الحمى الرئوية.

- أدوية الخط الأول لالتهاب الرئة المسبب بالميكوبلازما الرئوية، الدفتريا (المعالجة المضادة للذيفان هي المقياس الأول)، المراحل الأولى من السعال الديكي والقرحة اللينة.

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

- الليجيونيلا (انتانات رئوية)

- الكلاريثرومايسين: لعلاج القرحة المعدية بالهيلوباكتر (الملتوية البوابية) مرتين يومياً ليتحول لقاتل جرثومي وليس مثبط نمو (مشاركة ثلاثية كلاريثرومايسين + أمبيسيلين + أومبرازول)

- التوكسوبلاسمازموز (داء القطط): يوصف السبيراميسين (الجراثيم الهوائية واللاهوائية) وفي علاج التهاب اللثة بالمشاركة مع الميترونيدازول (للجراثيم اللاهوائية)

- المقوسات المعوية، وبعض أخماج الجلد والنسج الرخوة المسببة بالمكورات العنقودية المذهبة المقاومة للبنسلين ولكن ليس MRSA.

- اسهال المسافرين: التي تسببها الايشريشيا الكولونية او campylopactor

- موضعياً لعلاج حب الشباب

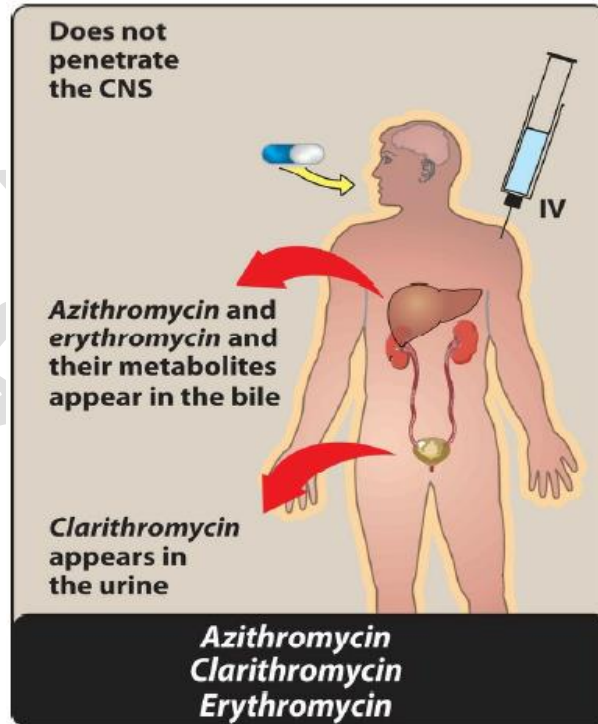


**المقاومة:** بما ان الارتباط بالبروتين ضعيف فمن الممكن منع الارتباط فتصبح الجراثيم مقاومة وذلك خلال ١٠ أيام لذلك لا يفضل كتابتها لمدة أكثر من ١٠ أيام بالإضافة لأذيتها للكبد الناتج عن الاستخدام الطويل له ترتبط مقاومة الماكروليدات بـ: (١) عدم قدرة الجرثوم على ادخال المضادات الحيوية، (٢) وجود مضخات التدفق (٣) انخفاض الفة الوحدة الفرعية S50 للمضادات الحيوية بسبب متيلة الأدينين في الوحدة 23s من الرنا في الجراثيم الإيجابية للغرام (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 ه كأقرص مغلفة معويًا ويقل الامتصاص بتواجد الطعام لذلك لابد من تطوير مركبات يتحسن الامتصاص فيها ومنها **الكلاريثروميسين والأزيثروميسين** المستقرة في حموضة المعدة يتداخل الطعام مع امتصاص الإريثروميسين والأزيثروميسين ولكنه قد يزيد من امتصاص الكلاريثروميسين. يُعطى التيليثروميسين عن طريق الفم دون النظر إلى وجبات الطعام. الاريثروميسين والأزيثروميسين متوفران في تركيبات IV.



**التوزع:** لا تعبر الحاجز الدموي الدماغي الا بكميات قليلة لا تتعدا ٥٪ وتعتبر المشيمة ولكنها غير مشوهة للجنين لذلك توصف للحوامل وينصح بالإريثروميسين او الإزيثروميسين اما الباقي لم تكن الدراسات البشرية كافية

-يتوزع كلاريثروميسين، أزيثروميسين، والتيثروميسين على نطاق واسع في الأنسجة. يتوزع الإريثروميسين جيداً في جميع سوائل الجسم ومنها البروستات باستثناء CSF

-كما يتركز الأزيثروميسين والاريثروميسين بداخل العدلات والبلاعم وبالتالي يصل الدواء لمكان الانتان بحمله داخل العدلات ولأنها داخل العدلات يقل تركيزها في البلازما ولكن تكتسب مدة تأثير حيوية طويلة لذلك يتم تناولها مرة واحدة يومياً وتتركز الأدوية الأربعة في الكبد.

**الاستقلاب:** يخضع الإريثروميسين والاريثروميسين للاستقلاب الكبدي. وهي تمنع أكسدة عدد من الأدوية من خلال تدخلها مع نظام السيوكروم P450. ويتداخل الكلاريثروميسين مع استقلاب الثيوفيلين، الستاتين، والعديد من مضادات الصرع.

**الاطراح:** الاطراح عن طريق الكلية لا تتعدا ٥% وبالتالي لا يمكن معالجة الانتانات البولية واغلب بكتريا البول هي سلبية الغرام والماكروليدات تثبط الجراثيم إيجابية الغرام تطرح الأزيثروميسين الدواء الفاعل والإريثروميسين ومستقلباته كبديا ويخترن بكميات كبيرة ويطرح بطريق الصفراء الى الأمعاء ويعاد امتصاصها وتعود للكبد بعملية تدعى الدوران الكبدي الداخلي وهذا يعني بقاءه في الجسم لفترة طويلة لذلك يتم وصف جرعة واحدة يومياً كما لا يمكن وصف هذه الادوية لمرضى الكبد في المقابل، يتم استقلاب كلاريثروميسين بشكل كلي، ويتم اطراحه ومستقلباته في البول يجب ضبط جرعة هذا الدواء في المرضى الذين يعانون من ضعف كلوي.

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

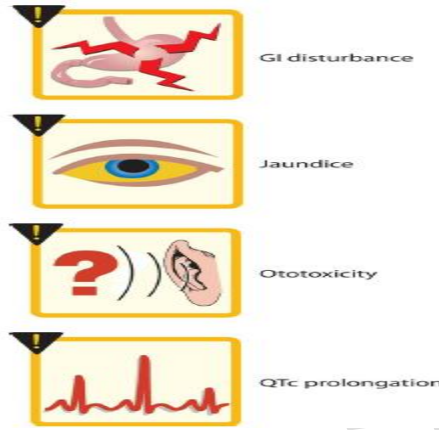
#### التأثيرات الجانبية:

١- معدية معوية: آلام شرسوفية متوسطة إلى شديدة (خاصة مع الإريثروميسين) تظهر لدى العديد من المرضى وخصوصاً 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 لتركزها بالكبد يسبب احتباس مرارة وبالتالي يرقان الركودي: يحدث هذا التأثير الضار بشكل شائع مع الشكل ايستولات الإريثروميسين

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

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



#### موانع الاستعمال:

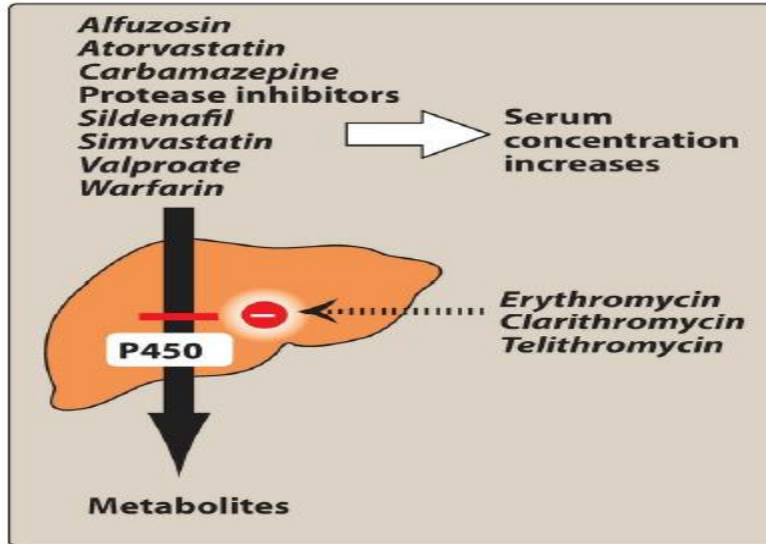
يجب علاج المرضى الذين يعانون من خلل وظيفي كبدي بحذر مع الإريثروميسين أو تيليثروميسين أو أزيثروميسين، لأن هذه الأدوية تتراكم في الكبد. وتم حصر وصف telithromycin نظرا لسميته الكبدية.

#### التداخلات الدوائية:

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

تنشط الاريتروميسين والكلاريتروميسين والتيليثروميسين السيتوكروم ٤٥٠ب وبالتالي تثبيط الاستقلاب الكبدي وتراكم سمي للأدوية المثبط استقلابها وبالتالي لا يمكن وصف الاريتروميسين والستاتين وبالتالي زيادة تركيز الستاتين وبالتالي ضمور بالعضلات كأثر جانبي للستاتين

يحدث تداخل مع الديجوكسين نتيجة تثبيط الفلورا المعوية التي تثبط الديجوكسين وبالتالي عود امتصاص الديجوكسين من الدوران الداخلي الكبدي.



### ثانياً: فيداكسومييسين Fidaxomicin

فيداكسومييسين هو مضاد حيوي كبير الحلقات له بنية مشابهة للماكروليدات الية عمله: له آلية عمل فريدة. يعمل فيداكسومييسين على وحدة سيغما الفرعية من بوليميراز الحمض النووي الريبي (RNA)، وبالتالي يعطل النسخ البكتيري، ويوقف تخليق البروتين ويؤدي إلى موت الجراثيم. الطيف الجرثومي: يمتلك فيداكسومييسين نطاقاً ضيقاً جداً 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 الجهازى بالحد الأدنى ويتركز الدواء داخل الجهاز الهضمي. وهذا مثالي لعلاج عدوى المطثية العسيرة التي تتواجد في القناة الهضمية.

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

### ثالثاً: الكلورمفنكول

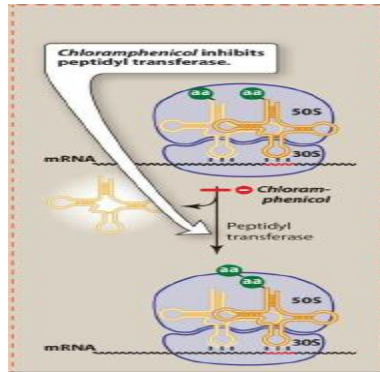
وزنه الجزيئي ٣٢٣ وبالتالي يمتص فموياً ومنحل بالدم فهو يعبر الحاجز الدموي الدماغي ويحتوي ذرتين كلور لذلك يسمى الكلورمفنكول وسميته عالية لذلك يستخدم كقطرات او يترك للحالات المهددة للحياة

**آلية التأثير:**

يثبط الكلورامفينيكول تصنيع البروتين البكتيري بارتباطه إلى الريبوزوم 50S برابط ضعيف جدا وعكوس وبذلك يتمتع تفاعل نقل الببتيد

المقاومة: تصنع الجراثيم مركبات ترتبط بمكان ارتباط الكلورمفنكول فتتطور المقاومة له. كما تصنع انزيم CAT (Chlormephencol Acetyle Transferase) يربط مجموعة استيل الى الكلورمفنكول فلا يستطيع الارتباط بالريبوزوم.

وعند التعرض لجرعات عالية، يثبط الكلورامفينيكول تصنيع بروتينات المتقدرات في الثدييات. وتكون خلايا نقي العظم هي الأكثر حساسية ومن هنا تظهر سميته العالية.



**الطيف المضاد للميكروبات:** يعتبر الكلورامفينيكول بشكل أولي مثبط للجراثيم، على الرغم من أن التراكيز العالية قد أبدت التأثير القاتل على بعض البكتيريا، مثل الانفلونزا H.

وهي مضادات حيوية واسعة الطيف، (البكتيريا إيجابية وسلبية الغرام، الريكيتسيات، المتدثرة، والمفطورات ومجموعة الكلاميديا والميكوبلاسما والليجونيل ومجموعة BRC هي atypical) كالنتراسكلين. واللاهوائيات وبشكل مشابه للنتراسكلين، فهو غير فعال ضد المتقطرة، والزائفة، والعديد من المتقلبات، والفيروسات والفطور.

**الحركية الدوائية:**

-**الامتصاص:** يوصف وريديا ويمتص الكلورامفينيكول سريعاً وبصورة كاملة بعد الإعطاء عن طريق الفم ولا تأثير للطعام على امتصاصه. ونسبة ارتباطها إلى بروتينات البلازما ٥٠ - ٦٠٪،

التوزع: -وتتوزع على نطاق واسع جداً: حجم التوزيع ١ لتر/كغ. وتخترق بحرية التجاويف المصلية

-**يخترق الحاجز الدموي الدماغي:** ويكون التركيز في السائل الدماغي النخاعي مساوياً تقريباً لتركيز الدواء غير المرتبط في البلازما. فممكّن اختياره لعلاج انتانات الجهاز العصبي ولكن نخار ما هو أكثر امانا.

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

الاستقلاب: في الكبد مقترناً مع حمض الغلوكورونيك (مع انزيم الغلوكورينيل ترانسفيراز أي بالطور الثاني من الاستقلاب) ويفرز القليل منه دون تغيير في البول. ويتطلب مرضى التشمع وحديثي الولادة، الذين لديهم قدرة ضعيفة على الاقتران (نتيجة عدم وجود الانزيم)، جرعات أقل.

الاطراح: تطرح بشكل مستقلبات في البول. لذلك لا يستخدم في علاج انتانات الجهاز البولي الذي يحتاج الصاد وليس مستقلباته غير الفعالة.

## الاستخدام

- وبسبب السمية القوية (على الرغم من ندرتها) لنقي العظم:
- أ- لا يستخدم الكلورمفنكول في الانتانات الصغرى أو في الأمراض غير المحددة.
- ب) لا تستخدم الكلورمفنكول 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.
- هـ) مكونات دموية نظامية (ولا سيما تعداد الخلايا الشبكية) وهي ممكن أن تحدد الجرعات المرتبطة بسمية نقي العظم ولكن ليس النوع ذاتي التحسس.
- الاستخدام :

### ١- Atypical bacteria

- ٢- لحمى التيفوئيد. فإن البنسيلينات ومن ثم الجيل الثالث من السيفالوسبورينات يستخدم بشكل واسع الآن وكخيار ثالث الفلوروكينولون والرابع هو الكلورمفنكول. ومع ذلك، خفضت ظهور سلالات مقاومة من التيفوئيد *S.* معدل الاستجابة.
- لا يمنع الكلورمفنكول أو يشفي حالة الحاملة للتيفوئيد. إلا أنها مثبتة للبكتيريا بينما تتم الحاجة للقاتل البكتيري للتخلص من حالة حمل المرض.
- ٣- الانفلونزا *H*، التهاب السحايا: يعتبر الكلورمفنكول عالي الفعالية؛ ويمتلك قدرة ممتازة على العبور ضمن السائل الدماغي الشوكي. ومع ذلك، فإن البنسيلينات ومن ثم الجيل الثالث من السيفالوسبورينات يستخدم بشكل واسع الآن وكخيار ثالث الكلورمفنكول.
- ٤- الانتانات داخل كرة العين: يستخدم الكلورامفينيكول موضعياً ويبلغ تراكيز عالية في سائل العين. وهو الدواء المفضل لالتهاب داخل مقلة العين التي تسببها الكائنات الحية الحساسة.

## الآثار السلبية

١. تثبيط نقي العظم، ويعتبر الكلورامفينيكول أهم سبب لفقر الدم اللاتنسجي، وندرة المحببات، نقص الصفائح أو قلة الكريات الشاملة (في الدم) وخاصة لدى مرضى **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 خطر، غالباً ما يسبب الموت، ربما يمتلك أسس وراثية وهو أكثر شيوعاً بعد تكرار دورات الإعطاء. ويعتبر فقر الدم اللاتنسجي المظهر الأكثر شيوعاً. والعديد من الضحايا، بعد أسابيع أو شهور من توقف العلاج بطورون حتى ولو كانوا على قيد الحياة، ابيضاض الدم. وبالتالي العلاج نقل دم وعوامل محرزة لنقي العظم وكورتيزون ليقال من هجوم الكلورامفينيكول الذي يحدث يحرض تفاعلات مناعة ذاتية
- ب) جرعة ومدة العلاج ذات الصلة بكبت النقي: تأثيرات سمية مباشرة، يمكن التنبؤ به، وربما تعزى إلى تثبيط تصنيع أنزيمات المنقدرات. وهذا غالباً عكوس دون عواقب طويلة الأجل. ويتم تعرض كل من الكبد والكلية لهذا التسمم.



٢- متلازمة الطفل رمادي: يحدث ذلك نتيجة نقصان انزيم **الغلوكورنيل ترانسفيراز** لدى الوليد وبالتالي عدم استقلاب الكلورامفينيكول على نحو كاف وعدم إخراج الكلورامفينيكول ليتراكم الكلورامفينيكول ويتداخل مع ريبوزومات المتقدرات. ويحدث عندما تعطى جرعات عالية (~ ١٠٠ ملغ/كغ) للوقاية عند الأطفال، خاصة الخدج. يتوقف **الطفل عن التغذية**، تقيأ، انخفاض الضغط ويصبح التنفس غير نظامي؛ وتطور زرقة رمادية فقر دم وتحمض دم يعطي لون رمادي، يليها **هبوط قلبي وعائي** والموت نتيجة عدم وجود علاج لعكس الحالة فقط معالجة عرضية وداعمة.

#### التداخلات الدوائية:

يثبط الكلورامفينيكول استقلاب كل من التلثوتاميد والكلوربروباميد، **والوارفارين**، والسيكلوفوسفاميد، **والفينيتوين**. وقد تحدث السمية إذا لم يتم تعديل الجرعة. يعزز كل من الفينوباريبتون، والفينيتوين، والريفامبين من استقلاب الكلورامفينيكول ← وبالتالي ينقص تركيزها مما يؤدي إلى فشل العلاج وقد يبدي كل من الإريثروميسين، والكينداميسين، والكلورامفينيكول تأثيراً مناهضاً متبادلاً لتأثير المضادات الحيوية، وقد يعزى ذلك إلى دنو مواقع ارتباطها من الريبوزوم البكتيري 50S.

#### رابعاً: اللينكوزيدات (⊗) الكينداميسين واللينكومايسين Lincomycin

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

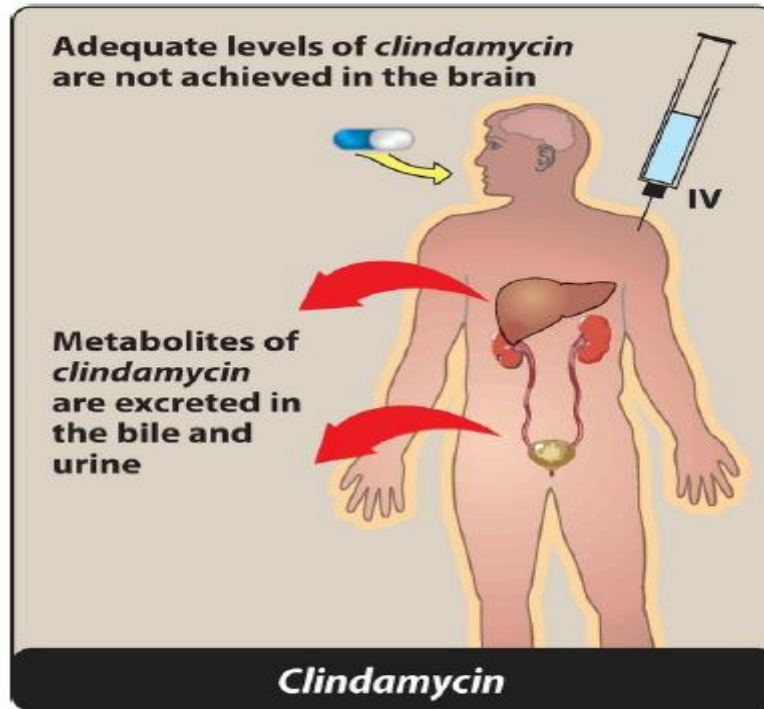
**آلية التأثير:** مماثل للإريثروميسين للماكروليد في آلية التأثير (يثبط اصطناع البروتين بالارتباط إلى الريبوسوم 50S) لذلك لا يشارك مع الماكروليد لأن لهما نفس الية التأثير ونفس الية المقاومة في حال المقاومة للماكروليدات الطيف: يثبط المكورات **إيجابية الغرام الهوائية** (بما في ذلك للعنقوديات المنتجة للبيبيسيليناز). والوتدية الخناقية، والنوكارديا، والتوكسوبلازما، والمالريا بالمشاركة مع صاد حيوي اخر وفعال ضد **سلبية الغرام اللاهوائية**، وبخاصة العصوانيه Bact. أما العصيات سلبية الغرام الهوائية، اللولبية، الكلاميديا، الميكوبلازما والريكتسية فإنها لا تتأثر به.

آليات المقاومة هي نفس آليات الإريثروميسين، وقد تم وصف المقاومة المتصالبة. وتكون المطثية العسيرة مقاومة للكينداميسين، كما تتناقص فائدة الكينداميسين بالنسبة للبكتيريا اللاهوائية سلبية الغرام (على سبيل المثال، Bacteroides sp.) بسبب زيادة المقاومة.

#### الحركة الدوائية:

الامتصاص الفموي للكينداميسين جيد ولا يتأثر 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 التزويد الدموي للعظم قليل وبالتالي ليس من السهل وصول الادوية له وهنا يختلف مع الماكروليدات التي لا تصل للعظام، ويخترق الدماغ والسائل الدماغي الشوكي بكميات قليلة قادرة على علاج انتانات الدماغ وهي بذلك عكس الماكروليدات؛ يعبر المشيمة ولكنه ليس مشوه جنيني 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 إيجابية الغرام بما في ذلك MRSA والعقديات، والبكتيريا اللاهوائية. -خراجات سنية (لان ٩٠٪ من جراثيم الفم هي لاهوائية وهو يتوزع بالعظم والاسنان هي عظام -الانتان بالعقديات staphylococci يحدث له انخفاض ضغط وفشل كلوي (نتيجة ذيفانات staphylococci) والذيفان هو بروتين يثبط تصنيعه الكلينداميسين (+) الإيجابية المفرزة للذيفان (لأنه المثبط للبروتين) ويمكن استخدام الجنتاميسين (-) في سلبية الغرام المفرزة للذيفان ولا يمكن استخدام مثبطات الجدار لأنها ستزيد نفوذية الجدار الخلوي وزيادة بنفوذية الذيفانات وزيادة الحالة سوء

**الآثار الجانبية:** هي الطفح الجلدي، والشرى، وآلام بطنية،

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

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

#### خامسا: الكينوبريستين/الدالفوبرستين Quinupristin/dalfopristin

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

**آلية العمل:** يرتبط كل مكون من مكونات هذا الدواء بموقع منفصل على القطعة 50S.

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، فإنهما يتأزران في منع تخليق البروتين. المركب الدوائي له نشاط قاتل للجراثيم ضد معظم الكائنات الحية و PAE طويل المدة.

**طيف مضاد للجراثيم:** الكينوبريستين/الدالفوبريستين فعال في المقام الأول ضد المكورات إيجابية الغرام، بما في ذلك تلك المقاومة للمضادات الحيوية الأخرى. استخدامه الأساسي هو علاج عدوى *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 العوامل. على سبيل المثال، وجود إنزيم الريبوسوم الذي يقوم بمتيلة موقع S٢٣ من RNA الريبازي البكتيري المستهدف يمكن أن يتداخل في ربط الكينوبريستين. في بعض الحالات، يمكن للتعديل الأنزيمي أن يغير الفعل من مبيد للجراثيم إلى مثبط للجراثيم. البلازميد المرتبط أسيتيل ترانسفيراز يثبط نشاط الدالفوبريستين. يمكن لمضخة التدفق النشطة أيضًا أن تقلل من مستويات المضادات الحيوية في البكتيريا.

**الحركية الدوائية:** الكينوبريستين/الدالفوبريستين متاحان وريديا. لا يحقق التراكيز العلاجية في CSF. يخضع كلا المركبين لعملية استقلاب كبدي، 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 للأطراح.

- تم الإبلاغ عن ألم مفصلي وعضلي عند إعطاء جرعات أعلى Quinupristin/dalfopristin

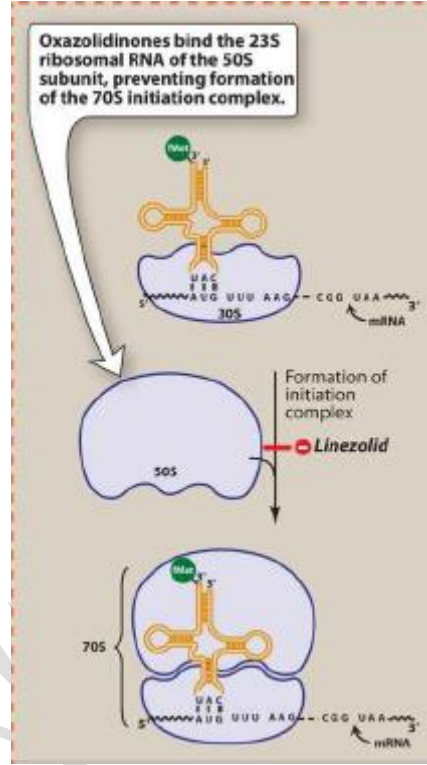
يثبطان أنزيم السيتوكروم P450 CYP3A4، وبالتالي زيادة تراكيز الادوية التي يتم استقلابها بهذا الطريق وقد يؤدي إلى السمية.

#### سادسا: أوكازوليدون

Linezolid و Tedizolid هما أوكسازوليدين اصطناعية التي تم تطويرها لمكافحة إيجابيات الغرام بما في ذلك المكورات العنقودية الذهبية المقاومة للميثيسيلين و المكورات المعوية المقاومة للفانكوميسين VRE ، والمكورات العقدية المقاومة للبنسلين.

آلية العمل

يرتبط Linezolid و Tedizolid 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 المعوية، والوتدية corynebacterium و listeria monocytogenes الليستيريا المستوحدة بل هو أيضا نشط بشكل معتدل ضد المتفطرات السلية Mycobacterium tuberculosis

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

Linezolid هو بديل لـ daptomycin للعدوى الناجمة عن VRE. لأنهم مثبط للجراثيم، لا ينصح الأوكسازوليدينون كعلاج خط الأول للجراثيم المقاومة للميثيسيلين 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 تخليق 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 الاستقلابي للينيزوليد لم يتم تحديده بشكل كامل، فمن المعروف أنه يتم استقلابه عن طريق الأكسدة إلى مستقلبين غير نشطين. يتم إخراج الدواء عن طريق الكلى وغير الكلى. يتم استقلاب تيديزوليد بالسلفنة أي إضافة 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 شيوعًا هي اضطراب الجهاز الهضمي والغثيان والإسهال والصداع والطفح الجلدي.
- نقص الصفائح، عادة في المرضى الذين يتناولون الدواء لمدة تزيد عن ١٠ أيام.
- يمتلك *linezolid* و *Tedizolid* نشاط انزيم المونوامينو أوكسيداز غير الانتقائي وقد يؤدي إلى متلازمة السيروتونين إذا أعطيت بالتزامن مع كميات كبيرة من الأطعمة المحتوية على التيرامين، ومثبطات امتصاص السيروتونين الانتقائية، أو مثبطات انزيم المونوامينو أوكسيداز. الحالة قابلة للعكس عندما يتم إيقاف الدواء.
- المحبطة لا رجعة فيها
- ارتبطت اعتلالات الأعصاب المحيطية والتهاب الأعصاب البصري الذي يسبب العمى مع تناول الدواء أكثر من ٢٨ يومًا، مما يحد من فائدة العلاج طويل المدة.

## الصادات المثبطة لتصنيع الدنا والرنا

السلفوناميدات، الكلوتريمازول، الكينولون، والنتروإيميدازول

### الكينولونات

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

وبالتالي تم اضافة ذرة الفلور معطياً بالتالي مشتقات تسمى الفلوروكوينولونات (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 سلبى الغرام

ولتطوير الطيف تم اكتشاف الليفوفلوكساسين الذي يكون مضاد لإيجابيات وسلبيات الغرام و atypical والتي هي (كلاميديا وميكوبلاسما والليجونيل) مع عمر بلازمي قد يصل ل ١٢ ساعة ولكن لم يتم تغطية الجراثيم اللاهوائية فتم تصنيع الجيمي فلوكساسين

ولذلك تم تقسيمه الى جيلين النالديسيك جيل اول

ثم النورفلوكساسين والسيبرو فلوكساسين جيل ثاني

ثم ليفوفلوكساسين جيل ثالث لأنه واسع الطيف

ثم الجيمي فلوكساسين والاكسي فلوكساسين كجيل رابع



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

آلية التأثير: تحتفظ معظم الجراثيم بنوعين متميزين من التوبويزوميراز من النوع الثاني (يوجد منه ٤ أنواع وضمن البكتيريا يدعى رقم ٢ غيراز)

بعد دخول الفلوروكينولونات جدار الخلية عبر قنوات بورين، ترتبط الفلوروكينولونات بهذه الإنزيمات وتتداخل مع ربط الحمض النووي حيث تثبط "FQs" أنزيم الدنا غيراز، (التوبويزوميراز في إيجابيات الغرام IV ٤ وفي سلبيات الغرام ٢١) والذي يفصل طاقى الدنا لتسهيل فصله ونسخه وبدونه لا يمكن فك طاقى الدنا ونسخ المعلومات الوراثية للجرثوم. وبالتالي توصف ك قاتلة جرثومية.

ومن الية التأثير ممكن ان تؤثر على انزيمات البشر ولكن بتركيز مئات الاضعاف عن البشر.

ويكون طيف تأثيرها ملخصاً فيما يلي:

نور - سببر - وليفو (+atypical)، موكسي (+atypical) لاهوائيات) جيمي (+atypical) لاهوائيات) (تتدرج بنفس الترتيب من سلبيات الغرام الى ايجابيات الغرام)

الفلوروكينولونات قاتل للجراثيم

وتركز أحد الجوانب الرئيسية لتطورها على تحسين التغطية الميكروبيولوجية. أدت التعديلات على نواة الكينولون إلى تحسين النشاط المثبط للتوبويزوميراز بشكل مطرد وتسهيل اختراق 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، و Legionella، والميكوبلازما)، واللاهوائيات.

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

- مركبات الجيل الثاني (سيبروفلوكساسين) تظهر نفوذية جيدة داخل الخلايا وتغطية اوسع، 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 العنقودية الذهبية، stenotrophomonas  
maltophilia ، mycobacterium spp.
- الجيل الرابع (gemifloxacin ، moxifloxacin ، delafloxacin) قد عززت النشاط الإيجابي الغرام،  
بما في ذلك المكورات العنقودية والمكورات العقدية. Delafloxacin له نشاط ضد المكورات العنقودية الذهبية  
المقاومة للميثيسيلين (MRSA) والمكورة المعوية البرازية Enterococcus faecalis. علاوة على ذلك، فإن  
Moxifloxacin و Delafloxacin لهما نشاط ضد العصوانية الهشة Bacteroides fragilis و Prevotella spp . مع الحفاظ على النشاط ضد المكورات المعوية و H.الأنتفلونزا. من هذه المجموعة، فقط  
Delafloxacin لديه نشاط ضد الزائفة الزنجارية Pseudomonas aeruginosa. أخيرًا، تحافظ هذه العوامل  
على تغطية غير نمطي مع موكسيفلوكساسين و Delafloxacin يظهر النشاط ضد Mycobacteria spp.

| الجيل الرابع             | الجيل الثالث              | الجيل الثاني                  | الجيل الأول                 |
|--------------------------|---------------------------|-------------------------------|-----------------------------|
| Trova floxacin           | Levo floxacin             | Cipro floxacin                | Nalidexie acid              |
| Dela floxacin            | Moxi Floxacin             | lome floxacin                 |                             |
| نفسه فعالية الجيل الثالث | نفسه فعالية الجيل الثاني  | فعال ضد سلبي الغرام           | فعال لكل رئيسي سلبي         |
| بالإضافة فعاليتها        | بالإضافة فعاليتها         | بما فيها الزائفة الزنجارية    | الغرام مثل E.coli , proteus |
| فعال ضد البكتيريا        | فعال ضد البكتيريا         | و ضد بعض الإيجابية الغرام     | Shigella , Klebsiella       |
| الأمهوائية               | المكورات الرئوية و ضد     | بما فيها العنقودية الذهبية    | entro bacter                |
|                          | البكتيريا اللاهوائية      | و ضد بعض البكتيريا اللاهوائية | but not pseudomonas         |
|                          | لا تسمية أخرى وهي         | أي غير فعال ضد الزائفة        | أي غير فعال ضد الزائفة      |
|                          | الفلوروكينولونز التنشيطية |                               |                             |
| سلبي إيجابي لا نهطية     | سلبي إيجابي لا نهطية      | سلبي إيجابي لا نهطية          | سلبي إيجابي لا نهطية        |
| لا هوأية                 | لا نهطية                  | بعض لا نهطية                  | بعض لا نهطية                |

لايستخدم النالديكسيك الا في انتانات الجهاز البولي

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

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

الطيف الجيل الثاني ايجابي

الثالث ايجابي وسلبي والجراثيم غير النموذجية

الرابع اضافة لما سبق يضاف اللاهوائيات

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

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

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

- نخرب الفلوروكينولون بتأثير انزيم الاستيل ترانسفيراز فتتقص فعاليته

وعلى النقيض من حمض النالديكسيك، 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، والعنقوديات، والمكورات الرئوية.

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

**الامتصاص:** يمتص السيبروفلوكساسين الفموي سريعاً، لكن تؤخر الغذاء من امتصاصه (لوجود معادن في الطعام ولكن بدرجة اقل من التتراسكلين) ويبلغ التوافر الحيوي لليفو والموكسي ٩٠٪.

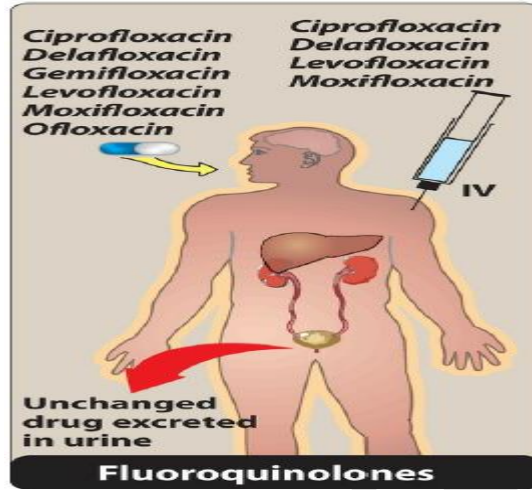
ويتناقص امتصاصه ان تم تناوله مع الالمنيوم والمغنيزيوم والكالسيوم وخاصة مضادات الحموضة او مع المتممات التي تحتوي الزنك.

**التوزع:** والميزة الأبرز للسيبروفلوكساسين (وغيرها من FQS) اختراقيتها العالية للأنسجة: وتتركز في الرئة والقشع والعضلات والعظام والبول (عدا الموكسي فلوكساسين)، والبروستات والرئة والبالعات (مثل **الماكروليدات**) بشكل أكبر من تراكيزها في البلازما وبذلك تفيد في حالات الانتان لنقل البالعات الصاد لموقع الانتان وخاصة للقضاء على الليستيريا والكلاميديا والمتفطرة الخراجية المتواجدة داخل الخلايا، واختراقها CSF جيد وبذلك يفيد في انتانات الجهاز العصبي. ويعبر المشيمة والمرضع لأنه يؤدي مفصل الصغار.

**نصف عمره** هو زمن وجوده بالبلازما والسيبروفلوكساسين عمره النصفى ٣ ساعات اما وقت تأثيره هو تواجدته بمكان اخر ولكن له تأثير كان يبقى ضمن البالعات ويؤثر كصاد حيوي.

**الاستقلاب:** ويخضع للاستقلاب الكبدى الأول.

الاطراح: كلوي في البول، سواء عن طريق الترشيح الكبيبي والإفراز الأنبوبي دون تغيير وبالتالي يستخدم لعلاج انتانات الجهاز البولي ونسنتي من هذه الزمرة الموكسيفلوكساسين (يشابه الدوكسيسكلين من عائلة النتراسكلينات الذي لا يطرح عن طريق البول). وتكون التراكيز البولية والصفراوية ١٠ - ٥٠ أضعاف تراكيزها من البلازما.



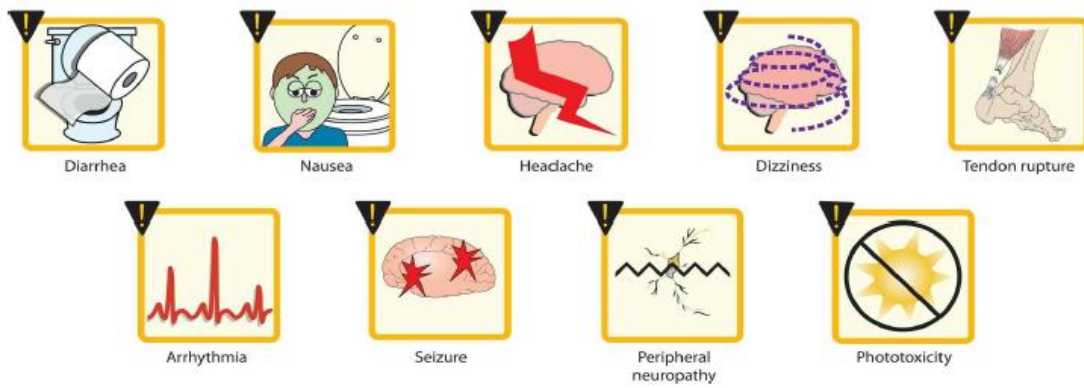
#### الاستخدام:

- عدوى الطرق البولية (حمض النالديكسيك والاهم السيبروفلوكساسين 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 الى مكان الانتان وغالبية الجراثيم التنفسية هي ايجابية الغرام أو atypical (ليفوفلوكساسين) وموكسيفلوكساسين جيميفلوكساسين)
- إنتانات الهيكل العظمى نتيجة توزعه العظمي
- والتهاب السحايا
- atypical- جراثيم مثل ميكوبلاسما وكلاميديا وليجينولا
- السل (موكسيفلوكساسين)
- اسهال المسافرين (Ciprofloxacin)
- التيفوئيد والجمرة الخبيثة (Ciprofloxacin)
- انتانات الجلد (Ciprofloxacin و ديلافلوكساسين)

#### الآثار السلبية:

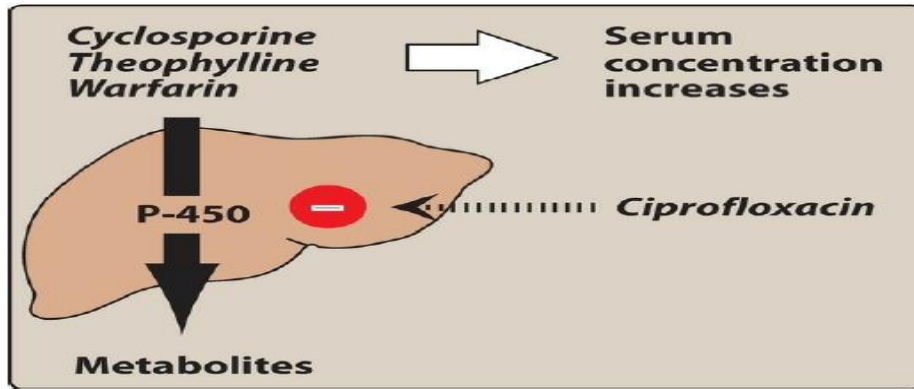
- تشوهات مفصلية لأنها تحوي الفلور وبالتالي لا يتم وصفه للحامل او الطفل الصغير .
- التهاب الأوتار وتمزق الأربطة: تم تسجيل حالات قليلة فقط وخاصة السيبروفلوكساسين.

- الجهاز العصبي المركزي: يحجب الكينولون المستقبلات المهدئة (GABA) وبالتالي تحدث نوبات الصرع والدوخة والغثيان، والصداع، والأرق، والقلق، والأرق، وضعف التركيز، والرعاش. أما التشنجات فهي نادرة، وتحدث فقط عند التعرض لجرعات عالية.
- تطاول زمن QT (مثل الماكروليدات) وبالتالي رجفان بطيني وموت
- خطر السمية الضوئية مما يؤدي إلى تفاعلات حروق الشمس المبالغ فيها. يجب أن يستخدم المرضى واقية 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).



#### التداخلات الدوائية

- تزداد التراكيز البلازمية للثيوفيلين و تيزانيدين والوارفارين دولوكستين، الكافيين، السيلدينافيل، والزولبيديم مع السيبروفلوكساسين (أيضا مع نالورفلوكساسين والبيفلوكساسين) بسبب تثبيط الاستقلاب: يمكن أن تحدث هذه الادوية سمية.
- تعزز NSAIDs سمية الجهاز العصبي المركزي المحرصة بالفلوروكينولونات FQs ؛ وسجلت حالات من التشنج.
- تنقص 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 وتطاول زمن QT وتأثيرها على الجراثيم  
اللانمطية atypica

تشابه الكينولون مع التتراسكلين هو تشكيل معقدات مع المعادن

مناهضات الفولات: (السلفوناميدات)

#### آلية التأثير

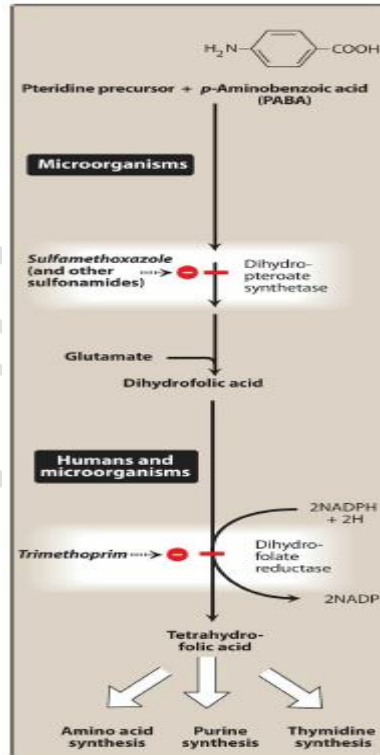
حمض الفوليك هو تميم أنزيم أساسي في الرنا والدنا وبعض الأحماض الأمينية. في حال عدم وجود حمض  
الفوليك، لا يمكن أن تنمو الخلايا أو تنقسم.



تصنع العديد من البكتيريا وبعض الفطور والاولالي حمض الفوليك الخاص بها (FA) للاستقلاب من خلال حمض ب أمينوبنزويك (PABA) الذي يتم أخذه من قبل الوسط وبواسطة انزيم دي هيدروفوليك سينثاز (ثنائي هيدروجين) الى دي هيدروفوليك اسيد وبواسطة انزيم دي هيدرو فوليك ريدوكتاز ليتحول الى تتراهيدروفوليك اسيد (رباعي الهيدروجين) . وتعتبر السلفوناميدات مشابهة لل PABA، وبالتالي لا يمكن تشكيل دي هيدروفوليك اسيدو بالتالي تثبط تصنيع حمض الفوليك البكتيري FA، وبالتالي تعاني عدد من التفاعلات الاستقلابية الأساسية.

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

وهكذا، يمنع كل من السلفوناميدات و trimethoprim الجرثوم 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 (٨-٤ ساعات): سلفاديازين Sulfadiazine



٢. متوسطة مدة التأثير (٨ - ١٢ ساعة): سلفاميثوكسازول Sulfamethoxazole  
٣. طويلة مدة التأثير (~ ٧ أيام): السلفادوكسين Sulfadoxine ، سولفاميثوبيرازين Sulfamethopyrazin  
٤- سلفوناميدات لأغراض خاصة: السلفا اسيتاميد الصوديوم Sulfacetamide، السلفاسالازين Sulfasalazine، Mafenide المافينيد، سلفاديازين الفضة Silver sulfadiazine

وتختلف عن بعضها فقط بالحركية الدوائية وليس بالطيف وجميعها مثبتة للنمو الجرثومي وتنشط نمو الجراثيم الهوائية لأنها مثبتة 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 طريقاً بديلاً في استقلاب حمض الفوليك أي تغيير تصنيع ديهيدروبتروات.  
انخفاض النفوذية الخلوية لأدوية السلفا  
[ملاحظة: الكائنات الحية المقاومة لأحد أفراد عائلة السلفا هذه مقاومة للجميع.]

مشاركات السلفا:

- لذلك تمت مشاركته مع دواء (التريميثوبريم) يثبط تحول الدي هيرو الى تتراهيدورفوليك اسيد وتم اختيار السلفاميثا كسازول نتيجة لطول فترة فعاليته وامتصاصه جيد وزيادة طيف الفعالية  
-سلفاديازين الفضة لمرضى حروق الحروب  
-سلفا توكسي بيريميثامين خاص للملاريا يثبط تحويل الدي هيدرو الى التتراهيدرو ولكن في الملاريا  
-سلفاسالازين للاسهال المناعي مكون من سلفابيريدين (لأنه غير ممتص فتأثيره موضعي بالكولون لتنشيط الجراثيم) مع ٥ امينو ساليسيلك 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 العقديات المقيحة، والمستدمية النزلية، العصية الدوكرية، المغدة الورمية الحبيبية، الضمة الكوليرية.

ويستجيب فقط القليل من المكورات البنية (+)، والمكورات السحائية، والمكورات الرئوية. الإشرشياً القولونية (-)، والشيغيلا (-)، لكن الأغلبية هي مقاومة. أما البكتيريا اللاهوائية فهي غير حساسة. المتدثرات: كلاميديا (اللانمطية): التراخوما، ورم حبيبي لمفي منقول جنسياً، وإشتمالها التهاب الملتحمة. الشعيات، التوكارديّة (جنس جراثيم من فصيلة التوكارديّات) والتوكسوبلازما السلفاديازين مع بيريميثامين هو العلاج المفضل لداء التوكسوبلازم.

## الاستخدام:

انتانات الجهاز البولي (خاصة الايشريشيا كولاي)

PCP فطر لدى مرضى الايدز

التوكسوبلازموس وخاصة الدماغية

## الحركية الدوائية

الامتصاص: تمتص السلفوناميدات بشكل كامل من g.i.t وخاصة **السلفاديازين** باستثناء **سلفاسالازين** لا يتم امتصاصه فمويا او شرجيا، وبالتالي، يستخدم لعلاج أمراض الأمعاء الالتهابية المزمنة. [ملاحظة: الفلورا المعوية تقسيم سلفاسالازين إلى سلفابريدين و ٥- الأمينوساليسيلات، وهذا الأخير يمارس التأثير المضاد للالتهابات. يمكن أن يؤدي امتصاص سلفابريدين إلى السمية في المرضى الذين لديهم عملية استئصال بطيئة.

وبسبب خطر الحساسية، فإن أدوية السلفا لا تطبق عادة موضعيا. ومع ذلك، في وحدات الحروق، سلفاديازين الفضة أو اسيتات المافينيد فعالة في تقليل الانتانات المرتبطة بالحروق [ملاحظة: يفضل سلفاديازين الفضة لأن مافينيد قد يحرض الألم عند التطبيق الموضعي وامتصاصه يسبب اضطراب حمض - اساس].

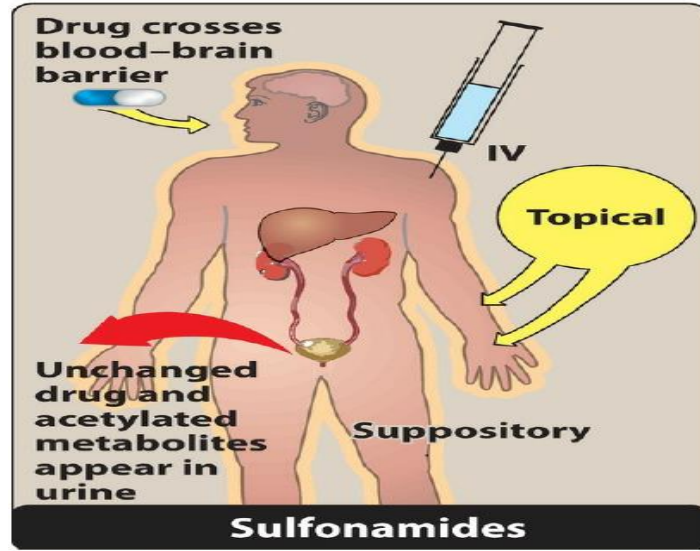
التوزع: وتتوزع السلفوناميدات على نطاق واسع في الجسم حتى **البروستات**.

-ويلبغ تركيز الشكل الحر من السلفاديازين 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 بالتوكسوبلازما

- قادرة على عبور **المشيمة** بحرية وهي خطيرة على الجنين.

الاستقلاب: في الكبد بشكل مستقلات مؤسلة ممكن استخدامها في علاج انتانات الجهاز البولي في البول القلوي وفي البول الحمضي تترسب وتسبب حصيات.

الاطراح: وتطرح السلفوناميدات بشكل أساسي عن طريق الكلى كما يطرح في حليب الام.



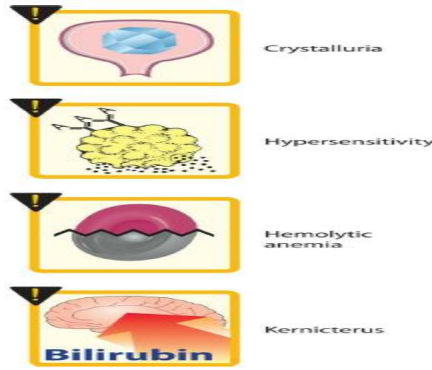
الآثار الضائرة: تكون آثار السلفوناميدات الضائرة شائعة نسبياً. وهي:

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

• الحصيات البولية بشكل مرتبط بالجرعة ولكنها غير شائعة الآن. يمكن التقليل من الترسيب في البول **بتناول الكثير من السوائل، وبقلونة البول** الذي تكون السلفوناميدات ومشتقاتها المؤسلة أكثر قابلية للذوبان..

الاذية الدماغية: يرتبط السلفوناميد بالالبومين وخصوصاً بـ مكان ارتباط البيلروبين وذلك عند الاطفال دون سنتين لذلك يرتفع البيلروبين بالدم ويعبر الحاجز الدموي الدماغي (لأنه غير مكتمل لدى الاطفال) ويحدث اذية دماغية مستديمة لذلك لا يعطى للحامل في أشهر الحمل الاخيرة. وحتى بالأشهر الاولى من الحمل يسبب تشوهات الحبل الشوكي

• فقر الدم: تسبب السلفوناميدات انحلال الدم بطريقة معتمدة على الجرعة لدى الاطفال الذين لديهم نقص PD-6-G وفقر الدم ضخ الكريات الحمر تنتج عن نقص حمض الفوليك وبالتالي نعوض حمض الفوليك (وخاصة لان الجراثيم لا تستخدم حمض الفوليك المصنع)



**التداخلات الدوائية:** تثبط السلفوناميدات الاستقلاب (ربما تحل محل البروتينات الرابطة) من الفينيتوين، والتاليوتاميد، وأرفارين وبالتالي تعزز من تأثيرها. وهي تحل محل الميثوتريكسات من أماكن ارتباطه وتناقص الإفراز 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 تتبلور في وجود الفورم الدهيد الذي ينتجه هذا الدواء.

#### تريميثوبريم Trimethoprim

وهو مثبط قوي لانزيم ثنائي هيدروفولت الجرثومي، يستخدم Trimethoprim بشكل شائع مع سلفاميثوكسازول.

#### آلية العمل

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

الطيف المضاد للبكتيريا: يشبه طيف سلفاميثوكسازول. ومع ذلك، تريميثوبريم أكثر قوة ب ٢٠-٥٠ ضعفا من السلفوناميدات. يمكن استخدام تريميثوبريم بمفرده في علاج انتانات المسالك البولية (UTIS) وفي علاج التهاب البروستات الجرثومي (على الرغم من تفضيل الفلوروكينولونات والكوتريموكازول).

المقاومة: تعزى المقاومة في البكتيريا سالبة الغرام إلى وجود إنزيم بديل لثنائي هيدروفولات له ألفة أقل للتريميثوبريم. وقد تلعب مضخات التدفق وانخفاض نفاذية الدواء دورًا.

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

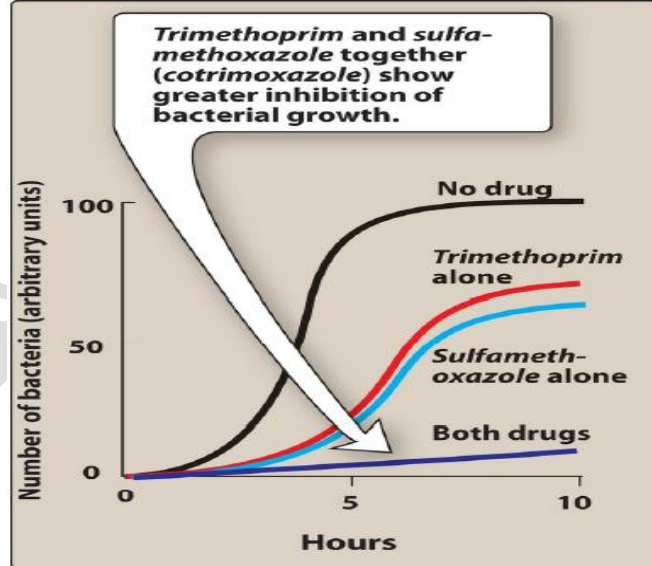
الآثار السلبية: هي آثار عوز حمض الفوليك. وتشمل هذه الآثار فقر الدم ضخم الكريات، نقص الكريات البيض، ونقص الحبيبات، وخاصة لدى الحوامل وتعاكس هذه الاعراض بتناول لحمض الفولينيك (المعروف أيضًا باسم leucovorin)، الذي لا يدخل للجراثيم.

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

### Cotrimoxazole

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

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

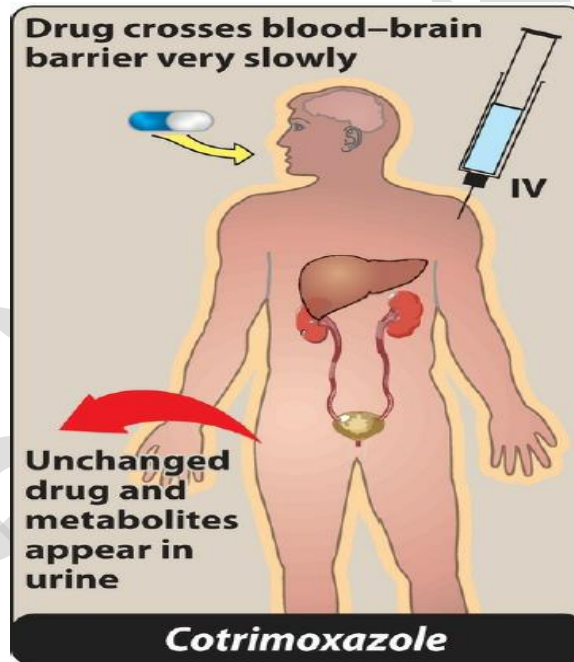


آلية العمل: ينتج النشاط المضاد للجراثيم التأزري ل cotrimoxazole من تثبيط خطوتين متتابعين في تصنيع حمض رباعي هيدروفيل. سلفاميثوكسازول يمنع دمج PABA في ثملات حمض ثنائي هيدروفوليك، و trimethoprim يمنع ارجاع ديهيدروفولات إلى رباعي هيدروفولات

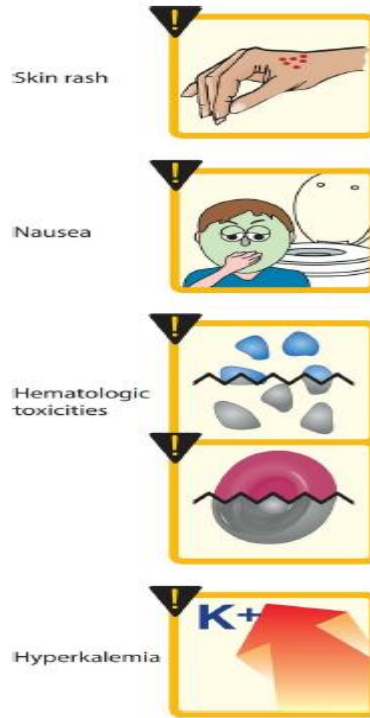
الطيف المضاد للبكتيريا: يحتوي Cotrimoxazole على طيف أوسع من أدوية Sulfa وحدها وأنه فعال في علاج التهابات التهاب المسالك البولية والتنفس، وكذلك التهاب الرئوي، داء التوكسوبلازم، الليستيريا والسالمونيلا. لديها نشاط ضد *S. aureus* المقاومة للميثيسيلين ويمكن أن يكون مفيد بشكل خاص للالتهابات الجلد والأنسجة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

مقاومة: مقاومة مجموعة تريمتوبريم - سلفاميثوكسازول 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 فمويًا ويمكن وريديًا في المرضى الذين يعانون من التهاب الرئوي الشديد الناتج عن التهاب الرئوي *jirovecii*. يتوزع في جميع أنحاء الجسم. ويتركز تريمتوبريم نسبيًا في الوسط الحمضي سوائل البروستات، وهذا يفسر استخدام تريمتوبريم - سلفاميثوكسازول في علاج التهاب البروستات. يعبر Cotrimoxazole بسهولة حاجز الدموي الدماغي. يتم طرح كل من الأدوية الأم والمستقلبات في البول.



الآثار السلبية: تتشابه الآثار السلبية بـ Cotrimoxazole مع آثار كل من سلفاميثوكسازول وتريمتوبريم. ردود الفعل السلبية الأكثر شيوعًا الغثيان والقيء، الطفح الجلدي، سمية الدم، وفرط بوتاسيوم الدم.



النيترواميدازول

الميترونيدازول

المجموعة الوظيفية نثرو والوزن الجزيئي منخفض فهو يعبر الحاجز الدموي الدماغي والمشيمة

الحركية الدوائية:

الامتصاص: يمتص الميترونيدازول بشكل كامل من المعى الدقيق ولا يؤثر عليه وجود الطعام بالمعدة: وتصل 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 المشيمة وحليب الارضاع وهو **آمن للحامل وفي الارضاع**

الاستقلاب: وهو يستقلب في الكبد بشكل أساسي عن طريق الأكسدة وبالاقتزان بالغلوكورونيد، وي طرح اقله في البول دون تغيير **ويلون البول** ولكنه لا يستخدم لعلاج **الانتانات البولية** وانما للإنتان اللاهوائية وانتانات الجهاز البولي تتم بالجراثيم الهوائية والسلبية، ونصف عمرها البلازمي ٨ ساعات.

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

وبعد دخول الميترونيدازول الخلية بطريق الانتشار في الجراثيم اللاهوائية يثبط انزيم البيروكسجين أوكسيدوريدوكتاز (PFOR) وغير موجود الا في اللاهوائيات وهو يأخذ الكترونات ويعطيها لمركبات اخرى وعند



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

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

المقاومة: ووجد بأن اللاهوائيات التي تطور المقاومة للميترونيدازول من خلال تقليل مرور الدواء او اختراع الية لطرد الدواء من الخلية. وقد وجدت مقاومة في الجراثيم التي وجد فيها عيب في الآلية التي تولد جذور النترو 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 وإيجابية الغرام مكورات وعصيات)،  
الانتيميا تحوي نفس الانزيم  
الجارديا  
جراثيم انتانات المهبل

#### الاستخدام:

ميترونيدازول هو دواء فعال للإصابات البكتيرية اللاهوائية التي تحدث في مواقع أخرى، 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) وجنبا إلى جنب مع الجنتاميسين أو الجيل الثاني أو الثالث من السيفالوسبورينات.

يعتبر الميترونيدازول الفموي هو الدواء المفضل كمضادات حيوية مترافقة مع الالتهاب المعوي القولوني الغشائية الكاذبة والناجمة عن *Cl. difficile*. تستخدم جنباً إلى جنب مع كلاريثروميسين/أموكسيسيلين ومثبطات مضخة بروتون، والميترونيدازول كمكون علاجي دوائي من الثلاثي للقضاء على الهليوباكتري البوابية في المرضى الذين يعانون من سوء الهضم قرحة الجهاز الهضمي/قلاع.

الاستخدام السريري الأكثر أهمية للميترونيدازول:

لعلاج التهابات بالأوالي.

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

وهي أيضا خط الدواء الأول لالتهاب الأمعاء بالجيارديا،

والتهاب المهبل بالمشعرات. (حتى لو كانت حامل)

كما تستجيب الجراثيم غير المحددة أيضا للميترونيدازول الفموي.

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

• **git** 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 محيطية وآثار جهازية عصبية مركزية لانه يعبر الحاجز الدموي الدماغي. ومنها الصداع وتشنجات تالية (صرع) لجرعات عالية جداً.

تنشيط نقي 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 تنشيط نقي العظم)، والأشهر الثلاثة الأولى من الحمل (على الرغم من عدم إثبات أي تأثيرات مشوهة للأجنة، وإمكاناتها المطفرة تستدعي الحذر) وإدمان الكحول المزمن.

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

قد تخفض محرضات الأنزيم (الفينوياربيتون، وريفامبين) من تأثيره العلاجي. يمكن أن يقلل السيميتيدين من استقلاب الميترونيدازول: ولذلك يفضل تخفيض الجرعة. كما يعزز الميترونيدازول من فعالية الوارفارين عن طريق تنشيط استقلابه؛ وينبغي مراقبة زمن البروثرومبين للمرضى الذين يتناولون الوارفارين عندما يتم وصف الميترونيدازول. كما يمكن أن يقلل من الإطراح البولي لليثيوم..

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

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

• بعض التجارب التنافسية في الأميبيا سجلت أعلى معدلات الشفاء.

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

د. هزينة الأحمد

#### أدوية السل والجذام

المنقذات هي عصيات هوائية على شكل قضيب تتكاثر ببطء، كل ١٨ إلى ٢٤ ساعة في المختبر. تحتوي جدران الخلايا على الأحماض الفطرية، والتي تعطي الجنس اسمه. الأحماض الفطرية هي سلسلة طويلة،  $\beta$ -hydroxylated الأحماض الدهنية.

تنتج المتفطرات جدران خلايا شديدة الالفة للدهون التي تصطبغ بتلوين غرام بشكل ضعيف. وعند تعرضه للصبغة، فإن العصوية لا تتلون بسهولة بوجود المذيبيات العضوية المحبة للحمض. وبالتالي، تسمى العصيات سريعة التحمض acid-fast bacilli.

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

يمكن أن يسبب مرض السل الفطري عدوى السل الكامنة (LTBI) والمرض المعروف باسم السل (TB). [ملاحظة: 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 عدوى NTM. يتم تضمين الماكروليدات والريفاميسين والأمينوغليكوزيدات بشكل متكرر

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

أدوية الخط الأول

1. Isoniazid (H) إيزونيازيد

4. Ethambutol (E) إيثامبوتول

2. Rifampin (R) ريفامبين
3. Pyrazinamide (Z) بيرازيناميد
5. Streptomycin (S) ستريبتومييسين

#### أدوية الخط الثاني Second line drugs

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

1. Ciprofloxacin سيبروفلوكساسين
2. Ofloxacin أوفلوكساسين
3. Ethionamide (Etm) إيثيوناميد
4. Cycloserine (Cys) سيكلوسيرين
5. Kanamycin (Kmc) كاناميسين
6. Amikacin (Am) أميكاسين
7. Capreomycin (Cpr) كابريومييسين
3. Clarithromycin كلاريثرومايسين
4. Azithromycin أزيثروميسين
5. Rifabutin ريفابوتين

#### العلاج الكيميائي للسل

مرض السل بطيء النمو ويتطلب العلاج لعدة أشهر إلى سنوات. يمكن علاج LTBI لمدة ٩ أشهر مع الإيزونيازيد (INH) أو يتم تناول ١٢ جرعة عالية كل أسبوع مع كل من INH و rifapentine. في المقابل، في حالة السل النشط يجب علاج المرض بالعديد من الأدوية. يستمر العلاج المضمون للسل لمدة ٦ أشهر على الأقل. عادةً ما يستمر علاج السل (MDR-TB) المقاوم متعدد الأدوية لمدة عامين تقريبًا.

#### الإيزونيازيد (حمض إيزونيكوتينيك المائيك) (Isoniazid (Isonicotinic acid hydrazide, H)

إيسونيكوتينيك حمض المائيك (INH، إيزونيازيد)

عنصر أساسي في جميع الأنظمة العلاجية لمعالجة المتفطرات، إلا إذا كان المريض غير قادر على تحمله. أو كانت العصيات مقاومة. وهو أساسا مبيد للمتفطرات.

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

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

ويعتبر واحداً من أخص الأدوية المضادة للمتفطرات. بيد أن المتفطرات اللانموزجية لا تستجيب للإيزونيازيد  
آلية تأثير الإيزونيازيد:

يستهدف Isoniazid إنزيمات (InhA) acyl carrier protein reductase ريديكتاز اسيل الناقل البروتيني (InhA) وتصنيع  $\beta$ -ketoacyl-ACP (KASA)، وهو أمر ضروري لتصنيع حمض المتفطرات. يؤدي تثبيط تصنيع حمض المتفطرات إلى اضطراب في جدار الخلية البكتيرية. حيث يعتبر اصطناع حمض ميكوليك mycolic عنصراً فريداً من الأحماض الشحمية الأساسية في تركيب الجدار الخلوي للمتفطرات. ولعل هذا يفسر الانتقائية العالية في Inh للمتفطرات (ليس فعالاً تجاه أي من الكائنات الدقيقة الأخرى). وتكون المورثة inh A التي تشفر أنزيم اصطناع الأحماض الشحمية هي الهدف المحتمل لإيزونيازيد Inh. تركز الجراثيم الحساسة للإيزونيازيد Inh وتقوم بتحويله بأنزيم (mycobacterial catalase-peroxidase (KatG)) إلى مستقلبات فعالة بواسطة أنزيم كاتالاز-بيروكسيداز catalase-peroxidase التي يبدو أنها تتفاعل مع الجينات inh A.

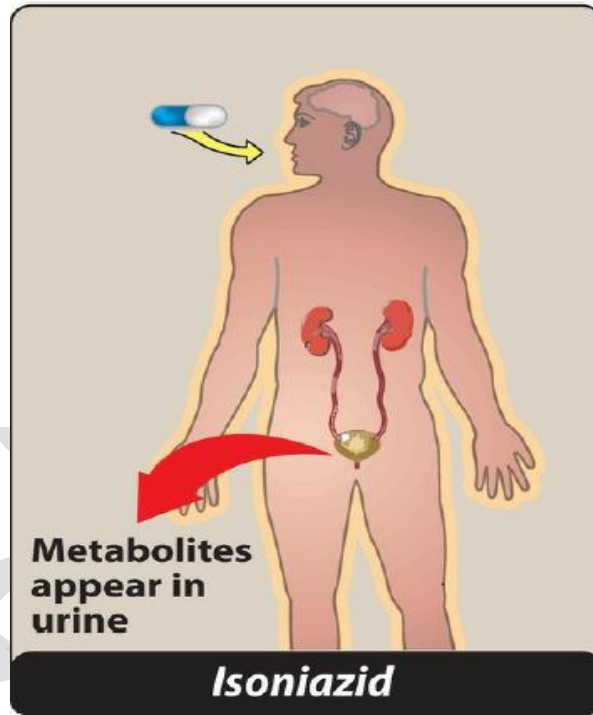
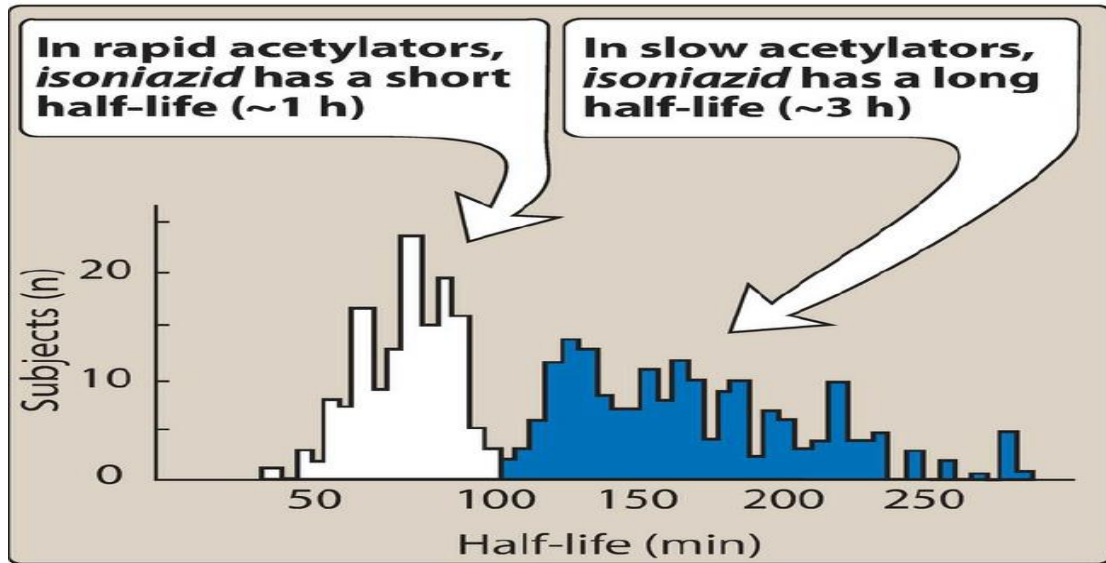
**الطيف المضاد للبكتيريا:** أيزونيازيد مخصص لعلاج مرض السل، على الرغم من أن M. kansasii قد يكون حساساً بالتركيز العالية من الدواء. معظم NTM مقاومة ل Inh. الدواء فعال بشكل خاص ضد العصيات سريعة النمو كما أنه فعال ضد الكائنات الحية داخل الخلايا.

**المقاومة:** تحدث نتيجة طفرات في الكروموسومات، بما في ذلك (١) طفرة أو حذف طفرة في مورثة أنزيمات كاتالاز-بيروكسيداز KATG حيث أن العصيات لا تولد المستقلب الفعال من Inh (٢) طفرات متفاوتة لبروتينات حامل الأسيل، أو (٣) الإفراط في التعبير عن الإنزيم المستهدف InhA وقد تحدث المقاومة المتقاطعة بين Isoniazid و Ethionamide.

ويكون حوالي ١ في المليون من العصيات السلية أصلاً مقاومة سريراً لتركيز Inh. إذا أعطي الإيزونيازيد وحده، تتكاثر مثل هذه العصيات بشكل انتقائي، وبعد ٢-٣ أشهر (بعض الأحيان فترة أقل) تظهر مقاومة تبرز العدوى.

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

ويبين 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 البطيئة وهي تنتج مزيد من المركب الأصلي مقارنة بالأستلة السريعة. التهاب الأعصاب المحيطية الناجم عن Inh يبدو أكثر شيوعاً في الأشخاص ذوي الأستلة البطيئة.



#### الآثار الجانبية:

INH هو جيد التحمل لدى معظم المرضى.

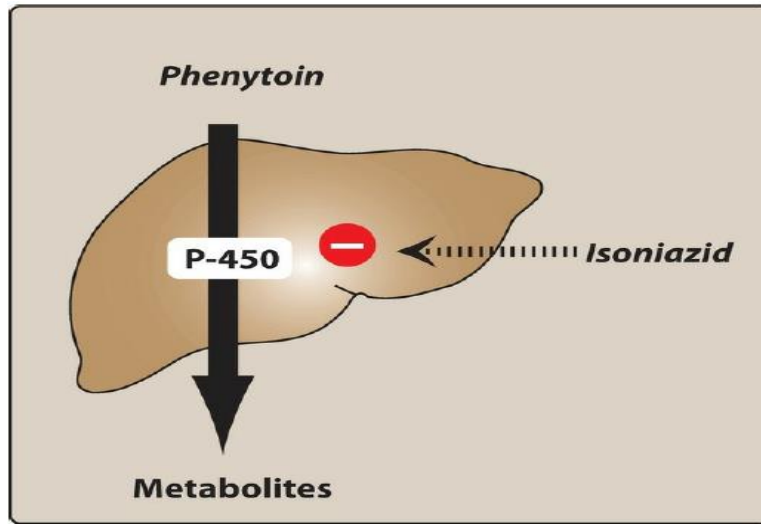
العصبية: التهاب الأعصاب المحيطية ومجموعة متنوعة من تظاهرات عصبية (تنميل، وخدر، الاضطرابات العقلية، ونادراً التشنجات) هي أهم التأثيرات السمية المعتمدة على الجرعة. هذه نتيجة للتداخل مع استخدام البيريدوكسين (vitamin B6) وعن زيادة إطراحه في البول. للوقاية يعطى البيريدوكسين (10 ملغ/ اليوم) لمنع السمية العصبية. أما معالجة السمية العصبية لـ INH فتتم بواسطة البيريدوكسين 100 ملغ يوميا.



التهاب الكبد الوبائي، أترجاني كبير للـ INH، ناتج عن تخرب الخلايا الكبدية المرتبطة بالجرعة يمكن عكسها عن طريق وقف الدواء. وبالمتابعة تكون قاتلة ويزيد معدل الاذية بعمر ٣٥ وأكثر وخاصة ان ترافق مع الريفامبين او تناول الكحول يوميا.

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

يثبط استقلاب الكاربامازيبين والفينوتئين فيزيد من التأثيرات السمية لهذين الدوائين.



#### ريفامبين (الريفامبيسين، R) (Rifampin (Rifampicin, R)

مشتق نصف صناعي من ريفاميسين B تم الحصول عليه من المتسلسلة المتوسطة،

الطيف الجرثومي: وهو مبيد جرثومي للمتفطرات السلية وكثير من الجراثيم الأخرى إيجابية وسلبية الغرام أي طيفه أوسع من الازونيازيد، مثل العقنوديات المذهبة، الناييريا السحائية، المستدميات النزلية، الإشرشيا القولونية، الكلبسيلا، الزوائف، والمتقلبات والليجيونيلا.

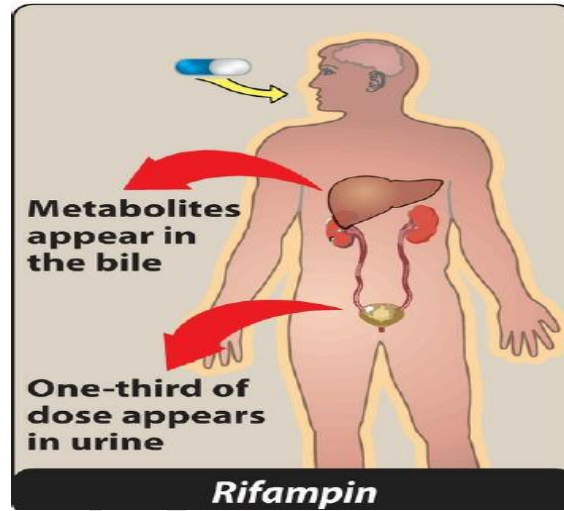
وتكون فعاليته تجاه عصيات السل، مشابهة للـ INH وأفضل من جميع الأدوية الأخرى. وهو يؤثر بشكل أفضل على المتفطرات ذات الانقسام البطيء والمتوسط فضلاً عن الكثير من المتفطرات اللانموذجية. تتأثر به المتعضيات خارج الخلايا وداخل الخلايا على حد سواء. ولكن تتطور مقاومة ان تم استخدامه وحيداً وبملاك الريفامبين آليات جيدة لمنع تطوير المقاومة تجاهه.

الآلية التأثير: يثبط الريفامبين اصطناع الرنا RNA المعتمد على الدنا DNA بتداخله مع الوحدة β لدنا المتفطرات المرتبطة ببوليميراز الرنا mycobacterial DNA-dependent RNA polymerase

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

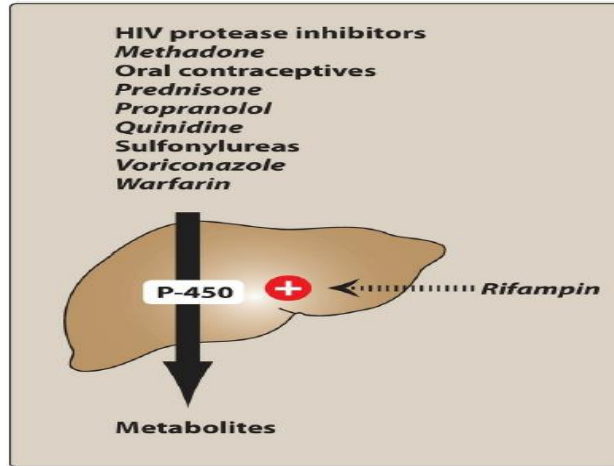
**المقاومة:** تنتج المقاومة في أغلب الأحيان بسبب الطفرة في المورثة *repB* (هدف عمل ريفامبين). مما يقلل الإلفة للدواء لمورثة بوليميراز الرنا المعتمد على الدنا. ولم تلاحظ مقاومة متصالبة مع أي دواء آخر من الأدوية المضادة للمتفطرات

**الحرائك الدوائية:** يمتص فموياً بشكل جيد، ويتوزع على نطاق واسع في الجسم: يخترق تجاويف والكتل المتجينة والمشيمة والسحايا ويصل في السائل الدماغي الشوكي ١٠-٢٠٪ من تركيز البلازما. وهو يستقلب في الكبد إلى مستقلب فعال منزوع الأستيل الذي يطرح بشكل أساسي في الصفراء؛ ويخضع لدوران بابي كبدي وقليل منه يطرح في البول أيضاً.  $\frac{1}{2}T$  للريفامبين متغير (٢ - ٥ ساعات).



#### التداخلات الدوائية

الريفامبين محفز للإنزيمات CYP1A2، CYP2D6، CYP3A4، وما إلى ذلك؛ فهو يعزز استقلابه، فضلاً عن استقلاب العديد من الأدوية بما في ذلك الوارفارين، وموانع الحمل الفموية، والستيروئيدات، وأدوية سولفونيل يوريا، والمنشطات، ومثبطات البروتياز HIV لفيرس نقص المناعة البشرية، والكيبتوكونازول، إلخ وفشل حبوب منع الحمل.



#### الآثار الجانبية: مماثلة لآثار INH.

ريفامبين بشكل عام جيد التحمل. تشمل التفاعلات السلبية الأكثر شيوعاً الغثيان والقيء والطفح الجلدي. التهاب الكبد من الآثار الجانبية الكبرى والموت بسبب فشل الكبد نادر. ومع ذلك، يجب استخدام الدواء بحكمة في المرضى الأكبر سناً، مدمني الكحول، أو أولئك الذين يعانون من مرض الكبد المزمن. هناك زيادة متواضعة في حدوث ضعف الكبد عندما يتم coadministered Rifampin مع Isoniazid و pyrazinamide.

#### آثار أخرى خطيرة لكنها نادرة:

- 'المتلازمة التنفسية': ضيق التنفس الذي قد تكون مترافقة مع صدمة وانهيار.
- البرفرية، انحلال الدم والصدمة والفشل الكلوي.

#### التفاعلات البسيطة:

- 'المتلازمة الجلدية': احمرار، حكة، وطفح جلدي واحمرار وسقي 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 للريفامبين هي:

- ريفامبين للوقاية من الجذام.
- للمكورات السحائية والمستدميات النزلية.

- (iii) خط ثان وثالث في معالجة الجراثيم المقاومة للمتسبيلين وأخماج الدفتريا والحيونيللا.
- (iv) المشاركة بين الدوكسيسيكليين ووريفامبين هو خط العلاج الأول لداء البروسيلات.

### ريفابوتين Rifabutin

هو مشابه للريفامبين في البنية وآلية التأثير ولكنه أقل فعالية على المتفطرة السلية وأكثر فعالية على MAC، هناك مقاومة متصالبة جزئياً بين هذين الصادين. 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 والكلارينثرومايسين /الأزيترومايسين لعلاج أخماج الـ MAC الناشئة.

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

### ريفابنتين Rifapentine

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

### بيرازيناميد (Z) (Z) Pyrazinamide

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

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

المقاومة الدوائية: وتتطور المقاومة له سريعاً إذا تم استخدام وحده، وتنتج 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 اليوريك أمر شائع، ولكن نادراً ما يؤدي إلى نوبة النقرس. معظم الفوائد السريرية من بيرازيناميد تحدث في وقت مبكر من العلاج. ولذلك، عادة ما يتم إيقاف هذا الدواء بعد شهرين من نظام مدته 6 أشهر.

يتمص فموياً، ويتوزع على نطاق واسع ويخترق السائل الدماغي الشوكي، ويستقلب في الكبد ويطرح في البول؛ ½ البلازما 6-10 ساعات.

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

### إيثامبوتول (E) Ethambutol

وإيثامبوتول مضاد للمتفطرات بشكل انتقائي وسريعاً فعاليتها كفعالية S العصيات سريعة الانقسام أكثر حساسية تجاهه وكذلك الكثير من المتفطرات اللانموزجية. أضيف إلى نظام المعالجة الثلاثية RHZ حيث وجد أنه يسرع بمعدل تحويل البلغم ويمنع تطوير المقاومة. يتم استخدام الإيثامبوتول في تركيبة مع بيرازيناميد، أيزونيايد، 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 المتفطرات

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

الحركية: يتوزع الإيثامبوتول جيداً في جميع أنحاء الجسم. ويتم امتصاص حوالي ٤/٣ 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 الكبيبي والإفراز الأنبوبي؛ ½t البلازما هو ٤ ساعات.

الآثار الجانبية: قبول المرضى للإيثامبوتول جيد جداً والآثار 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  |
|---------------------|--|---|
| <i>Ethambutol</i>   | Optic neuritis with blurred vision, red-green color blindness                            | Establish baseline visual acuity and color vision; test monthly.  |
| <i>Isoniazid</i>    | 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 <i>phenytoin</i> and <i>carbamazepine</i> . |
| <i>Pyrazinamide</i> | 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.  |
| <i>Rifampin</i>     | 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 cycloserine، capreomycin، para-aminosalicylic، ethionamide، bedaquiline، الفلوروكينولونات، والموكروليدات هي أدوية السل في الخط الثاني. بشكل عام، هذه الادوية أقل فعالية وأكثرسمية من ادوية 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 <i>azithromycin</i> ).                     |
| <i>Ethionamide</i>                    | GI intolerance, hepatotoxicity, hypothyroidism                           | Monitor LFTs, TSH. A majority of patients experience GI intolerance. Cross-resistance with <i>isoniazid</i> is possible.   |
| <i>Para-aminosalicylic acid (PAS)</i> | GI intolerance, hepatotoxicity, hypothyroidism                           | Monitor LFTs, TSH. Patients with G6PD deficiency are at increased risk of hemolytic anemia.  |
| <i>Cycloserine</i>                    | CNS toxicity   | Close monitoring is needed for depression, anxiety, confusion, etc. Seizures may be exacerbated in patients with epilepsy. Monitor serum creatinine.                 |

### الستربتومايسين (S) Streptomycin من الامينوغليكوزيدات

وكان الدواء الأول المفيد سريراً كمضاد للمتقطرات وهو قاتل للمتقطرات، لكنه أقل فعالية من INH أو وريفامبين؛ يعمل فقط على العصيات خارج الخلية (بسبب قلة نفوذيته إلى داخل الخلايا). يخترق التجاويف السلية، ولكنه لا يعبر السائل الدماغي الشوكي، وفعاليته ضعيفة في الأوساط الحمضية.

تتطور المقاومة تتطور سريعاً تجاه ستربتومايسين. في حالة الإصابة بمقاومة S، يجب أن يتوقف في أقرب وقت ممكن بسبب خطر إنتاج عصيات معتمدة على الستربتومايسين. والمعالجة بالكاناميسين والاميكاسين كما أن معظم المتقطرات اللانموذجية لا تتأثر به.

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

### كاناميسين، اميكاسين وكابريوميسين Kanamycin, Amikacin and Capreomycin

أكثر سمية من باقي الصادات المضادات الحيوية المستخدمة، تستخدم احتياطياً في حالات نادرة لا تستجيب للعلاج المعتاد، أو عند الإصابة ب المتفطرة اللانموزجية. تثبط اصطناع حمض الفوليك وتبدي هذه الصادات جميعاً سمية عصبية وسمية كلوية.

### ثياسيتازون (Tzn, Amithiozone) Thiacetazone

ثياسيتازون هو دواء مثبط للمتفطرات، وهو ذو فعالية منخفضة؛ ولم تتم إضافته مع S، H 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 التقرشي، متلازمة ستيفن- جونسون، ونادراً مشاكل في نقي العظام، الاكتئاب. الآثار الجانبية الشائعة هي فقدان الشهية، قهق وانزعاج في البطن وطفح جلدي طفيف. وفقر دم معتدل مستمر.

التياسيتازون 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 الإيزونيازيد.

### (PAS) Para-aminosalicylic acid (PAS)

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

PAS هو مثبط للمتفطرات وواحد من أقل الأدوية فعالية ولا يزيد من فعالية الأدوية الأقوى، فقط 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 أسئلة حوالي ٥٠٪ وتتنافس مع أسئلة إيزونيازيد مما يطيل عمره البلازمي. يطرح سريعاً عن طريق الترشيح الكبيبي والإفراز أنبوبي؛  $t_{1/2}$  قصير 1 ساعة.

قبول المريض للـ PAS ضعيف نظراً لآثاره الجانبية المزعجة كالحم والغثيان والألم الشرسوفي. ويتم استبداله

ethambutol



### :Ethionamide (Etm)

مشابه لللايزونازيد بنويو ويثبط تصنيع حمض mycolic هو دواء مثبط للمتفطرات متوسط الفعالية يؤثر على الجراثيم داخل الخلايا وخارج الخلايا على السواء. المتفطرة اللانموزجية حساسة. تتطور المقاومة تجاه Etm سريعاً.

يمتص فموياً ويتوزع 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 والعنانة.

### Cycloserine (Cys) السيكلوسيرين

وهو صاد حيوي تم الحصول عليها من *S. orchidaceus* ، وهو مناظر لـ D-ألانين: يمنع جدار الخلية الجرثومية بتعطيل الإنزيمات التي تربط الألانين وتربط اثنتين من ثمالات D-ألانين بجدار الخلية الجرثومية. Cys هو مثبط للمتفطرات، ويثبط بعض الجراثيم الأخرى إيجابية الغرام، وكذلك الإشريشيا القولونية، الكلاميديا أيضاً.

الحركية: يمتص فموياً، ويتوزع في كل أنحاء الجسم، بما فيها السائل الدماغي الشوكي يساوي تراكيزه في البلازما. يتم استقلاب حوالي ثلث الجرعة ويطرح الباقي دون تغيير في الكلية.

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

أحدث الأدوية:

### سيبروفلوكساسين، أوفلوكساسين Ciprofloxacin, Ofloxacin

أضيفت الفلوروكينولونات في الآونة الأخيرة بشكل مفيد إلى الأدوية المضادة للمتفطرات

سيبروفلوكساسين وأوفلوكساسين وماكسيفلوكساسين وسبارفلوكساسين فعالة على المتفطرات السلية وكذلك فعالة على كل من المتفطرة *M. fortuitum* و *M. avium complex (MAC)*.

تخترق هذه الأدوية الخلايا وتقتل المتفطرات المتوضعة في البالعات الكبيرة، ونظراً لتحملها الجيد فقد أضيف السيبروفلوكساسين والأوفلوكساسين إلى أنظمة العلاج في حالة الإصابة بـ MDR السل المقاوم للأدوية وعند مرضى نقص المناعة المكتسب الذين يصابون بـ MAC

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

#### المكاروليدات: الكلاريثرومايسين والأزيترومايسين: Clarithromycin, Azithromycin

هذه الصادات المكاروليديّة الحديثة تملك فعالية تجاه معظم المتقطرات غير السلية بما فيها

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

استخدم الكلاريثرومايسين على نطاق أوسع نتيجة لانخفاض قيم تركيزه الأدنى المثبط MIC, لكن الأزيترومايسين يمكن أن يكون أكثر فعالية نظراً لوصوله لتركيز أعلى في الأنسجة وداخل الخلايا. في مرضى نقص المناعة المكتسب الإيدز AIDS, تتسبب الحاجة في فترة العلاج الطويلة بحدوث سمية أذنية

#### Bedaquiline

Diarylquinoline, Bedaquiline ، هو مثبط تصنيع ATP. تمت الموافقة عليه لعلاج MDR-TB.

يعطى Bedaquiline عن طريق الفم، وهو نشط ضد العديد من أنواع الفطريات.

آثاره الجانبية: Bedaquiline 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 وله سمة اجتماعية. ونظراً لتطوير أدوية فعالة مضادة للجذام فقد أصبح في الوقت الحالي مرضاً قابلاً للشفاء. ولكن التشوه والخلل الحاصلين سريعاً غير قابلين للعكس.

بالرغم من أن بعض أنواع الجذام تتسبب بآفات سنية- فموية فإن المعالجة الكيميائية لمرضى الجذام ليست من مهام 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 للسِّل ريفامبين وإيتيوناميد

٤- باقي الصادات الحيوية أوفلوكساسين، مينوسيكليين وكلاريثرومايسين

**Dapsone (DDS)** دابسون:

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

الآلية التأثير: تثبيط تحول بارا أمينو بنزويك أسيد إلى حمض الفوليك، فعلة المضاد للجراثيم ناتج عن تنافره مع حمض بارا بنزويك PABA.

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

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

يمتص دابسون بشكل كامل بعد إعطائه فموياً ويتوزع بشكل واسع في الجسم، يتم تركيزه في الجلد (خصوصاً في العقد الجذامية)، العضلات، الكبد والكلى.

تتم أسئلة دابسون وكذلك ربطه بالسلفات وحمض الغلوكورونيك في الكبد.

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

التأثيرات 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 المؤكسدة للدواء. والمرضى الذين لديهم عوز خميرة G-6-PD هم أكثر عرضة لذلك.

عدم تحمل معدي، غثيان، قهيم هي أعراض تتكرر.

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

### الاستعمالات الأخرى:

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

### الكلوفازيمين (Clo): Clofazimine

هو صبغة بالإضافة لكونه مثبط للجذام وخصائص مضادة للالتهاب ويكون فعلة بالتداخل 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 1-3 سنوات.

الكلوفازيمين فعال فموياً ويتراكم 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 الضرر الأكبر هو تلون الجلد بلون أسود محمر خاصة في الأجزاء المكشوفة للضوء.

فقدان لون الشعر ومفرزات الجسم يمكن أن يحدث أيضاً.

جفاف الجلد والحكة، انصبغ الملتحمة يمكن أن يتسبب في مشكلة تجميلية.

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

### ريفامبين (R): Rifampin

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

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

الجرعة 600 ملغ شهرياً المستخدمة في معالجة الجذام هي جرعة غير سامة نسبياً ولا تتداخل في استقلاب الأدوية الأخرى. لا يجب إعطاؤه للمرضى الذين يعانون من خلل في الوظيفة الكبدية والكلى.

#### الإيثيوناميد Ethionamide:

هذا الدواء المضاد للمتطفرة السلية يملك أيضاً فعالية واضحة مضادة للمتطفرة الجذامية.

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

#### الأوفلوكساسين Ofloxacin:

استخدم كأحد عناصر المعالجة متعددة الأدوية للجذام MDT.

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

#### المينوسيكليين Minocycline:

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

#### الكلاريثرومايسين Clarithromycin:

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

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

تم تضمينه في أنظمة المعالجة متعددة الأدوية البديلة.

### مضادات الفيروسات

الفيروسات هي أقصى تعبير عن الطفيليات: حيث انها 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 اختراق الخلية أو الانتساخ 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 الادوية 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 بالحلأ البسيط Herpes simplex والحلأ الشفوي Herpes labialis والتي تحدث عند مرضى نقص المناعة بشكل خاص.

## التصنيف

### ١ - مضادات فيروس الحلا Anti-Herpes virus

، فالأ سيكلوفير Valacyclovir ، أسكلوفير Acyclovir ، إيدوكسوريدين Idoxuridine ، فوسكارنيت Foscarnet ، غانسيكلوفير Ganciclovir ، فامي سيكلوفير Famciclovir

### ٢ - مضادات الفيروس الرجعية Anti-Retrovirus

(أ) مثبطات أنزيم المنتسخة العكسية (NRTIs): Zidovudine (AZT) زيدوفودين ، Didanosine ، ديدانوزين Zalcitabine ، والكيثابين Abacavir ، الأباكافير Stavudine ، الستافودين ، Lamivudine ،

(ب) مثبطات إنزيم المنتسخة العكسية غير النيكليوزيدية (NNRTIs): Efavirenz ، إيفافيرين Nevirapine ، نيفيرابين

(ت) مثبطات البروتياز:

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

### ٣ - مضادات فيروس النزلة الوافدة Anti-Influenza virus

أمانتادين Amantadine ، ريمانتادين Rimantadine ، أوسيلتاميفير Oseltamivir ، زاناميفير Zanamivir .

### ٤ - الأدوية المضادة للفيروسات غير النوعية Nonselective antiviral drugs

ريبافيرين Ribavirin ، لاميفودين Lamivudine ، إنترفيرون ألفا  $\alpha$  Interferon .

## علاج التهابات الفيروسية الجهاز التنفسي

تشمل التهابات الجهاز التنفسي الفيروسي التي توجد بها العلاجات أنفلونزا A و B والفيروس المخلوي التنفسي 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 تفشي المرض.

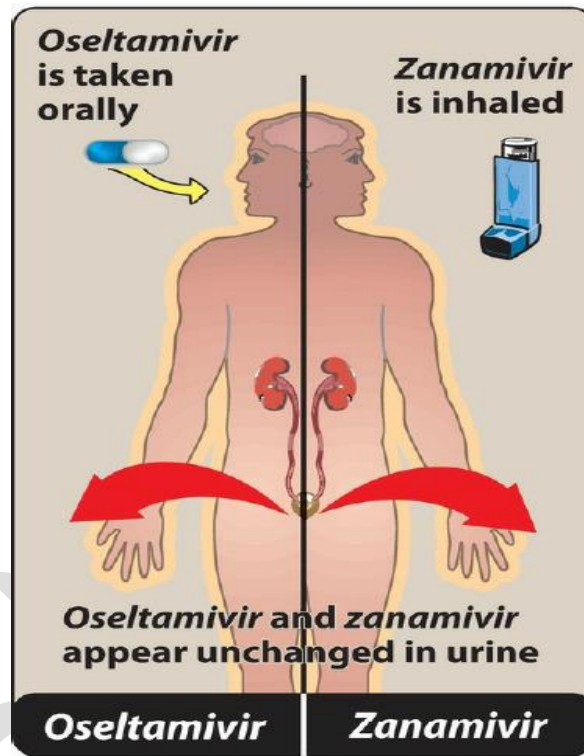
١ - مثبطات النورامينيداز: مثبطات النورامينيداز أوسيلتاميفير وزاناميفير فعالة ضد فيروسات الأنفلونزا من النوع A والنوع B. وهي لا تتداخل مع الاستجابة المناعية للقاح الأنفلونزا. تمنع مثبطات النورامينيداز، التي يتم تناولها قبل التعرض للعدوى، وعندما يتم تناولها خلال ٢٤ إلى ٤٨ ساعة بعد ظهور الأعراض، فإنها تقل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



**آلية العمل:** تستخدم فيروسات الأنفلونزا إنزيمات نورامينيداز محددة يتم إدخالها في غشاء الخلية المضيفة لغرض إطلاق فيروسات تشكلت حديثاً. هذا الإنزيم ضروري لدورة حياة الفيروس. Oseltamivir و Zanamivir 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 أطراح كلا الدوائين دون تغيير في البول



**الآثار السلبية:** الآثار الضارة الأكثر شيوعاً لأوسيلتامفير 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، amantadine و Rimantadine، يقتصر على أنفلونزا العدوى. بسبب المقاومة واسعة النطاق، لا ينصح بـ Adamantanes لعلاج أو الوقاية من الأنفلونزا أ.

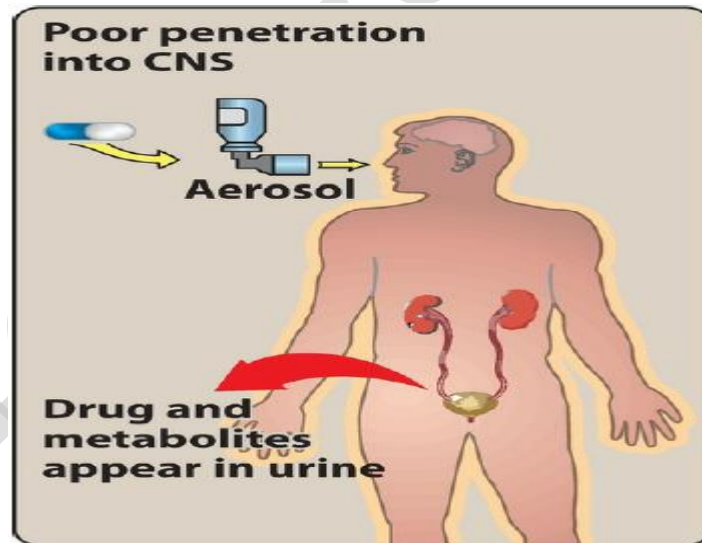
### ريبافيرين Ribavirin

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 غوانازين ثلاثي الفوسفات، منع تشكيل mRNA، وحظر بوليميريز الرنا.

**الحرائك الدوائية:** ريبافيرين فعال عن طريق الفم والاستنشاق. يستخدم الحلويات 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 الضائرة: تشمل التأثيرات الضائرة للريبافيرين فقر الدم العابر المعتمد على الجرعة. كما تم الإبلاغ عن ارتفاع البيليروبين. قد يكون الاستنشاق أكثر أماناً، على الرغم من أن وظيفة الجهاز التنفسي عند الرضع يمكن أن تتدهور بسرعة بعد بدء العلاج استنشاقاً. ولذلك، فإن المراقبة أمر ضروري. ريبافيرين هو مضاد استطباب في الحمل



### علاج التهابات الفيروسية الكبدية

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

[ملاحظة: التهاب الكبد (A) تكون العدوى ناتجة عن ابتلاع الفيروس عن طريق الفم، لكنه ليس مرضاً مزمنًا. يتم علاج التهاب الكبد المزمن B بدواء [Peginterferon-α-2a] والذي يتم حقنه تحت الجلد مرة واحدة أسبوعياً. شفوي

أما 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 الريبافيرين *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.

## ١-الانترفيرون $\alpha$ Interferon

تعد الانترفيرونات سيتوكينات غليكوبروتينية منخفضة الوزن الجزيئي، يوجد ثلاثة أنواع من الانترفيرون هي  $\alpha$  و  $\beta$  و  $\gamma$  تنتجها الخلايا المضيفة استجابة للعدوى الفيروسية وبعض المحفزات الأخرى كما تنتج صناعياً من تاشيب الدنا DNA. فقط الانترفيرون  $\alpha 2A$  و  $B2\alpha$  لها تأثير مضادة للفيروسات. مؤخراً، تم إنتاج انترفيرونات خاصة أكثر فعالية.

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

التي التأثير: وتؤثر على التضاعف الفيروسي في عدة مراحل: الاختراق الفيروسي، اصطناع mRNA الفيروسي، تجميع الأجزاء الفيروسية وتحريرها، ولكن التأثير الأوسع هو التنشيط 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 تيروسين كيناز التي تنشط الفسفرة الخلوية للبروتينات والتي تقوم بعدها بتنشيط ترجمة الإنترفيرونات المحرصة 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. الايدز المرتبط بالساركوما كاموزي (ولكن ليس لمعالجة HIV)
٣. ورم لقمي مؤنف Condyloma acuminata التي تنتج عن الفيروسات الورم الحليمي papilloma virus المقاومة للبودوفيلين podophyllin.
٤. عدوى الحلق البسيط والحلق النطاقي و CMV عند المرضى المثبطين مناعياً.
٥. البرد المتعلق بالفيروسات الأنفية: الوقاية باستخدام الانترفيرون داخل الأنف.

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

الحرائك الدوائية: الانترفيرون غير فعال فموياً وإنما حقن داخل الافة او تحت الجلد او في الوريد ويتوزع ضمن الخلايا الكبدية والكلية ويطرح بشكل زهيد في الكلية.

### الآثار الجانبية

أعراض مشابهة للانفلونزا - 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. تنبني نقي العظام (مرتبط بالجرعة). اضطرابات المناعة الذاتية مثل التهاب الغدة الدرقية، ونادراً ما، تلاحظ مشاكل القلب والأوعية الدموية مثل قصور القلب.

| Interferon-α                                      | Interferon-β                           | Interferon-γ                  |
|---|--|-------------------------------|
| 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 (RTs) لكل من فيروس التهاب الكبد B (HBV) وفيروس نقص المناعة البشرية (HIV). يعد مضاهي دي اوكسي سيتيدين deoxycytidine حيث تتم فسفرة داخل الخلية

الآلية العمل: يقوم بتنشيط انزيم النسخ العكسي لفيروس الإيدز بالإضافة إلى DNA بوليميراز في فيروس التهاب الكبد B. يندمج مع DNA ويسبب انتهاء السلسلة. ويعد معظم انزيمات DNA بوليميراز عند البشر غير متأثرة كما أن السمية الجهازية للامفودين منخفضة.

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

المقاومة: تؤدي حدوث طفرة نقطية في انزيم النسخ العكسي لفيروس الإيدز وانزيم DNA بوليميراز في HBV إلى تسريع نشوء مقاومة تجاه اللامفودين. 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 للإيدز، 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 والنسجية لوظيفة الكبد قد تحسنت.

الحركية الدوائية: كما هو الحال مع الكثيرين نظائر النيوكليوتيد، نصف العمر داخل الخلايا لثلاثية الفوسفات أطول من عمره في البلازما. يمتص عبر الفم ويتوزع بشكل واسع وعمره النصفى ٩ ساعات وي طرح عبر البول الآثار الجانبية: يعد اللامفودين بشكل عام جيد التحمل. الأعراض الجانبية هي صداع، تعب، غثيان، فقدان شهية، ألم بطني. ونادرا ما يسبب التهاب بنكرياس واعتلالات عصبية.

### ٣- adefovir .

adefovir هو نظير نوكلئوتيد الذي يتم فسفرة بواسطة انزيم الكيناز الخلوي إلى ديفوسفات adefovir ، وبعد ذلك يتم دمجها ضمن الدنا الفيروسي. هذا يؤدي إلى إنهاء استطالة السلسلة ويمنع تكرار HBV. الحركية: يتم إعطاء adefovir مرة واحدة يوميا 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. وحاليا لا يوصى به في إرشادات التهاب الكبد B الحالي بسبب انخفاض الفعالية مقارنة بالعوامل الأخرى.

### 4- Entecavir

Entecavir هو نظير النيوكليوزيد guanosine لعلاج عدوى HBV. بعد الخلايا الفسفرة إلى ثلاثي الفوسفات، يتنافس مع الركيزة الطبيعية، deoxyguanosine triphosphate، من أجل RT الفيروسي إن Entecavir فعال ضد سلالات HBV المقاومة لللامفودين ويتم جرعا مرة واحدة يوميا. 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 القفصة النووية ويتم ترجمة بروتين HCV باستخدام موقع دخول الريبوسوم الداخلي. يتم بعد ذلك شق البروتين المتعدد بواسطة البروتينات الخلوية والفيروسي لإنتاج البروتينات البنيوية وغير البنيوية. تشكل البروتينات الأساسية NS3 و NS5A مجمع النسخ وتكون بمثابة اساس لبوليميراز (RNA) لنسخ الجينوم الفيروسي، والذي يتم تعبئته بعد ذلك في بروتينات سكرية مغلفة قبل الإفراز كفيروسات ناضجة. تتوفر العديد من العوامل المضادة للفيروسات ذات المفعول المباشر والتي تستهدف بروتيناز NS3/NS4A، و NS5B بوليميريز، و NS5A المشاركة في نسخ فيروس التهاب الكبد الوبائي وتجميعه.

العلاج المركب مع DAAS ضروري لتحسين معدلات الاستجابة لعلاج HCV. حيث تم استخدام DAAS متعددة لتستهدف 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 |
|---|-------------------------|------------------------|
| Elbasvir/grazoprevir                          | Zepatier                | 1, 4                   |
| Glecaprevir/pibrentasvir                      | Mavyret                 | 1, 2, 3, 4, 5, 6       |
| Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir             | Technivie               | 4                      |
| Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir + dasabuvir | Viekira Pak, Viekira XR | 1                      |
| Sofosbuvir + daclatasvir                      | Sovaldi + Daklinza      | 1, 3                   |
| Sofosbuvir/ledipasvir                         | Harvoni                 | 1, 4, 5, 6             |
| Sofosbuvir/velpatasvir                        | Epclusa                 | 1, 2, 3, 4, 5, 6       |
| Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir           | Vosevi                  | 1, 2, 3, 4, 5, 6       |

#### ١- مثبطات بروتياز NS3/NS4A (غالبًا ما تمتلك مثبطات البروتياز HCV نهاية "Previr".)

يعد بروتياز السيرين الفيروسي NS3/NS4A مهما لتصنيع البروتينات المشفرة بواسطة HCV RNA وتحويلها لبوتينات نشطة NS4A >، NS4B، NS5A، و NS5B. بدون بروتينات السيرين، لن يتم تكرار الرنا وبالتالي تتعطل دورة حياة HCV بشكل فعال.

Paritaprevir، grazoprevir، voxilaprevir، و glecaprevir 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 استقلالها بواسطة إنزيمات CYP3A. تشمل الآثار الضارة لمثبطات البروتياز NS3/NS4A الطفح الجلدي، الحكة والغثيان، التعب، وفقر الدم.

#### مثبطات بوليميريز NS5B (غالبًا ما تنتهي مثبطات NS5B في "buvir")

NS5B هو RNA بوليميريز الوحيد المسؤول عن تكرار HCV ويتم جمعه مع بروتينات HCV الأخرى في ببتيد فردي بواسطة بروتياز سيرين NS3/NS4A. هناك نوعان من مثبطات رنا بوليميريز NS5B

مثبطات - نظائر النوكليوزيد/النوكليوتيدات التي تتنافس على الموقع النشط للإنزيم ونظائرها من غير النوكليوزيد التي تستهدف مواقع فراغية.

Sofosbuvir من مثبط بوليميريز النوكليوتيدات NS5B الوحيد لعلاج عدوى فيروس التهاب الكبد HCV، و dasabuvir هو مثبط من غير النوكليوزيد.



### مثبطات معقد النسخ NS5A (مثبطات NS5A غالبًا في "asvir")

NS5A هو بروتين فيروسي ضروري لتكرار وتجميع HCV RNA. يبدو أن دوره في النسخ هو تشكيل شبكة غشائية جنبًا إلى جنب مع البروتين الفيروسي NS4B، وهذه الشبكة توفر قاعدة للتكرار.

تشمل مثبطات NS5A المتاحة حاليًا Ledipasvir، Ombitasvir، elbasvir، Velpatasvir، pibrentasvir، و daclatasvir.

عند daclatasvir يتم مشاركة الباقي مع المضادات الفيروسات المباشرة الأخرى.

الحركية الدوائية: مثبطات NS5A لها عدد من التداخلات الدوائية المهمة سريريًا ناتجة عن الاستقلاب بواسطة isoenzymes CYP450 الكبدية وتنشيط (P-glycoprotein). على سبيل المثال، يتم استقلاب daclatasvir على نطاق واسع عبر إنزيمات CYP3A4 الكبدية، وهو مضاد استقلاب في حال مشاركته مع محفزات CYP3A4 القوية بسبب احتمال انخفاض الفعالية.

بالإضافة إلى ذلك، يجب خفض جرعة daclatasvir عندما يتم إعطاؤه مع مثبطات CYP3A4 القوية وزيادة الجرعة عندما إعطاؤها 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 أن حموضة المعدة في أدنى درجة في وقت تناول الدواء.

### ريبافيرين، Ribavirin

تمت الموافقة على الريبافيرين لعلاج HCV المزمن بمشاركته مع إنترفيرون أو مع pegylated – interferon-DAAs

Ribavirin، ناهض للغوانيزين، 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 الفرعي، وحالة تليف الكبد، والحالة الطفرة، وتاريخ العلاج.

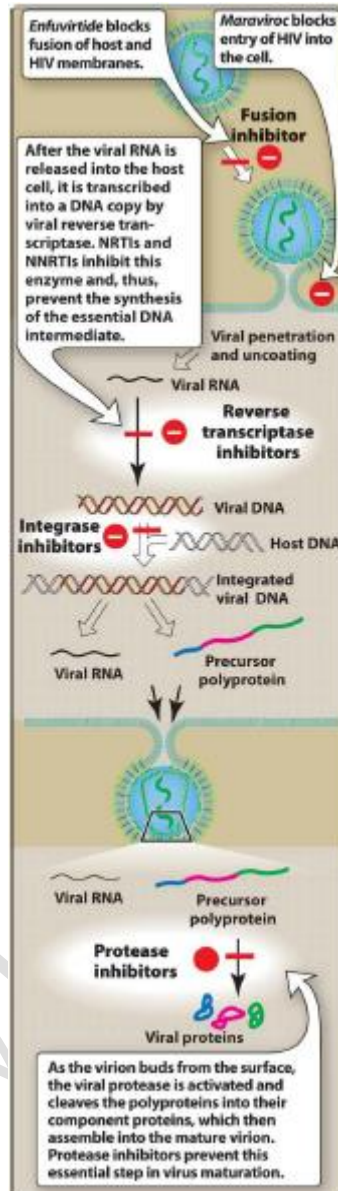
على الرغم من استخدامه في المرضى الذين يعانون من HCV لأكثر من ٢٠ عامًا، فإن الآلية (الآليات) الدقيقة التي يحسن بها ريبافيرين غير معروف. لا يزال ريبافيرين مكونا مهما في علاج HCV، حتى في فترة العلاج ب DAA. تعتمد جرعة الريبافيرين دائما على الوزن، ويتم إعطاؤه على جرعتين يوميا مقسمة مع الطعام.

### مضادات الفيروسات القهقرية ANTI-RETROVIRUS DRUGS

تعد هذه الأدوية فعالة ضد فيروس عوز المناعة المكتسب (HIV) الذي يعتبر فيروس قهقري.

يعتبر مفيد في إطالة الحياة وتأخير مضاعفات متلازمة نقص المناعة المكتسب (HIV)، ولكنه لا يؤدي إلى شفاء الإصابة. وقد تم رصد الفعالية السريرية لأدوية القهقري 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 والنوكليوتيدات، مثبطات إنزيم النسخ العكسي غير النوكليوزيدي (NNRTIs)، مثبطات الأنزيم البروتيني (PIs)، مثبطات الدخول، ومثبطات الانغراس.

هناك أيضا نوعان من معززات الحرائك الدوائية، والمعروفة أيضا باسم (المعززات)، التي تقتصر إلى النشاط المضاد لفيروس نقص المناعة البشرية في حد ذاتها، ولكنها تعمل على زيادة مستويات الدواء المتناولة بنفس الوقت وبالتالي تعطى 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 الانغراس،  
او فرد من NNRTI، أو فرد من PI.  
يعتمد اختيار المزيج المناسب على:

- ١) تجنب استخدام عاملين من الناهضات النوكليوزيدية؛
  - ٢) تجنب السمية المتداخلة وخصائص النمط الجيني والنمط الظاهري للفيروس؛
  - ٣) عوامل المريض، مثل أعراض المرض والأمراض المرافقة للاليدز؛
  - ٤) اخذ التداخلات الدوائية بعين الاعتبار.
  - ٥) سهولة الالتزام بنظام العلاج.
- أهداف العلاج هي اقصى قمع لتكاثر HIV RNA وبشكل دائم، لاستعادة والحفاظ على الوظيفة المناعية، وللمحد من الامراضية والوفيات المرتبطة بفيروس نقص المناعة البشرية، وتحسين نوعية الحياة.

| <b>A Currently available drugs</b>   |                |
|--|----------------|
| <b>Nucleoside/-tide reverse transcriptase inhibitors:</b>  |                |
| • Abacavir   | • Stavudine    |
| • Didanosine   | • Tenofovir    |
| • Emtricitabine  | • Zidovudine   |
| • Lamivudine   |                |
| <b>Nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors:</b>   |                |
| • Delavirdine  | • Nevirapine   |
| • Efavirenz  | • Rilpivirine  |
| • Etravirine   |                |
| <b>Protease inhibitors:</b>  |                |
| • Atazanavir   | • Nelfinavir   |
| • Darunavir  | • Ritonavir    |
| • Fosamprenavir  | • Saquinavir   |
| • Indinavir  | • Tipranavir   |
| • Lopinavir/ritonavir  |                |
| <b>Entry inhibitors:</b>   |                |
|  | • Enfuvirtide  |
|  | • Maraviroc    |
| <b>Integrase inhibitors:</b>   |                |
|  | • Bictegravir  |
|  | • Dolutegravir |
|  | • Elvitegravir |
|  | • Raltegravir  |
| <b>B Combination therapy</b>   |                |
| Two nucleoside/-tide reverse transcriptase inhibitors<br>plus<br>One protease inhibitor + ritonavir or cobicistat<br>or<br>A nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor<br>or<br>An integrase inhibitor |                |

مثبطات أنزيم النسخ العكسي النيكليوزيدي Nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs)

نظرة عامة على NRTIs

كانت NRTIs أول العوامل المتاحة لعلاج عدوى فيروس نقص المناعة البشرية، وفي الوقت الحالي، يعد استخدام اثنين من NRTIs الدعامة الأساسية لمعظم الأنظمة الأولية المضادة للفيروسات القهقرية. تشمل NRTIs المتاحة زيدوفودين ، لاميفودين ، إمتريسيتابين ، تينوفوفير ، ديدانوزين، ستافودين، وأباكافير

## آلية العمل

هذه العوامل هي مثبطات النسخ العكسي لفيروس نقص المناعة البشرية. NRTIs هي نظائر الريبوزيدات الأصلية (النيوكليوتيدات أو النيوكليوتيدات التي تحتوي على الريبوز) ، والتي تفتقر جميعها إلى مجموعة 3' هيدروكسيل. بمجرد دخولها الخلايا، يتم فسفرتها بواسطة الإنزيمات الخلوية إلى المركبات ثلاثية الفوسفات المقابلة، والتي يتم دمجها بشكل تفضيلي في DNA بواسطة RT. نظرا لعدم وجود مجموعة 3'-هيدروكسيل، فإن رابطة 5',3'-ثنائية الفوسفور بين نيوكليوزيد ثلاثي الفوسفات الجديد وسلسلة الحمض النووي المتنامية، ويتم إنهاء استطالة سلسلة الحمض النووي.

الفة الأدوية للعديد من بوليميراز DNA للخلايا المضيفة أقل مما هي عليه بالنسبة لفيروس نقص المناعة البشرية RT، على الرغم من أن الحمض النووي للميتوكوندريا يبدو أن γ البلمرة عرضة للتركيزات العلاجية.

**الحركية الدوائية:** تعطى جميع NRTIs عن طريق الفم. [ملاحظة: زيدوفودين متاح أيضا كتركيبية وريدية.]

يتوفر **تينوفوفير** في شكلين مختلفين من الملح مثل تينوفوفير ديسوبروكسيل فومارات (TDF) وتينوفوفير ألافيناميد

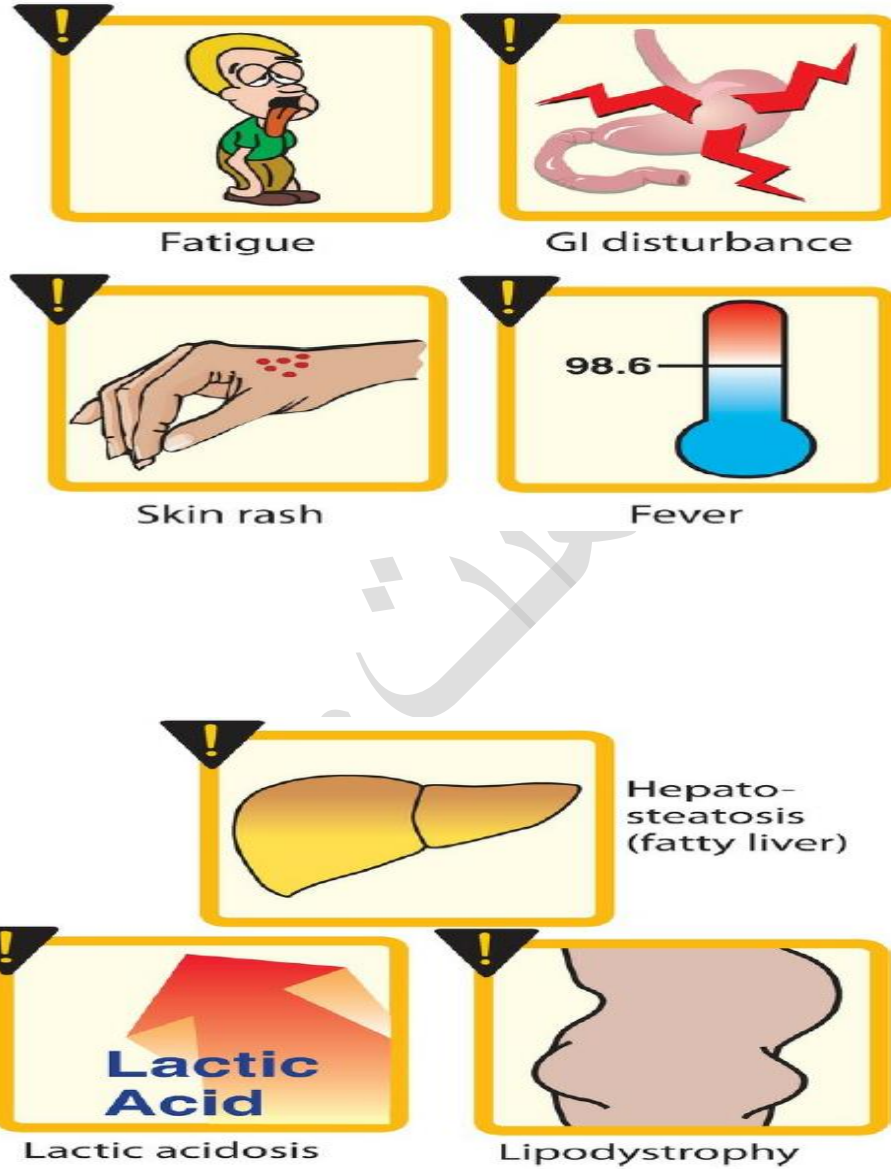
(TAF)؛ كلها طلائع دوائية من تينوفوفير. يتم تحويل دواء تينوفوفير الأولي بواسطة الإنزيمات الخلايا للمفاوية إلى تينوفوفير ثنائي الفوسفات، وهو الشكل النشط للدواء ومثبط لفيروس نقص المناعة البشرية RT HIV

TAF يحقق تحسين مكافحة الفيروس بجرعات أقل من TDF، مما يؤدي إلى زيادة من خمسة إلى سبعة أضعاف في ثنائي الفوسفات داخل الخلايا في الخلايا للمفاوية وفي انخفاض مستويات تينوفوفير البلازما المتداولة. وبسبب هذا، فإن TAF له آثار ضارة أقل (كلوي 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 بوليميراز DNA للميتوكوندريا في بعض الأنسجة. كقاعدة عامة، فإن ثنائي النيوكليوتيدات، مثل الديدانوزين والسفادوين، لها ألفة أكبر مع بوليميراز DNA للميتوكوندريا، مما يؤدي إلى سمية مثل الاعتلال العصبي المحيطي والتهاب البنكرياس وضمور الدهون. بسبب هذه السمية الميتوكوندريا، نادرا ما يستخدم الديدانوزين والسفادوين. عندما يتم إعطاء أكثر من NRTI، يتم توخي الحذر لتجنب السمية المتداخلة.

يرتبط وصف جميع NRTIs بسمية الكبد القاتلة التي تتميز بالحمض اللبني وتضخم الكبد مع تنكس 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 الضائقة التنفسية. و لا ينبغي أبدا إعادة وصف أباكافير بسبب ظهور تفاعلات شديدة قد تسبب الموت



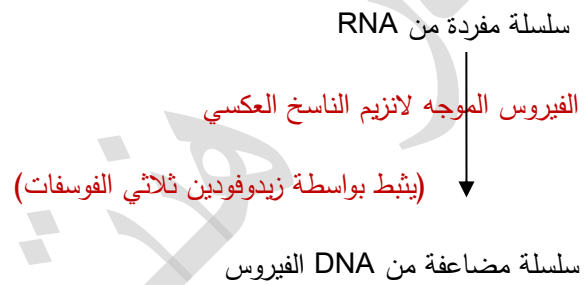
### التداخلات الدوائية

بسبب الإطار الكلوي ل NRTIs، لا توجد العديد من التداخلات الدوائية التي تصادفها مع هذه العوامل باستثناء لزيدوفودين وتينوفوفير.

### المقاومة

NRTI مقاومة بشكل جيد ، ونمط المقاومة الأكثر شيوعا هو طفرة في مورثة RT الفيروسي ١٨٤ ، الذي يمنح درجة عالية من المقاومة للاميفودين والإمتريسيتابين، ولكن الأهم من ذلك أنه يعيد الحساسية إلى زيدوفودين وتينوفوفير . لأن المقاومة المتقاطعة تحدث بين ادوية من نفس الفئة (ثيميدين، سيتوزين ، جوانوزين ، وأدينوزين)، (على سبيل المثال، زيدوفودين وستافودين كلاهما نظائر ثيميدين ويجب عدم استخدامهما معا

**زيدوفودين Zidovudine** يعد مضاهئ للثيميدين (أزيدوثيميدين AZT, azidothymidine), النموذج البدئي NRTI. بعد عملية الفسفرة في الخلية المضيفة - زيدوفودين ثلاثي الفوسفات يثبط بشكل انتقائي النسخ العكسي الفيروسي (التي تعتمد على الحمض النووي RNA المعتمد على DNA بوليميراز) حيث يفضل DNA بوليميراز الخلوي.



ويقوم أنزيم 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 المضيفة، والتي تبدأ بعدها بنسخ الحمض النووي RNA الجيني الفيروسي بالإضافة إلى RNA المرسال. وتحت إشراف RNA المرسال يتم إنتاج البروتينات المنتظمة والبنوية الخاصة بالفيروس.

وأخيرا يتم تجميع الجزيئات الفيروسية ويتم نضجها. زيدوفودين أصابة خلايا جديدة بفيروس عوز المناعة المكتسب ولكن ليس له تأثير الدنا الموجه والذي قد اندمج مسبقا مع كروموسومات المضيف. ويعد فعال فقط ضد الفيروسات القهقرية. يندمج الزيدوفودين مع الحمض النووي الفيروسي المتزايد ويتم إنهاء استطالة السلسلة. المقاومة تجاه ATZ تحدث طفرات نقطية والتي تسبب تغير انزيم النسخ العكسي.

في السابق، عندما استخدم ATZ لوحده أصبح < ٥٠٪ من المرضى غير مستجيبين للعلاج بـ ATZ

خلال ٢-١ سنوات وذلك بسبب تطور طفرات مقاومة.

**الحركية الدوائية** يعد الامتصاص الفموي لـ ATZ سريع، ولكن توافره الحيوي حوالي ٦٥٪. ويتم التخلص منه بسرعة في الكبد بالارتباط مع حمض الغلوكورونيك (العمر النصف ١ ساعة). ويتم طرح ١٥-٢٠٪ من الدواء دون تغير بالإضافة إلى المستقلبات عن طريق البول.

**الآثار الجانبية** تعود سميته بشكل أساسي إلى التثبيط الجزئي لإنزيم DNA بوليميراز الخلوي. وتعد الانيميا ونقص العدلات من أهم الآثار الجانبية المرتبط بالجرعة.



يعد الغثيان، فقدان الشهية، آلام البطن، الصداع، الأرق، ألم عضلي شائعة في بداية العلاج ولكنها تقل لاحقاً.  
الاعتلال العضلي، حماض لبنى، تضخم الكبد، تشوش، التهاب الدماغ نادرة.

**التداخلات** يزيد الباراسيتامول من سمية AZT، حيث يعتقد أنه يتنافس معه على الارتباط مع الغلوكورونيك. كما أن مركبات الآزول المضادة للفطور تثبط أيضاً استقلاب AZT. يظهر كل من ستافودين وزيدوفودين تضاد متبادل وذلك بالتنافس على مسار التنفيل.

**الاستخدام** يستخدم زيدوفودين عند المرضى المصابين بفيروس نقص المناعة المكتسب فقط عندما يشارك مع دوائيين آخرين على الأقل من أدوية ARV. حيث يتم خفض عيار HIV-RNA إلى مستويات غير قابلة للكشف كما يزيد تعداد CD4 تدريجياً. حيث يقوم بتحسين الحالة المناعية كما تصبح العدوى الانتهازية أقل شيوعاً.  
يعطي هذا الدواء شعور بالتحسن بالإضافة إلى زيادة الوزن عند المرضى مع ذلك، فإن الآثار المفيدة تقتصر على بضعة أشهر إلى سنين ومن ثم تتطور عدم استجابة تجاه الدواء تدريجياً.

#### ديدانوزين Didanosine

عبارة عن مضاهي للبرين نيكليوزيد والذي يتحول فيما بعد داخل الخلية إلى ديدانوزين ثلاثي الفوسفات حيث يتنافس مع ATP ليندمج مع DNA الفيروس، ويقوم بتنشيط أنزيم النسخ العكسي لدى فيروس HIV وإنهاء الدنا الفيروسي.

تعد فعالية الديدانوزين المضادة للفيروس القهقري مساوية لـ AZT. تتطور مقاومة تجاهه بحدوث طفرات، لذلك يتم استخدامه فقط بنظام المشاركة.

وعلى عكس AZT، فإنه لا يسبب تثبيط نقي العظام. وتعد الآثار السمية البارزة المرتبطة بالجرعة هي الاعتلالات العصبية المحيطية وبشكل نادر التهاب البنكرياس.

يعد الاسهال، الألم البطني والغثيان من آثاره الجانبية.

#### ستافودين Stavudine

يعد أيضاً مضاهي للتميددين وله نفس آلية AZT. يتم تفعيل AZT والستافودين بنفس أنزيم التميدين كيناز، وبالتالي فإن AZT يلعب دور مناهض لتأثير الستافودين. تتطور مقاومة ضد الستافودين ببقية NRTIs.

إن فعالية الستافودين المضادة لـ HIV تقارن مع AZT، ويتم استخدامه حالياً بنظام المشاركة. السمية الرئيسية المرتبطة بالجرعة هي اعتلال بالأعصاب المحيطية؛ ويعد التهاب البنكرياس نادر الحدوث.

### أباكافير (Abacavir(ABC)

مضاهي للغوانوزين ويعد دواء ARV فعال والذي يتحول داخل الخلية إلى كابوفير ثلاثي فوسفات. تتطور المقاومة ضد ABC بشكل بطيء، كما يظهر مقاومة متصالية مع NRTIs الأخرى. وتشكل التفاعلات التحسسية مثل طفح جلدي، حمى، أعراض مشابهة للأنفلونزا مشاكل رئيسية.

### مثبطات أنزيم المنتسخة العكسية غير النيكليوزيدية Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors(NNRTIs)

**نيفيرابين وإيفافيرنز Nevirapine and Efavirenz** و ديلافيردين و ريليفيرين وهذه المركبات غير مرتبطة بالنكليوزيد وهي مثبطات انتقائية للغاية وغير تنافسية تثبط بشكل مباشر أنزيم النسخ العكسي RT الخاص بفيروس الإيدز دون الحاجة إلى الفسفرة الخلوية. ترتبط بفيروس نقص المناعة البشرية RT في allosteric موقع كاره للماء مجاور للموقع النشط، مما يؤدي إلى تغيير توافقي يؤدي إلى تثبيط الإنزيم.

أي أنها لا تتطلب التنشيط بواسطة الإنزيمات الخلوية (عكس) وتعد أكثر فعالية من AZT على HIV-1 ولكنها لا تثبط HIV-2.

المقاومة: تتطور المقاومة الفيروسية تجاه هذه الأدوية بحدوث طفرة نقطية وتكون المقاومة المتصالية 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.

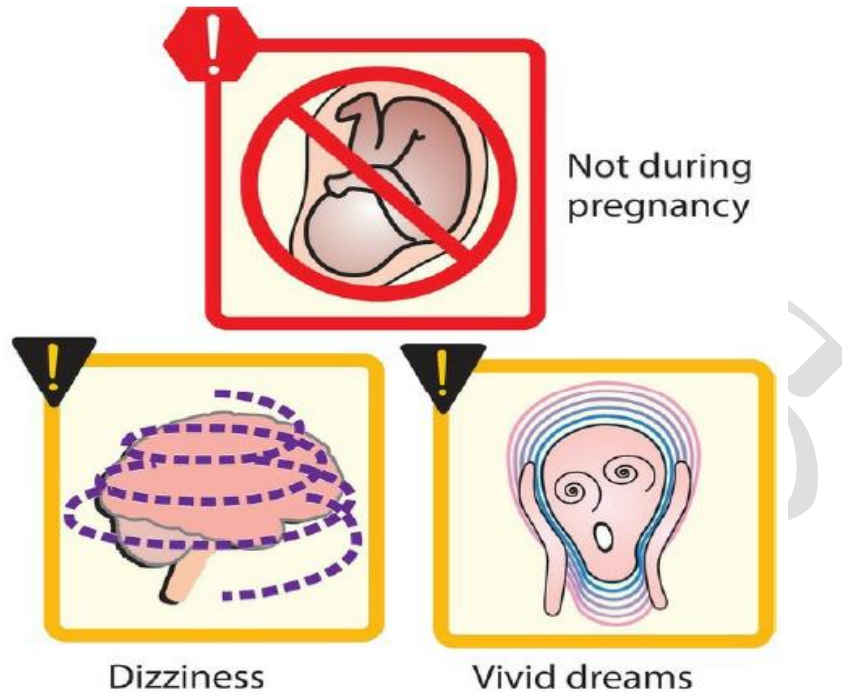
الآثار الجانبية: يعد الطفح الجلدي، الغثيان، الصداع من الآثار الجانبية المعتادة. كما يمكن حدوث حمى وارتفاع في الخمائر الكبدية عند استخدام نيفيرابين، بينما يمكن أن يسبب إيفافيرين أعراض عصبية ونفسية مختلفة.

ملاحظات: efavirenz آمن للاستخدام في المرضى المصابين بالسل بسبب انخفاض قدرته على التفاعلات الدوائية مع ريفاميسين ،

- حجم قرص Rilpivirine صغير، مما يجعله مثاليا 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 للضادات الفيروسية الأخرى لديهم مقاومة للأدوية المتعددة الذين لديهم دليل على تكاثر الفيروس المستمر.

نادرا ما يستخدم ديلافيردين ونيفيرابين بسبب السمية و / أو الفعالية الضعيفة المضادة للفيروسات.



#### مثبطات البروتياز للفيروس القهقري (PIs) Retroviral protease inhibitors (PIs)

أنزيم اسبارتيك بروتياز aspartic protease المرمز بواسطة فيروس الإيدز يدخل في تركيب البروتينات والأنزيمات البنوية (بما فيها أنزيم النسخ العكسي RT ، البروتياز ، و integrase) للفيروس. يتم تفكيك عديد البروتين الكبير إلى مكونات وظيفية مختلفة بواسطة هذا الأنزيم. يعمل أنزيم 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 ndinavir , نلفينافير nelfinavir , ساكوينافير saquinavir , لوبينافير lopinavir ترتبط مع جزيئات البروتياز وتتداخل مع وظيفته المقلعة cleaving function. ويعد 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 بـ HIV تنتج سلالة فيروسية غير معدية وغير ناضجة - إذا فهي تمنع تشكل جولات أخرى من العدوى.

الحركية: تزيد الوجبات الغنية بالدهون بشكل كبير من التوافر البيولوجي لبعض الادوية، مثل نلفينايفير وساكوينافير ، في حين ينخفض التوافر البيولوجي ل Indinavir ، والبعض الآخر لا يتأثر بشكل أساسي. هذه الادوية هي ركائز لإيزوزيم CYP3A4 (خاصة ريتونايفير ritonavir) وتقوم بتنشيطه فتزداد المستويات البلازمية للعديد من الادوية، وتستقلب ادوية PIs بأنزيم CYP450 بشكل واسع. ويتم اطرار القليل جدا 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 دوائيين من NRTIs أو دواء من NRTI + دواء من NNRTI. ولأن مختلف PIs إما تنشط أو تحفز نظائر محددة من السيتروكروم بمستويات مختلفة، تعد التداخلات الدوائية شائعة مع هذه الأدوية وأحيانا غير متوقعة. وبشكل خاص، فإن الريفامبين والأدوية المنشطة للأنزيمات الأخرى يسرع استقلاب PIs وتحوله الى الشكل غير الفعال.

الآثار الجانبية الأكثر بروزا لل PIs هي عدم تحمل هضمي (غثيان واسهال)، فقدان القوة، دوخة، طفح جلدي، توزع غير طبيعي لشحوم الجسم في البطن وقاعدة الرقبة (سمن بافلو) وفرط شحوم وكولسترول الدم وتفاقم مرض السكري.



يسبب الاندينافير بيلة بلورية ويزيد خطر تشكل الحصيات البولية.





التداخلات الدوائية: هي مشكلة شائعة لـ PIs، لأنها ركائز ومثبطات قوية لـ CYP450. الأدوية التي تعتمد على هذا الانزيم لاستقلاب هذه الأدوية قد تتراكم إلى مستويات سامة. أمثله

من التداخلات التي يحتمل أن تكون خطيرة مع PIs تشمل زيادة انحلال الريبيدات بتأثير من سيمفاستاتين أو لوفاستاتين، التهدة الزائدة من الميدازولام أو التريازولام، والاكتئاب التنفسي من الفنتانيل. من الأدوية التي تتطلب تعديل الجرعة والاستخدام الحذر الوارفارين والسيلدينافيل والفينيتوين. بالإضافة إلى ذلك، قد تقلل محرضات إنزيمات CYP450 من تركيزات البلازما PI إلى مستويات دون المستوى الأمثل، وبالتالي فشل العلاج. وبالتالي، فإن الأدوية مثل ريفامبين ونبتة سانت جون هي مضادات استقلاب مع PIs.

| DRUG CLASS  | EXAMPLE                               | DRUG CLASS   | EXAMPLE                   |
|---|---------------------------------------|--|---------------------------|
| ANTICOAGULANTS  | Warfarin                              | ANTIARRHYTHMICS  | Amiodarone                |
| ANTICONVULSANTS   | Phenytoin                             | ERGOT DERIVATIVES  | Ergotamine                |
| ANTIFUNGALS   | Voriconazole                          | ANTIMYCOBACTERIAL DRUGS  | Rifampin                  |
| ANTIMYCOBACTERIALS  | Rifabutin                             | BENZODIAZEPINES  | Triazolam                 |
| ERECTILE DYSFUNCTION AGENTS   | Sildenafil<br>Tadalafil<br>Vardenafil | INHALED STEROIDS   | Fluticasone               |
| LIPID-LOWERING AGENTS   | Atorvastatin                          | HERBAL SUPPLEMENTS   | St. John's wort           |
| NARCOTICS   | Methadone                             | HMG CoA REDUCTASE INHIBITORS   | Lovastatin<br>Simvastatin |
|   |                                       | NARCOTICS  | Fentanyl                  |
|   |                                       | β-2 AGONIST  | Salmeterol                |
|  |                                       |  |                           |
| PROTEASE INHIBITORS   |                                       | PROTEASE INHIBITORS  |                           |

**المقاومة:** تحدث المقاومة كتراكم للطفرات التدريجية لجين البروتياز. تؤدي الطفرات الأولية إلى انخفاض قدرة الفيروس على التكاث، ولكن مع تراكم الطفرات، فإن الفيروسات ذات المستويات العالية من المقاومة تظهر مثبطات الأنزيم البروتيني. تؤدي التراكيز دون المستوى الأمثل ل PI إلى ظهور سلالات أسرع للمقاومة.

### أتازانافير Atazanavir

يتمتع Atazanavir جيداً بعد تناوله عن طريق الفم. يجب أن تؤخذ مع الطعام لزيادة الامتصاص والتوافر البيولوجي. Atazanavir يتطلب بيئة حمضية للامتصاص. وبالتالي، يعتبر أتازانافير مضاد استقلاب مع الاستخدام المتزامن لمثبطات مضخة البروتون، ويجب تناولهما بفواصل زمنية عن H<sub>2</sub>-حاصرات ومضادات الحموضة. يمكن تعزيز Atazanavir بواسطة ريتونافير أو كوبيسيستات. الدواء مرتبط بالبروتين بدرجة عالية ويخضع لاستقلاب واسع النطاق بواسطة CYP3A4 isoenzymes. تفرز في المقام الأول في الصفراء. لها عمر نصفي يبلغ حوالي ٧ ساعات، ولكن يمكن إعطاؤه مرة واحدة يوميا. Atazanavir هو مثبط تنافسي ل glucuronyl transferase ، و فرط بيليروبين الدم واليرقان من الآثار الضارة المعروفة. يظهر Atazanavir انخفاض خطر الإصابة بفرط شحوم الدم.

### Darunavir دارونافير:

يتم إعطاء دارونافير مع كوبيسيستات أو جرعة منخفضة من ريتونافير. تمت الموافقة على دارونافير للعلاج الأولي في المرضى المصابين حديثاً بفيروس نقص المناعة البشرية، وكذلك للمرضى المقاومين للعلاجات الأخرى. يجب أن تؤخذ Darunavir مع الطعام لزيادة الامتصاص. عمر النصف الاطراح هو ١٥ 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  |
|---------------|--|
| Atazanavir    | Nausea, abdominal discomfort, skin rash, hyperbilirubinemia  |
| Darunavir     | Nausea, abdominal discomfort, headache, skin rash  |
| Fosamprenavir | Nausea, diarrhea, vomiting, oral and perioral paresthesia, and rash  |
| Indinavir     | 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  |
| Lopinavir     | Gastrointestinal, hyperlipidemia, insulin resistance   |
| Nelfinavir    | Diarrhea, nausea, flatulence, rash   |
| Ritonavir     | 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 |
| Saquinavir    | Diarrhea, nausea, abdominal discomfort, elevated transaminase levels. Take with high-fat meal or within 2 hours of a full meal   |
| Tipranavir    | Nausea, vomiting, diarrhea, rash, severe hepatotoxicity, intracranial hemorrhage   |

## مشبطات الدخول:

### إنفوفيرتيد

إنفوفيرتيد هو مثبط للاندماج. لكي يتمكن فيروس نقص المناعة البشرية من الدخول إلى الخلية المضيفة، يجب أن يندمج مع غشاء الخلية المضيفة. يتم تحقيق ذلك من خلال تغييرات البروتين السكري عبر الغشاء GP41، والذي يظهر عندما يرتبط فيروس نقص المناعة البشرية بسطح الخلية المضيفة. إنفوفيرتيد هو عديد الببتيد الذي يرتبط ب GP41 ، مما يمنع التغيير البنيوي 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. كببتيد، يجب أن تعطى تحت الجلد. معظم الآثار السلبية ترتبط بالحقن، بما في ذلك الألم، والحمى، والتصلب، والعقد، والتي تحدث في جميع الحالات تقريبا المرضى.

### مارافيروك maraviroc

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 الأساسية، 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 إعطائها مع معظم PIs أو مثبطات CYP450 القوية. على العكس من ذلك، ينبغي زيادته في المرضى الذين يتلقون إيفافيرينز أو إيترافيرين أو محفزات CYP450 القوية. مارافيروك جيد التحمل بشكل عام. والدواء ارتبط بالسمية الكبدية الشديدة، والتي قد يسبقها حمى أو شرى.

### مثبطات إنزيم الانغراس (التيغرافير والفيتيغرافير ودولوتيغرافير وبيكتيغرافير)

تنشط إدخال الحمض النووي للفيروسات في جينوم الخلية المضيفة. الموقع النشط لإنزيم الانغراس يرتبط بالحمض النووي للخلية المضيفة ويتضمن كاثيونين معدنيين ثنائي التكافؤ يعملان كأهداف استقلاب ل INSTIs. نتيجة لذلك، عند وجود INSTI، يتم شغل الموقع النشط للإنزيم وتتوقف عملية التكامل.

الحركية: عمر النصف من elvitegravir هو ٣ ساعات عند تناوله بمفرده، ولكنه يزيد إلى حوالي ٩ ساعات عندما

معزز بالكوبيسيستات. يسمح تعزيز الحرائك الدوائية ل elvitegravir بإعطائه مرة واحدة يومياً مع الطعام.

تخضع INSTIs لتفاعلات الاستقلاب مع مضادات الحموضة، مما يؤدي إلى انخفاض كبير في التوافر البيولوجي.

لذلك، يجب فصل جرعات INSTI عن مضادات الحموضة وغيرها من الكاثيونات متعددة التكافؤ لعدة ساعات

الآثار الجانبية: جيد التحمل بشكل عام، مع كون الغثيان والإسهال أكثر الآثار الضارة المبلغ عنها شيوعاً

المقاومة: INSTIs يحدث مع طفرات أحادية النقطة داخل جين integrase. يمكن حدوث المقاومة المتصالبة بين رالتيجرافير و elvitegravir على الرغم من أن دولوتيغرافير لديه مقاومة متصالبة محدودة ل INSTIs الأخرى.

معززات الحركة الدوائية:

ريتونافير

لم يعد يستخدم ريتونافير Pls وحيدا كمثبط بروتياز وحيد، ولكن بدلا من ذلك ، يستخدم كمحسن للحركية الدوائية أو "معزز" من Pls الأخرى. ريتونافير هو مثبط قوي ل CYP3A ، وما يصاحب ذلك من إعطاء ريتونافير بجرعات منخفضة يزيد من التوافر البيولوجي مثبط البروتياز الاخر، مما يسمح غالبا بفترات طويلة بين الجرعات

تساعد مستويات Cmin من PI "المعزز" أيضا على منع تطور مقاومة فيروس نقص المناعة البشرية. لذلك، فإن مؤشرات الأداء "المعززة" هي

يوصى باستخدامه في بداية علاج فيروس الايدز.

الاستقلاب: بواسطة CYP3A4 و CYP2D6 والإطراح الصفراوي هما الطريقتان الأساسيتان للتخلص منه. ريتونافير لديه عمر نصف من 3 إلى 5 ساعات. بالرغم من ان ريتونافير هو في المقام الأول مثبط لإيزوزيمات CYP450، وقد يحفز أيضا العديد من إنزيمات CYP450

#### كوبيسيستات 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 (إلفيتيغرافير).

cobicistat يثبط CYP3A، CYP2D6، والنقل P-gp ، توجد العديد من التداخلات الدوائية. قد يسبب Cobicistat أيضا ارتفاع في كرياتينين الدم بسبب تثبيط إفراز الكرياتينين أنبوبي.

#### معالجة عدوى HIV

تعد معالجة عدوى HIV ومضاعفاتها معقدة، مطولة، تحتاج على خبراء، دافع قوي، التزام 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 وحتمية فشل المعالجة، فإنه يتوجب الآن أن تتم معالجة عدوى HIV بمشاركة 3 أو أكثر من أدوية ARV. وهذا ما يدعى "المعالجة الأكثر فعالية لمضادات الفيروس القهقري" "highly active antiretroviral therapy" (HAART). وقد تم إدراك أنه حتى مع HAART والتي تقتل بشكل سريع < 99٪ من الفيروسات المعدية virions، عدد قليل يبقى على قيد الحياة مع ما تبقى من الخلايا اللمفية CD4 تؤدي إلى زيادة الإنتكاس. كما يتم تطور المرض عند الفرد (وتستخدم العديد من أدوية ARV) ، تعداد المصابين بـ HIV يصبح معقد وراثيا وتتنوع مع وجود الحساسية تجاه الأدوية. ويؤدي كل فشل بنظام المشاركة الى الحد من خيارات المعالجة.

وبما 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.

وقد وضعت 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  $\geq 200$ /ميكروليتر. لا ينصح بعلاج الحالات غير العرضية ذوي الكفاءة المناعية (تعداد خلايا CD4  $< 350$ /ميكروليتر)، في حين أن قرار علاج الحالات الغيرعرضية في تعداد خلايا CD4 بين 350/ميكروليتر و 200/ميكروليتر يعتمد على معدل الانخفاض في عدد خلايا CD4 ومستوى RNA فيروس نقص المناعة المكتسب وعوامل أخرى.

بعض مشاركات أدوية ARV في الجدول التالي.

#### مشاركات مضادات الفيروسات القهقرية المفضلة البديل

##### 2 NRTI + NNRTI (PI sparing)

1. Zidovudine + lamivudine + efavirenz زيدوفودين + لاميفودين + إيفافيرينز

##### 2 NRTI + PI

1. Zidovudine + lamivudine + lopinavir/r زيدوفودين + لاميفودين + لوبينافير

نظم بديلة

##### 2 NRTI + NNRTI (PI sparing)

1. Zidovudine + lamivudine + nevirapine زيدوفودين + لاميفودين + نيفيرابين

2. Lamivudine + stavudine + efavirenz لاميفودين + ستافودين + إيفافيرينز

3. Lamivudine + stavudine + nevirapine لاميفودين + ستافودين + نيفيرابين

4. Lamivudine + abacavir + efavirenz لاميفودين + أباكافير + إيفافيرينز

5. Lamivudine + abacavir + nevirapine لاميفودين + أباكافير + نيفيرابين

##### 2 NRTI + PI

1. Lamivudine + zidovudine + indinavir لاميفودين + زيدوفودين + إيندينافير

2. Lamivudine + stavudine + ritonavir لاميفودين + ستافودين + ريتونايفير

3. Lamivudine + abacavir + lopinavir/r لوبينافير + لاميفودين + أباكافير

4. Lamivudine + abacavir + nelfinavir نيلفينافير + لاميفودين + أباكافير

### 3 NRTI\*

#### 1. Zidovudine + lamivudine + abacavir لاميفودين + زيدوفودين + أباكفير

\* فقط عندما NNRTI أو PI لا يمكن أن تستخدم; عندما يعطى المريض ريفامبين rifampin.

فشل المعالجة يكون متوقعا ويحدث خلال السنة الأولى أو في سنوات متتالية مع ما يقارب جميع النظم. على النحو الأمثل، يجب تغيير النظام تماما (تغيير جميع العقاقير ٣) للأدوية التي تم إعطاؤها مبكرا. مع الفشل المتكرر أصبح من الصعب إعطاء 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 وخز 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 بقطرات 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 ١-٢ ساعة من التعرض. ينخفض احتمال منع العدوى مع التأخير; بعض التوجيهات لا يوصى بالبدء بها خلال ٧٢ ساعة من التعرض. وحسب آخرين، في حالة الإهمال (التقصير)، PEP من الممكن أن يبدأ خلال ١-٢ أسبوع لاحقا. مع ذلك

فإن عدوى HIV من المحتمل ألا يتم منعها، كما في بداية الإيدز من الممكن أن يتم تأخيرها بالبدء المتأخر للـ 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.