مبادئ المعا لجة المضادة للجراثيم
Principles of anti-microbial therapy

الصادات الحيوية Antibiotics:

هي عبارة عن مشتقات ناتجة عن استقلاب العضويات الدقيقة التي تمتلك نشاطا جرثوميا عند التراكيز الدقيقة بحيث تكون سامة للجرثوم وغير سامة للمريض , تتضمن أيضا جزيئات يستحصل عليها عن طريق التصنيع الجزئي.

اختيار المضاد الجرثومي:

- ✓ مضادات الجراثيم فعالة في معالجة الأخماج بسبب سميتها الانتقائية القادرة على قتل الأحياء الدقيقة دون إيذاء خلايا المضيف.
- ✓ لاختيار الصاد المناسب يجب معرفة :
  - هوية الكائن الحي the organism's identity.
  - حساسية الجرثوم تجاه دواء معين.
  - موضع الخمج the site of the infection.
  - العوامل الشخصية patient factors (فالفعالية تختلف من شخص لآخر).
  - كلفة المعالجة the cost of therapy.

تعيين هوية العامل الخامج:

يمكن تحديد هوية العامل الخامج باستخدام الطرق التالية:

1. تلوين غرام Gram strain (يعني سلبية الغرام أو ايجابية الغرام).
2. المجهر يحدد وجود العضويات المجهرية وصفاتها الشكلية.
3. زرع العامل الممرض.
4. تجديد حساسية الجراثيم تجاه الأدوية المضادة لها.
5. تحري المستضدات الجرثومية أو تحديد الـ DNA أو الـ RNA.

المعالجة التجريبية قبل تعيين هوية العامل الممرض:

- في الحالة المثالية (غير الاسعافية) يتم تعيين هوية العامل الممرض من خلال أحد الطرق السابقة ويتم التأكد من حساسيته للدواء.
- أما في حالة المرضى الاسعافيين المصابين بأخماج مجهولة نعتمد في معالجتها على:

أولا: العلامات المميزة للمرض + موضع الخمج:

مثلا : مريض مصاب بصداع شديد + صلابة نقرة + حساسية للأضواء (علامات مميزة لالتهاب السحايا).

ثانيا: قصة المريض:

يعني مثلا :

- هل حدث الخمج في المشفى؟ (اذا كان الجواب **أي** والخمج حاصل بعد العملية الجراحية فهاد دليل أنو العامل الخامج هو **العصيات الزرق**).
- هل المريض مثبط مناعيا؟

- واذا ما قدرت حدد نوع العامل الخامج بسرعة , نلجأ إلى المعالجة الواسعة الطيف بشكل مبدئي بعد أخذ العينات للتحليل المخبري قبل وصول نتائج الزرع.

حساسية الجرثوم تجاه دواء معين:

❖ **التركيز المثبط الأدنى (MIC):**

هو التركيز الأخفض من الصاد الحيوي الذي يثبط نمو الجراثيم, ونحصل عليه من حضانة أنابيب تحوي صاد حيوي بتمديدات متسلسلة بإضافة العامل الممرض المراد اختبار تحسسه.

للحصول على معالجة فعالة يجب أن يكون تركيز الصاد أكبر من التركيز المثبط الأدنى لهذا الصاد.

❖ **التركيز المبيد الأدنى للجرثوم (MBC):**

هو التركيز الأدنى من الصاد الحيوي القاتل للجرثوم.

تأثير موضع الخمج على المعالجة:

☒ **الحاجز الدماغي الدموي (BBB) the blood-brain barrier**:

- يجب أن تصل تراكيز كافية من الصاد إلى موقع الخمج للقضاء على الجراثيم الغازية بشكل فعال.
- كما نعلم فإن الأوعية الشعرية المختلفة النفوذية تنقل الأدوية إلى الأنسجة عبر فتحات في الخلايا البطانية لجدار الوعاء باستثناء الحاجز الدماغي الدموي حيث يتألف الحاجز من طبقة واحدة من الخلايا البطانية التي تتصل مع بعضها بوصلات محكمة تعيق دخول كل الجزيئات من الدم إلى الدماغ ما عدا الجزيئات الصغيرة والمحبة للدسم.

☒ **العوامل المساعدة على نفوذية الدواء المضاد للجراثيم إلى CNS:**

1. انحلال الدواء بالدسم Lipid solubility of the drug:

   وهو العامل الرئيسي للعبور ويؤدي إلى تسهيل العبور.

   مثل: الكينولونات quinolones, الميترونيدازول Metronidazole وهي ذات نفوذية عالية بعكس البنسلينات.
2. الوزن الجزيئي المنخفض Low molecular weight of the drug:

   يعطي للدواء فرصة أكبر للمرور.
3. قلة ارتباط الدواء مع البروتين Protein binding of the drugs.

العوامل المتعلقة بالمريض Patient factors:

عند اختيار الصاد يجب الانتباه لحالة:

الجهاز المناعي – وظيفة الكلية – الكبد – الحمل – الارضاع – العمر – ضعف الارواء الدموي.

➢ **الجهاز المناعي الدموي** Immune system :

يعتمد انطراح الجراثيم الخامجة على سلامة الجهاز المناعي وقوته الذي يتأثر بـ :

- سوء التغذية Malnutrition.
- داء السكري Diabetes.
- السن المتقدم.
- مثبطات المناعة Immunosuppressive:

- فمثلا الخمج الناتج عن فيروس عوز المناعة البشـــري HIV لا نعالجه بالأدوية الكابحة للجراثيم
- لذلك في حال الجهاز المناعي الضعيف نحتاج جرعات من الأدوية القاتلة أعلى من الجرعات العادية لفترة زمنية أطول.

➢ **خلل بوظيفة الكلية** Renal dysfunction:

✓ ضعف الوظيفة الكلوية ← تسبب تراكم الصادات← تأثيرات جانبية خطيرة← يجب تعديل الجرعة.

✓ يفضل مراقبة المستويات المصلية لبعض الصادات لتعيين القيم العظمى والدنيا لها بالاعتماد على تراكيز كرياتينين المصل.

✓ ارتفاع القيم الدنيا تدل على التأثير السمي.

➢ **اضطراب وظيفة الكبد** Hepatic dysfunction:

في هذه الحالة لا تستخدم الصادات التي تتركز أو تطرح في الكبد مثل: الاريتروميسين والتتراسيكلين.

➢ **ضعف الارواء الدموي** Poor perfusion:

نقص التروية الدموية لمنطقة ما يقلل من كمية الصاد الواصلة فتجعل المعالجة سيئة.

مثل: الأطراف السفلية عند مرضى السكري تكون التروية ضعيفة.

لأخذ العلم: هناك مناطق في الجسم ذات تروية دموية شديدة كالقلب والكبد والكلية والدماغ, ومناطق أخرى ذات تروية دموية ضعيفة كالأنسجة الشحمية والعضلات الهيكلية.

➢ **العمر** Age:

تتطور عملية الاطراح الكبدي والكلوي عند حديثي الولادة ببطء.

✓ الكلورامفينيكول والسلفوناميد ذات تأثيرات سمية على حديثي الولادة.

✓ التتراسيكلينات تؤثر على نمو عظام الأطفال.

✓ الأمينوغليكوزيدات (كالجنتامايسين) لا يعطى للأطفال بسبب تأثيره السام على العصب السمعي مما يؤدي إلى مشاكل بالعصب تستمر مدى الحياة.

➢ **الحمل** Pregnancy:

- جميع الصادات تستطيع عبور المشيمة.
- التأثيرات الجانبية الجنينية نادرة باستثناء سوء تصنع الأسنان وتثبيط النمو العظمي مع التتراسيكلينات.
- بعض مضادات الديدان سامة ومشوهة للجنين.
- الأمينوغلكوزيدات ذات تأثير سام على أذن الجنين.
- ولتجنب هذه التأثيرات على الجنين غالبا ما تعطى الحامل صادا ينتمي لزمرة السيفالوسبورينات.

ويمكن أن تعطى أيضا الأموكسيسيللين ولكن مع الحذر وخاصة في الأشهر الثلاثة الأولى.

➢ **الإرضاع** Lactation:

قد تدخل الأدوية عن طريق حليب الثدي.

طرق الإدخال Route of administration:

- يستخدم الطريق الفموي في حالة الأخماج خفيفة الدرجة.
- يستخدم طريق الحقن في حالة الأخماج الخطيرة و لبعض الصادات ذات الامتصاص الضعيف في السبيل المعوي المعدي مثل: الفانكومايسين Vancomycin+ الامفوتريسين Amphotercin B B + الأمينوغليكوزيدات Aminoglycosides.

الفانكومايسين صاد حيوي يعطى حقنا ومن النادر وجوده في الصيدليات حيث يتركز وجوده واستخدامه في المشافي.

تحديد الجرعة المناسبة Determination of rational dosing

يعتمد تحديد الجرعة على الحرائك الدوائية والفارماكوديناميكية للصاد (العلاقة بين التراكيز والتأثيرات للصاد).

الأدوية المستخدمة في الأخماج الجرثومية

1. البنسيلينات Penicillins .
2. السيفالوسبورينات Cephalosporins.
3. التتراسايكلينات tetracyclines.
4. الأمينوغليكوزيدات AminoGlycosides.
5. الماكروليدات Macrolides.
6. الفلوروكينولينات FluoroQuinolones.
7. أدوية أخرى Other.

تصنف المضادات الجرثومية حسب تأثيرها بالجراثيم إلى:

الأدوية الكابحة للجراثيم Bacteriostatic:

يوقف نمو الجراثيم وتكاثرها في المستويات المصلية ← فيحد من انتشار الخمج وفي هذه الحالة نحتاج للجهاز المناعي أن يكون بقوة كافية للقيام بمهاجمة وشل الحركة والتخلص من العوامل الممرضة (لذلك في حالة مرضى الإيدز لا يجدي إعطاؤهم أي من الأدوية الكابحة للجراثيم).

إذا توقفت المعالجة قبل التخلص من العوامل الممرضة ← تبدأ دورة جديدة من الخمج من بقايا العوامل الممرضة.

الأدوية المبيدة (القاتلة) للجراثيم Bactericidal:

الدواء الذي يقتل الجراثيم في المستويات الدوائية المصلية ← انقاص عدد العوامل الممرضة الحية.

قد يعمل الصاد دواء كابح تجاه جرثوم معين ومبيد تجاه جرثوم آخر .
مثل: الكلورامفينيكول الذي يكبح العصيات السلبية الغرام ويبيد المكورات الرئوية ويكون السبب عادة في اختلاف التأثير يعود لتركيز الصاد الحيوي.

تصنيفات أخرى:

يمكن تصنيف الصادات الحيوية حسب:

- بنيتها الكيميائية مثل: β-Lactams or Aminoglycoside.
- آلية التأثير مثل: تثبيط اصطناع الجدار الخلوي للجرثوم Cell wall synthesis inhibitors.
- فعاليتها ضد المكروبات (جراثيم Bacteria - فطور Fungi – فيروسات Viruses).

أطياف المعالجة الكيميائية Chemotherapeutic Spectra :

الصادات ذات الطيف الضيقة Narrow-spectrum antibiotics:

- تؤثر على مجموعة محددة من المكروبات.

مثل : الايزونيازيد فعال فقط ضد المتفطرات.

الصادات ذات الطيف الممتد Extended-spectrum antibiotics:

- تؤثر على عدة مجموعات من المكروبات.

مثل :الأمبيسيللين يستخدم ضد الجراثيم إيجابية الغرام بالإضافة إلى عدد من الجراثيم سلبية الغرام.

الصادات ذات الطيف الواسع Broad-spectrum antibiotics:

- كالتتراسيكلين والكلورامفينيكول واللذان يستخدمان ضد طيف واسع من الأجناس الجرثومية.

ملاحظة: يستخدم الكلورامفينيكول بشكل محدود بسبب تأثيراته السلبية على القلب وخصوصا عند اعطائه عن طريق الجهاز الهضمي , ولذلك يقتصر استخدامه خارجيا بشكل موضعي.

المقاومة الدوائية Drug resistance

- المقاومة الدوائية: هي عدم قدرة الصاد على إيقاف نمو الجراثيم باستعمال أقصى جرعة للصاد التي يتحملها المضيف.

مثل: الجراثيم سلبية الغرام المقاومة للفانكومايسين.

- كما أن الاستعمال الخاطئ للصادات ينشئ سلسلة مقاومة.

ومن الطرق التي يقوم الجرثوم من خلالها بمقاومة الصاد:

أولا: التبدلات الجينية المؤدية للمقاومة:

✓ الطفرات العفوية في الـ DNA: تحدث التبدلات العفوية في الـ DNA باستبدال أو حذف لنيكليوتيدات الصبغي.
قد تستمر الطفرة أو تقتل الخلية أو تستنسخ وتنقل الطفرة إلى خلايا الجيل الثاني (الجيل المقاوم)

وكمثال على ذلك فإن المتفطرات السليّة مقاومة نحو الـ Rifampin عندما يستعمل لوحده. للوقاية من ظهور المقاومة يعطى صادين من زمرتين مختلفتين.

- ✓ المقاومة المكتسبة من انتقال الـ DNA من جرثوم إلى آخر بوساطة البلاسميد (قطعة من الـ DNA تقع خارج الصبغي).

ثانيا: تبدلات التعبير البروتيني للجرثوم لمقاومة الصاد :

A. تعديل المواقع المستهدفة (موقع ارتباط الصاد) عبر الطفرة:

يؤدي تعديل المواقع المستهدفة عبر الطفرة إلى تناقص ارتباط الصاد الحيوي مع الموقع المستهدف ← يجعل الميكروب مقاوما لعدد من الصادات.

مثل: المكورات العقدية الرئوية المقاومة للبيتالاكتام تشمل تبدل واحد أو أكثر من البروتينات الجرثومية الرئيسية الرابطة للبنسيلين.

B. عدم دخول الصادة للجرثومة:

نتيجة حدوث تبدل في عدد وبنية القنوات (Channels = porins) الموجودة في الغشاء الخارجي ← انخفاض التقاط الجرثوم للمضاد الحيوي ← عدم قدرة الدواء على الوصول إلى مكان تأثيره في الداخل بتراكيز كافية تمكنه من قتل أو كبح الجرثوم.

مثل: الجراثيم سلبية الغرام تحد من نفوذية التتراسيكلينات والكلورامفينيكول والبيتالاكتام.

C. زيادة إخراجه من الخلية الجرثومية:

وتتم زيادة الإخراج بفضل وجود مضخة تضخ الدواء للخارج ← إنقاص من مستويات الدواء في الجرثوم.

D. التعطيل الأنزيمي:

تعطيل الصادة بالأنزيمات المتطورة في الجراثيم مثل:

1. أنزيمات البيتالاكتاماز (البنسيليناز – السيفالوسبوريناز): وهي عبارة عن أنزيمات جرثومية تعمل على إماهة حلقة البيتالاكتام الموجودة في البنسيلينات والسيفالوسبورينات (هي الحلقة الوظيفية).

ونستطيع تثبيط هذه الأنزيمات باستعمال:

Tazolaelam – Sulbactam – Clavulanic Acid

Clavulanic Acid + Amoxicillin = Augmentin

2. أنزيمات الاسيتيل ترانسفيراز تنقل زمرة الأسيتيل إلى الصاد فتعطل الأمينوغليكوزيدات والكلورامفينيكول.
3. أنزيمات الأستيراز Esterase التي تحلمه حلقة اللاكتون الموجودة في الماكروليدات.

الاستعمال الوقائي للصادات الحيوية

- تتطلب بعض الحالات السريرية استعمال الصادات للوقاية وليس للعلاج, ويقتصر الاستعمال الوقائي على الحالات التي تفوق فيها الفوائد عن الأخطار المحتملة, ويحدد مدة الاستعمال خطورة العدوى.

ويمكن استعمال الصادات للوقاية في مثل الحالات التالية:

A. الوقاية من العدوى بالمكورات العقدية للمرضى الذين يملكون تاريخ مرض قلبي.
B. قبل معالجة القلع الجراحي للأسنان لمرضى لديهم بدائل صنعية.
C. الوقاية من السل أو الوقاية من التهاب السحايا.
D. قبل العمليات الجراحية البسيطة (جراحة الأمعاء, استبدال المفاصل , جراحة نسائية).
E. معالجة الأم الحامل المصابة بالايدز

اختلاطات المعالجة بالصادات الحيوية

السمية الانتقائية ضد المكروب الغازي لا تضمن سلامة المريض من التأثيرات الضارة, ومن التأثيرات الضارة (أي التأثيرات الجانبية) :

a. فرط الحساسية Hypersensitivity:

تحدث بشكل متكرر كالبنسلينات التي تسبب الشرى (urticaria=hives) إلى الصدمة التآقية.

b. السمية المباشرة :

التراكيز العالية تسبب سمية ذات تأثير مباشر في العمليات الخلوية للمضيف, كالأمينوغليكوزيدات التي تسبب سمية أذنية.

c. الأخماج الإضافية :

المعالجة بالصادات واسعة الطيف تؤدي إلى تغيير النبيت الجرثومي الطبيعي (الفلورا المعوية الطبيعية) للطرق العلوية التنفسية والسبيل الهضمي والسبيل البولي التناسلي← نمو مكروبات انتهازية كفطور أو جراثيم مقاومة ولذلك نلاحظ أنه من الصعب معالجة هذه الأخماج غالبا.

المشاركة بين الصادات الحيوية

- ينصح بدواء قوي واحد ضد الجرثوم.
- هناك حالات نلجأ بها للمشاركة العلاجية للحصول على فعالية أقوى مثل:

الأمينوغليكوزيدات مع البيتالاكتام.

- لا يمكن مشاركة مضاد قاتل مع مثبط نمو, فقد يحدث تداخل بين التأثير المبيد والتأثير المثبط للنمو, لأن المثبط يعيق عمل القاتل الذي يحتاج أن يكون الجرثوم بحالة تكاثر ونمو ليكون فعالا.

مثل تداخل التأثير المثبط للتتراسيكلين مع التأثير المبيد للبنسلينات.

مثبطات جدار الخلية
Cell Wall Inhibitors

- تتداخل بعض مضادات المكروبات بشكل انتقائي في تركيب جدار الخلية الجرثومية (غير موجود في الخلايا الثديية).
- يتألف جدار الخلية من غشاء داخلي وجدار خارجي.
- يتألف الجدار الخارجي من بوليمير وحدات الغليكان التي تتحد مع بعضها بواسطة روابط ببتيدية
  معترضة فيتشكل الببتيدوغليكان (الجدار الخلوي).
- مثبطات جدار الخلية ستعمل على الببتيدوغليكان.

المضادات الحيوية المؤثرة:

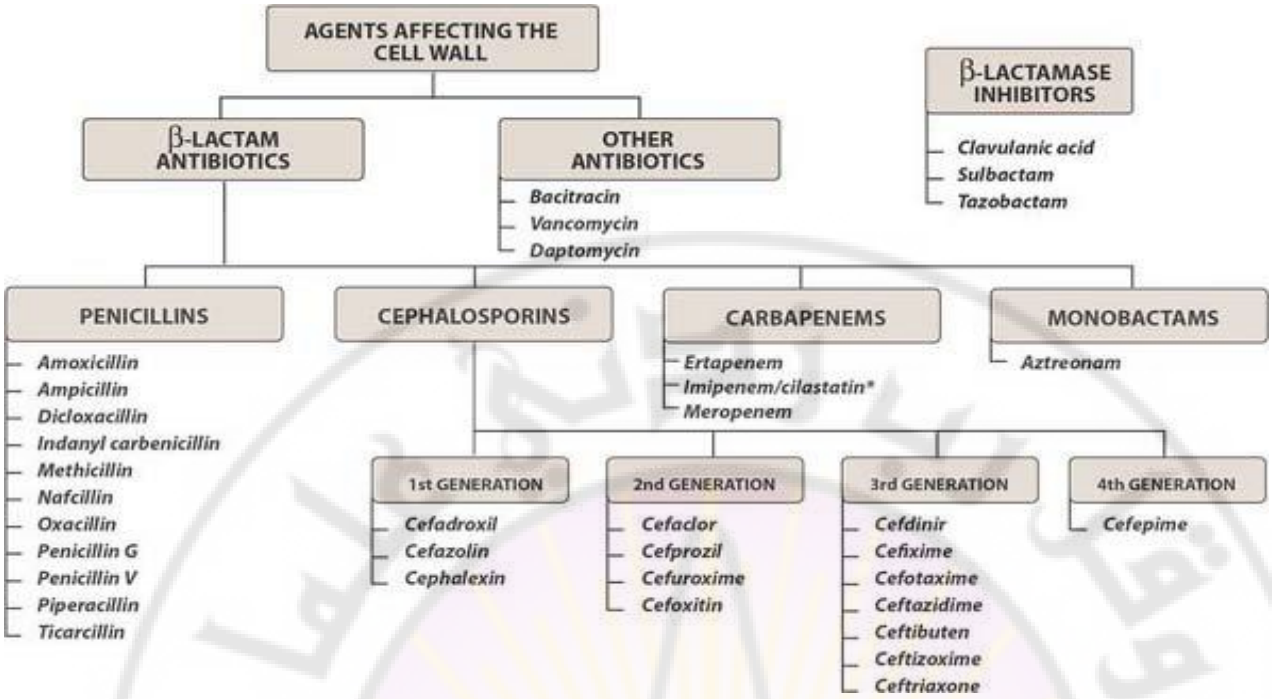
A. مجموعة البيتالاكتام β lactam
B. الفانكومايسين Vancomycin

وهي تؤثر فقط على المكروبات ذات التكاثر الفعال ، و لا تؤثر على الجراثيم المتوقفة عن النمو
والانقسام.

مجموعة البيتالاكتام β-Lactamas

وتضم:

A. البنلسينات Pencillins
B. السيفالوسبورينات Cephalosporins
C. الكاربابينيمات Carbapenems
D. وحيدات الباكتام Monobactams



البنسلينات Pencillins

Amoxicillin
Ampicillin
Cloxacillin
Dicloxacillin
Indanyl carbenicillin
Methicillin
Nafcillin
Oxacillin
Penicillin G
Penicillin V
Piperacillin
Ticaracillin

البنسلينات من الصادات ذات الفعالية العالية و الأقل سمية ولكن ازدياد المقاومة نحوها حد من استعمالها

صادات البيتالاكتام هي أدوية مبيدة للجراثيم Bactricidal

آلية التأثير:

1.ارتباط البنسلينات بالمستقبلات النوعية لها: البروتينات الرابطة للبنسلين PBPs (Pencillin-binder proteins و هي أنزيمات جرثومية لازمة لتركيب الجدار والحفاظ على الخواص الشكلية) على غشاء الخلية الجرثومية في المرحلة الأخيرة من تركيب الجدار←

تثبيط تركيب الجدار الخلوي و يصبح الغشاء قليل الثبات حلولياً ← انحلال خلوي cell lysis

2.تثبيط أنزيمات الترانس ببتيداز :transpeptidase

البنسلينات تثبط تحفيز الترانس ببتيداز ← تثبيط تشكل الروابط تصالبية بين سلاسل الببتيدوغليكان .

3.تفعيل أنزيمات الحالّة الذاتية Autolysins :

- تنتج العديد من الجراثيم و خاصة المكورات ايجابية الغرام أنزيمات تقويضية (Degradative enzymes حالات ذاتية) تساهم في عملية إعادة تشكيل جدار الخلية.
- البنسلينات تساهم في عمل الحالات الذاتية← تثبيط تركيب الجدار← تخريب الجدار الخلوي

المقاومة:

المكروبات إيجابية الغرام : تملك جدارا خلويا سهل الاختراق بواسطة البنسلينات.

المكروبات السلبية الغرام : تملك غشاءاً خارجياً عديد السكريد الشحمي Lipopolysaccaride

يحيط بالجدار الخلوي مشكلا حاجزا ضد البنسلينات المنحلة بالماء، ولكن يوجد ضمن الغشاء بروتينات متدخلة في الطبقة الشحمية عديدة السكريد تشكل قنوات مائية (مسامات) تسمح بالمرور عبر الغشاء.

العصيات الزرق (الزوائف الزنجارية) لا تملك هذه القنوات لذلك هي مقاومة للعديد من الصادات .

المقاومة الطبيعية : تحدث المقاومة الطبيعية نحو البنسلينات من المكروبات التي لا تحوي ببتيدوغليكان في جدارها (البنسلينات غير فعالة ضد الفيروسات والفطور) ، أو المكروبات التي تملك جدار خلوي غير نفوذ للدواء.

المقاومة المكتسبة : تحدث المقاومة المكتسبة نحو البنسلينات بتوسط البلاسميد الذي ينتقل من

مكروب مقاوم إلى مكروب غير مقاوم وبالتالي تنتقل صفة المقاومة للمكروب الآخر.

وعند تكاثر المكروبات أيضا يزداد انتشار الجينات المقاومة ← تصبح المكروبات مقاومة للعديد من الصادات.

آليات المقاومة:

1. انزيمات البيتالاكتاماز

- يسبب أنزيم البيتالاكتاماز تحلمه الرابطة الأميدية في حلقة اللاكتون← فقدان الفعالية الجيدة للجراثيم وهي السبب الرئيسي للمقاومة .
- كما يمكن للحلقة أن تتخرب بواسطة الحمض أيضا.
- تنتقل أنزيمات البيتالاكتاماز بتوسط البلاسميد.
- تتوضع أنزيمات البيتالاكتاماز في الجراثيم ايجابية الغرام خارج الخلية أما في الجراثيم سلبية الغرام فتبقى بين الغشائين الداخلي والخارجي.

2. نقص نفوذية الدواء:

- نقص نفوذية الدواء عبر الغشاء الخلوي الخارجي يمنع الدواء من الوصول إلى البروتينات الرابطة المستهدفة.
- مضخة إخراج الدواء تسبب نقص كمية الدواء داخل الخلايا.

3. البروتينات الرابطة للبنسلين المتغيرة Alternated PBPs

✓ تبدل بنية البروتينات الرابطة للبنسلين← ألفة منخفضة تجاه صادات البيتالاكتام ← نحتاج تراكيزاً أعلى من الدواء ليحدث التأثير.

✓ هذا يفسر آلية مقاومة المكورات العنقودية للميتسلين MRSA

الاستخدامات العلاجية:

1) البنسلينات ضيقه الطيف حساسه للبنسليناز :

Pencillin G (benzylpenicillin)

- هو الدواء الرئيسي في هذه المجموعة.
- يستخدم لمعالجة الأخماج الناجمة عن المكورات ايجابية وسلبية الغرام و العصيات ايجابية
  الغرام و البوغيات.
- يتعطل البنسلين G بأنزيمات البيتالاكتاماز.

Pencillin V

- يستعمل غالبا ضد المكورات اللاهوائية في أخماج الفم والبلعوم بشكل رئيسي.
- يعطى عن طريق الفم لأنه أكثر ثباتا في حمض المعدة.
- يملك طيف مشابه للبنسلينG

2) البنسلينات ضيقه الطيف جدا و مقاومة للبنسليناز (المضادة للمكورات العنقودية) :

Methicillin, nafcillin, oxacillin, dicloxacillin

- ينحصر استعمالها في معالجة العداوى الناتجة عن المكورات العنقودية المنتجة للبنسليناز
- نادرا ما يستعمل الميتسيلين بسبب سميته ماعدا معالجة السلالات العنقودية المذهبة
  المقاومة MRSA
- تعتبر العداوى الخطيرة المكتسبة في المشافي مقاومة للميتسيلين وحساسة للفانكومايسين

Vancomycin و نادرا ما تتحسس على الريفامبين Rifampin أو السيبروفلوكساسين Ciprofloxacin

3) البنسلينات واسعه الطيف حساسه للبنسليناز:

Amoxicillin , Ampicillin

- تملك طيفا مضادا للجراثيم مشابها للبنسلين G ، أكثر فعالية ضد العصيات سلبية الغرام (لذلك تسمى ممتدة الطيف).
- الأمبيسيلين هو الدواء المفضل في معالجة العصية ايجابية الغرام (الليستريا وحيدة الخلية)
- تستعمل بشكل واسع في العداوى التنفسية.
- يستعمل الأموكسيسيللين وقائيا في طب الأسنان لمعالجة المرضى ذوي الصمامات القلبية الشاذة.

4) البنسلينات المضادة للزوائف الزنجاريه (العصيات الزرق) :
Antipseudomonal penicillins

Carbenicillin, ticarcillin, piperacillin

- البيبراسيللين أكثرها فعالية.
- فعالة ضد العصيات سلبية الغرام.
- غير فعالة ضد الكليبسيلا klebsiella بسبب تخربها بأنزيمات البنسلیناز.

المشاركة الدوائية:

- تتآزر الفعالية بمشاركة صادات البيتالاكتام مع الأمينوغليكوزيدات لأن مثبطات تركيب الجدار الخلوي تبدل من نفوذية الخلايا الجرثومية مما يسهل من دخول الصادات الأخرى التي لا تستطيع الدخول في الحالة العادية.
- لا تشارك الصادات في التسريب الوريدي لأن التماس المديد بين شحنتين مختلفتين يشكل مركب عاطل (الأمينوغليكوزيدات ايجابية + البنسلينات سلبية.)
- مثبطات أنزيم البيتالاكتاماز Clavulanic Acid – Sulbactam – Tazobactam تحوي حلقة بيتالاكتام ولكن لا تملك فعالية مضادة للجراثيم تقوم بربط أو إزالة فعالية أنزيمات البيتالاكتاماز لوقاية الصادات.
- تشارك الصادات مع مثبطات البنسليناز لمنع الحلمهة الانزيمية و اطالة طيفها المضاد ، نتيجة المقاومة الناجمة من البنسليناز مثل :

Ticarcillin + Clavulanic Acid
Piperacillin + Tazobactam
Amoxicillin + Clavulanic Acid
Ampicillin + Sulbactam

الحرائك الدوائية:

يتحدد الاعطاء على أساس ثبات الدواء في الحمض المعدي + شدة الخمج.

- أدوية تعطى وريديا أو عضلياً (IM) intravenously (IV) or intramuscularly : مثل

Ticarcillin, carbenicillin, piperacillin
ampicillin + sulbactam
ticarcillin + clavulanic acid
piperacillin + tazobactam

- أدوية تعطى فمويا: مثل

Penicillin V, amoxicillin
clavulanic acid+amoxicillin
indanyl carbenicillin لمعالجة عداوى السبيل البولي

- الاشكال المديدة Depot forms : تعطى حقنا عضليا *IM* نصف عمرها طويل، لأن الدواء يتحرر بشكل بطيء جدا الى الدوران . و يستمر بتراكيز منخفضة في الدم لفترة من الزمن .

Procaine penicillin G , benzathine penicillin G

الامتصاص Absorbtion :

- تمتص بشكل غير كامل بعد الاعطاء الفموي.
- تؤثر على النبيت الجرثومي الطبيعي (الفلورا المعوية الطبيعية).
- الأموكسيسيللين يمتص بشكل كامل← ولكن لا تصل تراكيز مؤثرة علاجيا إلى الجراثيم في تجاويف الأمعاء← لا ينفع في علاج التهاب الأمعاء بالشيفلا أو السالمونيلا.

ينقص امتصاص البنسلينات المقاومة للبنسليناز Methicillin, nafcillin, oxacillin, dicloxacillin

عند وجود الطعام في المعدة

- يطول زمن افراغ المعدة تتخرب الصادات في البيئة الحمضية
- يجب اعطاء الأدوية قبل الطعام بـ 30-60 دقيقه أو بعده بـ 2- 3 ساعات
- أما البنسلينات الأخرى فهي أقل تأثرا بالطعام.

التوزع Distribution

- توزعها جيد في الجسم.
- تعبر الحاجز المشيمي ولكنها غير مشوهة للجنين.
- تنفذ بصعوبة إلى العظام – السائل الدماغي الشوكي CSF إلا في حالة الالتهاب فقط مثل السحايا.

الاطراح Exertion

- تطرح عبر الجملة المفرزة (الانبوبية) للحموض العضوية في الكلية + الرشح الكبيبي ← يجب ضبط الجرعة عند المصابين بخلل وظيفة الكلية.
- يزداد العمر النصفي *penicillin G* من 1 الى 10 ساعات عند الفشل الكلوي.
- بروبونسيد ينافس البنسلينات على الافراز الانبوبي ← يثبط الإفراز ← يزيد مستويات البنسلين الدموية ← سنحافظ على البنسلين في الدم لفترة أطول....
- Nafcillin يطرح في الطريق الصفراوي.
- البنسلينات تطرح في حليب الأم .

التأثيرات الجانبية :

البنسلينات من أكثر الأدوية أمانا ولكن لها بعض التأثيرات الجانبية منها:

- فرط الحساسية:
- المستضد الرئيسي المسؤول هو المستقلب حمض البنسيليك pencelloic acid الذي يتفاعل مع البروتينات و يعمل كناشبة hapten تسبب تفاعل مناعي يتراوح بين طفح أو وذمة وعائية (تورم الشفاه واللسان) أو قد تصل إلى الصدمة التآقية.
- الاسهال:
- ينجم عن اضطراب التوازن الطبيعي للأحياء الدقيقة المعوية من البنسلينات ممتدة الطيف ولا تمتص بشكل كامل.
- التهاب القولون الغشائي الكاذب. Pseudomembranous colitis
- كل البنسلينات وخاصة الميتسلين يحدث التهاب الكلية الخلالي الحاد.
- سمية عصبية : Neurotoxicity مخرشة للنسيج العصبي.
- سمية دموية: Hematologic toxicities مثل بعض البنسلينات المضادة للبسودوموناس ← تسبب نقص تخثر دموي.carbenicillin and ticarcillin

السيفالوسبورينات Cephalosporins

مضادات حيوية من مجموعة البيتالاكتام تتشابه بنيويا و وظيفيا مع البنسلينات.
الطيف المضاد للجراثيم:
لها نفس آلية فعل البنسلينات.
صنفت حسب تحسسها الجرثومي ومقاومتها نحو أنزيمات البيتالاكتاماز إلى أربعة أجيال.

الجيل الأول
Cefadroxil – Cefazolin - Cephalexin

- فعلها يشبه البنسلين.
- تقاوم المكورات العنقودية المفرزة للبنسليناز .
- تمتلك فعالية ضد البروتيوس والايشريشيا القولونية والكليبسيلا الرئوية و المتقلبات .
- Cefazolin يستعمل وقائيا قبل الجراحة بسبب عمره النصفي 1-8 ساعات + فعاليته ضد العنقوديات المذهبة المنتجة للبنسليناز + فعال في معظم العمليات الجراحية + ينفذ إلى العظم← و بالتالي يفيد في الجراحة العظمية.

الجيل الثاني
Cefaclor – Cefprozil – Cefotaxine - Ceftazidine
تمتلك فعالية أكبر نحو المكورات سلبية الغرام (المستدمية النزلية ، الجراثيم المعوية ، بعض أنواع النيسريات) بينما فعاليتها ضد ايجابية الغرام أضعف.

الجيل الثالث
Ceftizoxime - Ceftazidime - Cefotaxime - Cefixime - Cefdinir - Ceftriaxone
- أقل من الجيل الأول في فعاليتها ضد المكورات ايجابية الغرام.
- فعاليتها أقوى ضد العصيات سلبية الغرام كالمكروبات المعوية.

Ceftazidime فعال ضد العصيات الزرق.
Cefotaxime و **Ceftriaxone** من الأدوية المفضلة لمعالجة التهاب السحايا خصوصا الناجم عن المستدمية النزلية عند الأطفال والرضع.

الجيل الرابع
Cefepime

- يعطى حقنا.
- مقاوم للبيتالاكتاماز.
- ذو نفوذية ممتازة للسائل الدماغي الشوكي CSF
- يملك طيفا واسعا فعالا ضد المكورات العقدية و العنقودية.
- فعال ضد المكورات سلبية الغرام الهوائية مثل : الأمعائيات، الاشريشيا القولونية، المتقلبات، والعصيات الزرق.

المقاومة:

-آلية المقاومة نحو السيفالوسبورينات هي نفسها نحو البنسلينات، ولكنها أكثر مقاومة من البنسلينات نحو أنزيمات البيتالاكتاماز.

- العديد من الجراثيم تقاوم من خلال انتاجها للبيتالاكتاماز أخرى تستطيع تعطيل السيفالوسبورينات.

- غالبية المكورات العنقودية المقاومة على الميتسيلين مقاومة على السيفالوسبورينات.

الحرائك الدوائية:

الاعطاء Adminstration

حقنا عضليا أو وريديا بسبب امتصاصها الضئيل في الجهاز الهضمي باستثناء , cephalexin cefdinir , cefxime التي تعطى فمويا.

التوزع Distribution

- توزعها جيد في سوائل الجسم.
- الجيل الثالث فقط ← يحقق مستويات كافية في السائل الدماغي الشوكي.
- جميع السيفالوسبورينات تنفذ إلى المشيمة.

الاطراح Exertion

- عبر الارتشاح الكبيبي أو الإفراز الأنبوبي.
- يجب ضبط الجرعة عند مرضى الفشل الكلوي للوقاية من التراكم و السمية.

Ceftriaxone يطرح عبر الصفراء في البراز وبالتالي يستعمل غالبا عند مرضى الفشل الكلوي.

- تظاهرات تحسسية تتراوح من الاندفاعات الجلدية إلى الصدمة التآقية.
- يمكن معالجة أعراض التحسس على البنسلين بحذر ولكن لا يمكن معالجة المرضى الذين لديهم صدمة تآقية تجاه البنسلينات.
- قد تسبب ألم مكان الحقن العضلي أو التهاب وريدي بعد الحقن الوريدي.

الكاربابينيمات Carbapenems

مضادات حيوية صنعية تختلف بنيتها عن البنسلينات.

Imipenem , Meropenem , Ertapenem

الطيف المضاد للجراثيم:

- من أوسع المضادات الحيوية المتوفرة طيفا .
- يقاوم Imipenem الحلمهة بأنزيمات البيتالاكتاماز ولا يقاوم أنزيمات ميتالوبيتالاكتاماز metallo- β -lactamases
- Meropenem يملك فعالية مشابهة لImipenem : فعال ضد المكورات الايجابية والسلبية الغرام المنتجة للبنسليناز و اللاهوائيات والعصيات الزرق.

- Ertapenem لا يؤثر في معالجة العصيات الزرق لأن معظم السلالات تملك مقاومة ضده.

الحرائك الدوائية:

- Imipenem , Meropenem تعطى حقنا وريديا.
- Ertapenem يعطى حقنا عضليا أو وريديا.
- التوزع جيد في سوائل و أنسجة الجسم.
- تصل إلى السائل الدماغي الشوكي في التهاب السحايا.
- لا يستقلب Meropenem
- تطرح بالرشح الكبيبي.
- يخضع Imipenem للانشطار بواسطة انزيم الديهيدوريبتيداز الموجود في الانبوب الكلوي القريب ← يتشكل مستقلب غير فعال و سام جدا للكلية .
- يشارك Imipenem مع (cilastatin مثبط لأنزيم الديهيدوريبتيداز) لحمايته من تشكيل مستقلب سمّي ← لذا يستخدم لمعالجة عداوى السبيل البولي.

التأثيرات الجانبية:

- مركب Imipenem مع cilastatin يسبب غثيان, اقياء واسهال.
- تسبب نقص العدلات و الحمضات.
- قد تحرض على النوب الاختلاجية باستثناء Meropenem

وحيدات الباكتام Monobactams

ذات بنية فريدة لاحتوائها على حلقة البيتالاكتام فقط.

Aztreonam

- يمزق تركيب الجدار الخلوي.
- يقاوم فعل أنزيمات البيتالاكتاماز.
- ذو طيف ضيق.
- فعال ضد العصيات سلبية الغرام (العصيات الزرق) و الأمعائيات.
- غير فعال ضد المكروبات ايجابية الغرام و اللاهوائيات.

الحرائك الدوائية:

- يعطى حقنا وريديا أو عضليا.
- يطرح بالبول.
- يتراكم عند مرضى الفشل الكلوي.
- يسبب التهاب وريدي
- طفح جلدي
- اضطراب الوظائف الكبدية.

الفانكومايسين Vancomycin

هو غليكوبروتين ببتيد سكري ثلاثي الحلقات
مبيد للجراثيم.
فعال ضد العديد من الجراثيم المقاومة للأدوية كالعنقوديات المقاومة للميتسلين والمكورات المعوية.

آلية التأثير:
1-يثبط تركيب الشحوم الفوسفورية (فوسفوليبيدات الجدار الخلوي الجرثومي)
2-يثبط بلمرة الببتيدوغليكان من خلال ارتباطه بالسلسلة الجانبية لطليعة الببتيدوغليكان ← D-alanin-D-alanin وبالتالي يمنع حدوث مرحلة النقل الغليكوزيدية أثناء تكوثر الببتيدوغليكان ← مما يسبب اضعاف الجدار ويخرب الغشاء تحته .

الطيف المضاد للجراثيم:
- فعال بشكل رئيسي ضد الجراثيم ايجابية الغرام.
- يعد منقذا للحياة في معالجة أخماج العنقوديات المذهبة المقاومة للبنسلين والعنقوديات
  البشروية المقاومة للميتسلين MRSE + العنقوديات المذهبة المقاومة للمتيسيللين *MRSA* + المكورات المعوية.
- لذلك يجب أن نحصر استعماله فقط للأخماج الخطيرة الناجمة عن الجراثيم ايجابية الغرام المقاومة للبيتالاكتاماز أو للمرضى المتحسسين بصادات البيتالاكتام.
- فعال في علاج التهاب القولون المهدد للحياة الناجم عن المطثيات الصعبة أو العنقوديات.
- يستعمل عند المرضى ذوي الصمامات القلبية الصعية أو المرضى الخاضعين لزرع البدائل (اعضاء)
- يتآزر مع الأمينوغليكوزيدات لمعالجة التهاب الشغاف بالمكورات المعوية.

المقاومة:
تنجم المقاومة عن تبدلات (بتوسط البلاسميد) في نفوذية الدواء أو تناقص ارتباطه مع
- جزيئات المستقبل.

الحرائك الدوائية:
- تعطى بالتسريب الوريدي البطيء
- يسمح التهاب السحايا بنفوذية الدواء
- يطرح بالارتشاح الكبيبي.
- عمره النصفي الطبيعي 10—6 ساعات ، أما في حالة القصور الكلوي يصل إلى 200 ساعة .

التأثيرات الجانبية:
تأثيراته ضارة خطيرة وهي:
- حمى – قشعريرة.
- التهاب الوريد مكان الحقن.
- تحرر الهيستامين الناجم عن الحقن السريع بسبب التوهج(متلازمة الرجل الأحمر)

- يجب ضبط الجرعة بدقة عند مرضى القصور الكلوي حيث يتراكم الدواء.
- يحدث فقدان السمع عند مرضى الفشل الكلوي.
- يسبب سمية أذنية وكلوية عند استخدام الفانكومايسين مع الأمينوغليكوزيدات.

الصادات المثبطة لتركيب البروتين
Protein Synthesis Inhibitors

تضم الصادات المثبطة لتركيب البروتين المجموعات التالية:
1-التتراسيكلينات
2-الغليسيل سيكيلنات
3-الأمينوغليكوزيدات
4-ماكروليدات
5-كلورامفنكول
6-كليندااميسين
8-لانزولايد

التتراسيكلينات Tetracylines

تتألف من 4 حلقات مرتبطة بروابط مضاعفة.
تضم التتراسيكلينات الأدوية التالية:

Minocycline
Tetracycline
Lymecycline
Doxycycline
Demeclocycline

آلية التأثير:

- يتراكم داخل المتعضيات المتحسسة عليه عن طريق الانتشار المنفعل + جمل نقل معتمدة على الطاقة موجودة في الاغشية
- ترتبط التتراسيكلينات مع الوحيدة 30S للريبوزوم الجرثومي بشكل عكوس ← يغلق ربط aminoacyl-t RNA إلى الموقع المقابل على المركب mRNA الريبوزومي ← تثبط تركيب البروتين الجرثومي

المقاومة:
تظهر المقاومة:

- بنقص فعالية الجمل اللاقطة
- تطوير آليات الدفع للخارج
- انتشار هذه المقاومة نحوها حد من استعمالها.

الحركية الدوائية:

- تمتص فمويا بشكل جزئي باستثناء *Doxycycline and minocycline*
- لا تشارك التتراسيكلينات مع الاطعمة الحاوية على منتجات الالبان

- لا يستفيد المريض من مضادات الحموضة في معالجة التخريش الهضمي الناجم عن التتراسيكلينات
- لأن التتراسيكلينات تشكل خلابات غير قابلة للامتصاص مع أيونات الكالسيوم أو مع Mg, Al من مضادات الحموضة أو مستحضرات الحديد ← تنقص امتصاصها
- تتركز في الكبد والكلية و الطحال و الجلد و العظام
- تعبر المشيمة و تتمركز في عظام الجنين و أسنانه
- تستقلب جزئيا و تقترن مع حمض الغلوكورونيك
- يفرز الدواء و مستقلبه في الصفراء ثم يعاد امتصاص معظم التتراسيكلينات في الامعاء عبر الدوران المعوي الكبدي و يدخل الى البول بالارتشاح الكبيبي حيث تطرح كلها باستثناء دوكسيسيكلين doxycycline يطرح بالبراز

- تطرح التتراسيكلينات في حليب الارضاع
- العمر النصفي للمونوسيكلين + الدوكسي سيكلين أطول من الباقي
- انسداد القناة الصفراوية و سوء وظيفة الكبد أو الكلية← يزيد من العمر النصفي
- Minocycline يدخل السائل الدماغي الشوكي و الدماغ في غياب الالتهاب و ويصل الى الدمع و اللعاب
- حاليا يعطى الدوكسيسيكلين doxycycline حقنا parenteral

التأثيرات الجانبية:

- تخريش مخاطية المعدة irritation of the gastric mucosa ← انزعاج معدي Epigastric distress← يعالج بتناول الدواء مع الطعام
- تترسب في الأسنان و العظم في مرحلة النمو ← تسبب زوال لون الأسنان و سوء تصنعها و تأخر نموها← لا ينصح باستعمالها عند الأطفال أو الحوامل
- السمية الضيائية Phototoxicity← حرق شمسي وخيم
- سمية كبدية مميتة عند الحوامل
- اضطراب دهليزي (دوخة – غثيان – إقياء) بالمينوسيكلين الذي يتركز في اللمف الباطن للأذن و الدوكسيسيكلين

الطيف المضاد للجراثيم antibacterial spectrum:

- ✓ موقفة للنمو.
- ✓ تؤثر على الجراثيم السلبية والايجابية الغرام .
- ✓ ذات طيف واسع .
- ✓ فعالة ضد الركتسيات – الكلاميديا – المتفطرات – بعض الأوالي.
- ✓ يستخدم لحب الشباب
- ✓ غالبية المكورات العنقودية المنتجة للبنسلليناز مقاومة لها.
- ✓ *Minocycline* فعال ضد المكورات السحائية + غير فعال لعداوي CNS
- ✓ يستخدم doxycycline لمعالجة الأخماج عند مرضى الكلية + في الوقاية من الملاريا + لمعالجة الاميبيبا
- ✓ التتراسيكلينات نوعية في معالجة القرحة الهضمية الناجمة عن اللولبيات البوابية

غليسيل سيكلينات Glycylcylines

- Tigecycline أول مضاد حيوي جديد من مجموعة glycylcyclines
- مشتق من minocycline
- تطور هذا الدواء للتغلب على مقاومة التتراسيكلينات

آلية التأثير:

- يثبط النمو الجرثومي
- يرتبط (ارتباط عكوس) مع وحيدة الريبوزوم 30S ←تثبيط تركيب البروتين

الطيف المضاد للجرثوم:

ذو طيف واسع ضد المكورات ايجابية الغرام ذات المقاومة الدوائية المتعددة و بعض السلبية الغرام و اللاهوائيات

- المكورات العنقودية المقاومة للميتاسيللين methicillin-resistant staphylococci
- المكورات العقدية الرئوية Streptococcus pneumoniae و أنواع أخرى من المكورات العقدية
- المكورات المعوية المقاومة للفانكومايسين vancomycin-resistant enterococci
- الجراثيم السلبية المنتجة للبيتالاكتاماز
- غير فعال ضد جراثيم البروتيس *Proteus, Providencia* و أنواع الزوائف الزنجارية species *Pseudomonas*
- يستعمل لمعالجة عداوي الجلد و الانسجة الرخوة و داخل البطن

الحرائك الدوائية :

- يتوزع الدواء بعد 30-60 د من التسريب الوريدي في البلاسما و الانسجة
- استقلابه غير مهم - يطرح بالصفراء /البراز
- جيد التحمل

التأثيرات الجانبية :

- زوال لون الأسنان في مرحلة النمو
- غثيان – إقياء
- الحساسية الضوئية *photosensitivity*
- ضرر الجنين

التداخلات الدوائية :

- لا يتاثر بالادوية المحرضة أو المثبطة لجملة السيتوكروم
- يثبط تصفية الوارفارين
- تقل فعالية موانع الحمل

الأمينوغليكوزيدات Aminoglycosides

- تشتق من Streptomyces تنتهي باللاحقة mycin +
- تشتق من Micromonospora لها اللاحقة micin

- تعتبر مضادات حيوية رئيسية لمعالجة العداوي الناجمة عن العصيات السلبية الغرام الهوائية
- تسبب تأثيرات سمية خطيرة ← استبدلت بالسيفالوسبورينات
- مبيدة للجراثيم bactericidal

الأمينوغليكوزيدات Aminoglycosides

الجنتاميسين Gentamycin
التوبراميسين Tobramycin
الأميكاسين Amikacin
الكاناميسين Kanamycin
النيوميسين Neomycin
النيتلميسين Netilmicin
الستربتوميسين Streptomycin

- تعبر الأمينوغليكوزيدات عبر القنوات المسامية للغشاء
- تستخدم بعض الجراثيم نظام نقل يعتمد على الأكسجين لجلب الأمينوغليكوزيدات إلى داخل الخلية
- يرتبط الصاد مع الوحيدة الريبوزومية 30S← خلل في البنية← قراءة خاطئة للشيفرة

الطيف المضاد للجرثوم :

✓ تعتبر مضادات حيوية رئيسية لمعالجة العداوي الناجمة عن العصيات السلبية الغرام الهوائية فقط مثل الزوائف الزنجارية (العصيات الزرق) – الامعائيات - كلبسيلا – المتقلبات .
✓ الجراثيم اللاهوائية التي لا يكون الاستقلاب لديها معتمداً على الأكسجين لا تملك مثل هذا النظام . و لهذا فإنها مقاومة للأمينوغليكوزيدات بشكل عام .
✓ تتآزر مع أدوية البيتالاكتام أو الفانكومايسين لأنها تساعدها على الدخول

المقاومة Resistance

تنجم من :
A. تناقص قبط الدواء بغياب جملة نقل الدواء المعتمدة على الاكسجين أو بغياب القنوات المسامية
B. تشكيل أنزيمات معطلة بتوسط البلاسميد :
1. انزيم أستيل ترانسفيراز acetyltransferases الذي يحفز على أستلة الوظائف الأمينية
2. انزيم الفوسفوترانسفيراز phosphotransferases
الذي ينقل الفوسفور الى ذرات الاكسجين في مجموعات الهيدروكسيل على الامينوغليكوزيدات
3. انزيم نيكليوتيديل ترانسفيراز nucleotidyltransferases الذي ينقل مجموعات الأدنيليل الى ذرات الاكسجين في مجموعات الهيدروكسيل على الامينوغليكوزيدات

الحرئك الدوائية Pharmacokinetics

- مركبات قطبية ← لا تمتص فمويا ← لذا تعطى حقنا
- النيومايسين لا يعطى حقنا بسبب سميته يطبق موضعيا

- يعتمد تأثيرها المبيد على الزمن و التركيز ← كلما زاد التركيز كان معدل القتل أكبر + تملك تأثيراً متاخراً حيث يستمر تأثيرها المبيد بالرغم من هبوط التركيز البلاسمي← لذا تعطى جرعة وحيدة يوميا (تقل سميتها و كلفتها)
- اختراقها النسيجي محدود و تراكيزها في السائل الدماغي الشوكي غير كافية حتى بوجود الالتهاب ، ماعدا النيومايسين.
- يتراكم بتراكيز عالية في قشر الكلية و الأذن الداخلية ← احتمال السمية الكلوية و الاذنية + يجب تعديل الجرعة لمرضى الفشل الكلوي
- تعبر الحاجز المشيمي و تتراكم في بلاسما الجنين و السائل الامينوسي
- لا تستقلب و تطرح بالبول عبر الرشح الكبي

التأثيرات الجانبية *Adverse effects*

- السمية الاذنية Ototoxicity الدهليزية و القوقعية نتيجة التراكيز العالية المتراكمة في اللمف الباطني و المحيطي للأذن ← صمم غير عكوس + يؤثر على الاجنة
- يسبب الستربتومايسين دوخة و فقدان توازن من التأثير على الجهاز الدهليزي الاذني
- السمية الكلوية نتيجة احتباس الامينوغليكوزيدات في الانبوب البولي القريب تتراوح من خلل كلوي خفيف عكوس الى تنخر انبوبي كلوي حاد وخيم غير عكوس
- شلل عضلي عصبي : نتيجة الحقن المباشر لجرعات كبيرة ضمن البريتوان أو الجنب← نقص تحرر الاستيل كولين ← تعالج باعطاء غليكونات الكالسيوم أو النيوستغمين
- تفاعلات تحسسية جلدية من النيومايسين

الماكروليدات Macrolides

- إريثروميسين Erythromycin
- أزيثروميسين Azithromycin
- كلاريثروميسين Clarithromycin
- تيليتروميسين Telithromycin
- بنيتها ذات حلقة لاكتونية كبيرة ملتصقة مع السكاراز

آلية التأثير:

ترتبط مع الوحيدة الريبوزومية 50S← يثبط خطوة تبادل مواقع على الببتيديل tRNA من الموقع المتقبل الى الموقع المعطي

الطيف المضاد للجرثوم:

- مثبطة للجراثيم
- يعد الاريثروميسين erythromycin لمعالجة الاخماج الناجمة عن المتفطرات الرئوية – الوتديات –الكلاميديا التراخومية –البوردتيلا الشاهوقية – المكورات الايجابية الغرام كالمكورات الرئوية و العنقودية المنتجة للبيتالاكتاماز

erythromycin - staphylococci – effectives against Chlamydia trachomatis pneumococci

الأزيترومايسين طيفه مشابه ولكنه اقوى ضد المستدمية النزلية – الموركسيلات النزلية – المتفطرات الطيرية – النسيريات

- الأزيترومايسين الآن هو الدواء المفضل لعلاج التهاب الاحليل الناجم عن الكلاميديا التراخومية
- الكلاريترومايسين فعال ضد الموركسيلات النزلية –الليجيونيلا
- الكلاريترومايسين له دور وقائي و علاجي في المتفطرات الطيرية – اللولبيات البوابية عند مرضى القرحة الهضمية

المقاومة :

أصبحت المقاومة نحو الاريترومايسين مشكلة خطيرة ، حيث معظم ذراري العنقوديات من المشافي مقاومة

تنجم من :

1. تناقص قبط الدواء أو لوجود مضخة الاخراج
2. تناقص ألفة الوحيدة 50S نحو المضاد الحيوي الناجم عن أمتلة الادينين في الريبوزوم 23S
3. لوجود انزيم استيراز الاريترومايسين بتوسط البلاسميد

تظهر الماكروليدات مقاومة متصالبة مع بعضها

الحرئك الدوائية :

يتخرب الاريثروميسين في حموضة المعدة يوجد بشكل مضغوطات مغلفة معويا

أما الكلاريترومايسين و الازيترومايسين و تليترومايسين فهي ثابتة في الوسط الحمضي و تمتص بسهولة

تمتص الماكروليدات فموياً ، و يتداخل الطعام في امتصاصها عدا الكلاريترومايسين يزداد الامتصاص مع الطعام

- يتوزع الاريترومايسين في جميع سوائل الجسم باستثناء السائل الدماغي الشوكي .
- تتوزع clarithromycin,azithromycin, telithromycin في أنسجة الجسم
- تتركز في الكبد و يسمح الالتهاب بزيادة النفوذية
- الازيترومايسين ذو عمر نصفي طويل 40 ساعة
- يستقلب الاريترومايسين و التيليترومايسين بشدة و يثبطان أكسدة العديد من الادوية عبر تثبيط جملة السيتوكروم P450
- تتداخل مع theophylline و carbamazepine
- يستقلب clarithromycin الى مستقلب فعال
- تنفرغ Erythromycin and azithromycin في الصفراء
- تطرح المستقبلات العاطلة بالبول
- يطرح clarithromycin و مستقلبه عبر الكلية و الكبد

التأثيرات الجانبية :

- الانزعاج المعدي المعوي Epigastric distress
- يرقان صفراوي ركودي Cholestatic jaundice
- سمية اذنية : صمم عابر يحدث مع الاريترومايسين
- تعطى بحذر لمرضى الكبد و الكلية

كلورامفنيكول Chloramphenicol

آلية التأثير:
ترتبط مع الوحيدة الريبوزومية 50S← يحصر فعل الببتيديل ترانسفيراز← يمنع ارتباط الحموض الى الببتيد المتكون حديثا ← يثبط تركيب البروتين

الطيف المضاد للجرثوم:
- موقف للنمو
- واسع الطيف فعال ضد الجراثيم و المكروبات الايجابية و السلبية الغرام الركتسيات – اللاهوائيات
- لا يؤثر في الزوائف الزنجارية و الكلاميديا

المقاومة :
تنجم المقاومة عن :
- ✓ تشكيل انزيم استيل كوانزيم A ترنسفيراز يعطل الدواء
- ✓ عدم نفوذية الدواء

التأثيرات الجانبية :
- يترك استعمال الكلورامفينيكول لمعالجة العداوى المهددة للحياة بسبب تأثيراته الضائرة الخطيرة و المهددة للحياة ← فقر دم لا تنسجي ذاتي التحسس و هو مميت عادةً .
- فقر دم انحلالي عند مرضى عوز G6-PD
- الانزعاج الهضمي
- فرط نموالمبيضات البيض في الاغشية المخاطية
- يسبب الكلورامفينيكول متلازمة الطفل الرمادي Gray baby syndrome و التي هي دائماً مميتة بالوهط القلبي الوعائي و الازرقاق بسبب عوز انزيم غليلورونيل انسفيراز الكبدي المسؤول عن اطراح الكلورامفنيكول عند الولدان و الخدج + نقص تطور الوظيفة الكلوية
- يحدث سمية نقي العظم

الحرئك الدوائية :
- يُمتص الكلورامفينيكول فموياً
- يعطى فمويا أو حقنا وريديا
- توزعه واسع وينفذ إلى السائل النخاعي الطبيعي
- يثبط انزيمات الكبد
- يعتمد اطراحه على الاقتران بالغلكورونيد ثم يطرح بالبول
- يفرز في حليب الارضاع
- يحصر استقلاب العديد من الادوية ← يزيد من تركيزها و تأثيرها *warfarin, phenytoin, tolbutamide, chlorpropamide,*

الكليندااميسين Clindamycin

- تدعى هذه الأدوية (الكليندااميسين و اللينكوسين) أحياناً اللينكوزاميدات Lincosamides اعتماداً على بنيتها الكيميائية
- الآلية المضادة للمكروبات مشابهة لآلية الإريثروميسين
- يمتص فمويا
- يتوزع في جميع سوائل الجسم
- يخضع للاستقلاب الى منتجات عاطلة
- يطرح في الصفراء أو البول بالارتشاح الكبيبي
- ينفذ الكليندااميسين إلى العظم حتى في غياب الالتهاب بعكس الدماغ لا ينفذ
- يستعمل لعداوى الناجمة عن الجراثيم اللاهوائية خاصة العصوانيات الهشة التي تسبب عداوي بطنية مترافقة مع الرضح + ضد المكورات غير المعوية
- يترافق استخدام الكليندااميسين مع التهاب القولون الغشائي الكاذب المميت pseudomembranous الناجم عن نمو المطثيات العسيرة المقاومة التي تسبب ذيفاناً منخراً. يعالج بالميترونيدازول أو الفانكوميسين

لاينزوليد Linezolid

دواء حديث من مجموعة oxazolidinone
فعال ضد المكروبات ايجابية الغرام مثل:
resistant gram-positive organisms, such as:
المكورات العنقودية المقاومة للميتاسيلين و الفانكوميسين
vancomycin-resistant Staphylococcus aureus methicillinand
المكورات المعوية البرازية المقاومة للفانكوميسين
vancomycin-resistant E. faecium and E. faecalis
– المكورات العقدية المقاومة للبنسيلين
streptococci resistan penicillin
–الوتديات Corynebacterium species
– الليستريا وحيدة الخلية Listeria monocytogenes
الآلية : يرتبط مع الوحيدة الريبوزومية الجرثومية 50S ← تثبيط تشكل مركب 70S ← يمنع تشكل البروتين
المقاومة : من تناقص ارتباط الدواء مع المقر الهدف
الحرئك الدوائية :

- يمتص فموياً و يعطى وريدياً
- يتوزع في جميع سوائل الجسم
- يخضع للاستقلاب الى منتجين أحدهما فعال والآخر عاطل
- يطرح بالطريق الكلوي و غير الكلوي

التأثيرات الجانبية :

- انزعاج هضمي gastrointestinal upset
- غثيان nausea
- اسهال diarrhea
- صداع headaches
- طفح rash
- يعزز من تأثير البسودوايفدرين الرافعة للضغط

الكينولونات المفلورة Fluoroquinolones

▣ الجيل الاول :

نالیدیکس أسید nalidixic acid

▣ الجيل الثاني :

سیبروفلوکساسین Ciprofloxacin

نور فلوکساسین Norfloxacin

أوفلوکساسین Ofloxacin

▣ الجيل الثالث :

لیفوفلوکساسین Levofloxacin

▣ الجيل الرابع :

موکسي فلوکساسین moxifloxacin

سبارفلوکساسین Sparfloxacin

تروفافلوکساسین Trovafloxacin

آلية التأثير

تدخل الكينولونات المفلورة بالانتشار المنفعل عبر القنوات المائية ذات الطبيعة البروتينية في الغشاء الخارجي

تثبط الكينولونات تناسخ الدنا DNA بآليتين:

1. تثبط انزيم جيراز الدنا DNA gyrase (topoisomerase II) المسؤول عن انفكاك و فرط التفاف supercoiling الدنا (DNA)

2. انزيم Topoisomerase IV المسؤول عن ارتخاء التفاف دائرة الـ DNA ← فتسمح بفصل الصبغي المضاعف خلال انقسام الخلية

و هي الصنف الوحيد من مضادات الجراثيم الذي يثبط تكرّر (تنسُّخ) الدنا DNA replication .

المقاومة

- تبديل الهدف : نشأت طفرات على الانزيمين topoisomerase IV +DNA gyrase ← تناقص الالفة نحو الكينولونات المفلورة

- تناقص تراكيز الدواء داخل الخلية الجرثومية :

1. تناقص عدد البورينات في الغشاء الخارجي للخلية المقاومة يضعف دخول الدواء الى انزيم توبوايزوميراز

2. لوجود جهاز الاخراج المعتمد على الطاقة في غشاء الخلية

الطيف المضاد للجراثيم

▣ مبيدة للجرثوم bactericidal بالاعتماد على التركيز bacterial killing concentration-dependent

▣ الاستعمال الأكثر شيوعاً لها هو عداوى المسلك البولي urinary tract

- فعالة في معالجة الاخماج البولية التناسلية والمسلك التنفسي و الجلد والنسج الرخوة ، و المعوية Enterobacteriaceae الناجمة عن المتعضيات سلبية الغرام -gram negative organisms كالمكورات البنية gonococci– ايشريشيا كولونية E.coli(إسهال المسافر) – كلبسيلا الرئوية klebsiella–السالمونيلا Salmonella- الشيغلا shegella- المستدمية النزلية Haemophilus influenzae– الموركسيلات النزلية Moraxella catarrhalis
- **nalidixic acid** الدواء الأول المتوافر بكونه فعالاً للمسلك البولي
- **Ciprofloxacin** فعال ضد العداوى الزوائف الزنجارية Pseudomonas aeruginosa infections و السل المقاوم resistant tuberculosis+ لعلاج الجمرة anthrax
- **Norfloxacin** لمعالجة عداوى السبيل البولي + التهاب البروستات UTIs and prostatitis
- **Levofloxacin** لمعالجة التهاب البروستات الناجم عن الاشريشيا القولونية treatment of prostatitis due to E. coli+ الامراض الجنسية sexually transmitted diseases+ العداوى الجلدية skin infections+ التهاب الجيوب الحاد acute sinusitis + التهاب القصبات المزمن chronic bronchitis + ذات الرئة pneumonia + عداوى السبيل التنفسي الناجمة عن المكورات الرئوية
- Trovafloxacin + Moxifloxacin : فعالة ضد المكورات الايجابية الغرام (مثل المكورات الرئوية)+ اللاهوائيات (مثل العصوانيات الهشة).

<u>الحرائك الدوائية</u>

- يتداخل امتصاص الكينولونات المفلورة مع مضادات الحموضة الحاوية على Al,Mg – السكرالفات – المتممات الغذائية الحاوية على الحديد أو الزنك - الكالسيوم و الكاتيونات الاخرى
- levofloxacin and moxifloxacin ذات نصف عمري طويل تعطى جرعة يوميا
- توزعها جيد في كل الانسجة و السوائل
- تتراكم في الخلايا البالعة و عديدات النوى من الكريات البيض فعالة ضد المكروبات داخل الخلية

<u>التأثيرات الجانبية</u>

غثيان nausea – اقياء vomiting – اسهال diarrhea- الصداع light-headedness – الدوخة dizziness

السمية الضيائية Phototoxicity يجب اجتناب ضوء الشمس المفرط avoid excessive sunlight

يججب اجتنابها اثناء الحمل – المرضع – الاطفال لأنها تسبب تآكل غضروفي مفصلي عند الحيوانات

مضاد استطباب لمرضى اضطراب نظم القلب arrhythmias

مضادات الفولات Folat antagonists

- ▣ السلفاميثوكسازول sulfamethoxazole
- ▣ التريميثوبريم Trimethoprim
- ▣ كوتريموكسازول Cotrimoxazole
- ▣ السلفيسوكسازول Sulfisoxazole
- ▣ سلفاديازين Sulfadiazine
- ▣ سلفابيريدين Sulfapyridine
- ▣ سلفاسالازين Sulfasalazine
- ▣ سلفاسيتاميد Sulfacetamide

السلفوناميدات Sulfonamides

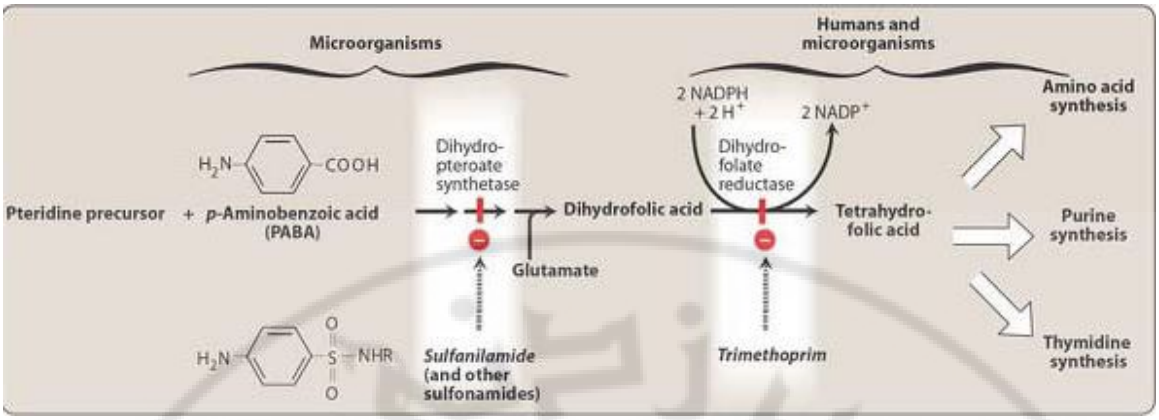
- ▣ لا تستطيع الجراثيم أن تمتص حمض الفوليك . بل يجب صنعه اعتباراً من الـ PABA حمض البارا-أمينوبنزويك *p-aminobenzoic acid*+ البتيريدين pteridine + الغلوتامات glutamate .
- ▣ بالنسبة للبشر يعد حمض الفوليك فيتامين و لا نستطيع تخليقه
- ▣ السلفوناميدات Sulfonamides و التريميثوبريم Trimethoprim يثبطان تخليق الفولات في مقرين مختلفين

آلية التاثير

السلفوناميدات Sulfonamides مشابهة بنيوياً لحمض البارا-أمينوبنزويك PABA ← تتنافس معه على الانزيم الجرثومي ديهيدروبتروات سينثاز dihydropteroate synthetase← تمنع تشكل ديهيدروفوليك أسيد Dihydrofolic acid

الطيف المضاد للجراثيم

- ▣ أدوية السلفا كلها مثبطة للجرثوم
- ▣ فعالة ضد الجراثيم المعوية و التي تصيب السبيل البولي و النوركارديا
- ▣ يشارك *sulfadiazine* مع *pyrimethamine* لمعالجة داء التوكسوبلاسما و الملاريا المقاومة على الكلوروكين
- ▣ يستخدم السلفاسالازين لمعالجة أمراض الأمعاء الالتهابية ، يحتفظ به لمعالجة التهاب القولون أو داء كرون Crohn's disease or ulcerative colitis.



المقاومة

▣ تنشأ المقاومة من انتقال البلاسميد أو الطفرات العشوائية و هي عكوسة تنجم عن :

1. تبدل في انزيم dihydropteroate synthetase
2. تناقص النفوذية الخلوية لأدوية السلفا
3. تعزيز انتاج الركيزة الطبيعية PABA

الحرائك الدوائية

- يمتص جيداً فموياً Well absorbed orally
- باستثناء sulfasalazine 15% يمتص في الامعاء الدقيقة ، حيث يشطر بالفلورا المعوية الى 5-aminosalicylic acid (mesalazine) + sulfapyridine الذي يملك التاثير المضاد للالتهاب
- تتوزع في سوائل الجسم وتنفذ الى السائل الدماغي الشوكي حتى بغياب الالتهاب
- تعبر الحاجز المشيمي و تدخل انسجة الجنين
- يخضع للاستلة على نحو اولي في الكبد
- يطرح بالارتشاح الكبيبي glomerular filtration و في حليب الام

التأثيرات الجانبية

- بيلة بلورية crystalluria تتطور الى سمية كلوية Nephrotoxicity ، الاماهة الجيدة او قلونة البول alkalinization of urine hydration and تحل المشكلة بانقاص تركيز الدواء و زيادة تشرده .
- *sulfisoxazole and sulfamethoxazole* أكثرها انحلالا في pH البول و أقل احداثا للبيلة البلورية
- فرط حساسية Hypersensitivity reactions
- فقر دم انحلالي Hemolytic anemia عند المصابين بعوز انزيم G6PD نقص المحببات Granulocytopenia – نقص الصفيحات الدموية thrombocytopenia
- اليرقان النووي عند الولدان لأن أدوية السلفا تزيح البيلوروبين من مكان ارتباطه على ألبومين المصل يصبح البيلوروبين حرا و يعبر الـ CNS لأن الحائل الدموي الدماغي لا يكون كامل التطور

- لا يعطى للولدان أو الرضع أو الحامل

التداخلات الدوائية Drug Interactions

- يعزز التأثير للأدوية التالية نتيجة انزياح ارتباطها من ألبومين المصل
  tolbutamide الخافض للسكر - *warfarin* المضاد للتخثر - *Methotrexate* يزيد تركيزه الحر
- يمنع استعماله مع *methenamine* لعدوى السبيل البولي لأن السلفا تكثف الفورم الدهيد

Trimethoprim

- ▣ شارك السلفاميثوكسازول مع التريميثوبريم بمركب كوتريموكسازول Cotrimoxazole
- ▣ أكثر فعالية بـ 20-50 ضعف من السلفوناميد يستعمل لوحده في معالجة عداوى الجهاز البولي الحادة - التهاب البروستات الجرثومي- التهابات المهبل الجرثومية

آلية التأثير

- ▣ مثبط فعال لإنزيم ديهيدروفولات ريدكتاز

a potent inhibitor of bacterial dihydrofolate reductase

- ▣ يمنع التريميثوبريم ارجاع حمض ديهيدروفولات Dihydrofolate إلى تتراهيدروفولات Tetra hydrofolate عبر تثبيط إنزيم ديهيدروفولات رديكتاز← تثبيط تركيب البورين و البيريميدين (طلائع DNA,RNA)

التريميثوبريم له إلفة منخفضة للانزيم البشري.

المقاومة

- ▣ تنجم المقاومة عن تبدل في انزيم ديهيدروفولات ريدكتاز ← يصبح ذو ألفة منخفضة نحو *trimethoprim*
- ▣ فرط انتاج الانزيم

التداخلات الدوائية

- ▣ يملك عمر نصفي شبيه بالسلفاميتوكسازول
- ▣ ينفذ الى السائل الدماغي الشوكي
- ▣ يطرح معظمه دون تبدل من الكلية

التأثيرات الجانبية

تأثيرات عوز حمض الفوليك : فقر دم ضخم الارومات (العرطل) – نقص الكريات البيض- نقص المحببات

العلاج يتناول حمض الفوليك اثناء المعالجة لأنه لا يدخل الى الجرثوم

Cotrimoxazole

شاركة السلفاميثوكسازول مع التريميثوبريم = Cotrimoxazole

السلفاميثوكسازول هو سلفاناميد يستخدم بالمشاركة مع التريميثو بريم بسبب أن لهما نصفي عمر متوافقين .

آلية التأثير

- الفعالية التآزرية تنجم من تثبيط خطوتين :
- يثبط *Sulfamethoxazole* تحول *PABA* الى حمض ديهيدروفوليك
- يمنع التريميثوبريم ارجاع حمض ديهيدروفولات Dihydrofolate إلى تتراهيدروفولات Tetra hydrofolate

الطيف المضاد للجراثيم

- يملك طيفا جرثوميا واسعا أكبر من السلفا
- فعال في معالجة عداوى الجهاز البولي و التنفسي + ذات الرئة بالمتكيس الرئوي الكاريني - السالمونيلا المقاومة على الامبيسلين و الكلورامفنيكول

الحرائك الدوائية

- TMP أكثر ذوبانا بالدسم من SMX و يملك حجم توزع أكبر
- يعطى فمويا + وريديا في حالة استثنائية للمصابين بذات الرئة الوخيم بالمتكيس الكاريني severe pneumonia caused by P. jiroveci
- توزعه جيد و يتركز TMP في سوائل البروستات و المهبل لذا يستخدم لمعالجتها
- يطرح مع مستقلباته بالبول

التأثيرات الجانبية

فقر دم ضخم الارومات (العرطل)megaloblastic anemia – نقص الكريات البيض leukopenia- نقص المحببات granulocytopenia – فقر الدم الانحلالي لمرضى عوز Hemolytic anemia may occur in patients with glucose 6- G6PD phosphate dehydrogenase deficiency -

تأثيرات جلدية – هضمية (غثيان – اقياء)

مرضى الايدز المصابين بذات الرئة بالمتكيس الكاريني أعراض حمى محرضة بالدواء و طفح و اسهال

التداخلات الدوائية

تطاول أزمنة البروترومبين Prolonged prothrombin times عند المعالجين بالوارفارين *warfarin*

تزداد مستويات البلاسمية للفينتوئين *phenytoin* نتيجة تثبيط استقلابه

ترتفع مستويات الميتوتركزات *Methotrexate* نتيجة الانزياح من الربط مع الالبومين

مطهرات / مضادات مكروبات السبيل البولي
Antimicrobials Urinary Tract Antiseptics

العامل الممرض الأكثر شيوعاً لعداوى المسلك البولي :
جراثيم الايشريشيا القولونية ثم المكورات العنقودية الرمامة ثم الكلبسيلا الرئوية و المتقلبات الاعتيادية

- ▣ تتركز هذه الادوية في البول لذلك تعتبر نوعية
- ▣ مفيدة لعداوى المسلك البولي عند الحوامل و المسنين كالتهاب المثانة الحاد غير المختلط + التهاب الحويضة و الكلية

Methenamine

آلية التأثير
- ▣ يتحول الدواء الى الفورمالدهيد السام للجراثيم
- ▣ يحتاج لوسط حمضي pH = 5.5 أو أقل في البول
- ▣ يحتاج 3 ساعات لينحل 90% منه
- ▣ لا يستعمل لمرضى يستعملون القثطرة البولية
- ▣ لا تطور الجراثيم مقاومة نحو الفورم ألدهيد
- ▣ يستعمل للمعالجة المزمنة المديدة

الطيف المضاد للجراثيم
- ▣ تقاومه الجراثيم الشاطرة للبولة التي تقلون البول مثل بروتيوس Proteus (المتقلبات)
- ▣ يستعمل لعداوى السبيل البولي السفلي فقط

تأثيراته الجانبية
- ▣ انزعاج هضمي بالجرعات العالية
- ▣ بيلة ألبومينية albuminuria
- ▣ بيلة دموية hematuria
- ▣ طفح جلدي rashes
- ▣ مضاد استطباب للمصابين بقصور كلوي renal insufficiency

الحرائك الدوائية
- يعطى فمويا
- ينتج شاردة الأمونيوم ammonium ion في المثانة + الفورم ألدهيد formaldehyde
- مضاد استطباب للمصابين بقصور كبدي بسبب ارتفاع شوارد الامونيوم بالدوران ← سامة لل CNS . لآن الكبد يستقلب الامونيوم بسرعة الى البولة .
- يطرح بالبول
- لا ينحل في وسط الدم pH=7.4 لذلك لا تحدث سمية جهازية .

Nitrofurantoin

- ⊡ مثبط جرثومي bacteriostatic
- ⊡ يُرجع الجرثوم الدواء الى الشكل الفعال الذي يثبط الانزيمات و يخرب الـ DNA
- طيفه ضيق بسبب سميته
- يفيد ضد الايشريشيا القولونية E. coli+ المكورات الايجابية الغرام
- يسبب اضطرابات هضمية + ذات رئة حادة + مشاكل عصبية

وقل رب زدني علما
جامعة دمشق
Damascus University

مضادات الفطور Antifungal Agents

- ❖ تدعى الامراض الخمجيه التي تسببها الفطور العداوى الفطرية mycotic infections (الفطارات mycoses) و هي غالبا امراض مزمنة
- ❖ الكثير منها سطحية على الجلد Superficial infections
- ❖ ممكن ان يعبر الفطر الحاجز الجلدي مسببا أخماج تحت الجلد subcutaneous infections
- ❖ و منها جهازية systemic mycoses صعبة العلاج و مهددة للحياة
- ❖ العداوى الفطرية تقاوم المضادات الجرثومية و العكس صحيح

الأخماج الفطرية Fungal Infections
عداوى سطحية Superficial Infections

- السعفة Tinea فطر جلدي (dermatophyte)
- فطار ظفري Onychomycosis
- داء المبيضات المهبلي Vaginal candidiasis
- قشرة الرأس Dandruff

الفطور كائنات سوية النوى تملك جدار خلوي صلب rigid cell wall يتألف من الكيتين(chitinبوليمر N- أستيل غليكوزامين N- acetylglucosamine) بدلا من البتيدوغليكان في الجرثوم
يحتوي جدار الخلية الفطري على الارغوستيرول (ستيرول نوعي) بدلا من الكوليسترول في أغشية الثدييات

A. أدوية الاخماج الفطرية تحت الجلدية و الاخماج الفطرية الجهازية :

- **Drugs for Subcutaneous and Systemic Mycotic Infections:**

1. Amphotericin B, Flucytosine,
2. **Azoles:**

- Fluconazole - Itraconazole –Voriconazole- Posaconazole Ketoconazole

3. **Echinocandins :**

Caspofungin, micafungin, anidulafungin

B. الادوية المضادة لعداوى الفطرية الجلدية

- **Drugs for Cutaneous Mycotic Infections:**

Terbinafine – Griseofulvin - Nystatin

- **Topical agents الادوية الموضعية :**

Miconazole - Clotrimazole -Butoconazole -Terconazole

Amphotericin B

من الصادات البولينية ينتج طبيعيا بواسطة فطر
بالرغم من سميته لا يزال الدواء المفضل لمعالجة الفطارات الجهازية المهددة للحياة

آلية التأثير:

البولينات جزيئات محبة للماء و محبة للدسم معا لذلك ← تفضل جزئيات الامفوتيرسين الارتباط مع الارغوستيرول الغشائي بدلا من كوليسترول غشاء خلية الثدييات ← تتشكل مسامات اصطناعية ← اضطراب الوظيفة الغشائية الفطرية ← تسمح بتسرب الجزيئات الصغيرة الكهارل (مثل البوتاسيوم) من الخلية ← يسبب موت الخلية

الطيف المضاد للفطور Antifungal spectrum

- يملك طيفا مبيدا للفطور+ آخر كابح اعتمادا على التركيز
- تحدث المقاومة نتيجة تناقص محتوى الارغوستيرول في الاغشية الفطرية

يؤثر على :

- المبيضات البيض Candida albicans
- النوسجات المحفظية Histoplasma capsulatum
- المستخفيات Cryptococcus neoformans
- الفطور الكروانية Coccidioides immitis
- الفطور البرعمية Blastomyces dermatitidis
- الرشاشيات many strains of aspergillus
- اللاشمانيا Leishmaniasis

الحرائك الدوائية

- امتصاصه قليل من السبيل الهضمي و غير منحل بالماء
- يعطى تسريبا وريديا بطيئا slow intravenous infusion كمعلق غرواني soluble colloidal dispersion(مع محلول sodium deoxycholate) أو بشكل جسيمات شحمية الليبوزومات liposomes (لانقاص السمية الكلوية و الوريدية)
- ارتباط كبير مع البروتينات و أنسجة الجسم
- توزع واسع بالجسم ما عدا CNS– لا يعبر المشيمة
- اطراح بشكل رئيسي بالصفراء + جزء قليل بالبول
- نصف عمره حوالي أسبوعين
- يجب ضبط الجرعة عند مرضى سوء وظيفة الكبد و الكلية

الآثار الجانبيه :

- يسبب الحقن الوريدي: حمى – قشعريرة ← تخف التأثيرات باعطائه تسريبا بطيئا + اعطاء مضادات الهيستامين أو خافضات الحرارة أو الستيروئيدات القشرية السكرية قبل اعطائه
- هبوط الضغط مترافق مع نقص K
- فقر دم سوي الحجم للكريات - سوي الصباغ ناجم عن نقص تشكل الاريتروبيوتين الكلوي
- السمية الكلوية Nephrotoxicity حسب الجرعة : يُنقص الارتشاح الكبيبي + الوظيفة الانبوبية الكلوية + يُنقص تصفية الكرياتنين + ضياع K,Mg
- تعود الوظيفة الكلوية الى طبيعتها بعد ايقاف الدواء

(*5-FC*) FLUCYTOSINE

- مضاد استقلاب تخليق البيريميدين pyrimidine
- مثبط فطري fungistatic

آلية التأثير:

1. يدخل الى الخلايا الفطرية عن طريق انزيم cytosine permease (غير متوافر في خلايا الثدييات)
2. يتحول 5-FC الى (5-FU) 5- فلوروبوراسيل ← ثم يتحول الى نيكليوتيد منقوص الاكسجين (النيكليوتيد الكاذب) 5- فلورودیوكسي يوريدين مونوفوسفات 5-FdUMP ← الذي يتنافس مع اليوريدن منقوص الاكسجين أحادي الفوسفات على الارتباط مع الانزيم thymidylate synthase ← يحرم الخلية من حمض thymidylic acid الضروري لاصطناع DNA
3. يستقلب 5-FdUMP الى فلورويوريدين تري فوسفات FUTP الذي يثبط اصطناع RNA← يثبط اصطناع البروتينات
4. لا تستطيع الخلايا البشرية تحويل الدواء الى شكله الفعال

المقاومة:

- تحدث المقاومة نتيجة تناقص مستويات الانزيم الذي يحول 5-FC الى 5-FU *5-fluorouracil (5-FU)*
- تعد المقاومة نحوه منخضة بمشاركته مع مضاد فطري آخر ← لا يستعمل لوحده
- يستعمل بالمشاركة مع الامفوتيرسين B (يؤثر على نفوذية الخلية مما يسمح بدخول الفلوسيتوزين أكثر) لمعالجة الفطارت الجهازية + التهاب السحايا الناجم عن المستخفيات المستحدثة و المبيضات البيض
- يشارك مع الايتروكونازول لمعالجة الفطار البرعمي الصبغي

الحرائك الدوائية

- امتصاص جيد فمويا
- توزعه واسع و ينفذ الى السائل الدماغي الشوكي
- يطرح بدون تبدل في البول
- يجب ضبط الجرعة عند مرضى قصور الكلية

الآثار الجانبيه :

- قلة العدلات neutropenia
- نقص الصفيحات الدموية thrombo-cytopenia
- تثبيط نقي العظام معتمد على الجرعة
- خلل في وظيفة الكبد مع ارتفاع ترانس أميناز المصل و الفوسفاتاز القلوية
- اضطرابات هضمية : غثيان – اقياء – اسهال- التهاب قولون وأمعاء حاد

مضادات الفطور الآزولية Azole

- Ketoconazole
- Fluconazole
- Itraconazole
- Voriconazole
- Posaconazole
- Miconazole
- Econazole
- Clotrimazole

آلية التأثير:

تثبط انزيم C-14α-demethylase أحد انزيمات السيتوكروم P450 الفطرية ← حجب عملية نزع المثيل من اللانوستيرول lanosterol← تمنع تحوله الى الارغوستيرول ergosterol← اضطراب في بنية الغشاء + وظيفته ← تثبط نمو الخلية

Ketoconazole

- أول دواء فموي من المجموعة لمعالجة الفطارات الجهازية systemic mycoses
- مثبط للفطور fungistatic
- فعال ضد : المبيضات البيض Candida albicans النوسجات المحفظية Histoplasma capsulatum في الرئة و العظم و الجلد و النسج الضامة

- يستخدم كخط علاجي ثاني بديل عن الايتروكينازول لمعالجة داء المبيضات الجلدي المخاطي candidiasis mucocutaneous
- الفطور الكروانية Coccidioides immitis
- الفطور البرعمية Blastomyces dermatitidis
- لا يؤثر في الرشاشيات

المقاومة:

- طفرات في جين C-14 α-demethylase ← تناقص ارتباط الآزول
- تطور مضخة اخراج الآزول خارج الخلية

الحرائك الدوائية:

- يعطى فمويا + يحتاج حموضة معدية للذوبان و الامتصاص من مخاطية المعدة
- يرتبط ببروتين البلاسما على نحو كبير
- لا يدخل CSF السائل الدماغي الشوكي
- استقلاب كبير في الكبد
- يطرح في الصفراء

التداخلات الدوائيه :

- الادوية التي تنقص حموضة المعدة: كمضادات الحموضة - مضادات H2 - مثبطات مضخة البروتون- سكرالفات ← تضعف الامتصاص
- يثبط السيتوكروم P450 ← يعزز سمية *phenytoin, tolbutamide, warfarin*
- الريفامبين محرض لجملة السيتوكروم ← ينقص مدة فعله

الآثار الجانبيه :

- اضطرابات هضمية معتمدة على الجرعة: غثيان- قهم -اقياء
- تأثيرات صماوية : حصر تركيب الستيروئيدات الجنسية و الستيروئيدات الكظرية ← نقص النتاج التستوستيرون + الكورتيزون ← تثدي الرجل- نقص الرغبة الجنسية – اضطرابات الحيض
- التحسس
- التهاب كبد hepatitis
- مشوه لجنين teratogenic حيوانات التجربة ← لا يعطى للحوامل

Fluconazol

مهم سريريا لا يسبب تأثيرات غدية لأنه لا يثبط السيتوكروم المسؤولة عن تركيب الاندروجينات

- ينفذ عبر CSF
- يعطى فمويا + وريديا
- امتصاصه جيد – ارتباطه بالبروتينات واستقلابه ضعيف

- يطرح بالبول
- يثبط السيتوكروم P450 cytochromes المسؤول عن استقلاب الأدوية *phenytoin, tolbutamide, warfarin*
- يسبب غثيان- اقياء- طفح – مشوه للجنين

❖ الدواء المفضل: لمعالجة

- داء المبيضات المريئي و الفموي و البلعومي (كل أشكال داء المبيضات الجلدي المخاطي)
- يستأصل داء المبيضات المهبلي بجرعة فموية واحدة
- لداء المستخفيات Cryptococcus neoformans
- انتان الدم بالمبيضات البيض candidemia
- الفطار الكرواني coccidioidomycosis

Itraconazole

- ذو طيف واسع broad antifungal spectrum
- لا يملك تأثيرات صماوية جانبية
- يحتاج لوسط حمضي لذوبانه
- يزيد الطعام من توافره الحيوي
- توزعه و ارتباطه بالبروتينات واسع
- استقلاب كبير ← مستقلب فعال hydroxyitraconazole

الدواء المفضل لمعالجة :

الفطار البرعمي *blastomycosis*

الرشاشيات sporotrichosis

داء الشعريات المبوغة proteomyces

الفطار نظير الكرواني paracoccidioidomycosis

داء النوسجات histoplasmosis

- يثبط استقلاب : مضادات التخثر الفموية oral anticoagulants, - الستاتينات statins – الكينيدين quinidine
- الادوية المحرضة للسيتوكروم P450 تزيد من استقلابه
- يجنب استعماله للحامل

التأثيرات الجانبية :

- غثيان vomiting
- اقياء rash
- طفح rash
- نقص بوتاسيوم الدم hypokalemia

- ارتفاع الضغط hypertension
- وذمة edema
- صداع headache

Posaconazole

- مضاد فطري واسع الطيف جديد فموي
- للوقاية من عداوى داء المبيضات *Candida* – الرشاشيات *Aspergillus* عند مرضى الايدز بـ 3 جرعات يوميا
- معالجة داء المبيضات الفموي البلعومي بجرعة واحدة يوميا oropharyngeal candidiasis
- يثبط السيتوكروم cytochrome P450 3A4 enzyme يزيد من سمية العديد من الادوية منها cycloserine – sirolumus

الآثار الجانبيه : اقياء- طفح- صداع- غثيان- اسهال- ارتفاع وظائف الكبد

Echinocandins :

Caspofungin- micafungin -anidulafungin

الآلية:

- تثبط تركيب (1,3)-β-d-glucan synthase ← تثبيط تركيب جدار الخلية ← تمزق جدار الخلية و موتها
- فعالة ضد الرشاشيات و المبيضات فقط

Caspofungin

- غير فعال عن طريق الفم
- يرتبط ببروتينات المصل بشكل كبير
- عمره النصفي 9-11 ساعة
- يستقلب ببطء و يطرح بالطريقين البولي و البرازي
- الآثار الجانبيه : يسبب الحمى – الطفح- الغثيان- التهاب الوريد
- Micafungin و anidulafungin تعطى وريديا
- لا يشارك Caspofungin مع cyclosporine لأنه يرفع انزيمات الكبد

مضادات العداوى الفطرية الجلدية
Drugs for Cutaneous Mycotic Infections

Terbinafine
Griseofulvin
Nystatin
Topical agents :
Miconazole
Clotrimazole
Butoconazole
terconazole

Terbinafine

- يثبط انزيم السكوالين ابيوكسيداز squalene epoxidase ← ينقص اصطناع الارغوستيرول + تتراكم كمية سمية من السكوالين ← موت الخلية
- الدواء المفضل لمعالجة فطارات الاظافر فعاليته محدودة بالفطارات الجلدية و المبيضات

(fungal infections of dermatophytoses and, especially, onychomycoses nails).

- جيد التحمل يستعمل لمدة 3 أشهر
- مبيد للفطور Fungicidal
- فعال فمويا
- يرتبط 99% منه بالبروتين
- يترسب بالجلد و الاظافر و النسيج الشحمي
- لا يعطى للمرضع
- عمره النصفي 200-400 ساعة (8-16 يوم)
- استقلاب كبير و يطرح بالبول

التأثيرات الجانبية :

- اضطرابات هضمية : اسهال– عسرة هضم - غثيان
- صداع headache
- طفح rash
- اضطراب الذوق و الرؤية
- ارتفاع مستويات انزيمات الكبد
- ينقص *Rifampin* مستوياته الدموية بينما *cimetidine* يزيدها

Griseofulvin

- كابح للفطور Fungistatic
- لمعالجة فطارات الاظافر
- تم استبداله بـ terbinafine
- يستعمل لمدة 6-12 شهر
- يسبب عدد من التداخلات الدوائية نتيجة تحريض السيتوكروم
- يتعزز الامتصاص بالوجبات الغنية بالدسم

يتراكم في الانسجة الجديدة الحاوية على الكيراتين ← يسبب اضطراب المغزل الانقسامي ← يثبط انقسام الفطور
يرتبط مع الكيراتين الجديد ليحمي الجلد من الالتهاب الجديد تعتمد المعالجة على سرعة استبدال الظفر

Nystatin

- مضاد حيوي بوليني
- يشبه الامفوتيرسين بالبنية الكيميائية + آلية الفعل + المقاومة
- استعماله محدود بسبب سميته الجهازية، يقتصر على عداوى المبيضات البيض الموضعية
- يعطى فمويا لمعالجة الاخماج بالمبيضات البيض الفموية
- لا يعطى حقنا أبدا
- امتصاصه مهمل ← تأثيراته الجانبية نادرة
- يطرح بالبراز

Miconazole ,clotrimazole butoconazole,terconazole

- تستعمل موضعيا فقط بسبب سميتها
- آلية فعلها تشبه الكيتوكينازول
- تسبب التهاب جلدي تماسي – تخريش فرجي - وذمة
- *Miconazole* مثبط فعال لاستقلاب *warfarin*

أدوية السل Antimycobacterial Drugs

- ✓ المتفطرات جراثيم عصوية الشكل دقيقة ذات جدار غني بالدسم و قليل التلون بملون غرام .
- ✓ التدرن هو الخمج الأشيع الناجم عن المتفطرات
- ✓ يحتل المرتبة الأولى في الأخماج المميتة في العالم
- ✓ تسبب المتفطرات انتانات داخل الخلايا ← تشكل آفات حبيبومية granulomatous بطيئة النمو مسؤولة عن تخريب الأنسجة .
- ✓ تسبب التمفطرات السلية عداوى خطيرة في :

الرئتين the lungs
السبيل البولي التناسلي genitourinary tract
الهيكل العظمي skeleton
السحايا meninges

Treatment Of Tuberculosis علاج التدرن

- **Drugs are divided into :**
- **First line**
- **Second line**

First - line of drugs:

- **Isoniazid (INH)**
- **Rifampin** *(or rifabutin or rifapentine)*
- **Ethambutol**
- **Pyrazinamide**

Second-line drugs :

- **Para-aminosalicylic Acid**
- **Streptomycin**
- **Ethionamide**
- **Capreomycin**
- **Cyclocerine**
- **Fluoroquinolones**
- **Macrolides**

المشكلات العلاجية التي تواجهنا :

- أدوية خط العلاج الأول فعالة ومقبولة السمية

- تعد أدوية خط العلاج الثاني أقل فعالية ، أكثر سمية ، مفيدة للمرضى الذين لا يتحملون الخط الأول أو المتفطرات المقاومة للخط الأول
- يجب المعالجة الطويلة 6 أشهر – سنتين لأن المتفطرات بطيئة النمو
- تنشأ مقاومة للمكروبات للمرضى الذين تناولوا العلاج سابقا و لم يلتزموا بالبروتوكول العلاجي ← العلاج المراقب المباشر
- لا يستعمل علاج مفرد بسبب تطور المقاومة السريعة له لذا تستعمل عدة أدوية معاً ، و على الاقل دوائين ، و يفضل أن يكون مبيد للجراثيم.

الاستراتيجية العلاجية :

Never use a single drug therapy

- الكورس العلاجي القصير لمدة شهرين يشمل كل :

, pyrazinamide , ethambutol , rifampin Isoniazid

- ثم لمدة 4 أشهر لاحقة يعطى ***rifampin, Isoniazid***
- الأدوية المضافة الى خطة العلاج بسبب التحسس أو الذراري المقاومة :

الامينوغليكوزيدات أو كابريومايسين حقنا. كينولون مفلور ، و ربما أدوية الخط العلاجي الثاني مثل ايتوناميد ، سيكلوسيرين ، أو بارا أمينوساليسيليك أسيد.

(*streptomycin,* The added drugs normally include an **aminoglycoside** *kanamycin, or amikacin) or* ***capreomycin*** (injectable agents), *a* second-line antituberculosis agent such ***fluoroquinolone****, and perhaps a , or , ethionamide* as *cycloserine para-aminosalicylic acid.*

First-line drugs used in tuberculosis

Isoniazid (INH)

أقوى أدوية التدرن فعالية

INH هو hydroxide of isonicotinic acid مماثل تركيبي للبيروديكسين pyridoxine.

آلية التأثير:

هو طليعة دوائية يتفعّل بواسطة الانزيم الجرثومي كتالاز- بيروكسيداز catalase-peroxidase (KatG)

يرتبط مع الانزيمين المسؤولين عن تركيب حمض الميكوليك :

البروتين الحامل للانويل أسيل ريدكتاز enoyl acyl carrier protein reductase (InhA) + β-ketoacyl-ACP synthase (KasA)

يثبط اصطناع حمض الميكوليك mycolic acid في جدار الخلية المتفطرة

الطيف المضاد للجراثيم antibacterial spectrum

- الايزونيازيد موقف لنمو العصيات في طور الثبات

- مبيداً للعصيات ذات الانقسام السريع
- فعال ضد الجراثيم داخل الخلية
- ذو فعالية نوعية ضد المتفطرات الدرنية

المقاومة :

- تنشأ المقاومة بسرعة عندما يستخدم لوحده
- تحدث طفرات كروموزومية متعددة
- طفرة أو حذف KatG كتالاز- بيروكسيداز ← ينتج طفرات غير قادرة على تفعيل الدواء
- طفرات في البروتينات الحاملة للأسيل أو فرط انتاج InhA

التأثيرات الجانبية :

- فرط الحساسية تتعلق بالجرعة و المدة
- التهاب الاعصاب المحيطية Peripheral neuritis ينتج عن نقص البيروكسيدين pyridoxine deficiency
- التهاب الكبد المميت fatal hepatitis الناجم عن المستقلب السمي caused by a toxic metabolite يحدث عند كبار السن و الذين يتناولون الريفامبين *rifampin* أو الكحول يومياً
- اضطرابات ذهنية و اختلاجات Mental abnormalities, convulsions
- التهاب العصب البصري optic neuritis

الحركية الدوائية:

- يمتص بسهولة فموياً
- يضعف امتصاصه مع الطعام
- يضعف امتصاصه مع مضادات الحموضة الحاوية على الالمنيوم
- يتوزع في جميع الخلايا و السوائل و ينفذ الى داخل الخلايا ← فعال ضد العصيات النامية داخل الخلايا
- يستقلب الى مستقلبات غير فعالة بالأستلة و الحلمهة
- الامراض الكبدية تنقص استقلاب الدواء
- يطرح عبر الارتشاح الكبي

التداخلات الدوائية:

- الايزونيازيد يثبط الاستقلاب الكبدي للفينيتوئين ← يعزز التأثيرات الجانبية له

Rifampin

- مشتق من فطور streptomyces العفنية
- لا يعطى أبداً كعلاج وحيد خوفاً من المقاومة
- فعاليته أوسع من الايزونيازيد

آلية التأثير:

- يتداخل في الوحيدة بيتا الجرثومية ← يحصر تناسخ الـ DNA الجرثومي (فقط و ليس الانساني) المعتمد على RNA بوليميراز من كبت المرحلة الأولى ← يمنع تركيب mRNA

تنجم المقاومة عن :

- طفرة في ألفة DNA الجرثومي نحو الدواء
- تناقص نفوذية الدواء

الاستخدام:

- مبيداً جرثومياً للمتفطرات داخل الخلية و خارجها
- فعالاً ضد العديد من الجراثيم ايجابية و سلبية الغرام
- يستخدم وقائياً للأشخاص المعرضين لالتهاب السحايا
- من أقوى الأدوية لمعالجة الجذام *Rifampin is the most active antileprosy drug*

الحركية الدوائية :

- يمتص جيداً فموياً
- يطرح مع مستقلباته عن طريق الصفراء في البراز أوعن طريق البول
- يحقق مستويات كافية في السائل الدماغي الشوكي حتى بغياب التهاب السحايا
- يحرض انزيمات الاوكسيداز الكبدية ← ينقص نصف عمر الأدوية

التأثيرات الجانبية :

- يلون المفرزات والبول و البراز باللون أحمر برتقالي
- حمى Fever
- Nausea & vomiting غثيان و اقياء
- يستعمل بحذر عند مرضى القصور الكبدي
- بجرعات 1.2 غ يسبب متلازمة شبيهة بالانفلونزا : حمى – آلام عضلات – احيانا تترافق مع فشل كلوي و فقر دم انحلالي و صدمة

Ethambutol

- كابح لنمو الجراثيم Bacteriostatic
- نوعي لكل المتفطرات
- يثبط انزيم أرابينوزيل ترانسفيراز arabinosyl transferase (انزيم مهم لاصطناع مركب أرابينوغالاكتان arbinogalacton من مكونات جدار الخلية)

الحركية :

- امتصاصه جيد فمويا
- توزعه جيد و ينفذ الى CNS
- يطرح مع مستقلباته بالارتشاح الكبيبي و الافراز الانبوبي

التأثيرات الجانبية :

- يسبب التهاب العصب البصري الذي يؤدي الى تناقص حدة البصر + فقد القدرة على التمييز بين اللون الأحمر و الأخضر
- ينقص اطراح البولات ← يفاقم حالة النقرس

الاستخدام:

- يستعمل بالمشاركة مع البيرازيناميد – الايزونيازيد – الريفامبين

Pyrazinamide

- مبيد للمكروبات ذات الانقسام الفعال
- آلية عمله غير معروفة Mechanism : unknown
- يستعمل بالمشاركة مع الايتامبتول – الايزونيازيد – الريفامبين

antitubercular agent used in combination with *isoniazid, rifampin, and ethambutol*

- يستقلب بالحلمهة الانزيمية إلى حمض *pyrazinoic acid* الشكل الفعال للدواء
- فعال ضد العصيات الدرنية في البيئة الحامضية
- توزعه جيد و ينفذ الى CNS
- يخضع للاستقلاب الشامل
- يحدث احتباس بولات ← يؤهب لنوبة نقرس
- 5% من المرضى المعالجين بالايزونيازيد و الريفامبين و البرازيناميد يعانون من سوء وظيفة الكبد

Second-line drugs :

Para-aminosalicylic Acid

Streptomycin

Ethionamide

Capreomycin

Cyclocerine

Fluoroquinolones :*moxifloxacin , levofloxacin*

azithromycin , clarithromycin **Macrolides:**

Ethionamide

- مشابه تركيبي للايزونيازيد ، لا يعمل مثله
- يثبط أستلة الايزونيازيد Inhibits the acetylation of INH
- يتوزع و ينفذ الى CNS
- استقلاب واسع

- انطراح بولي

تأثيراته الجانبية Adverse effects:

- تخريش معدي gastric irritation
- سمية كبدية hepatotoxicity
- اعتلال عصبي محيطي neuropathies Peripheral
- التهاب عصب بصري optic neuritis

Capreomycin

- يثبط تركيب البروتين inhibits protein synthesis
- يعطى حقنا
- لمعالجة التدرن المقاوم for treatment of drug-resistant tuberculosis
- المراقبة ضرورية لتجنب السمية الكلوية و السمعية

Cycloserine

- يعاكس مراحل تركيب الجدار الخلوي التي تتضمن D-alanine
- يستقلب و يطرح مع مستقلبه بالبول
- يسبب اعتلال أعصاب محيطي يعالج البيرويدوكسين
- اضطرابات عصبية مركزية تفعل النوب الصرعية

Streptomycin

- الدواء المضاد الحيوي الأول الفعال في معالجة التدرن
- يؤثر على الجراثيم خارج الخلية Active mainly on extracellular bacilli

Leprosy (Hansen, s disease) الجذام (مرض هانسن)

- تنتقل العصيات من الآفات الجلدية أو المفرزات الأنفية للمريض إلى الاشخاص المستعدين عن طريق الجلد أو السبيل التنفسي
- توصي منظمة الصحة العالمية بنظام المعالجة الثلاثية لمدة 6-24 شهرا

dapsone, clofazimine, rifampin

Dapsone

- يشبه السلفوناميدات
- يثبط انزيم ديهيدروبتروات سينثتاز← تثبيط تركيب الفولات

inhibiton synthetase dihydropteroate Inhibits folate synthesis via

- امتصاصه جيد و توزعه جيد
- يتركز في الجلد
- يستقلب بالأستلة الكبدية
- يطرح مع مستقلبه بالبول

الاستخدام:

كابح للجراثيم الجذامية المتفطرة bacteriostatic for Mycobacterium leprae
لمعالجة ذات الرئة بالمتكيس الكاريني لمرضى الايدز

التأثيرات الجانبية :

- انحلال دموي hemolysis لمرضى عوز G6PD
- ميتوهيموغلوبولين Methemoglobinemia
- حمامى العقدة الجذامية Erythema nodosum leprosum
- اعتلال أعصاب محيطية Peripheral neuropathy

Clofazimine

- هو صباغ الفينازين phenazine dye
- يرتبط مع DNA ← يمنع تضاعف DNA

التأثيرات الجانبية:

- تلون الجلد باللون البني المحمر
- التهاب أمعاء أيوزيني (الحماضات) Eosinophilic enteritis
- يشكل جذور اوكسيجينية سامة للخلايا و الجراثيم

الاستخدام :

- ✓ مبيد للمتفطرات الجذامية
- ✓ فعال ضد المتفطرات الطيرية داخل الخلوية
- ✓ له بعض الخواص المضادة للالتهاب ← لا تتطور الحمامة العقدة الجذامية

الحركية: يمتص فمويا -يتراكم في الانسجة ← يعطى بشكل متقطع - لا يعبر CSF

الأدوية المضادة للأوالي Antiprotozoal drugs

طفيليات الأوالي protozoan parasites
تحدث أمراض عديدة نتيجة العدوى بها و دخولها الأنسجة و اللمعة المعوية في جسم المضيف :

الملاريا	malaria
داء الأميبيا	Amebiasis
داء الجيارديا	giardiasis
داء المشعرات	trichomoniasis
داء المثقبيات	trypanosomiasis
داء اللاشمانيا	leishmaniasis

داء الأميبيا (الزحار) amebiasis

- يعتبر الداء الأميبي أو الزحار الأميبي amebiasis خمجاً في السبيل المعوي ناجم عن المتحول الحال للنسج entamoeba histolytica
- يتواجد المتحول الحال للنسج في شكلين : الكيسات + الأتروفات أو النواشط
- أشكاله : حاد – مزمن - حامل لاعرضي
- يتظاهر بشكل : التهاب قولون وخيم – خراج كبدي

دورة حياة المتحول الحال للنسج :

- يتناول الانسان الكيسات من الماء أو الطعام الملوث بالبراز
- تعبر الكيسات القولون حيث تتطور إلى أتاريف
- تلتصق الأتاريف إلى الخلايا الظهارية الكولونية
- تتكاثر الأتاريف
- تتغذى على الغالاكتوز من غشاء خلية المضيف + الجراثيم المعوية
- تهاجم الخلايا المخاطية القولونية
- تهاجر الأتاريف عبر النسيج المعوي المتخرب إلى الكبد
- ثم يتكيس و يخرج مع البراز

الأدوية المضادة للداء الأميبي :
Metronidazole (flagyl)
Tinidazole (fasigyn)
Iodoquinol
Paromomycin
Diloxanide furoate (furamide)

تصنف الأدوية حسب المكان الذي يؤثر فيه :

1. مبيدات الأميبيا اللمعية : تؤثر على الطفيلي في لمعة الأمعاء
Iodoquinol,Paromomycin,Diloxanide
2. مبيدات الأميبيا الجهازية : تؤثر ضد المتحولات في الجدار المعوي و الكبد
Emetine,Chloroquine
3. مبيدات الأميبيا المختلطة : فعالة ضد شكلي المرض اللمعي و الجهازي Metronidazole

ميترونيدازول Metronidazole

- الدواء المفضل في علاج الداء الأميبي خارج المعوي كالإصابة الشديدة في جدار الأمعاء و الخراج الكبدي
- استعماله شائع كمبيد للأميبيا في لمعة الأمعاء
- يستعمل بالمشاركة مع Iodoquinol,Paromomycin,Diloxanide
- استعماله واسع في علاج الأخماج الناجمة عن :
  - الجيارديا لامبيليا Giardia lamblia
  - المشعرات المهبلية Trichomonas vaginalis
  - الجراثيم اللاهوائية anaerobic cocci (عصوانيات هشة Bacteroides)
  - الدواء المختار لمعالجة التهاب القولون الغشائي الكاذب الناجم عن عصيات المطثيات الصعبة bacillus Clostridium difficile)
  - لمعالجة التهاب الدماغ الناجم عن هذه الاحياء الدقيقة
- آلية التأثير:

يُفّعل الميترونيدازول Metronidazole بواسطة طفيليات الأوالي اللاهوائية ← ينقل إنزيم الفيرودوكسين ferrodoxin (بروتين ناقل للالكترون ذو فعالية إرجاعية تأكسدية) الالكترونات إلى زمرة الآزوت في الميترونيدازول ← تتشكل جذور حرة نترية ← تخرب DNA + بروتينات الطفيلي ← مسببة موت الخلية

الحرائك الدوائية :

- يعطى فموياً + حقن وريدي
- امتصاصه سريع و كامل
- توزعه جيد في النسج
- يستقلب بعضه : تتأكسد السلسلة الجانبية للميترونيدازول ثم يتبعه اقتران غلوكوروني
- يطرح الدواء بالبول و مستقلباته

الآثار الجانبية :

تخريش هضمي - مغص بطني - غثيان - إقياء - صداع - بول ملون غامق - نقص الكريات البيض - دوار - هزال - طعم معدني .

التداخلات الدوائية :

- يقوي التأثير المضاد للتخثر بالكومارين
- يجب تجنب استعماله للحامل في الأشهر الأولى
- الفينوباربيتال يزيد استقلابه
- السيميتيدين يطيل من عمره النصفي في المصورة

دي لوكسانيد فوروات Diloxanide Furoate

- يستطب فقط في علاج داء الزحار المعوي
- يفيد في علاج حملة الكيسات اللاعرضيين
- تتم حلمهته في المخاطية المعوية إلى الشكل الحر ذو التأثير المبيد
- يطرح بالبول
- آثاره الجانبية خفيفة : تطبل البطن – جفاف الفم – حكة
- لا يعطى للحامل

الأيودوكينول Iodoquinol

- مركب هيدروكسي كينولين هالوجيني
- قاتل للمتحول الأميبي بأشكاله الكيسية و الأتروفية في اللمعة
- آثاره الجانبية : الطفح – الاسهال – الاعتلال العصبي المحيطي

الباروموماسين Paromomycin

- صاد حيوي من الأمينوغليكوزيدات
- يعزى تأثيره القاتل لتسربه عبر الأغشية الخلوية ← يثبط تركيب البروتين الجرثومي
- مبيد للأميبيا في اللمعة المعوية
- فعال ضد الدودة الشريطية tapeworm
- يستخدم كدواء بديل لداء البوغيات الخفي cryptosporidiosis
- ينقص من الفلورا المعوية
- امتصاصه الفموي قليل
- آثاره الجانبية : انزعاج هضمي – اسهال

داء الملاريا (البرداء) malaria

- الملاريا هو خمج ينتج عن 4 أنواع من الأوالي من جنس المتصورات Plasmodium :

1. المنجلية P.faleiparum: أخطرها تسبب مرضاً حاداً صاعقاً سريعاً يتصف :
   - ✓ بحمى عالية مستمرة
   - ✓ هبوط ضغط انتصابي
   - ✓ كثرة كريات حمر شديدة (أطراف محمرة)
   - ✓ انسداد الأوعية الشعرية و الموت إذا لم تتم المعالجة فورياً
2. البردائية P.malariae : داخل الكرية الحمراء . شائعة في المناطق الاستوائية
3. النشيطة P.vivax : أخف شكل في البرداء - لديها طور خارج الكريات الحمر مستديم يسبب أخماج متكررة و النكس
4. البيضوية P.ovale : نادرة - لديها طور خارج الكريات الحمر مستديم

دورة حياة طفيلي البرداء :

- ينتقل المرض بواسطة بعوضة الأنوفيل
- تحقن البعوضة بوائغ المتصورة في الدم البشري

- مرحلة خارج الكرية الحمراء : يغزو الحيوان البوغي الكبد ← يخضع لتكاثر انشطاري schizogony ← تتشكل آلاف الأقاسيم merozoites.
- مرحلة الكرية الحمراء : تتحرر الأقاسيم من الكبد إلى الدم حيث تغزو الكريات الحمر لتستمد غذاؤها من الخضاب و تخضع لتكاثر انشطاري في الكرية الحمراء لتتشكل الاعراس.
- تتمزق الكريات المخموجة و تتحرر الأقاسيم الاضافية في الدم وتسبب **انحلال الدم**

الأدوية المستعملة في داء الملاريا :

- مبيدات الأقاسيم النسيجية (خارج الكرية الحمراء): primaquine
- مبيدات الأقاسيم الدموية (داخل الكرية الحمراء) :

Chloroquine (avloclor ,nivaquine)
Quinine
Mefloquine (lariam)
Artemisinin
pyrimethamine (fansidar)
Proguanil (paludrine)

كلوروكوين Chloroquine :

- من مشتقات 4- أمينوكينولين
- الدواء المختار لعلاج المتصورات المنجلية داخل الكريات الحمر
- فعال في معالجة الداء الأميبي خارج الأمعاء
- يستخدم بالمشاركة مع الميترونيدازول و الدي لوكسانيد لمعالجة الخراجات الكبدية الأميبية
- له تأثير مضاد للالتهاب يفيد في التهاب المفاصل الرثواني

آلية التأثير :

- يهضم الطفيلي هيموغلوبين الكرية الحمراء المضيفة ليحصل على الحموض الأمينية الأساسية ←
- تحرر كمية كبيرة من الهيم المنحل (مركب سام للطفيلي)
- يقوم الطفيلي لحماية نفسه ببلمرة الهيم إلى هيموزين و يحجزه في التجويف الطعامي للطفيلي
- يعبر الكلوروكين غشاء الكرية الحمراء و المتصورة ←
- يرتبط الكلوروكين بشكل نوعي إلى الهيم ← يمنع بلمرته
- تراكم الهيم + زيادة pH ← حدوث أذية تأكسدية
- تصيب الأغشية ← انحلال الطفيلي + الكرية الحمراء

الحرائك الدوائية :

- يمتص بسرعة و بشكل كامل بعد أخذه فموياً
- يتوزع بسرعة في الأنسجة و بحجم كبير
- يتركز في الكريات الحمر- الكبد – الطحال – الكلية –الرئة -الكريات البيض
- يخترق المشيمة + الجملة العصبية المركزية

- يتأكسد بنزع ألكيل الكلوروكين
- يطرح مع مستقلباته بالبول

الآثار الجانبية :

❑ بالجرعات المنخفضة :

تخريش هضمي – اندفاع جلدي- صداع – اضطرابات الرؤيا

❑ بالجرعات العالية تحدث التأثيرات السمية :

آفات جلدية – اعتلال عصبي محيطي - تثبيط قلبي - أذية الشبكية – ضعف سمعي

الكينين quinine

- من مشتقات 4- أمينوكينولين - من لحاء شجر الكينا
- يتدخل في عملية بلمرة الهيم ← موت الأقاسيم الدموية
- يستخدم لمعالجة :

* ذراري المتصورات المقاومة للأدوية الأخرى
* حالات الأخماج الطفيلية الشديدة

- يعطى فموياً
- توزعه جيد
- مضاد استطباب عند الحمل يصل إلى الجنين

آثاره الجانبية : تتمثل بالتسمم بالكينا :

غثيان - إقياء - طنين - صداع - اضطراب رؤيا- انحلال الدم عند مرضى عوز غلوكوز -6- فوسفات ديهيدروجيناز G6PD

يتداخل مع أدوية :

- تقوية الأدوية الحاصرة للوصل العصبي العضلي
- زيادة مستويات الديجوكسين
- يقل امتصاصه مع مضادات الحموضة الحاوية على الألمنيوم
- يستخدم مع الدوكسي سيكلين ليقصر من مدة المعالجة و يحدد السمية

الميفلوكوين mefloquine

- آلية تأثيره غير معروفة
- دواء جديد يستخدم لمعالجة ذراري المتصورات المنجلية المقاومة للعديد من الأدوية
- يعطى فموياً
- يمتص جيداً
- يتركز في الكبد والرئة
- نصف عمره طويل 17 يوم
- يخضع للاستقلاب الكبدي
- يطرح بالبراز

آثاره الجانبية : غثيان - إقياء - قلة الكريات البيض - هلوسة – تشويش - إغماء

الأرتيميسينين Artemisinin

- مشتق من نبات صيني
- لعلاج الحالات الشديدة و المعندة على الأدوية

- يعمل عبر إنتاج جذور حرة ضمن التجويف الغذائي للطفيلي ← ترتبط ببروتينات الطفيلي ← تثبط التكاثر الانشطاري للكريات الحمر
- أشكاله : فموي – وريدي – شرجي
- عمره النصفي قصير
- يستقلب في الكبد و يطرح في الصفراء
- تسبب الجرعات العالية سمية عصبية
- آثاره الجانبية : غثيان – إقياء - اسهال

البيريميتامين والبروغوانيل
pyrimethamine & proguanil

- مثبط اصطفائي لإنزيم ديهيدروفولات ريدكتاز في الطفيلي ← يحصر تركيب حمض الفوليك
- له تأثيراً مضاداً للبويغات في معي البعوض
- مبيد للأقاسيم الدموية
- فعالاً لوحده ضد المتصورات المنجلية
- يستخدم بالمشاركة مع السلفوناميد ضد المتصورات البردائية + داء المقوسات

آثاره الجانبية : غثيان - إقياء - قهم - قلة كريات بيض - قلة الصفيحات - فقر دم انحلالي .

البريماكين primaquine

- من مشتقات 8- أمينوكينولين
- يبيد الأشكال البدئية خارج الكريات الحمر للمتصورات المنجلية و النشيطة و البيضوية في الكبد
- يستخدم غالباً بالمشاركة لأنه غير فعال داخل الكريات الحمر
- تعمل مستقلباته quinoline-quinone كمؤكسدات خلوية

أدوية داء اللايشمانيا Leishmaniasis

- اللايشمانيا : طفيلي ينتقل بواسطة ذبابة الرمل
- أنماطها : الجلدي – المخاطي الجلدي – الحشوي

⊕ يدخل الشكل البدئي السوطي لطفيلي اللايشمانيا إلى البالعات ← يتحول إلى الشكل اللاسوطي و يتكاثر ← يقتل الخلية و يتحرر محصول جديد في الجهاز الدموي اللمفاوي ← يعدي بالعات أخرى

ستيبوغلوكونات الصوديوم Stibogluconate sodium (pentostam)

- ✓ من مركبات الأنتموان الخماسية التكافؤ يتم إرجاعه إلى ثلاثي التكافؤ ليصبح فعالاً
- ✓ يثبط تحلل السكر في تفاعل الفوسفو فركتوكيناز في الطفيلي
- ✓ يعطى حقناً خلالياً
- ✓ آثاره الجانبية : فقدان الشهية - اللانظميات القلبية - اضطرابات هضمية

أدوية داء الجيارديا giardiasis

- lamblia الجيارديا لامبليا : دورة حياته مرحلتين فقط : الأتروفة (الأنشوطة) ثنائية النواة مع أربعة أهداب + الكيسة رباعية النواة
- يدخل عن طريق المياه الملوثة و يتوضع في المعي الدقيق و تخرج الكيسات مع البراز
- الدواء المختار الميترونيدازول

أدوية داء المقوسات toxoplasmoses

- من أشيع الأخماج التي تصيب الانسان و خاصة عند مرضى الايدز
- تنتقل إلى الانسان عن طريق القطط أو من الحامل لجنينيها أو من تناول اللحم المخموج
- تسبب المقوسات الغوندية Toxoplasma gondii التهاب الدماغ – التهاب عيني متكرر
- الدواء المختار البيريميتامين (المضاد لحمض الفوليك)
- يشارك البيريميتامين مع السلفاديازين مع leucovorin للوقاية من عوز حمض الفوليك

داء المثقبيات Trypanosomiasis

المرضين الرئيسيين المميتين الناجمين عن المثقبيات :

- ❖ مرض النوم الأفريقي african sleeping sickness الناجم عن المثقبيات البروسية الغامبية Trypanosomiasis bruceigambiense+المثقبيات البروسية الروديسية T.B.rhodiense
- ❖ مرض النوم الأمريكي (داء شاغاس chagas) الناجم عن المثقبيات الكروزية T.cruzi

بعد دخول المثقبيات في الدم :

1← تهاجم الجهاز اللمفاوي الدموي و تسبب الحمى

2← ثم تهاجم الجملة العصبية المركزية ← التهاب في الدماغ و النخاع الشوكي ← الوسن ← النوم المستمر

3← تهاجم الأعضاء ← تلف الأعضاء

الميلارسوبرول melarsoprol

- مركب زرنيخي عضوي ثلاثي التكافؤ
- دواء قاتل للمثقبيات ← يثبط إنزيم السلفاهيدريل
- يُدخل وريدياً ببطء
- يُؤكسد المضيف الدواء إلى مركب زرنيخي خماسي التكافؤ غير سام
- نصف عمره قصير جداً

- يطرح بالبول بسرعة

آثاره الجانبية : يسبب انسمامات عصبية مركزية - إقياء شديد - ألم بطني- حمى بعد حقن الدواء

البنتاميدين pentamidine (pentacarinat)

- يستعمل في المراحل الدموية اللمفاوية من المرض
- فعال ضد أنواع مختلفة من أخماج الأوالي : داء المتكيس الرئوي – داء اللاشمانيا
- يستولي الدواء بسرعة على الطفيلي بوساطة جملة التقاط معتمدة على الطاقة شديدة الألفة للدواء ← يرتبط الدواء مع الـ DNA و يتدخل في تركيب DNA و RNA و الفوسفوليبيد و بروتينات الطفيلي
- يستعمل وريدياً أو ارذاذاً يومياً لمدة 10 أيام
- يخزن الدواء في الكبد والكلية لفترة طويلة
- لا يستقلب و يطرح ببطء شديد في البول
- نصف عمره 5 أيام
- لا يدخل السائل الدماغي الشوكي لذا لا ينفع في مرحلة التهاب الدماغ

آثاره الجانبية :

اضطراب خطير في وظيفة الكلية - هبوط ضغط فوري - طفح - انسمام الخلايا بيتا في المعثكلة

نيفرتيموكس Nifurtimox

- لعلاج الأخماج الناجمة عن المثقبيات الكروزية فقط (داء شاغاس)
- هو مركب آزوتي عطري يخضع لعملية إرجاع ← يولد جذور أوكسيجينية داخل خلوية فعالة بشدة سامة للطفيلي ← موت الخلية
- الخلايا البشرية محمية بسبب وجود إنزيمات : الكاتالاز – الغلوتاتيون بيروكسيداز
- ايدخل فموياً – يمتص بسرعة
- يستقلب و يطرح بالبول
- تأثيراته السمية :

فرط الحساسية - اضطرابات هضمية شديدة - اعتلال عصبي محيطي - تثبيط المناعة الخلوية

السورامين Suramin

- يحقن وريدياً ببطء
- يرتبط ببروتينات المصورة زمناً طويلاً و يتراكم في الكبد و خلايا الأنبوب القريب في الكلية
- آثاره الجانبية : غثيان - إقياء - صدمة - غياب الوعي - الشرى الحاد - مضاعفات عصبية

الأدوية المضادة للديدان
أو طاردات الديدان
anthelmintic drugs

الديدان التي تخمج الانسان :
- الممسودات أو المدورة nomatodes
- المثقوبات trematodes
- الشريطيات cestodes

آلية عمل الأدوية : تثبيط الاستقلاب في الطفيلي أو إحداث شلل العضلة

أدوية عداوي الممسودات
drugs for infections by nomatodes (roundworm)

الممسودات : ديدان حبلية متطاولة تسبب : أخماجاً معوية + أخماجاً دموية نسيجية
الأدوية :
1- مركبات البينزاميدازول binzamidazole :
Mebendazole (vermox) , Albendazole (zentel), Thiabendazole (mintezole)
2- Pyrantel (combantrin)
3- Ivermectin (mectizan)
4- Diethylcarbamazine (notezine)
5- piperazine (antelmina)

مركبات البينزاميدازول binzamidazole :
mebendazole , Albendazole , Thiabendazole

- آلية عملها :

1. ترتبط مع β-tubulin ← تثبط تماثر و تجمع النبيبات المجهرية للطفيلي ←
2. تحصر التقاط الغلوكوز ← استنفاذ الغليكوجين + نقص إنتاج الـ ATP ← توقف حركة الطفيلي و الشلل

- الدواء المختار في معالجة الأخماج الناجمة عن :

1- الديدان السوطية أو المهمازية
2- الديدان الدبوسية
3- الديدان الشصية
4- الديدان المدورة أو الممسودات

- يتحول الألبندازول إلى مستقلب فعال albendazole sulfaoxide في الطور الأول للاستقلاب الكبدي
- يخضع المبيندازول للاستقلاب من المرور الأول و يتحول إلى مستقلبات غير فعالة
- يمتص الدواء بأخذه مع وجبة دسمة

- مضاد استطباب للحوامل
- الآثار الجانبية : ألم بطني – اسهال – غثيان – إقياء

دي ايتيل كارمازين (notezine) diethylcarbamazine

- مشتق من piperazine
- يستعمل لداء الخيطيات بسبب قدرته على شلها
- امتصاصه جيد في القناة الهضمية بتناوله مع الطعام
- آثاره الجانبية : نتيجة ارتكاسة المضيف تجاه الطفيليات المقتولة

الحمى - الطفح - الآلام العضلية و المفصلية - الصداع - زيادة في تعداد الكريات البيض

الايفيرميكتين (mectizan) Ivermectin

- يستهدف الايفيرميكتين قناة شاردة الكلور لمستقبل الغلوتامات عند الطفيلي ← يزداد دخول الكلور← فرط استقطاب ← شلل الجهاز العضلي للدودة
- الدواء المختار في علاج داء كلابيات الذنب onchocerciasis (عمى النهر)
- ضد الجرب scabies
- داء الاسطوانيات
- داء الفيلاريات اللمفاوية
- يسبب حمى – صداع – وسن – انخفاض ضغط
- مضاد استطباب للمصابين بالتهاب السحايا لأن الحاجز الدموي الدماغي يصبح أكثر نفوذية فتظهر التأثيرات العصبية المركزية (لا يعبر الحاجز الدموي الدماغي في الحالة الطبيعية) .
- مضاد استطباب للحوامل

البيرانتيل (antiminth) pyrantel

- ✓ مشتق من الـ Pyrimidine
- ✓ فعال في معالجة :
- ✓ الديدان المستديرة roundworm
- ✓ الديدان الشصية hookworm
- ✓ الديدان الدبوسية pinworm
- ✓ يحصرالمستقبلات النيكوتينية N_m في الوصل العصبي العضلي ← يحصر إزالة الاستقطاب ← شلل الدودة
- ✓ تطرح الدودة المشلولة عبر السبيل المعوي للمضيف
- ✓ التأثيرات الجانبية :

غثيان – إقياء – اسهال – معص بطني

البيبرازين (antelmina) piperazine

فعال في معالجة :

- ✓ داء الصفر (أسكاريس ascaris)
- ✓ داء السرميات (الحرقص enterobiasis)

- ✓ حاصر للأستيل كولين على الوصل العصبي العضلي ← شلل للدودة
- ✓ تطرح الدودة المشلولة بواسطة الحركات التمعجية المعوية الطبيعية

التأثيرات الجانبية : اضطرابات هضمية – حكة – تشنج قصبات – دوخة – تعب

- ✓ يجب عدم إعطاؤه للحامل

الأدوية المستعملة في علاج داء المثقوبات
drugs for the treatment of trematodes (flukes)

المثقوبات : ديدان منبسطة تشبه الورقة تصيب أنسجة معينة

البرازي كوانتيل (biltricide) praziquantel

الدواء المختار لمعالجة :

- المثقوبات
- الشريطيات
- أصناف من البلهارسيا (المنشقات) .
- يعمل على زيادة نفوذية الكالسيوم عبر الغشاء الخلوي ← تقلص العضلة و شلل الطفيلي

الحركية الدوائية :

- نصف عمره قصير
- لا يعطى للحوامل أو المرضعات
- مضاد استطباب في داء الكيسات المذنبة العيني لأنه يخرب الطفيلي + العين
- يمتص بسهولة و ينتشر إلى داخل السائل الدماغي الشوكي
- يستقلب بالأكسدة ← مستقلبات غير فعالة تطرح في البول و الصفراء
- تأثيراته الجانبية : اضطرابات هضمية – دوخة – نعاس – صداع

التداخلات الدوائية : يزيد استقلابه عند المشاركة مع الديكساميتازون – فينوتوئين – كاربامازبين -بينما السيميتيدين يرفع مستوياته

الأدوية المستعملة في علاج الشريطيات
drugs for the treatment of cestodes (tapeworm)

الشريطيات : ديدان منبسطة مجزأة ملتصقة بمعي المضيف بدون فم و لا سبيل هضمي

النيكلوزاميد (yomesan) Niclosamide

- يثبط عملية الفسفرة اللاهوائية في متقدرات الطفيلي + يثبط الفسفرة التأكسدية ←
- يقتل رأس الشريطيات و قطعها – لا يقتل البيوض
- هو الدواء المختار في علاج معظم أخماج الديدان الشريطية (الوحيدة) .
- يعطى مسهل بعد إعطاء النيكليوزاميد فموياً لتطهير الأمعاء من القطع الميتة + لمنع هضم و ابتلاع البيوض التي تؤدي لداء الكيسات المذنبة