مضادات الجراثيم

Antimicrobial drugs

تأليف

أ. د. علي إسماعيل عبيد السنافي

٢٠١٠م

مضادات الجراثيم

Antimicrobial drugs

تأليف

الاستاذ الدكتور علي اسماعيل عبيد السنافي

كلية الطب – جامعة ذي قار

المقدمه

لقد نالت الجراثيم من البشر ما نالت ردحاً طويلاً من الزمن دون إن تكون له معرفة بها أو سلاحاً لردعها , حيث اعتاد على مكافحة الأمراض والمحافظة على اعتدال صحته باستخدام الأعشاب والنباتات الطبية . ولم يتعرف الانسان الى الجراثيم الا في النصف الاخير من القرن التاسع عشر حيث بدأ بول ايرلخ يستخدم الاصباغ والمعادن العضوية organometallics في العلاج تحت فكرة ان الجراثيم تصطبغ بالصبغات فربما تكون لهذه الصبغات سمية انتقائية عليها , فأستخدام صبغة المثلين الزرقاء والتريبان الحمراء لقتل بعض الجراثيم , غير ان فترة المداواة الحديثة قد بدأت بعصر دوماك وفيلمنك , حيث استقطاع دوماك عام 1935 من استخدام صبغة البرونتوسيل في العلاج التجريبي والسريري ثم اكتشف ان صبغة البرونتوسيل هي صبغة سلفنميديه Sulphonamide وان الفعل القاتل للجراثيم لمركب السلفنمايد في تركيبها ، بعدها دخل السفابايردين كأول فرد من السلفنميدات الى الاستخدام عام 1938 اما فيلمنك فيعتبر أول من اشار الى ا ن أحد اطباقه المزروع بجراثيم المكورات العنقودية الذهبيه قد تلوث بفطر البنسليم نوتيتم , حيث ادى الفطر الى منع نمو البكتريا في المنطقة القريبة منه , بعد ذلك تم عزل مادة البنسلين واستخدم سريرياً عام 1941 وكانت له نتائج سحرية ادت الى انتاجه تجارياً فيما بعد . بعدها استطاع واكسمان Waksman وجماعته عزل الستربتومايسين عام 1944 , ثم جاء اكتشاف التتراسايكلينات والكلورمفنيكول والارثرومايسين , حيث حصل كل من دوماك وفليلمنك وجاين-فلوري وواكسمان على جائزة نوبل على هذه الاكتشافات .

المضادات الحيوية antibiotics : هي مواد تنتج من قبل بعض الاحياء المجهرية (بكتريا، فطريات) وتستخدم لاثباط نمو او قتل احياء مجهرية اخرى . لقد استخدم مصطلح المداواة الكيمياوية والذي كان يقصد به استخدام المواد الكيمياوية لقتل الجراثيم دون التأثير على الكائن الحي (المضيف) الذي يأويها , غير ان هذا المصطلح الذي اطلق ابتداءاً على الادوية المصنعة كيمياوياً امتد ليشمل مدواة الامراض السرطانية بالكيمياويات وليس الجراثيم وحسب وبناءاً على ما تقدم فأن الكثير من الاختصاصيين يفضلون استخدام مصطلح المضادات الجرثومية antimicrobial drugs الذي يشمل المواد الطبيعية والمصنعة التي تستخدم لاثباط نمو او قتل الجراثيم , وقد تستخدم مصطلحات اخرى للدلالة على نوع المسبب المرضي الذي يعمل عليه

الدواء مثل مضادات البكتريا antibacterials مضادات الفايروسات antivirals مضادات الفطريات antifungals مضادات الديدان او الطفيليات antihelmintics مضادات الأوالي antiprotozoals .

تصنف المضادات الجرثومية

تصنف المضادات الجرثومية بناءاً على التركيب الكيمياوي الى :

- السلفنميدات والسلفونات : مثل سلفاديازين , سلفاميثاكسازول ... .
- الداي امينوبايرا ميدينات وتضم الترايميثوبريم وبايريميثامين .
- الكوينولونات مثل سبروفلوكساسين ونورفلوكساسين .... .
- مجموعة البيتالاكتام وتضم البنسلينات مثل الامبسلين وكلوكساسلين....الخ والسفالوسبورينات مثل سيفالوكسين , سيفاتاكسيم .... .
- مشتقات النايتروبنزين مثل الكلورمفنيكول .
- الامينوكلوكوسيدات مثل الستربتومايسين والجنتامايسين ... .
- الماكروليدات مثل الاريثرومايسين والكلرثرمايسين ... .
- البولي ببتايدات مثل البولي مكسين والكولستين والبيستراسين ... .
- الكلايكوببتايدات مثل الفانكومايسين وتيكوبلانين .
- نايتروا ميدازولات مثل مترونيدازول , تينيدازول .....
- مشتقات حامض النيكوتنيك مثل الايزونيازايد وبايرازنمايد ... .
- البولينات مثل النستايتن والامفوترسين – ب....
- الازولات مثل الكيتوكونازول والفلوكونازول ... .
- المضادات الحيوية الاخرى مثل اللنكوسين , الكلندمايسين , الريفامبسين , الايثامبتول .... .

كما تصنف المضادات الجرثومية على اساس آالية عملها الى :-

- المضادات الجرثومية التي تثبط تصنيع جدار الخلية مثل البنسلينات والسلفالوسبورينات .
- المضادات الجرثومية التي تتداخل مع غشاء الخلية مثل البولي ببتايدات .

- المضادات الجرثومية التي تثبط تصنيع البروتينات مثل التتراسايكلينات , الماكروليدات , الكلورمفنيكول .
- المضادات الجرثومية التي تؤدي الى تخطئة قراءة شفرة mRNA مثل الامينوكلوسيدات .
- المضادات الجرثومية التي تثبط انزيم جايريز الحامض النووي منقوص الاوكسجين -DNA gyrase مثل الكوينولينات .
- المضادات الجرثومية التي تتداخل مع تصنيع DNA مثل ايدوكسي يوردين واسكلوفير .
- المضادات الجرثومية التي تتداخل مع وظيفة DNA مثل الريفامبسين والمترونيدازول .
- المضادات الجرثومية التي تتداخل مع الايض في الجراثيم مثل السلفنميدات والترايميثوبريم .

كما تصنف المضادات الجرثومية على اساس طيف فعاليتها الى :-

- مضادات جرثومية ضيقة الطيف: مثل البنسلين ج , ستربتومايسين , اريثروماسين , حيث يؤثر البنسلين ج والايرثرومايسين على الجراثيم الموجة لصبغة كرام ويؤثرالستربتومايسين على الجراثيم السالبة لصبغة كرام
- مضادات حيوية واسعة الطيف : لها تأثير على الجراثيم الموجبة والسالبة لصبغة كرام مثل الكلورمفنيكول , التترسايكلين ... .

وتصنف المضادات الجرثومية على اساس نوع الفعل (قاتله للجراثيم bacteriocidle و مثبطة لنمو الجراثيم bacteriostatic) الى :-

- المضادات الموقفة لنمو الجراثيم مثل السلفنميدات, التتراسايكلينات, الكلورمفنيكول, الاريثرومايسين .
- المضادات التي تقتل الجراثيم مثل البنسلينات , السلفالوسبورينات , البولي ببتايدات .

وتصنف المضادات الجرثومية على اساس نوع الجراثيم التي تؤثر عليها الى :-

- مضادات بكتيرية مثل البنسلين والستربتوماسين .
- مضادات فطرية مثل النستاتين والامفوترسين – ب .

- مضادات فايروسية مثل الاسكلوفير والامانتادين .
- مضادات الديدان مثل المبندازول والنكلوزمايد والألبندازول .
- مضادات الأوالي protozoa مثل الكلوركوين , والمترونيدازول .

مقاومة الجراثيم للمضادات الجرثومية Resistants of microbes to antimicrobials

وتعني المقاومة عدم استجابة الجراثيم للمضادات الجرثومية وتقسم الى مقاومة طبيعية ومقاومة مكتسبة .

- المقاومة الطبيعية Natural resistance

ان بعض الجراثيم بطبيعتها مقاومة لبعض المضادات الجرثومية بسبب عدم امتلاكها المكون او المسلك الايضي الذي تقع عليه آلية عمل المضاد الجرثومي , مثل مقاومة العصيات السالبة لصبغة كرام للبنسلين او مقاومة عصيات السل للتترسايكلين , ولان هذا الاعتبار مأخوذ به عند وصف الادوية لعلاج الاصابات الجرثومية لذا فأن هذا النوع من المقاومة ليس له اهمية سريرية .

- المقاومة المكتسبة Acquired resistance

وهي تطوير الجراثيم للمقاومه التي تصبح بموجبها غيرمتأثرة بالمضاد الجرثومي ، ان تطوير هذا النوع من المقاومة , الذي يعد مشكلة سريرية , قد يحدث من خلال :

- اكتساب المقاومة بالطفرة الوراثية mutation

حيث تحصل تغيرات ثابتة في المادة الوراثية للجرثومة وقد لا تكون المضادات الجرثومية هي السبب في حدوثها , حيث ان أي تجمع جرثومي يحتوي على عدد من الجراثيم التي حصلت لها طفرة وراثية والتي تحتاج تركيزا اعلى من المضاد الجرثومي لقتلها وبالتالي فأن لديها فرصة للبقاء والتكاثر عندما يقضي المضاد على المجاميع الحساسة وبمرور الوقت قد تحل المجاميع المقاومة بدل المجاميع الحساسة .

- اكتساب المقاومة بالانتقال الجيني gene transfer

وقد تسمى بالمقاومة المعدية infectious resistance حيث من الممكن ان تنتقل المقاومة من الجراثيم المقاومة الى الجراثيم الحساسة بعدة طرق منها :

- الاقتران conjugation

حيث تتكون جسور بين البكتريا المقاومة والبكتريا الحساسة يطلق عليها البروزات الجنسية sexual pilus , ينتقل من خلالها DNA الكرموسومي او خارج الكروموسومي (البلازميد) extracromosomal (plasmid) أي ان الجين الذي يحمل المقاومة (عامل R- R factor) ينقل من جرثومة الى اخرى . ان الاقتران قد يحصل في القولون حيث يوجد مجتمع متنوع من العصيات السالبة لصبغة كرام ، حيث قد تنتقل المقاومة من الجراثيم غير المرضية الى جراثيم المرضية .

ان العديد من المقاومة مثل مقاومة سالمونيلا التايفوئيد للكلورمفنيكول , ومقاومته الاشيريشيا القولونية للستربتومايسين ومقاومة مكورات السيلان للبنسلين تحصل بهذه الآلية . كما بالامكان انتقال مقاومة متعددة بطريقة الاقتران لذا فأن هذه الالية تمثل أهم آليات انتقال المقاومة في الجانب السريري .

- الانتقال بالعاثيات (التأبير) transduction

ان انتقال الجينات الحاملة للمقاومة من خلال العاثيات البكتيرية bacteriophage هي أحدى طرق انتقال المقاومة حيث يؤخذ عامل R (R-factor) من قبل العاثية البكتيرية وتنقله الى بكتريا اخرى حيث ان بعض انواع المقاومة للبنسلين والاريثرومايسين والكلورمفنيكول تحصل عبر الانتقال بالعاثيات .

- التحول Transformation

وفي هذا النوع من المقاومة فأن البكتريا المقاومة تحرر الحامض النووي الحامل لجينات المقاومة في الوسط حيث ينتقل الى بكتريا أخرى لتصبح مقاومة للمضاد الجرثومي مثل اكتساب جرثومة المكورات السبحية الرئوية للمقاومة ضد البنسلين , وعموماً تعد هذه الآلية هي الأقل أهمية سريرية .

المقاومة المشتركة cross resistance

لوحظ ان امتلاك الجرثومة للمقاومة ضد مضاد جرثومي معين يجعلها تقاوم مضادات جرثومية اخرى لم تتعرف عليها سابقاً وهذا غالباً ما يلاحظ تجاه المضادات الجرثومية التي

تتشابه في تركيبها الكيمياوي او آلية عملها . فمثلاً ان مقاومة الجرثومة لاحد السلفنميدات قد يجعلها تقاوم جميع انواع السلفنميدات واكتساب المقاومة للتتراسايكلين ربما يجعل الجرثومة تقاوم جميع انواع التتراسايكلينات ، على أي حال ان هذا ليس صحيحاً دائماً فأن الجرثومة التي تقاوم الجنتامايسين تستجيب للأميكاسين وهما من نفس المجموعة الكيمياوية . كما ان المقاومة المشتركة قد تحصل ضد المضادات الجرثومية التي لا يوجد تشابه كيمياوي بينها مثل بعض الجراثيم التي تكتسب المقاومة للكلورمفنيكول لوحظ انها تقاوم التتراسايكلينات ولوحظ ان الجراثيم التي تقاوم الاريثرومايسين تقاوم اللنكوسين ايضاً ، وعموماً تشكل المقاومة المشتركة واحدا من أهم مشاكل معالجة الاصابات الجرثومية التي تؤدي الى فشل العلاج .

ان الآليات التي تستخدمها المضادات الحيويه لمقاومة المضادات الحيويه تم ذكرها مع كل مضاد حيوي يتم التطرق اليه في هذا الكتاب .

وبغية منع تطور المقاومة الجرثومية يجب :

- عدم وصف المضادات البكتيرية للحالات التي لا تستجيب لها مثل الاصابات الفايروسية .
- عدم وصف المضادات البكتيرية للاصابات التي لايصلها المضاد الحيوي او المحاطة بانسجة لا يخترقها المضاد الحيوي مثل الخراريج .
- عدم استخدام المضادات الحيوية لغير اغراضها مثل استخدامها كأضافات غذائية للحيوانات مما يؤدي الى تطور عتر جرثومية مقاومة ومن ثم انتقالها الى الانسان .
- يجب عدم قطع فترة العلاج عند تحسن الاعراض المرضية ويجب الاستمرار بالعلاج للفترة الموصوفة بغية عدم اعطاء فرصة للمتبقي من الجراثيم لتطوير المقاومة .
- تفضل المضادات الحيوية ضيقة الطيف سريعة الفعل في العلاج عدا الحالات التي لم تحدد بها هوية الجرثومة او عندما يكون المضاد الحيوي ضيق الطيف غير ملائم الاستخدام للمريض لاي سبب من الاسباب .
- يجب استخدام خلطات المضادات الحيوية في الجراثيم التي يعرف عنها تطويرها للمقاومة كما في عصيات السل .

- الجراثيم المعروفة بتطوير المقاومة سريعاً مثل المكورات العنقودية الذهبية والاشيريشيا القولونية وعصيات السل يجب ان تعالج بشكل مكثف ومنتظم لا يعطيها الفرصة لتطوير المقاومة .

اختيار المضاد الجرثومي في العلاج

ان هناك العديد من العوامل تتدخل في اختيار المضاد الجرثومي ومنها :-

1-عوامل تتعلق بالمريض :

- عمر المريض : الشيوخ والرضع بناءاً على طبيعة الايض لديهم فأن ذلك قد يكون محدداً لاستخدام نوع المضاد الجرثومي .

- وظائف الكبد والكلى تتدخل في اختيار المضاد الجرثومي من خلال مقارنة وظائف هذه الاعضاء بطبيعة أيض الدواء وطريقة طرحه .

- عوامل موضعية مثل وجود القيح او المواد المتنخرة necrotic او البيئة اللاهوائية , او وجود حواجز بنسيجه تعيق اختراق المضاد الجرثومي للوصول الى منطقة الاصابة .

- الحساسية من الدواء : ان وجود تاريخ سابق لوجود حساسية من دواء معين يعد محدداً لاختيار هذا الدواء او ذاك .

- طبيعة الجهاز المناعي فأن تداعي الجهاز المناعي يتطلب استخدام الادوية القاتلة للجراثيم وليس المثبطة للنمو.

- الحمل : الكثير من المضادات الجرثومية لا تعطى اثناء الحمل لقدرتها على عبور المشيمة والاضرار بالجنين , كما ان الكثير من الادوية يتم تجنبها في المرضعات لنزول الدواء بتركيز عالي في الحليب واضراره بالرضع.

- العوامل الوراثية : ان بعض المضادات الجرثومية قد يحدث تحلل دموي عند اعطائها لمرضى عوز G-6PD , كما يجب تحاشيها في المرضى الذين ينتقصون وراثياً الطريق الأيضي الخاص بها .

2- العومل المرتبطة بالجراثيم :

من المفضل وصف المضاد الجرثومي بناءاً على فحص هوية وحساسية الجرثومة المسببة للكرض وقد يعتمد على العلاج التخميني empirical في حال عدم امكانية عزل وتشخيص وفحص حساسية الجرثومة بناءاً على الدراسات السابقة التي حددت بها العزلات الشائعة وحساسيتها في اصابة معينة .

3- العومل المرتبطة بالدواء :

- طيف فعالية الدواء .
- نوعية فعله قاتل او مثبط للنمو .
- حساسية الجراثيم المسببة للمرض .
- سميته الانتقائية selective toxicity .
- خصائصه الحركية الدوائية , امتصاصه , سعة انتشاره , عمر النصف , فترة فعله , المسلك الايضي , وطريقة طرحه .
- طريقة اعطاء الدواء : ربما تفضل المضادات التي تعطى عن طريق الفم في الاصابات غير الخطيرة اما الاصابات الخطيرة فتتطلب مضاداً جرثومياً يعطى عن طريق الحقن .
- كلفة الدواء : اذا تساوت الفعالية فان الدواء الأرخص هو الدواء المفضل.

مجموعة البيتالاكتام Beta lactam antibiotics

وهي مضادات حيوية تحوي على حلقة بيتالاكتام , تضم مجموعتين رئيسيتين هما البنسلينات والسفالوسبورينات , كما اضيف اليها مجموعة الكاربابنيم والمونابكتام .

البنسلينات Penicillins

وهي من اقدم المضادات الحيوية المستخدمة سريرياً , تم الحصول على اول افرادها من قطر البنسليم نوتيتم Penicillium notatum, ثم استخدم الفطر P.chrysogenum لانتاجه .

تتكون نواة البنسلين (6- امينو حامض البنسيلانك 6-amino penicillanic) من حلقتين ، حلقة بيتالاكتام وحلقة ثايازولندين thiazolidine , يحتوي بنسلين ج على سلسلة بنزيل benzyl جانبية , في البنسلينات نصف المصنعة تضاف العديد من السلاسل الجانبية لنواة البنسلين لتصنيع مركبات مختلفة .

آلية عمل البنسلينات: يتكون جدار الخلية الجرثومية من وحدات متكررة من الببتيدوكلايكان وهي N-acetyl glucosamine , N-acetyl muramic acid , كل واحدة من هذه الوحدات تترتبط بسلسلة ببتيدية , السلاسل الببتيدية ترتبط فيما بينها بروابط عرضية لتقوية وزيادة ثبات جدار الخلية , ان الروابط العرضية تتكون بواسطة انزيم transpetidase .ان البنسلينات تثبط هذا الانزيم وتمنع تكون الروابط العرضية التي تقوي جدار الجرثومه . حيث ان هذا الانزيم يستهدف النهائية D-alanyl-D-alanine في السلسلة الببتيدية وان حلقة البتالاكتام تشبه تركيباً هذه النهاية لذا فأن الانزيم يرتبط بحلقة البيتالاكتام بدلا من ارتباطه بالنهاية D-alanyl-D-alanine وتكوين الجسور العرضيه(شكل رقم 31) . وبالاضافة لاثباط البنسلينات لانزيم transpeptidase فأن البنسلينات ترتبط ببروتينات في غشاء الخلية الجرثومية تسمى البروتينات الرابطه للبنسلين penicillin binding proteins وهذه البروتينات تتفاوت في نوعيتها بين الجراثيم وكذلك ألفتها للأرتباط بالبنسلينات المختلفة . ان هذه البروتينات تشترك في تنظيم والمحافظه على الببتايدوكلايكان في جدار الجرثومة وان

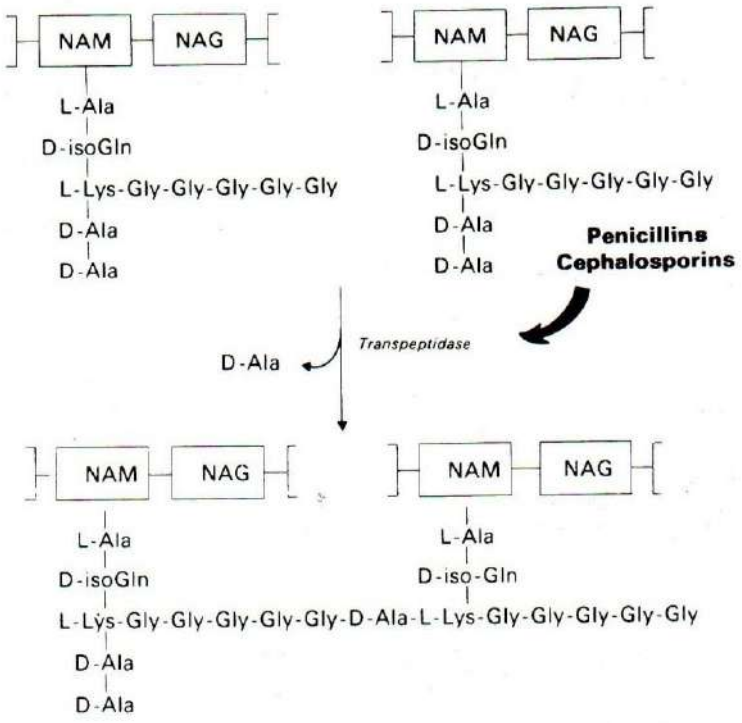
ارتباط البنسلينات بها يثبط عملها وستكون الجرثومة ضعيفة الجدار فتتعرض لتغيرات شكلية ووظيفية ثم الانحلال والموت .

البنسلينات الطبيعية

بنزايل بنسلين (بنسلين ج) Benzyl penicillin(penicillin G)

وهو بنسلين ذو فعالية ضيقة الطيف حيث تقتصر فعاليته على :

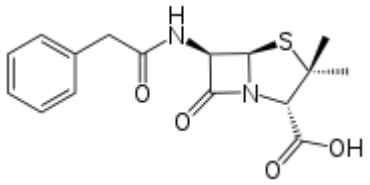
- الجراثيم المكورة cocci : تعد جراثيم المكورات السبحية (بأستثناء مجموعة د او المكورات السبحية المعوية) حساسة له كما ان الكثير من عتر المكورات السبحية الرئوية حساسة للبنسلين ج , المكورات العنقودية الذهبية شديدة الحساسية له كما ان نايسيريا السيلان ونايسيريا التهاب السحايا حساسة له غير ان المكورات العنقودية الذهبية تظهر مقاومة متزايدة للبنسلين ج .



شكل رقم 31 : آلية عمل مركبات البيتا لاكتام

- العصيات bacilli , ان اغلب عصيات الجمره الخبيثه Bacillus archracis وجراثيم الدفتيريا Corynebacterium diphtheria وانواع من الكلوستريديا (كلوستريديا الكزاز وغيرها) و جدراثيم اللستيريا Listeria ولولبيات السفلس حساسة للبنسلين ج اما جراثيم B.fragilis اللاهوائية فشديدة المقاومة له .

- فطريات Actinomyces معتدلة الحساسية له , اما الجرثيم السالبة لصبغة كرام وعصيات السل والركتسيا والكلاميديا والأوالي والفطريات والفايروسات فأن البنسلين ج غيرمؤثر فيها .



بنزايل بنسلين (بنسلين ج)

المقاومة للبنسلينات

العديد من الجراثيم تستطيع تطوير مقاومة للبنسلينات واهم انواع المقاومة هي انتاج (البنسلينيز) وهو انزيم بيتالاكتاميز ضيق الفعل , يفتح حلقة البيتالاكتام ويثبط البنسلينات , ان اغلب المكورات العنقودية وبعض عتر مكورات السيلان و B.subtilis , E.coli و H.influenzae وبكتريا اخرى تستطيع انتاج هذا الانزيم . بعض انواع البكتريا تطور مقاومة لتحوير البروتينات التي ترتبط بها البنسلينات لتصبح قليلة الألفة لها مثل المكورات السبحية الرئوية , كما ان بعض البكتريا تصبح مقاومة بتغيير القنوات الجدارية porin channels فلا تستطيع البنسلينات الوصول الى مناطق عملها .

الحركية الدوائية للبنسلين ج

البنسلين ج يتحطم في الوسط الحامضي . امتصاصه من العضل سريع , يتوزع بشكل رئيسي خارج الخلايا extracellular ويصل اغلب سوائل الجسم ولكن اختراقه الى التجاويف المصلية والسائل المخي الشوكي ضعيفاً . وفي وجود الالتهابات مثل التهاب المفاصل والسحايا يزداد اختراق البنسلين , يرتبط ببروتينات البلازما بنسبة 60% وتتأيض نسبة قليلة من الدواء . يطرح بشكل سريع عن طريق الكلية 10% بالترشيح الكبيبي والباقي بالافراز النبيبي , عمر النصف له تقريباً نصف ساعة , الشيوخ والذين يعانون من العجز الكلوي يطرحون البنسلين ج

بشكل ابطئ ، من الممكن غلق الافراز النبيبي للبنسلين ج بواسطة البروبنيسيد probenecid, كما ان البروبنيسيد يقلل حجم التوزيع الظاهري للبنسلين ج (جدول رقم 1) .

جدول رقم 1 : معايير الحركية لبعض البنسلينات

التصنيف	الانواع	طريق الاعطاء	عمر النصف (ساعة)	الطرح عن طريق الكلى	اقلال الجرع في مرضى عدم كفاية الكلوية
البنسلينات الطبيعية Natural penicillins	بنسلين ج penicillin G	العضل والوريد	0,5	85-79	نعم
	بنسلين في penicillin V	الفم	0,5	40-20	نعم
البنسلينات (المقاومة للبنسيلنير) المضادة للمكورات العنقودية antistaphylococcus (Betacactamase resistant)	نافسلين Nafcillin	العضل والوريد	1,2-0,8	38-31	لا
	اوكساسلين oxacillin	العضل والوريد	0,7-0,4	66-39	لا
	كلوكساسلينcloxacillin	الفم	0,6-0,5	70-40	لا
	داي كلوكساسلين Dicloxzcillin	الفم	0,8-0,6	90-35	لا
امينوبنسلين aminopenicillins	امبسلين Ampicillin	الفم والعضل والوريد	1,5-1,1	92-40	نعم
	اموكسيسلين Amoxicillin	الفم	2-1,4	86	نعم
البنسلينات المضادة لجراثيم السيدوبوناس anti pseudomonal penicillns	كاربنسلين Carbenicillin	الفم	1,2-0,8	85	نعم
	ميزلوسلين Mezlocillin	العضل والوريد	1,7-0,9	69-61	نعم
	بيبراسلين Piperacillin	العضل والوريد	1,1-0,8	89-74	نعم
	تايكارسلينTicarcillin	العضل والوريد	1,4-1	95	نعم

استخدامات البنسلين ج

يعد البنسلين ج دواء الاختيار الاول للاصابة بالجراثيم الحساسة له ما لم يكن المريض لديه حساسية للبنسلينات ومن الحالات التي تعالج به :-

- الالتهابات المتسببة بالمكورات السبحية الذهبية : وتتضمن التهابات البلعوم والاذن الوسطى والحمى القرمزية scarlet fever الحمى الرثوية (الروماتزمية حيث يعطى لفترة 10-7 ايام) والتهاب بطانة القلب التي تسببها Strept. viridans او Strept. faecalis ويعطى بجرعة عالية مع الستربتومايسين او الجنتامايسين لمدة 6-2 اسابيع.
- الالتهاب بالمكورات السبحية الرئوية : لا يفضل البنسلين ج الان كعلاج تخميني لالتهابات الرئوية والتهابات السحايا المتسببة بالمكورات السبحية الرئوية ذلك لان الكثير من العزلات تظهر مقاومة عالية للبنسلين ج , غير ان البنسلين ج عن طريق الوريد كل 6 ساعات يعد دواء الاختيار الاول في التهابات الجراثيم السبحية الرئوية الحساسة له.

- الالتهابات بالمكورات السحائية : التهاب السحايا والالتهابات الاخرى المتسببة بالمكورات السحائية تستجيب بشكل جيد للبنسلين ج .
- السيلان : اصبح البنسلين ج قليل الفعالية في علاج السيلان لتطور المقاومة له .
- السفلس : يعتبر البنسلين ج فعالاً في علاج السفلس ويستخدم البروكايين بنسلين او البنزاثين بنسلين لذلك.
- الدفتيريا يستخدم البنسلين ج مع المضاد السمي لجراثيم الدفتيريا antitoxin .
- الكزاز والموت الغازي tetanus and gas gangrene .
- كما يستخدم البنسلين ج لعلاج الجمرة الخبيثة anthrax والفطار الشعي actinomycosis , وحمى عضة الجرذ rat bite fever واصابات Listeria monecytogenes و Pasteurlla multocida
- كما يستخدم كعلاج وقائي في الحمى الرثوية (الروماتزمية) , السيلان , السفلس , التهاب بطانة القلب , العدوى اثناء الجراحه خصوصاً مع الامينوكلوكوسيدات .

الاعراض الجانبية :

البنسلين من الادوية الامينة الاستخدام , ولكن قد يحدث الاعراض الجانبية التالية : -

- تخرش موضعي وسمية مباشرة ، الالم في موضع الحقن العضلي , التهاب الاوردة في الحقن الوريدي قد يحصل نتيجة التخريش الموضعي وهي مرتبطة بالجرعة . قد يحدث سمية على الدماغ تتميز باختلاطات ذهنية والتواءات العضلات الهيكليه واختلاجات وفقدان الوعي حينما يعطى بجرع عالية، كما سجلت حالات نزف نتيجة التداخل مع عمل الصفيحات الدموية.
- فرط الحساسية : وهذه التفاعلات هي المشكلة الاكبر مع البنسلينات وتحدث في 1-10 % من المرضى ، تتضمن هرش جلدي , الشري urtuicarin , الحمى , ضيق الصدر, الاستسقاء . التفاعلات التأقلية قليلة (1-4 من كل10,000 مريض) وربما تكون قاتلة . كما ان هناك فرط حساسية مشتركة بين البنسلينات .

المستحضرات :

- Sod. penicillin G او ما يسمى بالبنسلين البلوري يعطى بجرعة 0,5-5 Mu عن طريق الوريد كل 6-12 ساعة . الدواء محضر على شكل مسحوق جاف يذاب في ماء مقطر معقم في وقت الحقن .

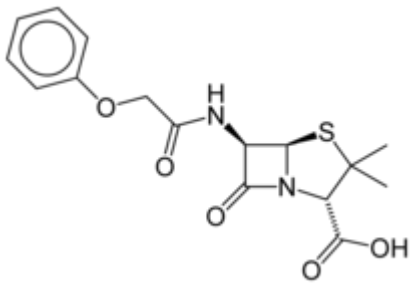
- بروكايين بنسلين procaine penicillin : ويعطى بجرعة 0,5-1 Mu عن طريق العضل كمعلق مائي .

- بنزاثين بنسلين benzathine penicillin : ويعطى بجرعة 0,6-2,4 Mu عن طريق العضل كل 2-4 اسابيع كمعلق مائي حيث يحرر البنسلين ببطئ , التركيز البلازمي قليل ولكن يستمر لفترة 4 اسابيع.

الوحدة (u) (unit) من البنسلين ج البلوري= 0,6 ما يكوغرام أي ان 1 غم = 1,6 مليون وحدة (Mu) ميكابونت : كل IMU = 0,6 غم .

فينوسكي مثيل بنسلين(بنسلين في Phenoxymethyl penicillin (penicillinV

يختلف عن البنسلين ج انه لا يتأثر بالعصارة المعدية ويعطى عن طريق الفم . ان فعاليته تشابه فعالية البنسلين ج ولكن فعاليته خمس فعالية البنسلين ج ضد نايسريا السيلان والجراثيم السالبة لصبغة كرام الاخرى والجراثيم اللاهوائية ، يستخدم لعلاج الالتهابات المتتسببه بالمكورات السبحية مثل التهاب البلعوم , التهاب الجيوب الانفية , التهاب الاذن الوسطى وكعلاج وقائي للحمى الرثوية . والالتهابات المتسسبه بالمكورات السبحية الرئوية متوسطة الشدة . الجرعة 250-500 ملغم ،الدواء محضر على شكل حبوب 125 ,250 ملغم وشراب 5/125 مل .



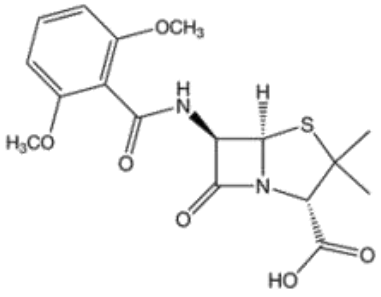
فينوكسي مثيل بنسلين

البنسلينات المقاومة للبيتالاكتاميز :

هذه المجموعة تحوي على سلاسل جانبية تحمي حلقة البيتالاكتام من ان تستهدف بأنزيم البيتالاكتاميز. ومن هذه الادوية :

- **المثسلين methicillin**

وهو دواء يقاوم البيتالاكتاميز لكنه لايقاوم الحامض المعدي ويجب اعطائه حقناً . كما ان العديد من عتر المكورات العنقودية الذهبية طورت مقاومة للمثلسلين والعديد من الادوية الاخرى من نفس المجموعه , تلك الجراثيم تعالج اليوم بالفانكومايسين , ولان المثسلين يحدث التهاباً كلوياً خلالياً interstitial nephritis فلايستخدم اليوم وحل محله الكلوكساسلين cloxacillin .



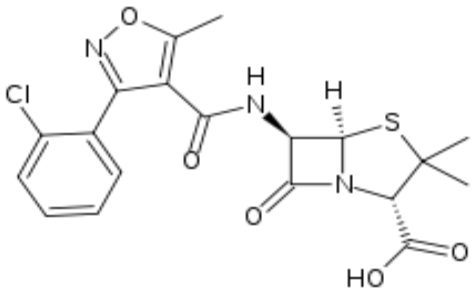
مثسلين

- **الكلوكساسلين cloxacillin**

ان هذا الدواء يقاوم انزيم البيتالاكتاميز كما انه لايتأثر بالحامض المعدي , انه اقل فعالية من البنسلين ج ضد الجراثيم الحساسة للبنسلين ، يمتص الكوكساسلين عن الجهاز الهضمي بشكل غير كامل , يرتبط ببروتينات البلازما بنسبة 90% , تتم تصفيته عن طريق الكلية وجزئياً عن طريق الكبد . عمر النصف البلازمي له 0,5-0,6 ساعة . يعطى بجرعة 250-500ملغم عن طريق الفم كل 6 ساعات . ويعطى عن طريق الحقن العضلي 250-1000 ملغم وكذلك الحقن عن طريق الوريد . الدواء محضر على شكل كبسول250-500 ملغم وفيال 250 و500 ملغم للحقن .

داي كلوكساسين dicloxcillin , فلوكلوكساسلين flucloxaeillin , ونافسلين nafcillin هي بنسلينات مقاومة لانزيم البيتالاكتاميز وتستخدم لنفس الاستخدامات .

ان خليط الامبسلين والكلوكساسلين 250 ملغم او 500 ملغم لكل منهما على شكل كبسول للاعطاء الفمي او فيالات للحقن تستخدم لعلاج التهابات الجهاز التنفسي والبولي والتهابات الانسجة الرخوة وعلاج وقائي بعد الجراحة .



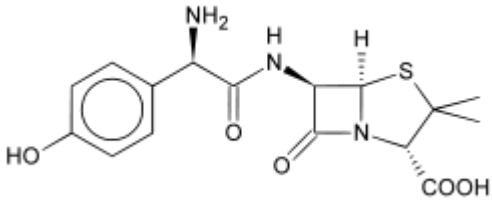
كلوكساسلين

- **الامينوبنسلين**

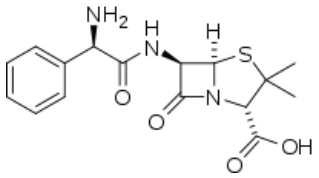
وتضم هذه المجموعة الامبسلين ampicillin والاموكسيسلين amoxicillin ويتميزان بحركية دوائية متقاربة . حيث انهما يعطيان عن طريق الفم , التوافر الحيوي للاثنين عالي بعد الاعطاء الفمي .الامبسلين ايضاً يعطى عن طريق العضل. ان الغذاء يؤثر على امتصاص الامبسلين ويقلل التوافر الحيوي له لكنه لا يؤثر على الاوكسيسلين , لذا فان جرعة الامبسلين يجب ان تؤخذ على معدة فارغة . الامبسلين يعطي تركيز علاجي في السائل المخي الشوكي اذا كان هناك التهاب السحايا , لذا فأن الامبسلين يعطى لعلاج التهاب السحايا المتسبب بجراثيم Listeria monocytogenes . الاموكسيسلين لا يصل بتركيز علاجي في الجهاز العصبي المركزي ولا يصلح لعلاج التهاب السحايا . وبناءا على فترة فعل كل منهما فان الامبسلين يعطى كل 6 ساعات فيما يعطى الاموكسيسلين كل 8 ساعات .

الاستخدامات الاخرى للامبسلين تتضمن التهاب بطانة القلب بالمكورات المعوية enterococci , والتهابات الرئة المتسببة بجراثيم H. influenza الفارزة للبيتالاكتاميز كما يستخدم الامبسلين في التهاب المجاري البولية , التهاب المسالك التنفسية , التهاب السحايا , السيلان , الحمى التايفوئيدية , الدزنتري بالشيكلا , التهابات الصفراء , السمدمية. الاموكسيسلين عن طريق الفم يعطى للاصابات غيرالشديدة او الخطرة مثل التهابات الجيوب الانفية والاذن الوسطى كما انه يتقارب في فعاليته مع الامبسلين في الالتهابات البولية والتهابات القصبات والسيلان .

الاعراض الجانبية :يحدث الامبسلين الاسهال بعد الاستخدام الفمي وبعض تفاعلات الحساسية مثل الطفح الجلدي في 10%من المرضى ، الاموكسيسلين اقل في احداث الاسهال .



اموكسيسلين



امبسلين

المستحضرات :

الامبسلين يحضر على شكل كبسول 250 , 500 ملغم وشراب 125 و250 /5مل و100 ملغم / مل قطرات للرضع وحقن 250و500 و1000 ملغم , يعطى الامبسلين بجرعة 0,5-2 غرام عن طريق الفم والعضل والوريد كل 6 ساعات بناءاً على شدة الاصابة وللاطفال 25-50 ملغم/كغم/يوم اما الاموكسيسلين فيحضر على شكل كبسول 250,500 ملغم وشراب 125 ملغم /5مل وحقن 250 و500 ملغم ويعطى كل 8 ساعات .

البنسلينات المضادة لجراثيم السيدوموناس Antipseudomonal penicillins

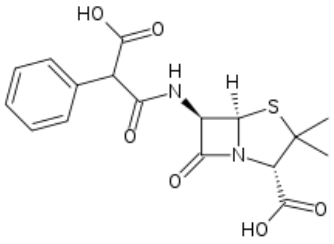
وتتكون هذه المجموعه من مركبات الكاربوكسي بنسلين carboxy penicillins التي تضم كاربنسلين وتايكارسلين ومجموعة الي يوريدوبنسلين ureidopenicillins التي تضم الببراسلين والمزلوسلين :

- كاربنسلين carbenicillin

انه احد البنسلينات الفعالة ضد الجراثيم السيدومناس P. aeruginosa و جراثيم الـ Proteus الموجبة لفحص الاندول , وهو اقل فعالية ضد Salmonella , E.coli, Enterobacter . ولا تتأثربه Klebsiella والمكورات الموجبة لصبغة كرام . بدأت جراثيم P. aeruginosa تظهر مقاومة متصاعدة للكاربنسلين في اماكن كثيرة من العالم . الكاربنسلين لايقاوم البيتالاكتاميز ولا الحامض المعدي , فلا يمكن اعطائه عن طريق الفم ,

يستخدم كملح صوديوم بجرعة 1-2 غرام في العضل او 1-5 غم عن طريق الوريد كل 4-6 ساعات ويجب حساب كمية الصوديوم عند اعطائه لمرضى ارتفاع الضغط او عجز القلب الاحتقاني . الجرعة العالية منه قد تسبب النزف بالتداخل مع وظائف الصفائح الدموية . يستخدم الكاربنسلين للاصابات الخطيرة بـ pseudomonas او proteus مثل التهابات الحروق والمجاري البولية والسمدمية , ولكن يفضل عليه الببراسلين piperacillin . الدواء محضر على شكل فيالات للحقن تضم1 و5 غم .

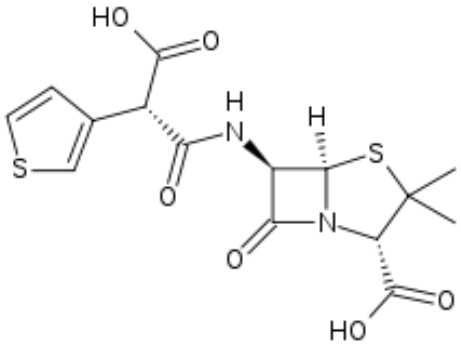
ان الكاربنسلين اندانيل carbencilline-indanyl وكاربنسلين – فنيل – carbecillin phenyl هي استرات للكاربنسلين تقاوم الحامض المعدي وتستخدم فمياً في الاصابات غير الخطرة بجراثيم pseudomonas و proteus مثل التهابات المجاري البولية المزمنة .



كاربنسلين

- **تايكارسلين Ticarcillin**

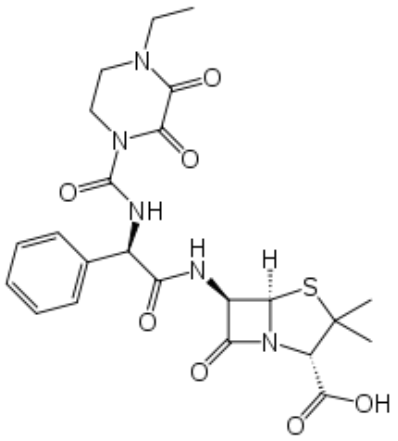
التايكارسلين اكثرفعالية من الكاربنسلين ضد جراثيم pseudomonas ولكن مشابه له في بقية الميزات



تايكارسلين

- **بيبراسلين piperacillin**

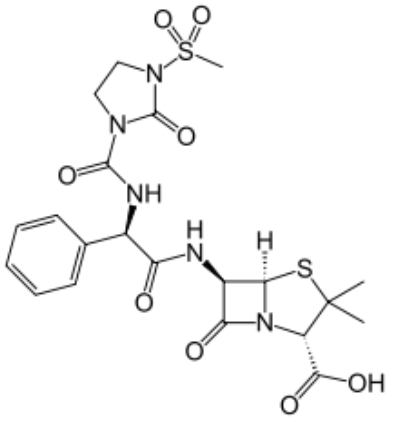
وهذا الدواء اكثرفعالية ثمانية مرات من الكاربنسلين ضد الجراثيم pseudomonas, كما ان له فعالية جيدة ضد Klebsiella ويستخدم عادة في المرضى الذين يعانون من نقص مناعي والمصابين بأخماج خطرة بالجراثيم السالبة لصبغة كرام . ويعطى مع الجنتامايسين او التوبرامايسين . الدواء محضر على شكل فيالات تحوي 1 و2 غرام .



بيبراسلين

- **مزلوسلين mezlocillin**

له فعالية مشابهة للتايكارسلين ضد جرثومة pseudomonas وفعال ضد Klebsiella ايضاً . يعطى عن طريق الحقن .



مزلوسلين

- **مثبطات انزيم البيتالاكتاميز**

العديد من المستحضرات الصيدلانية تضم خلطات من البنسلينات مع مثبطات انزيم البيتالاكتاميز مثل امبسلين – سلباكتام (ampicillin – sulbactam) , تايكارسلين – حامض الكليفيولانك (ticarcillin – clavulanic acide) , ببراسلين – تازوبكتام (piperacillin - tazobactam) اموكسيسلين -

حامض الكليفيولانك (Amoxicillin - clavulanic acid) كلهذه المستحضرات ما عدا مستحضر اموكسيسلين – حامض الكليفيولانك تستخدم عن طريق الحقن . ان اضافة مثبطات البيتالاكتاميز الى البنسلينات تؤدي الى توسعة طيف فعاليتها ضد الجراثيم خصوصاً المنتجة للبيتالاكتاميز . تستخدم هذه الخلطات لعلاج الاصابات البكتيرية المتعددة او التي يتوقع انها متعددة السبب مثل التهابات القنوات الصفراوية , التهابات قروح اقدام مريض السكري , التهاب البريتون , والتهاب الرحم .

السفالوسبورينات cephalosporins

السفالوسبورينات مجموعة من المضادات الحيوية نصف مصنعة تعزل من نوعين من الفطريات هما cephalosporium و streptomyces . هناك تشابه بين تركيب السفالوسبورينات والبنسلينات حيث ان نواة السفالوسبورينات (7- امينو حامض سفالوسبورانك 7-amino cephalosporanic acid) تحوي على حلقة بيتالاكتام ترتبط بحلقة داي هايدروثيازين dihydrothiazine . وبأضافة سلاسل جانبية مختلفة في الموقع 7 من حلقة البيتالاكتام فقد انتجت مركبات تختلف في طيف وسعة فعاليتها , وبأضافة سلاسل جانبية على الموقع 3 من حلقة الداي هايدروثيازين تم تغير خصائص الحركة الدوائية للمركبات وبهذا تم انتاج العديد من مركبات السفالوسبورينات تتفاوت في فعاليتها وحركيتها الدوائية وتم تقسيمهما الى اربعة اجيال . كل السفالوسبورينات قاتلة للبكتريا ولها نفس آلية عمل البنسلينات في قتل الجراثيم ، من خلال اثباط تصنيع جدار الخلية الجرثومية , غير انها ترتبط ببروتينات تختلف عن تلك التي ترتبط بها البنسلينات وهذا ربما يفسر اختلافها على البنسلينات في طيف الفعالية والقوة وعدم وجود مقاومة مشتركة للجراثيم ضد المجموعتين .

تقوم الجراثيم بتطوير مقاومة للسفالوسبورينات من خلال :

- تغير البروتين الهدف للسفالوسبورينات مما يقلل ألفه البروتين للارتباط بالسفالوسبورينات .
- تغيرنفاذية الجرثومة للمضاد الحيوية او انتاج انزيم البيتالاكتاميز الذي يحطم المركب الدوائي .

طيف الفعالية للسفالوسبورينات :-

السفالوسبورينات تختلف فيما بينها في طيف فعاليتها ودرجة مقاومتها لانزيم البيتالاكتاميز . سفالوسبورينات الجيل الاول لها فعالية ضد جراثيم المكورات السبحية , والمكورات العنقودية الحساسة للمثسلين methicillm وبعض العصيات السالبة لصبغة كرام . الجيل الثاني من السفالوسبورينات اكثر مقاومة لانزيم البيتالاكتاميز ولها طيف فعالية واسع يتضمن المكورات

الموجبة لصبغة كرام والجراثيم السالبة لصبغة كرام والجراثيم اللاهوائية حيث ان سيفوكستين cefoxitin , سيفوتيتان cefotetan , وسيفميتازول cefmetazole لها فعالية ممتازة ضد Bacteroides fragilis .

الجيل الثالث من السفالوسبورينات له فعالية ذات طيف واسع ومقاومه لانزيم البيتالاكتاميز , حيث انها فعالة ضد البكتريا السالبة لصبغة كرام والجراثيم اللاهوائية ولها فعالية ضد المكورات السبحية ، غير انها اقل فعالية ضد المكورات العنقودية الذهبية من ادوية الجيلين الاولين . كما ان سيفيباييم cefepime , سيفوبيرازون cefoperazone , وسيفتازديم ceftazidime لها فعالية ممتازة ضد جراثيم P.aeruginasa . السيفاباييم يصنف كجيل رابع بسبب فعاليته الواسعة ضد العديد من الجراثيم الموجبة والسالبة لصبغة كرام .

الاستخدامات السريرية للسفالوسبورينات : تستخدم السفالوسبورينات لعلاج العديد من الاصابات الجرثومية ومنها:

1- تستخدم بديلاً عن البنسلينات في المرضى الذين لديهم حساسية للبنسلينات وهنا يستخدم افراد الجيل الاول من السفالوسبورينات .
2- التهابات الجهاز التنفسي والبولي والتهابات الانسجة الرخوة التي تسببها الجراثيم السالبة لصبغة كرام خصوصاً Klebsiella ,Proteus , Enterobacter , Serratia ، وان السفالوسبورينات التي تفضل في هذه الحالات هي سيفيوروكسيم وسيفوتاكسيم وسيفاترايوكسون .
3- تستخدم في اصابات المكورات العنقودية المنتجة لانزيم البيتالاكتاميز ويفضل السيفالوثين.
4- السمدمية septicemia التي تسببها الجراثيم السالبة لصبغة كرام .
5- الوقاية الجراحية surgical prophylaxis , حيث يستخدم افراد الجيل الاول من السيفالوسبورينات كمضادات حيوية قبل الجراحة للوقاية من التلوثات الجرثومية .
6- التهاب السحايا التي تسببها H.inluenza او جراثيم العائلة المعوية حيث يستخدم سيفوروكسيم وسيفوتاكسيم وسيفترايوكسون . كما ان السيفتازدين مع الجنتاماسين يعد العلاج الاكثرفعالية في اصابات P.aeruginasa .

7- السيلان خصوصاً مكورات السيلان المنتجة للبيتالاكتاميز حيث يستخدم سيفاترايوكسون كجرعة مفردة .

8- حمى التايفوئيد typhoid fever : تستخدم السيفالوسبورينات بديلاً للكوينولونات المفلورة خصوصاً في الاطفال , كما تستخدم لعلاج الحالات المقاومة للكلورمفنيكول , ويستخدم لهذه الاغراض سيفوبيروزون وسيفاترايوكسون .

9- حالات العدوى المختلطة بالجراثيم الهوائية واللاهوائية .

10- علاج الاصابات الجرثومية او الوقاية منها في مرضى نقص المناعة .

الحركية الدوائية للسفالوسبورينات

اغلب السفالوسبورينات التي تعطى حقناً تمتاز بتوافر حيوي جيد بعد الاعطاء عن طريق العضل كما ان هناك عدد قليل من كل جيل يتميز بتوافر حيوي جيد غند لااعطائه فميا . ان طلائع الادوية prodrugs التي تحضر على شكل استرات مثل سيفيروكسيم cefuroxime exetil وسيفبرودوكسيم بروكستايل cefprodoxime proxetil هي مستحضرات فمية حيث يتحلل الاستر مائياً عند مروره في الامعاء وان السفالوسبورينات المتحرره تدخل الدوره الدمويه . ان تعاطي بعض السفالوسبورينات مثل سيفاكلور cefaclor مع الغذاء يقلل التوافر الحيوي لها , ويجب اعطائها على معدة فارغة .

السفالوسبورينات تتوزع بتراكيز علاجية في معظم الانسجة ما عدا الجهاز العصبي المركزي , فقط سيفيباييم cefepime سيفيروكسيم cefuroxim , سيفترايوكسون ceftriaxone و سيفتازديم ceftazidime تعطي تركيزاً علاجياً في السائل المخي الشوكي . يعد السيفوتاكسيم وسيفترايوكسون من الخط العلاجي التخميني empirical الاول في علاج خراج الدماغ والتهاب السحايا. ان هناك تفاوت كبير في نسب ارتباط السيفالورسبورينات ببروتينات البلازما حيث ان ارتباط السيفترايوكسون عالي يصل 85-95% ويزيح البلروبين من الارتباط بالالبومين ويزيد اليرقان في الرضع.ان الطرح عن طريق البول هو الطريقة الرئيسي لتصفية اغلب السفالوسبورينات , ويجب اقلال جرع السفالوسبورينات عند اعطائها لمرضى عدم الكفاية الكلوية .ان السفالوسبورينات تطرح بالافراز النبيبي وان البروبنيسيد

probenecid يغلق الافراز النبيبي ويعطل طرح السفالوسبورينات . ان كل من سفمتازول وسيفوبيرازون و سيفوكستين وسيفوترايوكسون تطرح عن طريق الصفراء حتى يصل تركيزها في الصفراء اعلى من تركيزها في البلازما ، ويجب اخذ ذلك بالاعتبار عند وصف هذه السيفالوسبورينات في مرضى الفشل الكبدي او انسداد الصفراء . الايض ليس الطريق الرئيسي لتصفية اغلب السيفالوسبورينات , السيفوتاكسيم واحد من سيفالوسبورينات قليلة يعطي مؤيضاً فعالاً هو desacetyl cefotaxime (جدول رقم 2).

السيفالوسبورينات – الجيل الاول :-

1- سيفالوثين cephalothin

وهو من اوائل السيفالوسبورينات التي استخدمت سريرياً , فعال ضد المكورات السبحية Strept.viridans, Strept.pyogenes , المكورات العنقودية حتى تلك المفرزة للبيتالاكتاميز ولكن ليست تلك المقاومة للمثسلين , مكورات السيلان , مكورات السحايا Actinomyces , Clostridia , C.diphtheria. لايمتص الدواء عن طريق الفم كما ان الحقن عن طريق العضل مؤلم ويستخدم عن طريق الوريد 1-2 غرام كل 6 ساعات .

2- سيفازولين cefazolin

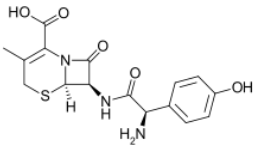
ويمتاز هذا الدواء بأنه اكثرفعالية ضد Klebsiella و E.coli لكنه غيرفعال ضد المكورات العنقودية المنتجه للبيتالاكتاميز . بالامكان اعطائه عن طريق العضل (اقل ايلاماً) له عمر نصف اطول 1,5-2,5 ساعة نتيجة الطرح النبيبي البطيء مما يجعله يعطي تركيزاً اعلى في البلازما والصفراء . يفضل اعطائه كمضاد حيوي وقائي قبل الجراحة . الجرعة 250 ملغم كل 8 ساعات وفي الحالات الشديدة 1 غم كل 6 ساعات في العضل او الوريد ، الدواء محضر على شكل فيالات :1000,500,250 ملغم / فبال للحقن العضلي الوريدي .

3- سيفالكسين cephalexin

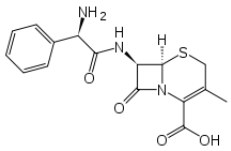
وهو من السيفالسبورينات الفعالة عند اعطائها فمياً شبيه في طيف فعاليته للسيفالوثين ولكنه اقل فعالية ضد المكورات العنقودية المنتجة للبيتالاكتاميز وضد H.influenza قليل الارتباط

جدول رقم 2 : خصائص الحركية الدوائية للسفالوسبورينات

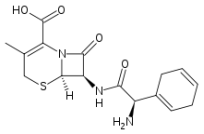
التصنيف	التي تعطى عن طريق الفم	التي تعطى عن طريق الحقن	طريق الحقن	عمر النصف البلازمي (ساعة)	الطرح عن طريق الجهاز البولي %	ضرورة تنظيم الجرعة في حالات اضطرابات الكلية
الجيل الاول	سيفادروكسيل cefadroxil			2,5-1,2	90-70	نعم
	سيفالكسين cephalexin			1	95	نعم
	سيفرادين cephradine			0,7	100-75	نعم
		سيفازولين cefazolin	الوريد والعضل	2,5-1,5	95-70	نعم
		سيفابايرين cephapirin	الوريد والعضل	0,6	70-50	نعم
الجيل الثاني	سيفاكلور cefaclor			0,9-0,6	85-60	نعم
	سيفروزيل cefrozil			1,4-1,2	64	نعم
	سيفروكسيم اكستيل cefuroxime exetil			1,3-1,1	52	نعم
		سيفاماندول cephamandol	الوريد والعضل	1,2-0,5	100	نعم
		سيفميتازول cefmetazole	الوريد	1,5-1,2	85	نعم
		سيفونسيد cefonicid	الوريد والعضل	4,5-3,5	99-95	نعم
		سيفوتيتان cefotetan	الوريد والعضل	4,6-2,8	90-60	نعم
		سيفوكستين cefoxitin	الوريد والعضل	1-0,7	85	نعم
		سيفيروكسيم cefuroxim	الوريد والعضل	1,3-1,1	95	نعم
الجيل الثالث	سيفدنير cefdinir			1,7	18	نعم
	سيفكسيم cefixime			3,7-2,3	50	نعم
	سيفبرودوكسيم بروكستايل cefprodoxime			3,7-1,9	40	نعم
	سيفتيبوتين ceftibuten			2,8-1,5	75-57	نعم
		سيفوبيرازون cefoperazone	الوريد والعضل	2	30-20	لا
		سيفوتاكسيم cefotaxime	الوريد والعضل	1	60-40	نعم
		سيفتازديم ceftazidime	الوريد والعضل	1,9	90-80	نعم
		سفتيزوكسيم ceftizoxime	الوريد والعضل	1,8-1,4	100-57	نعم
		سفترايازون ceftriaxone		8,7-5,8	67-33	لا
الجيل الرابع		سيفيباييم cefepime	الوريد والعضل	2	99-70	نعم



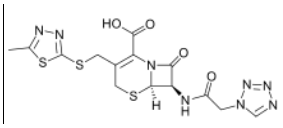
سيفادروكسيل



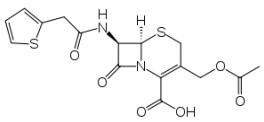
سيفالكسين



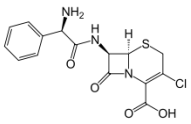
سيفرادين



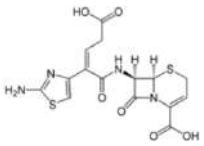
سيفازولين



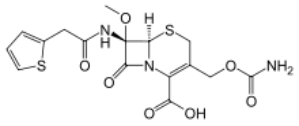
سيفالوثين



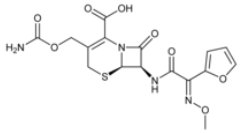
سيفاكلور



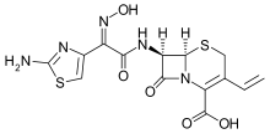
سيفوتيتان



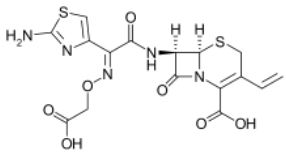
سيفوكستين



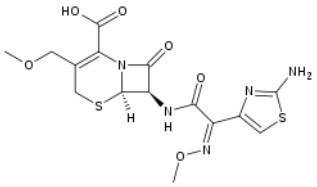
سيفيروكسيم



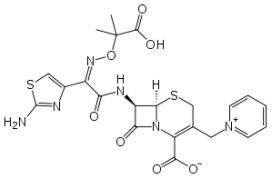
سيفدنير



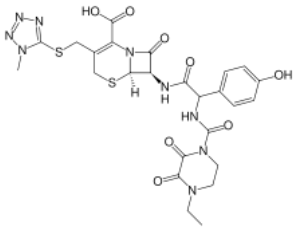
سيفكسيم



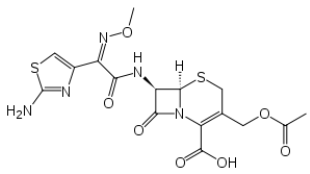
سيفبرودوكسيم بروكستايل



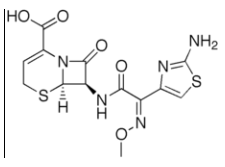
سيفتازديم



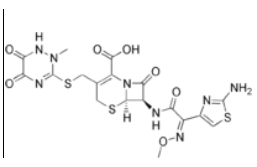
سيفوبيرازون



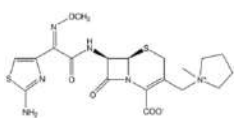
سيفوتاكسيم



سفتيزوكسيم



سفترايوكزون



سيفيباييم

ببروتينات البلازما , ويعطي تركيز عالي في الصفراء ويطرح غير متأيض في البول , عمر النصف 1 ساعة ، وهو واحداً من اكثر السيفالوسبورينات استخداماً ، الجرعة للبالغين 250-1000 ملغم كل 6-8 ساعات , الاطفال 25-100 ملغم /كغم /يوم ، يحضر الدواء على

شكل كبسول 250 و500 ملغم وشراب 125 ملغم / 5 مل وقطرات للرضع 100 ملغم / مل .

4- سيفرادين cephradine

وهو ايضاً من السيفالوسبورينات الفعالة عند اعطائها فمياً كما انه يستخدم عن طريق الحقن , مشابه كثيرا للسيفالاكسين ولكنه اقل فعالية ضد بعض الجراثيم , اعطائه عن طريق الفم قد يسبب الاسهال .

الدواء يعطى بجرعة 250-1000 ملغم كل 6-8 ساعات.

سيفادروكسيل cefadroxil

وهو مشابه للسيفالاكسين وله قدرة عالية على الاختراق للانسجة حيث يصل تركيز اكثر في منطقة الاصابة , وبالامكان اعطائه كل 12 ساعة بالرغم من ان عمر النصف 1,2-2,5 ساعة . يطرح غير متأيض في البول , فعاليته المضادة للجراثيم واستخداماته مشابهة للسيفالاكسين , يعطى بجرعة 500-1000 ملغم مرتين يومياً والدواء محضر على شكل كبسول 500 و 1000 ملغم وشراب 125 ,250 ملغم /5مل

السيفالوسبورينات – الجيل الثاني :-

1- سيفوكستين cefoxitin

وهو اكثر فعالية ضد جراثيم الـ serratia ,والـ proteus الموجبة لفحص الاندول وجراثيم B.fragilis اللاهوائية , ان السيفوكستين يقاوم انزيم البيتالاكتاميز المنتج من قبل البكتريا السالبة لصبغة كرام , انه شائع الاستخدام في علاج اصابات الاجهزة التناسلية او اصابات ما بعد الجراحة وخراريج الرئة بالجراثيم اللاهوائية او الاصابات متعددة المسبب (المختلطة) mixed . الجرعة 1-2 غرام في العضل او الوريد كل 6-8 ساعات .

2- سيفيروكسيم cefuroxim

ان السيفيروكسيم يقاوم انزيم البيتالاكتاميز المفرز من قبل الجراثيم السالبة لصبغة كرام , وله فعالية جيدة ضد الجراثيم الموجبة لصبغة كرام . الدواء من الممكن تحمله بيسر عند اعطائه عن طريق العضل ويعطي تركيز عالي في السائل المخي الشوكي ، أهم استخداماته علاج التهاب السحايا بجراثيم H.infleuenza والمكورات السحائية والمكورات الرئويه , ويستخدم

كجرعة مفردة عن طريق العضل لعلاج السيلان . الدواء محضر على شكل فيالات 250 و750 ملغم ويعطي بجرعة 750 ملغم -1,5 غم في العضل او الوريد ويعطى للاطفال بجرعة 30-100 ملغم /كغم/يوم .

3- سيفيروكسيم اكيستيل cefuroxime exetil

وهو استر السفيروكسيم فعال فمياً . تعتمد فعاليته على تحلله مائياً وتحرر السفيروكسيم . يعطى بجرعة 250-500 ملغم مرتين يومياً وتعطى نصف هذه الجرعة للاطفال . الدواء محضر على شكل كبسول 125 , 250 , 500 ملغم ومعلق 125 ملغم / 5مل

4- سيفاكلور cefaclor

يتمتع السيفاكلور بفعالية جيدة وافضل من ادوية الجيل الاول ضد H.infleuenza و E.coli و Proteus mirabilis . يستخدم الدواء عن طريق الفم .الدواء محضر على شكل كبسول 250 ملغم وشراب 125 ملغم / 5مل وقطرات للرضع 50 ملغم / مل .

السيفالوسبورينات – الجيل الثالث :-

1- سيفوتاكسيم cefotaxime

ويعد السيفوتاكسيم نموذج للجيل الثالث له فعالية جيدة ضد الجراثيم السالبة لصبغة كرام اللاهوائية وبعض الجراثيم الموجبة لصبغة كرام لكن فعاليته ليست كبيره جدا ضد بعض الجراثيم اللاهوائيه خصوصاً B.fragilis , والمكورات العنقودية الذهبية وجراثيم P.aeruginosa . يستخدم لعلاج التهاب السحايا بالجراثيم السالبة لصبغة كرام خصوصاً وانه يعطي تركيزاً عالياً في السائل المخي الشوكي , ويستخدم في علاج الاخماج المهددة للحياة المكتسبة من المستشفيات والسمدمية واخماج مرض نقص المناعة . الجرعة 1-2 غرام في العضل او الوريد كل 6-12 ساعة , الاطفال 50-100 ملغم /كغم/يوم . كما انه يستخدم كجرعة مفردة لعلاج السلان . ان السيفوتاكسيم يتأيض بأزالة مجموعة الاستيل في الجسم , مؤيضاته فعالة دوائياً . الدواء يحضر على شكل فيالات للحقن تحوي 250 , 500 , 1000 ملغم .

2- سفتيزوكسيم ceftizoxime

انه مشابه من حيث فعاليته ضد البكتريا والاستخدامات لدواء السيفوتاكسيم لكنه لايتأيض , يطرح عنطريق الكلى بشكل ابطئ . الجرعة منه 500-1000 ملغم عن طريق الوريد كل 8 او12 ساعة . الدواء محضر على شكل فيالات تحوي 500 و1000 ملغم .

3- سفيترايوكسون ceftriaxone

انه من السيفالوسبورينات طويلة المفعول يستخدم مرتين او مرة واحدة يومياً , يصل الى السائل المخي الشوكي بتركيز علاجي ويطرح في البول والصفراء ، فعال في مدى واسع من الاصابات الجرثومية الخطيرة ومنها التهاب السحايا البكتيري خصوصاً في الاطفال , الحمى التايفوئيدية , التهابات المجاري البولية , التهابات البطن والسمدمة . الجرعة المفردة منه 250 ملغم عن طريق العضل ، الدواء محضر على شكل فيالات تحوي 250 , 500 , 1000 ملغم .

4- سيفتازديم ceftazidime

انه فعال جداً ضد Ps. aeruoginosa وفعاليته ضد جراثيم العائلة المعية مشابه لفعالية السيفوتاكسيم لكنه اقل فعالية منه ضد المكورات العنقودية الذهبية والمكورات الموجبة لصبغة كرام الاخرى والجراثيم اللاهوائية . قد يحدث الدواء نقص في الصفائح الدموية ونقص كريات الدم العدلة neutrophil . الدواء محضر على شكل فيالات للحقن تحوي 250 , 500 , 1000 ملغم . الجرعة 500-2000 ملغم عن طريق العضل او الوريد كل 8 ساعات . جرعة الاطفال 30 ملغم / كغم/ يوم .

5- سيفوبيرازون cefoperazone

يشبه السيفتازديم ، ويختلف عنه ان فعاليته قوية ضد Pseudomonas واقل ضد بقية الجراثيم . ان فعاليته جيدة في الحمى التايفوئيدية و جراثيم B.fragilis اللاهوائية لكنه اقل مقاومة لانزيم البيتالاكتاميز . يستخدم لعلاج التهابات الجهاز البولي والتنفسي والتهابات الانسجة الرخوة والتهابات السحايا والسمدمية . يطرح بشكل رئيسي في الصفراء . يؤدي الى نقص الصفائح الدموية . يعطى الدواء بجرعة 1000-2000 ملغم عن طريق العضل او الوريد كل 12 ساعة . الدواء محضر على شكل حقن تحوي 250 , 1000 , 2000 ملغم .

6- سيفكسيم cefixime

وهو دواء فعال عند الاعطاء عن طريق الفم ضد الجراثيم العائلة المعوية وH.infleuenza والمكورات السبحية القيحية والمكورات السبحية الرئوية كما ان الدواء يقاوم انزيم البيتالاكتاميز . ان الدواء غير فعال ضد المكورات العنقودية الذهبية و Pseudomonas , للدواء عمر نصف طويل ، يستخدم بجرعة 200-400 ملغم مرتين يومياً لعلاج التهابات الجهاز التنفسي والبولي والتهابات الصفراء ، وربما يحدث الاسهال . الدواء محضر على شكل حبوب 100-200 ملغم وكبسول100 ملغم وشراب 100 ملغم/5مل .

7- سيفبرودوكسيم بروكستايل cefprodoxime proxetil

وهو من الجيل الثالث يستخدم عن طريق الفم وهو استر فعال ضد العائلة المعوية والمكورات السبحية كما انه يثبط المكورات العنقودية , يستخدم لعلاج التهابات الجهاز التنفسي والبولي والتهابات الجلد والانسجة الرخوة يعطى بجرعة 200 ملغم مرتين يومياً (اقصى جرعة يومية 800 ملغم) .الدواء محضر على شكل حبوب 100 و 200 ملغم وشراب 50 و100 ملغم /5 مل .

8- سيفدنير cefdinir

وهو دواء من الجيل الثالث , يستخدم عن طريق الاعطاء الفمي له فعالية جيدة ضد الجراثيم المنتجة لانزيم البيتالاكتاميز , اغلب الجراثيم المسببة لالتهابات الجهاز التنفسي ومنها المكورات الموجبة لصبغة كرام حساسة له . يستخدم لعلاج الالتهاب الرئوي والتعاظم الحاد لالتهابات القصبات المزمن والتهابات الانف والاذن والحنجرة والتهابات الجلد , يعطى بجرعة 300 ملغم مرتين يومياً . الدواء محضر على شكل كبسول 300 ملغم , وشراب 125 ملغم /5مل .

9- سيفتيبوتين ceftibuten

وهو ايضاً دواء من الجيل الثالث يستخدم عن طريق الاعطاء الفمي , فعال ضد كل من البكتريا الموجبة والسالبة لصبغة كرام , ويقاوم انزيم البيتالاكتاميز , يستخدم لعلاج التهابات الجهاز التنفسي والبولي والمعدي المعوي يعطى بجرعة 200 ملغم مرتين يومياً او 400 ملغم مرة واحدة يومياً ، الدواء محضر على شكل كبسول 200 و400 ملغم ومسحوق لعمل معلق فمي يحتوي 90 ملغم /5مل .

السيفالوسبورينات – الجيل الرابع :-

- **سيفيباييم cefepime**

هذا الدواء تم تطويره في التسعينات له فعالية مضادة للبكتريا مشابهة لأدوية الجيل الثالث ولكنه شديد المقاومة لانزيم البيتالاكتاميز , لذلك فأنه فعال ضد العديد من البكتريا المقاومة لاجيال السفالوسبورينات الاولى , انه فعال ايضاً ضد pseudomonas والمكورات العنقودية الذهبية ، ولان له طيف واسع فأنه يستخدم في العديد من الاصابات الخطرة مثل الالتهاب الرئوي المكتسب في المستشفى , البكتريميا والسمدمية . الجرعة 1000-2000 ملغم عن طريق الوريد كل 8-12 ساعة . الدواء محضر على شكل حقن تحوي 500 و 1000 غرام .

الاعراض الجانبية للسفالوسبورينات :-

السفالوسبورينات من الممكن تحملها بيسر ولكنها قد تحدث بعض الاعراض الجانبية ومنها :-

-الالم بعد الحقن العضلي وهذا يتفاوت بين مركبات السفالوسبورينات وهو اشد مع السيفالوثين , كما ان بعض السفالوسبورينات قد تحدث التهاب الوريد بعد الحقن الوريدي .

-الاسهال وهو اكثر حدوثاً مع السفرادين عن طريق الفم والسيفوبيرازون حقناً , ويحصل نتيجة تغيير فلورا الامعاء .

-تفاعلات فرط الحساسية : وهي مشابهة لما يحصل مع البنسلينات , واشيع تفاعلات فرط الحساسية هو الطفح الجلدي ولكن قد تحصل الاستسقاءات والربو والشري urticaria , وقد لوحظ ان 10% من المرضى الحساسين للبنسلين لديهم حساسية مشتركة للسفالوسبورينات .

-السمية على الجهاز البولي ن ولوحظ انها اعلى مع استخدام سيفالوردين مما حد من استخدامه كثيراً , كما ان السيفالوثين يحدث سمية على الكلية ، ان حقن السيفالوسبورينات مع الامينوكلوكوسيدات او مدررات العرة يزيد من سمية السيفالوسبورينات على الكلية .

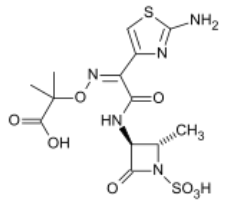
-النزف ويحدث مع السيفالوسبورينات التي تحوي مثيل ثايوتترازول او مجموعة معوضة مشابهة في الموقع 3 مثل السيفوبيرازون و سفيترايوكسون وذلك بسبب نقص الصفائح الدموية الذي يحدث بالية تشبه الية الوارفرين خصوصاً في مرضى السرطان او اصابات البطن الجرثومية او العجز الكلوي .

-كما سجلت حالات نقص كريات الدم البيض العدلة neutrophil ، وحالات تشبه التسمم بالداي سلفيرام ، وفحص كومب comb،s موجب مع استخدام السيفالوسبورينات .

مونوباكتام Monobactams

ازتريونام Aztreonam

للازتريونام تأثيراً جيداً ضد العصيات المعوية السالبة لصبغة كرام و H.infleuenza حيث انه يثبطها بتراكيز اطئة جداً ويثبط جراثيم pseudomonas بتراكيز معتدلة ولكن لا يؤثر على المكورات الموجبة لصبغة كرام او الجراثيم اللاهوائية . كما ان الدواء يقاوم انزيم البيتالاكتاميز المفرز من قبل الجراثيم السالبة لصبغة كرام , يستخدم الدواء في علاج التهابات الجهاز البولي والصفراوي والمعدي المعوي والجهاز التناسلي الانثوي . لاتوجد مقاومة مشتركة مع بقية مجموعة البيتالاكتام وبالامكان استخدامه في المرضى الحساسين للبنسلينات والسيفالوسبورينات , يطرح الدواء في البول وعمر النصف له 1,8 ساعة . ويعطى بجرعة 500-2000 ملغم في العضل او الوريد كل 6-12 ساعة .



ازتريونام

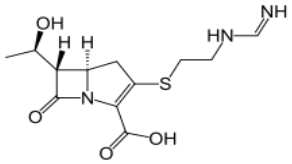
الكاربابنيم carbapenems

- امبنيم Imipenem

وهو دواء فعال وواسع الطيف يمتلك فعالية ضد المكورات الموجبة لصبغة كرام وجراثيم العائلة المعوية وPseudomonas وLiseria وبعض الجراثيم اللاهوائية مثل B.fragills وCl.difficile ، ان الدواء مقاوم لانزيم البيالاكتاميز . لكن الدواء يتحلل بسرعة بأنزيم

dehydropeptidase I في النبيبيات الكلوية وقد تحل هذه المشكلة بأعطائه مع سيلاستاتين cilastatin , الدواء المثبط العكوس لانزيم dehydropeptidase I .

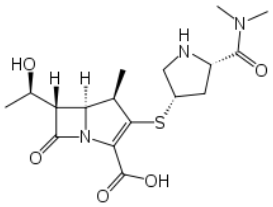
ان خليط امبنيم – سيلاستاتين 500 ملغم عن طريق الوريد كل 6 ساعات (اقصى جرعة يومية 4غم) ثبتت فعاليته في مدى واسع من عدوى المستشفيات الخطرة حتى في المرضى الذين يعانون نقص المناعة مثل مرضى السرطان ومرضى نقص المناعة المكتسب AIDS . قد يحدث امبنيم اختلاجات في الجرع العالية في المرضى المهيئين لذلك .



امبنيم

- **ميروبنيم Meropenem**

وهو من مجموعة الكاربنيم له فعالية واسعة الطيف مقارنة بالامبنيم , حيث أضيفت مجموعة مثيل في أحد المواقع على الحلقة الخماسية فجعلته مقاوماً لانزيم dehydropeptidase I فلا يحتاج السيلاستاتين عند اعطائه ، ويعطى لالتهابات البطن والانسجة الرخوة الخطرة . كما انه لا يحدث اختلاجات في المرضى المعالجين به .



ميروبنيم

الأمينوكلايكوسيدات aminoglycosdes

الامينوكلايكوسيدات هي مركبات كاربوهيدراتية تحوي على مجاميع أمين–amine containing carbohydrates أغلبها تنتج طبيعياً بواسطة فطريات actinomycetes المعزولة من التربة . الأمينوكلايكوسيدات مضادات حيوية قاتلة للجراثيم تستخدم في علاج الاخماج الخطرة المتسببة بالعديد من العصيات السالبة لصبغة كرام , فيما تعتبر المكورات السبحية والمكورات الرئوية وجراثيم الكلوستريديا والجراثيم اللاهوائية والفطريات مقاومة للامينوكلايكوسيدات

ان الفعالية المضادة للجراثيم للأمينوكلايكوسيدات تتم بآليتين , الأولى تتم من خلال ارتباط الامينوكلايكوسيدات المشحونة موجباً بالاماكن المشحونة سالباً في الغشاء البكتيري مؤدية الى فقدان صلابة الغشاء البكتيري واضطراب وظائفه ويعتقد ان تأثيرها القاتل للبكتريا يتم بهذه الآلية . اما الآلية الثانية فهي آلية مثبطة لنمو البكتريا وتتم من خلال اثباط تخليق البروتينات حيث ان الامينوكلايكوسيدات ترتبط بالوحدة الرايبوسومية 30S (30S ribosome) مثبطة ارتباط amine acyl-tRNA بهذه الوحدة الرايبوسومية فيثبط تخليق البروتينات .

تعد الأمينوكلايكوسيدات كيتونات قطبية polar cations لاتمتص عن طريق المسلك الهضمي ولهذا السبب تحقن عضلياً او وريدياً ما عدا النيومايسين حيث يعطي عن طريق الفم للاقلال من نشاط الفلورا المعوية

الامينوكلايكوسيدات لاتتأيض وترتبط ببروتينات البلازما بنسة قليلة وتتوزع في كل الجسم بأستثناء الجهاز العصبي , وتطرح بالترشيح الكبيبي glomerular filtration بشكل غير مؤيض , ولا يحصل لها اعادة امتصاص وتصفيتها في الجهاز البولي سريعا ، وعمر النصف البلازمي لها 2-3 ساعات .

الامينوكلايكوسيدات تحدث سمية على الأذن والكلية وتحدث غلقاً للوصله العصبية – العضلية.

سميتها على الأذن تحدث بسبب تأثيراتها على العصب الدهليزي والعصب السمعي واتلافها للمستقبلات الحسية مثل الخلايا الشعرية hair cell في قوقعة الأذن cochlea . ويكون تأثيرالستربتومايسين والنيومايسين على الوظيفية الدهليزية بينما الكنامايسين يؤثر على الوظيفية السمعية ، لوحظ ان هذه التأثيرات ترتبط ارتباطاً طردياً بالجرعة وتتراوح التأثيرات

من اختلال التوازن والطنين الى الطرش الدائم . ويكون خطر هذه التأثيرات أكبر عند استخدام الامينوكلايكوسيدات في مرضى الاعتلال الكلوي , ومن الممكن الاقلال من هذه التأثيرات عند الحفاظ على التركيز البلازمي اقل من 2 مايكروغرام/ مل .

ان مظاهر السمية الكلوية للامينوكلايكوسيدات والتي غالباً ما تكون معكوسة reversible فربما تتراوح من زيادة البروتين الخفيفة في البول الى تنترج الدم (فرط النايتروجين في الدم) azotemia . حيث ان الامينوكلايكوسيدات تطرح عن طريق الكلى وان وجود اي اضطراب كلوي قبل استخدام هذه الادوية من المفترض ان يدفعنا لأخذ الحذر وتنظيم الجرعة.

ان غلق الوصلة العصبية العضلية ربما يؤدي الى البهر apnea خصوصاً في مرضى الوهن العضلي myasthenia garavis او عند استخدامها مع المخدرات العامة او الادوية الغالقة للوصلة العصبية العضلية التي تعطى مع المخدرات . كما ان الحقن الوريدي لكلوكونات الكالسيوم يعكس الفعل الغالق للوصلة العصبية العضلية للامينوكلايكوسيدات .(ما عدا الكنامايسين)

المقاومة تتطور سريعاً ضد الستربتومايسين واكثر بطئاً للامينوكلوسايدات الاخرى ، المقاومة تكتسب بواسطة :

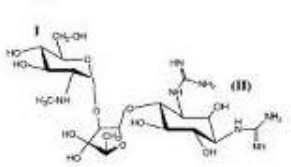
1- الطفرة ذات الخطوة الواحدة (مثل المقاومة للستربتومايسين)
2- اثباط انتقال الدواء الى داخل الجرثومة
3- استحداث الانزيمات التي تؤيض الدواء او تثبيط فعاليته .

ويحدث ذلك بواسطة انتقال البلازميدات التي تشفر لصنع انزيمات الأستلة acetylation او والفسفرة phosphrylation للامينوكلايكوسيدات. وقد توجد مقاومة مشتركة ولكن بعض هذه الانزيمات قد تكون خاصة لبعض افراد المجموعة وليس ضد الكل مثلاً قد تكون Pseudomonas مقاومة للجنتامايسين وليس الاميكاسين

ستربتومايسين streptomycin

الستروميسين اكتشف عام 1944 ويختلف عن البنسلين كونه قاعدة عضوية ، لايمتص من المسلك المعدي المعوي ويحدث تأثيرات سمية في اللبائن . وان الاهمية الدوائية له تتمثل في

فعاليته في علاج السل واعطائه مع البنسلين لعلاج التهاب بطانة القلب المتسببه بالمكورات المعوبه . وهو مفيد في علاج التوليريميا , والطاعون plaque والبروسيلا(حمى مالطا) brucellosis . ربما تتطور له المقاومة (بواسطة R-factor) خصوصاً حينما يستخدم بمفرده .

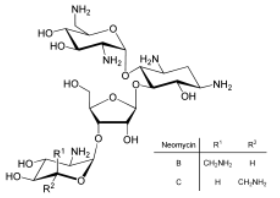


ستربتومايسين

نيومايسين Neomycin :

لايستخدم حقنا . والاستخدام الموضعي قد يحدث التحسس. وبالتطبيق على منطقة واسعة من الجلد غير السليم ربما يمتص ويحدث سمية جهازية . عن طريق الفم يستخدم بشكل رئيسي قبل اجراء جراحة الامعاء ولاقلال تكوين اليوريا من قبل فلورا الامعاء في مرضى عدم الكفاية الكبدية .

ولعلاج الاطفال المصابين بالتهاب الامعاء الناجمة عن العتر المرضية pathogenic لجراثيم الاشيريشيا القولونية . يجهز النيومايسين على شكل حبوب تحوي 500 ملغم للاستخدام الفمي .



نيومايسين

كناميسين kanamycin :

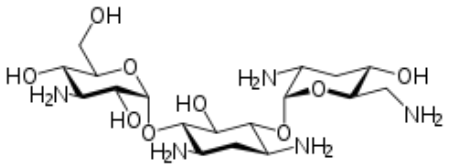
يستخدم عن طريق الحقن ضد العصيات السالبة لصبغة كرام التي تسبب امراض جهازية خطرة . ربما يحدث سمية على الكلى والأذن خصوصاً في المرضى الذين لديهم اعراض كلوية قبل اعطائهم الدواء .

جنتامايسين وتوبرامايسين Gentamicin and tobramycin

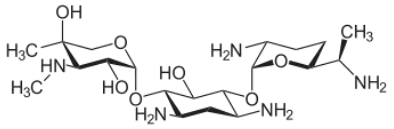
الجنتامايسين (الكرامايسين) والتوبرمايسين متشابهين كيمياوياً ودوائياً . وان الاختلاف الدوائي الرئيسي بينهما ان التوبرامايسين اكثر فعالية ضد الجراثيم P.aeruginosa . ان الأهمية الدوائية للجنتامايسين والتوبرامايسين تتضمن فعاليتهما في علاج الاخماج الجهازية المتسببة بالجراثيم السالبة لصبغة كرام الحساسة ، خصوصاً جراثيم Pseudomonas والكليبسلاKlebsiella وانواع من جرثومة السريشيا Serratia ، غير ان المكورات السبحية و المكورات الرئوية و الجراثيم اللاهوائية والفطريات مقاومة لهما .

كما ان بعض المكورات العنقودية المقاومة للبنسلينات نصف المصنعة ربما تكون حساسة للجنتامايسين . وفي الاستخدامات السريرية يجب ان نضع في الاعتبار سميته على الكلية وتأثيره على التصفية الكلوية وسميته على الأذن وتأثيره السلبي على وظيفة الوصلة العصبية العضلية .

حضر الجنتامايسين (كرامايسين) في محلول يحتوي 20 ملغم / مل . وحضرت سلفات التوبرامايسين في محلول يحتوي 10 و40 مايكروغرام/مل . وان الجرعة في البالغين لكلا الدوائين في المرضى الذين لا يعانون مشاكل كلوية هي 3-5 ملغم /كغم يومياً تقسم الى عدة جرع وتحقن عضلياً او وريدياً .



توبرامايسين



جنتامايسين

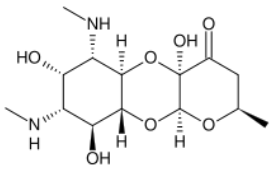
سلفات الاميكاسين Amikacin sulfate

هو مشتق من الكنامايسين . ان سلفات الاميكاسين هي امينوكلايكوساید نصف مصنع محور كيميائياً . وان التحوير الكيمياوي جعله يقاوم الانزيمات التي تحطم الجنتامايسين والتوبرامايسين . يستخدم الدواء لعلاج الجراثيم السالبة لصبغة كرام . والدواء محضر (للحقن العضلي والوريدي) في محلول 50 و 250 ملغم/ مل .

سبكتينوماسين spectinomycin

يستخدم السبكتينومايسن ضد جرثومة السيلان المقاومة للبنسلين ويعطى كجرعة مفردة 2 غرام في العضل ، والدواء ليس فعالاً ضد السفلس .

(الحركيه الدوائيه والمستوى العلاجي والسام واستخدامات الامينوكلوكوسيدات تظهر في جدول رقم 3)



سبكتينوماسين

جدول رقم 3:الحركيه الدوائيه والمستوى العلاجي والسام واستخدامات الامينوكلوكوسيدات

الادوية	عمر الصرف ساعة	المستوى العلاجي في البلازما مايكروغرام/مل	المستوى السام في البلازما مايكروغرام/مل	الجرعة العلاجية	والاستخدام
ستربتومايسين	3-2	25	50	البالغين 2-0,5 غرام / يوم ، الاطفال 30-20 ملغم / كغم/يوم	المكورات المعويه ، السل الرئوي , البروسيلا الطاعون ، التوليريميا
نيومايسين	3	10-5	10		يستخدم للحد من نشاط فلورا الامعاء
كنامايسين	2,5-2	16-8	35	البالغين 15 ملغم/كغم/ اليوم الاطفال 15-20 ملغم/كغم/يوم	العصيات السالبة لصبغة كرام ونادراً لعلاج السل
جنتامايسين	5-1,2	10-4	12	البالغين 3-5 ملغم/ كغم / يوم الاطفال 3-7,5 ملغم / كغم / يوم	العصيات السالبة لصبغة كرام
توبرامايسين	3-2	8-4	12	كما في الجنتامايسين الاستخدامات والجرعة	
اميكاسين	2,8-0,8	16-8	35	البالغين 15 ملغم / كغم/يوم ، الاطفال 15 ملغم / كغم / يوم	نفس استخدامات الجنتامايسين واكثر فعالية ضد السيدوموناس

الاستخدامات السريرية

- الاخماج بالعصيات السالبة لصبغة كرام : يعتبر الجنتامايسين أشيع افراد المجموعه استخداماً لعلاج الاخماج الخطرة بالعصيات السالبة لصبغة كرام مثل الاشيريشيا القولونية والكليبسلا الرئوية والبروتيس والسريشيا والاسينوبكتر والستروبكتر والانتروبكتر كما انه

للجنتامايسين فعالية جيدة ضد المكورات العنقودية الذهبية . وتستخدم الامينوكلوكوسيدات مع مضادات البيتالاكتام كعلاج أولي في بعض اخماج الدم.

كما تستخدم الامينوكلوكوسيدات في الاصابة بعصيات الكليبسلا الرئوية . كما ان التهاب قناة فالوب بجراثيم نايسيريا السيلان و التي غالباً ما يصاحبها نمو العصيات السالبة لصبغة كرام والجراثيم اللاهوائية قد ثبتت فعالية الجنتاماسين والدوكسي سايكلين فيها .

ان جراثيم السيدوموناس من اشيع العصيات السالبة لصبغة كرام في المقاومة لمجموعة الامينوكلوكوسيدات ولكن السيد موناس التي تقاوم الجنتامايسين ربما تكون حساسة للاميكاسين والتوبرامايسين .

الستربتومايسين هو دواء الخيار الاول عند الاصابة بـالطاعون و التوليريما.

- الحد من فلورا الامعاء : يعطي النيومايسين لاثباط نمو فلورا الامعاء في مرضى الاعتلال الدماغي الكبدي. ويعتقد انه يحسن حالة الاغماء باقلاله الامتصاص الجهازي للمؤيضات البكتيرية التي تحدث الاعتلال الدماغي الكبدي ، حوالي 95% من الجرعة الفمية للنيومايسين تطرح غير متأيضه في البراز كما ان النيومايسين مع البوليمكسين ب polymyxin B او البيستراسين bacitracin تحضر على شكل مرهم للتطبيق الموضعي على الجلد لمنع تقيح الجروح والحروق والاصابات الجلدية الاخرى .

- ان جرثومة السيدوموناس غالبا تعزل عن قشع مرضى التليف الكيسي Cystic fibrosis وان الاستنشاق اليومي لجرعة عالية من التوبرامايسين يقلل نمو هذه الجرثومة ويحسن بشكل ملحوظ الوظائف الرئوية .

- التهاب بطانة القلب : يعطى الجنتامايسين مع الامبسلين كعلاج وقائي في التهاب بطانة القلب قبل الجراحة او التداخل التشخيصي في الجهاز المعدي المعوي او الجهاز البولي التناسلي في المرضى تحت خطر الاصابة بـالتهاب بطانة القلب ، الجنتامايسين مع الفانكومايسين يفضلون لمرضى الخطورة العالية الحساسين لمضادات البيتالاكتام . كما ان الجنتامايسين او الستربتومايسين مع البنسلين يعملون بشكل متآزر في علاج التهاب بطانة القلب بالمكورات المعويه .

- التهاب السحايا meningitis : ان درجة اختراق الامينوكلايكوسيدات الى السائل المخي الشوكي يتناسب مع درجة التهاب غشاء السحايا . على اي حال الامينوكلايكوسيدات تعطى مع مضادات البيتالاكتام او المضادات الاخرى في علاج التهاب السحايا .

- مرض السل tuberculosis : مع زيادة حدوث مقاومة جرثومة السل mycobacterium للعلاج النموذجي , فأن استخدام الامينوكلايكوسيدات ازداد في مرضى الاصابة المقاومة ، الستربتومايسين يستخدم كعلاج أولي لمرض السل .

- الاخماج العينيه Ophthalmological infections : بسبب وصول الجنتامايسن الى العين بتركيز فعال لذا فأنه يستخدم في علاج التهابات ملتحمة العين البكتيرية ، وقد حضرت مستحضرات من الامينوكلوكوسيدات للاستخدام الموضعي للعين ، كما يستخدم الجنتاماسين في الحد من العدوى البكيترية الثانوية لاصابات العين الفايروسيه .

- تستخدم الامينوكلوكوسيدات لعلاج التهاب المبال بمكورات السيلان خصوصاً في المرضى الحساسين لمجموعة البيتالاكتام .

السلفنميدات – الترايمثوبريم Sulfonamides and trimethoprim

تعد السلفنميدات من اقدم المضادات الجرثومية المستخدمة حيث استخدم الدكتور دوماك صبغة البرونتوسيل الحمراء prontosil red لعلاج الاصابات التجريبية واصابات المكورات السبحية التي اصيبت بها ابنته , وفي عام 1937 اصبح واضحاً ان مركب البرونتوسيل ينكسر داخل الجسم ليعطي السلفنمايد ، المركب الفعال ضد البكتريا . ثم بعد ذلك استخدمت العديد من السلفنميدات سريرياً . ويركز اليوم على مجموعة منها وهي :-

- السلفنميدات قصيرة الفعل (8-4 ساعات) مثل سلفاديازين .
- السلفنميدات متوسطة الفعل (12-8 ساعة) مثل سلفاميثوكسازول وسلفاموكسازول
- السلفنميدات طويلة الفعل مثل سلفادوكسين
- السلفنميدات للاستخدامات الخاصة مثل سلفاسيتمايد , سلفاسلازين , سلفاديازين .

الفعالية المضادة للبكتريا

السلفنميدات موقفة لنمو العديد من الجراثيم الموجبة والسالبة لصبغة كرام وربما تتغير حساسية الجراثيم لها من وقت الى اخر ومن مكان الى اخر , على أي حال ما زالت السلفنمايدات فعالة ضد , Strep. pyogenes ,H. ducreyi , H. influenza , V. cholera Calymmatobacterium granulomatis وبعض المكورات العنقودية ومكورات السيلان Gonococci ومكورات التهاب السحايا Meningococci والمكورات الرئوية والاشيريشيا القولونية و Actinomyces، Chlamydiae ، Shigella ، Nocardia ،Toxoplasma

آلية عمل السلفنميدات

ان العديد من البكتريا تصنع حاجاتها من حامض الفوليك من حامض بارامينوبنزوك (PABA) ، ان السلفنميدات تثبط تنافسياً اتحاد PABA مع البتردين Pteridine لتكوين حامض Dihdropteroic acid الذي يقترن مع حامض الكلوتاميك لانتاج dihydrofolic acid . حيث ان اضافة كميات صغيرة من PABA يضادد عمل السلفنميدات كما ان

السلفنميدات لاتؤثر في الجراثيم التي تأخذ حامض الفوليك من البيئة ولا تعتمد على تصنيعه ، فضلاً عن ذلك فأن السلفنميدات غير فعالة في حالات الالتهابات القيحية حيث يحتوي القيح على بيورينات وبايراميدنيات تقلل احتياج البكتريا لحامض الفوليك كما ان القيح غني بمادة PABA .

المقاومة للسلفناميدات :اغلب البكتريا لها القدرة على تطوير مقاومة للسلفنميدات خصوصاً مكورات السيلان والمكورات الرئوية والمكورات العنقودية والاشيريشيا القولونية والشيكلا والمكورات السبحية وغالباً ما تكون المقاومة ناجمة من طفرات وراثية مقاومة يتنج عنها زيادة انتاج PABA او قلة ألفة انزيمات تصنع حامض الفوليك للسلفنميدات او تنهج البكتريا نهجاً ايضاً جديداً لتصنيع حامض الفوليك .

الحركية الدوائية :

السلفنميدات تمتص سريعاً وتقريباً بشكل كامل من الجهاز الهضمي وتختلف فيما بينها في نسبة ارتباطها ببروتينات البلازما من 10-95% وكلما زاد ارتباط الدواء بالبروتينات كلما طالت فترة فعله . تنتشر السلفنميدات بشكل واسع في الجسم . السلفاديازين يعطي تركيز في السائل المخي الشوكي مقارب لتركيزه في البلازما كما انه يعبر المشيمة بشكل حر .

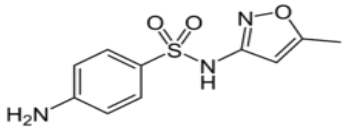
ان الايض الرئيسي للسلفنميدات هو بواسطة الاستلة Acetylation في ذرة النايتروجين 4 بالانزيمات غير المايكروسومية ويحصل الايض بشكل رئسي في الكبد ،غالباً ما تكون المؤيضات المؤستله غير فعالة ولكنها قد تحدث اعراضاً جانبية وغالباً ما تكون اقل ذوبانية في البول الحامضي من السلفنميدات الاصلية وربما تترسب في البول وتعمل البول البلوري crystalluria ، المؤيضات المؤستلة قد تتراكم في الدم مع الدواء الاصلي في مرضى الفشل الكلوي مما يزيد من سميتها . السلفنميدات تطرح بشكل رئيسي عن طريق الكلي بالترشيح الكبيبي وقد يحدث لها افراز واعادة امتصاص نبيبي حيث ان الدواء الاكثر ذوبانية في الدهون يعاد امتصاصه بشكل اكبر في النبيبات لذا يكون اطول فعلاً .

السلفاديازين sulfadiazine

يعد مثالاً نموذجياً للسلفنميدات يمتص بسرعة بعد الاعطاء الفمي ويطرح سريعاً في البول . يرتبط ببروتينات البلازما بنسبة 50% وتحصل استلة لـ20-40% من الجرعة .المؤيضات المؤستلة اقل ذوباناً في البول وقد تحدث البول البلوري . الدواء ينتشر بشكل جيد في الجسم ويعطي تركيز علاجي في السائل المخي الشوكي . الجرعة 0,5 غم الى 2 غم ثلاث مرات يومياً الدواء محضر على شكل حبوب تحوي 0,5 غم من الدواء .

السلفاميثوكسازول sulfamethoxazol

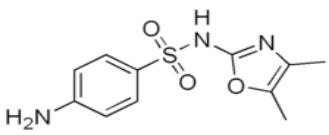
يمتص بشكل ابطأ عند اعطائه عن طريق الفم كما ان طرحه في البول ابطأ وله فترة فعل متوسطة , عمر النصف له في البالغين 10 ساعات . وهو المركب المفضل للاعطاء مع الترايميثوبريم لان اعمار النصف لهما متقاربة , نسبة كبيرة من الدواء تؤيض بالاستلة ، والمؤيضات المؤستلة غير ذائبة نسبياً وقد تحدث البول البلوري . الجرعة 1 غرام مرتين يومياً لمدة يومين ثم 0,5 غرام مرتين يومياً . الدواء محضر على شكل حبوب تحوي 0,5 غم من الدواء .



سلفاميثوكسازول

السلفاموكزول sulfamoxole

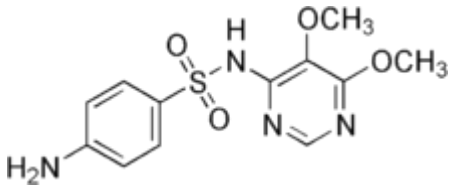
وله من الصفات ما يشابه السلفاميثوكسازول ويستخدم عندما يكون المطلوب استخدام السلفانميدات بمفردها كما في التهابات الجهاز التنفسي البولي ، الجرعه 1 غرام مرتين يوميا في اليوم الاول ثم 0,5 غرام مرتين يومياً , الدواء محضر على شكل حبوب تحوي 0,5 غم من الدواء .



سلفاموكزول

السلفادوكسين والسلفاميثوبايرازين sulfadoxine , sulfamethopyazine

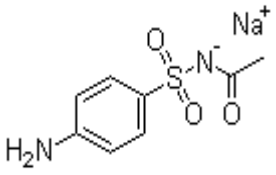
وهما دوائين طويلي المفعول فعلهما اكثر من اسبوع بسبب سعة ارتباطهم ببروتينات البلازما والطرح الكلوي البطيء عمر النصف لهما 5-9 ايام . يستخدمان مع البايريميثامين pyrimethamine في علاج الملاريا خصوصاً المقاومة للكلوكوين وفي علاج الالتهاب الرئوي الذي يسببه Pneumocystic carinii في مرضى نقص المناعة المكتسب ، وفي علاج التوكسوبلازما . وبسبب ما يحدثانه من تفاعلات جلدية واسعة يفضل عدم استخدامها لاغراض وقائية كما وبسبب قلة تركيزهما الحر في البلازما , يفضل عدم استخدامهما للاصابات الجرثومية الشديدة والحادة .



السلفادوكسين

السلفاسيتمايد sulfacetamide sod.

وهو مركب ذائب يعطي عند ذوبانه محلول متعادل قليل التخريش للعين اذا استخدم بتركيز حتى 30% لذا فانه يستخدم موضعياً لاصابات العين الجرثومية الناجمة عن الكلاميديا والجراثيم الحساسة للسلفنميدات . يحضر الدواء على شكل قطرة عين بتركيز 20 و 30% ومرهم عين بتركيز 6% .



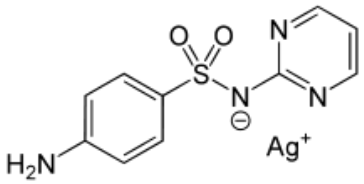
سلفاسيتمايد

السلفاسلازين sulfasalazine

ويستخدم في التهاب القولون التقرحي وقد تم التطرق اليه في فصل الجهاز الهضمي

سلفاديازين الفضة silver sulfadiazine

تستخدم موضعياً على شكل 10% رهام (كريم) وهي فعالة ضد عدد كبير من البكتريا وبعض الفطريات وحتى بعض البكتريا المقاومة للسلفنميدات مثل pseudomonas , وتعد واحد من الادوية الاكثر فعالية في منع التهابات الحروق والقرح المزمنة ، ربما تحصل حكة جلدية في اماكن التطبيق للدواء .



سلفاديازين الفضة

الاستخدامات السريرية

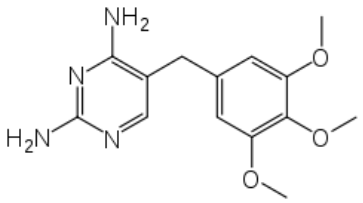
من النادر ان تستخدم السلفنميدات اليوم بمفردها (غير مقترنة مع الترايميثوبريم او البايريميثامين) ويكاد ان يكون استخدامها مقتصراً على علاج التهاب الجهاز البولي والتهابات اللثة والبلعوم بجراثيم المكورات السبحية ، اما استخدامها مع الترايميثوبريم فستناقش عند التحدث عن دواء الترايميثوبريم .

الاعراض الجانبية : قد تحدث السلفنميدات

- الغثيان والقيء والام المعدة
- قد تحدث البول البلوري نتيجة ترسب مؤيضاتها في النبيبات الكلوية، والشري urticaria وارتفاع الحرارة , وآلام المفاصل .
- قد تحدث التهاب الكبد في 0,1% من المرضى .
- المستحضرات الموضعية قد تحدث حكة وتهيج وهرش جلدي .
- قد تحدث تحلل الدم في المرضى الذين لديهم نقص في G6PD .
- ربما تحدث اليرقان في الرضع نتيجة ازاحتها البلروبين من بروتينات البلازما .

الترايميثوبريم Trimethopim

الترايميثوبريم يثبط بشكل انتقائي انزيم dihydrofolate reductase وبهذا يغلق تصنيع حامض الفوليك . أي ان هذا الدواء والسلفنميدات يعملان بشكل تآزري على اثباط مراحل مختلفة في تصنيع حامض الفوليك، يفضل خلط هذا الدواء مع السلفاميثاكزازول لان لهما عمري نصف متقاربين وغالباً بنسبة سلفاميثاكزازول: ترايميثوبريم 1:5 ، ذلك لان الترايميثوبريم اوسع انتشاراً وله توافر حيوي اكثر من السلفنميدات حيث انه يعبر بيسر حاجز الدم - الدماغ ، وكذلك حاجز الدم - المشيمة ، كما ان الترايميثوبريم اسرع امتصاصاً وارتباطه ببروتينات البلازما 40% و السلفاميثوكسازول 65% . عموماً ان الترايميثوبريم يؤيض جزئياً في الكبد ويطرح في البول .



ترايميثوبريم

الترايميثوبريم عندما يمزج مع السلفنميدات فأن طيف فعاليتهما اوسع من طيف فعالية أي منهم ، حيث تصبح العديد من الجراثيم غير الحاسة للسلفنميدات حاسة لمزيج السلفنميدات مع الترايميثوبريم مثل Salmonella typhi , Enterbacter , Klebsiella , Serratia , Pneumocystic carinii , Yersinia enterocolitica والعديد من الجراثيم والعتر الجرثومية المقاومة للسلفنميدات عند استخدامها بمفردها مثل المكورات العنقودية الذهبية والمكورات السبحية القيحية والشيكلا والاشيريشيا القولونية. وقد تحصل المقاومة لخليط السلفنميدات والترايميثوبريم عن طريق الطفرات المنقولة بالبلازميد ولكن عموما المقاومة للخليط اقل من المقاومة التي تحصل للسلفنميدات والترايثيوبريم كل على حده

الاستخدامات :

1- التهابات المسالك البولية : تستجيب معظم اصابات الجهاز البولي الجرثومية الحادة بسرعة لخليط السلفانميدات والترايميثوبريم وينصح بفترة علاجية 3-10 ايام لعلاج التهابات المسالك البولية العليا والدنيا كما ان هذا الخليط يستخدم في علاج الالتهابات الجرثومية الحادة والمزمنة للبروستات .

2- التهابات المسالك التنفسية : ان التهابات المسالك التنفسية العليا والدنيا المتسببة بالبكتريا والمتضمنة التهابات القصبات والجيوب الانفية والاذن الوسطى خصوصاً المتسببة بالمكورات الموجبة لصبغة كرام او H.influenza تستجيب بشكل جيد لهذا الخليط .

3- حمى التايفوئيد : ان خليط السلفنميدات والترايميثوبريم يعد بديلاً جيداً للكلورمفنيكول والسبروفلوكساسين في علاج حمى التايفوئيد ومن الممكن ان يكون الخط الاول في المرضى الذين لا يتحملون الكلورمفنيكول والكوينولونات . وغالباً يعطى حبتين يومياً لمدة اسبوعين .

4- الاسهال البكتيري والدزنتري : ان هذا الخليط فعال ضد العديد من مسببات الاسهال ومنها Campylobacter , الاشيريشيا القولونية , Y.entercolitica , Shigella .

5- كما يستخدم خليط السلفنميدات والترايميثوبريم في علاج القرح الجنسيه اللينه و granuloma inguinale و Pneumocystis carinii . فيما يستخدم الترايميثوبريم بمفردة في علاج التهابات المسالك البولية والتهابات البروستات .

الاعراض الجانبية

-الغثيان والقيء , التهاب الفم , الصداع , الطفح الجلدي غالباً ما تكون اشيع الاعراض الجانبية .

-كما قد يحصل فقر دم نقص الفوليت , وقد ترتفع اليوريا في الدم في مرضى عدم الكفاية الكلوية , ان تأثير الدواء على نخاع العظم اكثر وضوحاً في الشيوخ .

المستحضرات : يحضر الدواء على شكل حبوب فيها 80:400ملغم , او 160:800 ملغم , او 20:100 ملغم للاطفال ، كما حضرت على شكل معلق فيه 40:200 ملغم من السلفاميثاكسازول : الترايميثوبريم .

كما حضرت حبوب من السلفاديازين والترايميثوبريم فيها 90:410 ملغم او 180:820 ملغم من السلفاديازين والترايميثوبريم على التوالي .

التتراسايكلينات Tetracyclines

التتراسايكلينات مجموعة من المضادات الحيوية تحوي على نواة من اربع حلقات , جميع التتراسايكلينات يتم الحصول عليها من Actinomycetes التي تنمو في التربة . كان الكلورتتراسايكلين أول أفراد هذه المجموعة عزل عام 1948 . تختلف افراد هذه المجموعة في انهم ثابتين في العصارة المعوية وبالامكان اعطائهم فمياً كما ان لهم طيف واسع ضد الكثير من الجراثيم . كل التتراسايكلينات صلبة مرة الطعم قليلة الذوبان في الماء ولكن هايدروكلوريداتها اكثر ذوباناً في الماء . ومن الممكن تقسيمهم الى ثلاث مجاميع :

المجموعة الاولى : التتراسايكلين , الكلورتتراسايكلين والاوكسي تتراكساليكلين .

المجموعة الثانية : ديموكلوسايكلين , ميثاسايكلين , لايميسايكلين .

المجموعة الثالثة : دوكسي سايكلين , ماينوسايكلين .

التتراسايكلينات تعد مثبطه للنمو , تثبط صنع البروتين في الجرثومة من خلال ارتباطها بـ 30اس رايبوزوم 30S riposom حيث يتداخل مع اتصال aminoacyl-tRNA بمعقد mRNA-ribasome مما يؤدي الى عدم نمو السلسلة البستيدية . يدخل التتراسايكلين داخل الجرثومة بالنقل الفعال ، وفي الجراثيم السالبة لصبغة كرام تدخل التتراسايكلينات عن طريق قنوات جدار الخلية porin channels , كما ان التتراسايكلينات الاكثر ذوباناً في الدهون مثل الدوكسي سايكلين والماينوسايكلين تدخل ايضاً بالنقل المفعل passive diffusion . ان البروتين الجداري المسؤول عن ادخال التتراسايكلينات في الخلايا الجرثومية غير موجود في خلايا اللبائن وربما تعود لذلك السمية الانتقائية للتتراسايكلينات .

فعالية التتراسايكلينات واستخداماتها : التتراسايكلينات واسعة الطيف فعالة ضد مدى واسع من الجراثيم ومنها :

- المكورات : كل المكورات الموجبة والسالبة لصبغة كرام حساسة للتتراسايكلينات ولكن يبدو ان العديد من عتر المكورات السبحية والقيحية والمكورات العنقودية والمكورات المعوية enterococci اصبحت مقاومة للتتراسايكلينات ، كما بدأت تتناقص حساسية

المكورات السبحية الرئوية للتتراسايكلينات فيما لا يزال المابنوسايكلين فعالا ضد نايسيريا السيلان N.gonorrhoeae ونايسييريا التهاب السحايا N.meningitidis .

- العصيات السالبة لصبغة كرام الحساسة للتتراسايكلينات تضم , V.cholera Calymmatobacterium granulomatis , H. ducreyi , Campylobacter , Y. entercolitica , Y. pestis , F.tularnesisi , Pasturella multocida , H.pylori , Brucella والعديد من الجراثيم اللاهوائية وبعض سلالات H. influenza

اما العائلة المعوية enterobacteriaceae و pseudomonas فتعد الان مقاومة للتتراسايكلينات ، كما ان عصيات السل مقاومة للتتراسايكلينات ايضا.

- العصيات الموجبة لصبغة كرام مثل , Listeria , Clostridia , Corynebacteria Propionibactrium , B. anthracis،

- اللولبيات اوالحلزونيات Spirochestes مثل T. pallidum و Borrelia تعد حساسة للتتراسايكلينات.

- الركتسيا والكلاميديا حساسة للتتراسايكلينات ايضا .

- تعد المايكوبلازما والفطر الشعي actinomyces حساسة بشكل معتدل .

- E. histolytica و Plasmodia ايضا يتثبط نموها بالتراكيز العالية للتتراسايكلينات.

تستخدم التراسايكلينات في علاج العديد من الاصابات الجرثومية

- الامراض الجنسية venereal diseases ، Lymphogranuloma venereum ، Granuloma inguinale

- الالتهاب الرئوي اللانمطي atypical pneumonia .

- Psittacosis ، الكوليرا ، البروسيلا ، الطاعون ، الحمى الراجعة relaspsing fever المتسببة بـ Borrelia recurrentis ، الاصابة بالركتسيا مثل التيفوس typhus ، rocky mountain spotted fever ، حمى كيو Q fever

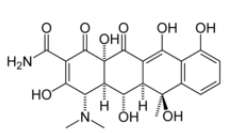
جدول رقم 4: بعض معايير الحركيه الدوائيه للتتراسايكلينات

الدواء	طرق الحقن	عمر النصف(ساعة)	رتباط ببروتينات البلازم
تتراسايكلين	الفم والوريد	8	60-25
كلورتتراسايكلين	الفم والوريد	6	70-40
اوكسي تتراسايكلين	الفم والوريد	9	35-20
ديمكلوسايكلين	الفم	12	90-40
ميثا سايكلين	الفم	13	90-75
دوكسي سايكلين	الفم والوريد	18	90-25
ماينوسايكلين	الفم والوريد	16	75-70

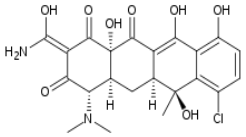
الحركية الدوائية :

التتراسايكلينات تمتص بشكل جزئي من المعدة والامعاء . الغذاء يعطل امتصاص جميع التتراسايكلينات ماعدا الدوكسي سايكلين والماينوسايكلين اللذان يزداد امتصاصهم مع الغذاء . التتراسايكلينات ترتبط مع الكالسيوم والمغنسيوم ومعادن اخرى لذلك لا ينبغي تعاطيها مع الاغذية التي تحوي مناسيب عالية من هذه المعادن ولا مع مضادات الحموضة الحاوية على المغنسيوم والالمنيوم . التتراسايكلينات تتوزع في اغلب انسجة وسوائل الجسم وتصل بتراكيز تتفاوت حسب الذوبانية في الدهون للدواء المستخدم . ان الدوكسي سايكلين والماينوسايكلين أكثرها ذوبانا في الدهون . التتراسايكلينات تعبر أغشية الدماغ وتعبر المشيمة وتعطي ذروة تركيزها في البلازما بعد ساعتين من الاعطاء عن طريق الفم . يصل تركيزها في السائل المخي الشوكي الى ربع تركيزها في الدم . تتفاوت التتراسايكلينات في نسب ارتباطها بالبروتين البلازمي واعمار النصف (جدول رقم 4) .

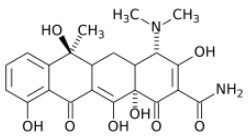
تتأيض التتراسايكلينات في الكبد وتتجمع في الصفراء وربما يصل تركيزها في الصفراء خمسة اضعاف تركيزها في البلازما . الدوكسي سايكلين والماينوسايكلين والكلورتتراسايكلين تطرح في البراز بشكل رئيسي وبقية التتراسايكلينات تطرح في البول بشكل رئيسي بواسطة الترشيح الكبيبي .



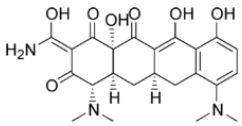
اوكسي تتراسايكلين



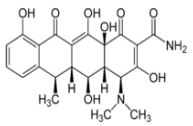
كلورتتراسايكلين



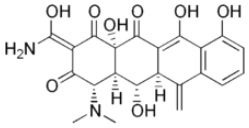
تتراسايكلين



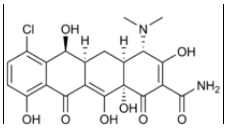
مايتوسايكلين



دوكسي سايكلين



ميثا سايكلين



ديمكلوسايكلين

المستحضرات :

تحضر التتراسايكلينات على عدة اشكال صيدلانية الاوكس تتراسايكلين يحضر على شكل كبسول 500 ملغم و250 ملغم وفيالات 10 مل تحوي 50 ملغم / مل ومرهم جلدي 3 % ومرهم عين ومرهم اذن 1% التتراسايكلين محضر على شكل كبسول 250 و 500 ملغم ومرهم جلدي 3% ومرهم عين واذن 1 % . الديمكلوسايكلين محضر على شكل كبسول وحبوب 150 و 300 ملغم ، الدوكسي سايكلين محضر على شكل كبسول 100 ملغم والماينوسايكلين محضر على شكل كبسول 50 و 100 ملغم . الاستخدام الاشيع لهذه المجموعة هو الاعطاء الفمي حيث يجب ان يؤخذ الدواء نصف ساعة قبل او ساعتين بعد الطعام. التتراسايكلينات لا تعطى عن طريق العضل لان حقنها مؤلما كما ان الامتصاص ضعيفا .ولكن قد تعطى عن طريق الحقن الوريدي البطئ في بعض الحالات الشديدة ومن النادر استخدامها الان عن طريق الوريد .

الاعراض الجانبية :

- التأثيرات المخرشة : التتراسايكلينات تحدث ألم معدي وغثيان وقئ واسهال نتيجة التأثيرات االمخرشة . وقد سجلت حالات تقرح المرئ ايضا نتيجة تحرر الدواء في المرئ خلال البلع

خصوصا الدوكسي سايكلين . الحقن العضلي مؤلم جدا ، وقد يحدث التهاب وريدي عند الحقن الوريدي خصوصا المتكرر .

- التأثيرات على الكبد : تحدث التتراسايكلينات ارتشاح دهني ويرقان في الكبد ويعد الاوكسي تتراسايكلين والتتراسايكلين الاقل تأثيرا بهذا الصدد . التتراسايكلينات قد تحدث تنخر كبدي في الحوامل .

- التأثيرات على الكلى : وتكون واضحة فقط عندما تكون هناك امراض كلوية ، كل التتراسايكلينات ماعدا الدوكسي سايكلين تتجمع عند وجود خلل كلوي ، وربما تحدث العجز الكلوي .

- الحساسية للضوء : ان التفاعلات جلدية وحرقة شمس sun burn في الاجزاء المعرضة من الجسم قد سجلت مع تعاطي التتراسايكلينات وكانت اكثر حدوثا مع الديمكلوسايكلين والدوكسي سايكلين .

- العظام والاسنان : التتراسايكلينات ترتبط بالكالسيوم وانها قد تترسب مع الكالسيوم في العظام والاسنان الناشئة لذا ينبغي عدم اعطائها للحوامل والرضع والاطفال حيث انها قد تعيق نمو العظام فضلا عن التلون الاصفر للاسنان .

- التتراسايكلينات تحدث توازن نايتروجيني سالب وقد ترفع يوريا الدم كما لوحظ انها تزيد الضغط داخل القحف في الرضع . ولوحظ ان الديميكلوسايكلين يضادد الهرمون المانع للابالة (ADH) وربما يؤدي الى حصول البوال التفه diabetes insipidus ، كما لوحظ ان المايتوسايكلين يحدث ترنح ودوار نتيجة تأثيره على العصب الدهليزي vestibular .

- ان التتراسايكلينات غالبا لا تمتص بشكل كامل وربما تثبط فلورا الامعاء وتحدث الاسهال كما انها تؤدي الى نمو الجراثيم المرضية المقاومة لها مؤدية الى فرط الخمج superinfection .

الماكروليدات macrolides و اللنكوسمايد lincosamides

الماكروليدات مضادات الحيوية تحوي على حلقة لاكتون كبيرة مرتبطة بالسكر . الاريثرومايسين استخدم منذ الخمسينات ثم تم تحضير أدوية أاخرى من هذه المجموعة ومنها روكسيترومايسين roxithromycin وكلرثرمايسين clarithromycin وازثرومايسين azithromycin .

- **الاريثرومايسين erythromycin**

لقد تم عزله من فطر streptomyces erythreus عام 1952 , ذائب قليلاً في الماء ومحلوله يبقى ثابتاً عند حفظه في التبريد .

الية العمل : الاريثرومايسين موقف لنمو البكتريا في التراكيز الواطئة وقاتل في التراكيز العلية كما ان فعاليته القاتلة او الموقفة للنمو تعتمد على نوع البكتريا ومعدل تكاثرها . يدخل الارثيرومايسين الى البكتريا بعملة النقل . الفعال . كما انه اكثر فعالية في الوسط القاعدي لان قدرته على الاختراق اكثر عند ارتفاع الاس الحامضي . يعمل الاريثيرومايسين من خلال اثباطه تصنيع البروتين في الجراثيم حيث انه يرتبط بـ50اس رابوزوم 50Sribosome بمنع انتقال السلسلة الببتيدية من الجانب Aالى الجانب B في الرايبوسومات حيث بعد ان تتكون الاصرة الببتدية بين الحامض النووي الجديد وسلسلة الببتايد القديمة في الجانب A فأن سلسلة الببتايد تنتقل الى الجانب P لتجعل الجانب A جاهزاً للـaminoacyl Trna الجديد . وان ذلك يمنع بالارثيرومانسين وستفشل عملية قراءة الشفرات التالية على mRNA .

الفعالية المضادة للبكتريا : يعد الاريثرمايسين من المضادات الحيوية ضيقة الطيف فأنه فعال ضد الجراثيم الموجبة لصبغة كرام والقليل من الجراثيم السالبة لصبغة كرام . ان الارثيرومايسين فعال ضد المكورات السبحية القيمية والمكورات السبحية الرئوية ونايسيريا السيلان والكوستريديا corynibacterium diphtheria و Listeria وكل المكورات العنقودية والمكورات السبحية الحساسة للبنسلين . كما ان campolobacter , Gardnerella vaginalis , Branhamella catarrhalis, Ligionella والمايكوبلازما تعد حساسة للاريثرومايسين . فيما تعد H.influenza , H.ducreyi ,

B.pertusis , Chlamydia trachomais , Strept.viridans , N.meningitidis والركتسيا معتدلة الحساسية له . اما عائلة البكتريا المعوية و العصيات الاخرى السالبة لصبغة كرام وجراثيم B.frgilis اللاهوائية مقاومة للاريثرومايسين .

قد تطور بعض الجراثيم خصوصاً المكورات مقاومة للاريثروماسيسن الى داخلها او ضخه خارجاً pump it out , كما لوحظ ان بعض الجراثيم تطور انزيمات الاريثروماسين اشيريز او ميثليز methylase وكل هذه الانواع من المقاومة تتم بواسطة الشفرات المنقولة بالبلازميدات . كما قد تغير الجرثومة طبيعة موقع ارتباط الاريثروماسين بالرابوزاومات من خلال حصول طفرات كروموسومية .

الحركة الدوائية :

الرايثروماسين كقاعدة base غير ثابت في الوسط الحامض ويجب حمايته من العصارات الهضمية وحتى عند اعطائه على شكل حبوب مغطاة coated فأن امتصاصه غير كاملاً ويتأثر بالغذائية , لذلك يحضر الاريثروماسين على شكل استرات .

الاريثروماسين يتوزع بشكل واسع في الجسم ويعبر الاغشية المصلية والمشيمية ولكن لا يعبر حاجز الدم الدماغ بتركيز مهم , يصل البروستات بتركيز علاجي , يرتبط ببروتينات البلازما بنسبة 70-80% , يتأيض بشكل جزئي ويطرح في شكل رئيسي الصفراء بشكله فعال . يطرح قليل منه في البول ولا ينبغي تحوير جرعته لدى مرضى عدم الكفاية الكلوية , عمر النصف له 1,5 ساعة لكنه يبقى لفترة اطول في الانسجة .

الاستخدامات : -

- يعد الاريثروماسين بديلاً للبنسلين في الحالات التالية :
- التهاب البلعوم واللوزتين وعموم اصابات في حالات الوقاية مثل الحمى الرئوية rheumatic fever .
- الدفتريا diphtheria : يعطى عدة سبعة ايام في الحالات الحادة او الاشخاص الحاملين carriers للجرثومة . حيث يعطى مع مضادات السموم الدفترية anticoxins .
- الكزاز tetanus يعطى مع مضادات سموم كلوستريديا الكزاز .

- السفلس syphilis والسيلان gonorrhea واستخدامه هنا يقتصر على الحالات التي لا يمكن بها اعطاء البدائل الاخرى مثل التتراسايكلينات .

- كما يعطى الاريثروماسين كدواء الاختبار الاول في الحالات التالية drug of choice .

- الالتهاب الرئوي اللانمطي atypical pneumonia .

- السعال الديكي whooping cough .

- القرح التناسليه اللينه chancroid .

- ويعطى الاريثرماسين كدواء اختيار ثاني second choice في حالات :

- التهاب الامعاء بجراثيم الكمبايلوبكتر .

- الاصابة بجرثومة Chlamydia trachomatis .

- الاصابة بجراثيم المكورات العنقودية المقاومة للبنسلين .

المستحضرات :-

- قاعدة الاريثروماسين erythromycin base محضره على شكل حبوب 250, 333 ملغم ومعلق 125 ملغم / 5 مل .

- اريثرومالسين ستريت erythromycin stearate محضر على شكل حبوب وكبسول 250 , 500 ملغم ومعلق 100 ملغم / 5 مل وقطرات 100 ملغم / مل للرضع .

- اريثروماسين استوليت استوليت erythromycin estolate محضر على شكل حبوب وكبسول 100, 250و 500 ملغم وشراب 125 و 250 ملغم / 5 مل و قطرات رضع 100 ملغم / مل .

- اريثروماسين اثيل سكسينت erythromycin ethylsuccinate وقد يحضر على شكل شراب 100 ملغم / 5 مل و 100 ملغم / مل قطرات .

- كما يحضر الاريثروماسين على شكل مرهم 30% للاستخدامات الجلدية غير ان معظم المصادر تشير الى ان كفائة المستحضر مشكوك فيها .

الاعراض الجانبية :-

- يحدث الاريثروماسين اعراض معدية معوية تضمن الم بطني خصوصاً الاطفال كما يحدث الاسهال , ان الاريثروماسين يحفز مستقبلات الموتلين motilin receptors لذلك يحدث تقلصات معدية ويسرع افراغ المعدة كما يحفز الحركة المعوية .
- الجرع العالية منه قد تحدث اختلال السمع .
- تفاعلات فرط الحساسية ومنها الطفح الجلدي والحرارة , وقد يحدث التهاب الكبد واليرقان مشابه لالتهاب الكبد الفايروسي او انسداد القنوات الصفراوية وهذا اكثر حدوثاً بعد 1-3 اسابيع من العلاج بالاريثروماسين استوليت (ونادراً مع السكسنيت والستريت) .

- روكسيثرومايسين roxithromycin

هو مضاد حيوي من مجموعة الماكروليدات نصف المصفة ثابت في الوسط الحامض طيف مضاد للجراثيم يشبه الاريتروماسين ولكنه اكثر فعالية ضد Gard. , Branhcatarrhalis Vaginalis , Legionella ولكنه اقل فعالية من الريثروماسين ضد B.pertusis , يمتاز الدواء بسعة انتشاره وقدرته الجيدة للوصول الى الانسجة , عمر النصف له 12 ساعة مما يجعل امكانية استخدامه مرتين يومياً , كما ان تحمله أفضل خصوصاً انه لا يحدث اعراضاً جانبية في الجهاز الهضمية . كما ان الالفته الى السايتوكروم بـ 450 اقل وتداخله مع الادوية اقل من الاريتروماسين لذا فأنه بديل للاريتروماسين لعلاج اصابات الجهاز التنفسي واصابات الانف والاذن والحنجرة واصابات الجلد والانسجة الرخوة واصابات الجهاز التناسلي بكفائة مشابهة للاريثروماسين .

الدواء محضر على شكل حبوب 150 و 300ملغم وشراب 50ملغم/5مل يعطى بجرعة 150-300 ملغم مرتين يومياً قبل الطعام . وللاطفال 2,5 – 5 ملغم / كغم مرتين يومياً .

- كلرثرمايسين clarithromycin

انه طيف فعالية الكلرثروماسين مشابه للاريثروماسين فضلاً من انه اكثر فعالية ضد المكورات الموجبة لصبغة كرام وMycoplasma pneumonia , Legionella , moraxella و H.pylori غير ان البكتريا التي تطور مقاومة للاريثروماسين فأنها تقاوم الكلرثروماسين ايضاً .

يمتص الدواء بسرعة من الجهاز الهضمي وتوافره الحيوي عند اعطائه عن طريق الفم 50% نتيجة ايض المرور الاول من الكبد , الغذاء يؤخر امتصاص الدواء .

ان الكلرثروماسين يتميز بأن له سعة انتشار اوسع في الجسم عمر النصف البلازمي له 3-6 ساعات في الجرع القليلة و6-9 ساعات في الجرع العالية . يتعرض الى الايض ويعطي مؤيضات فعالة حيث ان ثلث الجرعة تطرح غير متأيضة في البول ولكن لا يلزم اقلال الجرعة في امراض الكبد او امراض الكلية الحقيقية او المتوسطة . يستخدم الكلرثروماسين في علاج الاصابات الجرثومية للجهاز التنفسي العلوية والسفلي , التهاب الجيوب الانفية , الاذن الوسطى , الالتهاب الرئوي اللانمطي , التهاب الجلد بالمكورات السبحية القيحية والمكورات العنقودية .

يستخدم كجزء من العلاج الثلاثي ضد قرح الجهاز الهضمي المصحوبة بجراثيم H.pylori , كما ان الدواء له فعالية عند الاصابة بعصية السل النظيرية M.αvium والجذام leprosy .

الجرعة 250 ملغم مرتين يومين لمدة 7 ايام وفي الحالات الشديدة 500 ملغم مرتين يومياً لغاية 14 يوم . الاعراض الجانبية مشابهة للاريثروماسين ولكن اعراض الجهاز الهضمي اقل وسجلت حالات من التهاب القولون الغشائي الكاذب pseudomembranous , حالات اختلال وظائف الكبد من الممكن اعطائه للحوامل والرضع . بأمان , كما ان تداخله مع الادوية مشابه للاريثروماسين .

- **ازثرومايسين azithromycin**

وهو من مجموعة المايكروليدات يتميز بأن تحمله افضل وحركيته الدوائية افضل , انه اكثر فعالية من بقية افراد مجموعة الماكروليدات ضد جرثومة H.influenzae ولكنه اقل فعالية ضد المكورات الموجبة لصبغة كرام , كما ان له فعالية ممتازة ضد المايكوبلازما والكلاميديا الرئوية التي تصيب الجهاز التنفسي وكذلك ضد moraxella , Legionella ونايسريا السيلان و chlamydia trachomatis . ان الازثروماسين ثابت في الوسط الحامضي ويمتص بسرعة عند اعطائه فمياً ويتوزع بشكل جيد ويدخل الخلايا ويصل في اغلب الانسجة الى تراكيز اكثر من تراكيزه في البلازما . وان تحرره البطيء من الخلايا يجعل عمر النصف له طويلاً يصل اكثر من 50 ساعة . يطرح بشكل رئيسي غير متأيض في الصفراء و 10 %

عن طريق الكلى . ولفعاليته الجيدة وعدم احداثه اعراضاً معدية معوية واستخدامه مرة واحدة يومياً فأن الازثروماسين الان يفصل كخيار اول في علاج Legionnoires pneumonia و Chlamydia trachomatis واصابات المايكوبلازما والكلاميديا الاخرى فضلاً من انه يعطي لالتهابات المسلك التنفسي الكلوي , التهاب التليوم واللوز والجيوب الانفية , والاذن الوسطى والتهاب القصبات والتهابات الجلد والانسجة الرخوة كما يستخدم ضد Mycobarterium avium في مرضى نقص المناعة المكتسب ويستخدم في حمى التايفوئيد والاصابة بالتوكسوبلازما .الدواء محضر على شكل كبسول 250 و 500 ملغم وشراب 250 ملغم / 5 مل . اعراضه الجانبية على الجهاز الهضمي اقل من الارثروماسين في التداخل مع الادوية .

اللكنوسمايد Lincosamides

- كلنداماسين

يثبط الكلنداماسين تصنيع البروتين في الخلية الجرثومية بأرتباطه بـ 50S ridosome وله نفس طيف فعالية الايرثروماسين , انه فعال ضد اغلب المكورات الموجبة لصبغة كرام (بما فيها المنتجة للبنسلينيز) , وكذلك ضد الكمبايلوبلازما . كما انه فعال ضد العديد من الجراثيم اللاهوائية وليس له فعالية ضد العصيات السالبة لصبغة كرام امتصاصه عن طريق الفم جيداً وينتشر الى اغلب الانسجة العضلية والانسجة الرخوة , ولكن لا يصل الدماغ والسائل الشوكي بتركيز علاجي يتراكم في خلايا الدم العدلة / nevdrophi و خلايا البلعمة macrophages يؤيض الدواء بشكل واسع ويطرح مؤيضاته في البول والصفراء .

اعراضه الجانبية تتضمن الاسهال والتهاب القولون الغشائية الكاذب بجراثيم clostridium difficile ويسبب سميته الدواء فقد تحدد استخدامه في اصابات الجراثيم اللاهوائية او الاصابة المختلطة الجراثيم مثل اصابات البطن والحوض والخراج الرئوي وغالباً يعطى مع الامينوكلوكوسيدات او السفالوسبورينات .

الدواء محضر على شكل كبسول 150 و 300 ملغم .

-لنكومايسين Lincomycin

للدواء فعل مضاد للجراثيم مشابه للكلندماسين ولكن اقل منه فعالية واكثر منه احداثاً للاسهال والتهاب القولون . يمتص الدواء عند اعطائه عن طريق الفم ويطرح بشكل رئيسي عن طريق الصفراء , عمر النصف البلازمي له 5 ساعات . الدواء محضر على شكل كبسول 500 ملغم ومستحضر للحقن يحتوي 600 ملغم /2 مل وشراب يحتوي 125 ملغم / 5مل .

الكلورمفنيكول Chloramphenicol

تم الحصول على الكلورمفنيكول من فطر Streptomyces venezuelae عام 1947 بعد ذلك تم تصنيعه كيمياويا . الكلورمفنيكول هو مادة صلبة بلورية صفراء – بيضاء مرة الطعم ثابتة في المحاليل المائية وتتحمل درجات الحرارة العالية ولكن يجب حمايتها من الضوء . الكلورمفنيكول مثبط لنمو البكتريا من خلال اثباط تصنيع البروتين حيث انه يرتبط بـ 50 اس رايبوزوم 50S ribosone ويتداخل مع انتقال السلسلة الببتيدبه المستطيله elongated الى aminoacyl-tRNA الجديد . كما انه يمنع تكون الاواصر الببتيدية بين الاحماض الامينيه المنقوله.

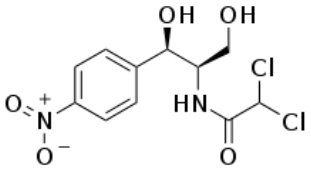
الكلورمفنيكول مضاد حيوي واسع الطيف ضد البكتريا الموجبة والسالبة لصبغة كرام والركتسيا والكلاميديا والمايكوبلازما ، كما انه فعال ضد معظم الجراثيم اللاهوائية .

ان الكلورمفنيكول يمتص بشكل سريع وكامل من الجهاز الهضمي ولا يتأثر بوجود الغذاء او المعادن في الغذاء، اعطائه حقناً يقتصر على الحالات التي لا يمكن اعطائه بها عن طريق الفم كما في علاج التهاب السحايا او السمدمية septicemia او حينما يعاني المريض من القيء ، عمر النصف 5و1- 5و3 ساعة ، الدواء يرتبط ببروتينات البلازما بنسبة 60% ويتوزع بشكل جيد ويعبر الى الدماغ والسائل المخي الشوكي ويعبر المشيمة الى الجنين ، يؤيض الكلورمفينول في الكبد بواسطة كلوكورونيل ترانسفريز ويطرح سريعا (80-90 % من الجرعة) في البول ، حوالي 5-10 % يطرح كدواء غير متأيض . يكون طرح الدواء عن طريق الترشيح الكبيبي والافراز النبيبي ، كما وصفت طرق أيض أخرى للدواء ربما تكون المؤيضات فيها هي المسؤولة عن السمية في الرضع والاطفال .

طيف الفعالية : الكلورمفنيكول مثبط لنمو الجراثيم لكنه بالتراكيز العالية يعتبر قاتلا للعديد من انواع البكتريا . ان الكلورمفينكول مضاد حيوي واسع الطيف وفعاليته تقترب من فعالية التتراسايكلينات ضد الجراثيم الموجبة والسالبة لصبغة كرام والركتسيا والكلاميديا والمايكوبلازما غير انه اكثر فعالية من التتراسايكلينات ضد السالمونيلا خصوصا سالمونيلا التايفوئيد كما انه اكثر فعالية من التتراسايكلينات ضد H.influenza و B.pertussis و

Klebsiell والجراثيم اللاهوائية غير انه اقل فعالية من التتراسايكلينات ضد المكورات الموجبة لصبغة كرام. كما انه غير فعال ضد عصيات السل وجراثيم السيدوموناس pseudomonas .

قد تتطور مقاومة ضد الكلورمفنيكلول ،غالبا عن طريق انتقال البلازميدات التي تشفر لانزيم الاستيل ترانسفريز الذي يثبط الكلورمفنيكول ، حيث ان الاستيل - كلورمفينكول لا يستطيع الارتباط بالرايبوزوم البكتيري . كما اشير الى آليات اخرى منها عدم نفاذية الغشاء البكتيري للكلورمفنيكول وقلة ألفة الرايبوزوم للأرتباط بالكلورمفنيكلول .



كلورمفنيكول

الاستخدامات :

- لا ينصح باعطاء الكلورمفنيكلول في الاصابات التي من الممكن معالجتها بغيره ، ولا ينصح باعطائه لفترة طويلة ، كما لا ينبغي ان تزيد الجرعة اليومية على 2-3 غرام وفترة العلاج على اسبوعين – ثلاث اسابيع ، كما يفضل اجراء فحص مكونات الدم بشكل منتظم لتفادي احداثه اثباطا لوظائف نخاع العظم . ربما بقي استخدامه الكلورمفنيكول يقتصر على علاج حمى التيفوئيد وقد حل السبروفلاكسوسين وسفترايوكسون محله في العلاج

- كما يستخدم الكلورمفينكول في علاج التهاب السحايا بجرثومة H.influenza حيث يعطى بجرعة 50-75 ملغم/كغم / يوم لمدة اسبوعين .
- علاج الاخماج بالجراثيم اللاهوائية مثل B. fragilis وغيرها .
- يستخدم بديلا عن التتراسايكلينات لعلاج البروسيلا وبديلا عن البنسلين في علاج التهاب السحايا بالمكورات في المرضى الحساسين للبنسلين .
- كما يستخدم موضعيا في علاج التهابات ملتحمة العين والتهابات الأذن الخارجية .

المستحضرات : الطريق الشائع لاستخدام الكلورمفنيكول هو عن طريق الفم ويحضر على شكل كبسول 250 و 500 ملغم وفيالات 250 و 500 و 1000 ملغم ومعلق للاستخدام الفمي يحوي 125 ملغم / 5 مل ومرهم عين 1% وقطرة عين 5و0% و قطرة اذن 5 % .

الاعراض الجانبية :

- اثباط وظيفة نخاع العظم : يسبب فقر الدم اللاتكويني وقلة كريات الدم البيض غير الحبيبية وقلة الصفائح الدموية وانخفاض العدد الاجمالي لكريات الدم البيضاء وان هذا التأثير ناجم من سمية الدواء على الخلايا المولدة لكريات الدم البيض والحمر والصفائح الدموية في نخاع العظم .
- تفاعلات الحساسية : يسبب الكلورمفنيكول الطفح الجلدي والحمى .
- التأثيرات المخرشة : يسبب الكلورمفنيكول الغثيان والقيء والاسهال، والألم عند الحقن ونمو أخماج الجراثيم الانتهازية نتيجة اثباط الدواء للفلورا الطبيعيه .
- متلازمة الرضيع الرمادي : تحصل عندما تعطى جرعة عالية مقاربة لـ100 ملغم / كغم للرضيع خصوصا رضيع الولادة المبكرة فان الرضيع يتوقف عن الرضاعة ويحصل القيء وتوسع البطن واضطراب التنفس وازرقاق رمادي ربما يعقبه وهط قلبي وعائي ويرتفع حامض اللاكتيك في الدم . ان الحال تحصل بسبب عدم قدرة الرضع على ايض وطرح الكلورمفنيكول ، كما ان الكلورمفنيكول بالتراكيز العاليه يغلق نظام النقل الالكتروني في الكبد والعضل القلبي والعضل الهيكلي مؤديا الى حصول اعراض المتلازمة . لذا يجب تحاشي الدواء في الرضع واذا مااعطي الدواء لهم فيجب ان لا تزيد الجرعة عن 25 ملغم / كغم / يوم .

البولي ببتيدات polypeptides

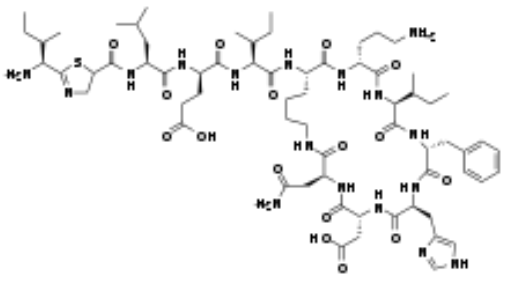
باستراسين Bacitracin

الباستراسين هو خليط من البولي ببتيدات تنتج بواسطة Bacillus subtilis الباستراسين يقتل الجراثيم بعمله على جدار الخلية الجرثومية من خلال ارتباطه بناقل lipid pyrophosphate الذي ينقل طلائع precursors جدار الخلية لبناء جدار الخلية الجرثومية النامية . ان الباستراسين يثبط dephosphorylation لهذا الناقل الدهني وان هذه الخطوة هي التي تحدد قدرة الجزئية الناقلة على قبول مكونات الجدار ونقلها .

الباستراسين يقتل المكورات الموجبة لصبغة كرام بضمنها المكورات العنقودية الذهبية والمكورات السبحية والقليل من الجراثيم السالبة لصبغة كرام وجرثومة Clostridium difficile اللاهوائية .

الباستراسين يستخدم غالباً استخداماً موضعياً , كان سابقاً يحقن عضلياً لكن السمية التي تصاحب اعطائه جهازياً قد حدت من هذا الاستخدام . وهو لا يمتص من الجهاز الهضمي عند اعطائه فمياً .

الباستراسين فعال جداً ضد المكورات العنقودية و بعض المكورات السبحية و Clostridium difficile . ان فعاليته الجيدة ضد المكورات السبحية مجموعة أ group A streptococci جعلته يستخدم مختبرياً للتفريق بين المكورات السبحية مجموعة أ عن غيرها من المكورات السبحية الاخرى . الباستراسين من الممكن تحمله بسهولة عند التطبيق الموضعي وقد يستخدم على شكل خليط مع البولي مكسين – ب والنيومايسين على شكل مراهم ورهامات (كريمات) ورذاذات . وهذا الخليط فعال ضد مدى واسع من الجراثيم المسببة للالتهابات الجلدية . وبسبب سميته على الكلية فأن الباستراسين لا يستخدم جهازياً .



البولي مكسين

البولي مكسينات هي مجموعة من المضادات الحيوية تنتج بواسطة Bacillus polymyxa وهي ببتيدات متعدده تتداخل مع الدهون الفسفورية للغشاء الجرثومي وتؤدي الى اختلال وظائف الغشاء خصوصاً النفاذية الاختيارية . انها فعالة ضد الجراثيم السالبة لصبغة كرام وجراثيم P. aeruginosa .

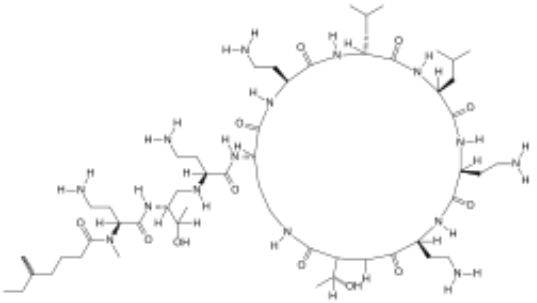
بولي مكسين ب لايمتص من الجهاز الهضمي , كما ان حقنه عضلياً يؤدي الى تجمعه في الكبد والكلية ، ويطرح بالترشيح الكبيبي وان ارتباطه بالانسجة يؤدي الى بطئ طرحه وتجمعه الذي يؤدي الى زيادة سميته .

لايستخدم البولي مكسين جهازياً لسميته العالية ووجود ادوية بديلة كثيرة ويقتصر استخدامه على الاستخدام الموضعي . يستخدم مع النيوماسين لارواء المثانة لمنع الالتهابات المصاحبة لاستخدام قسطرة المثانة , وقد يستخدم موضعياً لعلاج التهاب الاذن الوسطى بجراثيم P. aeruginosa وان هذه الاستخدامات غير شائعة .

البولي مكسين يسبب تلف كلوي عند اعطائه جهازياً كما انه قد يسبب سمية عصبية neurotoxicity تتسم بالتنمل والخدر واضطرابات الرؤية والترنح والدوار والضعف , كما انه يسبب توقف التنفس في المرضى الذين تعاطوا المخدرات والمرخيات العضلية خلال التخدير او اولئك الذين يعانون من الوهن العضلي myasthenia gravis .

الكولستين Colistin

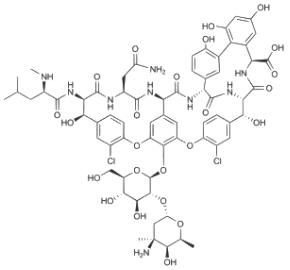
وهو من مجموعة البولي ببتايدات ايضاً ومن النادر استخدامه الان بسبب سميته العالية ولوجود ادوية بديلة افضل منه فعاليه واقل سمية واعراض جانبية حيث انه يسبب تلفاً كلوياً .



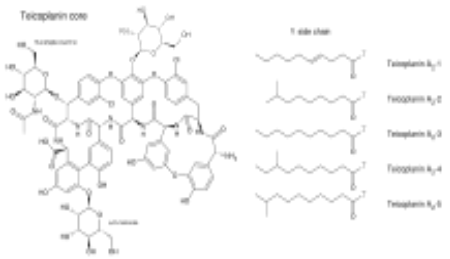
كولستين

الكلايكوببتايدات Glycopeptides

وتضم هذه المجموعة فانكومايسين vancomycin وتيكوبلانين teicoplaninn وهما كلايكوببتايدات ثلاثية الحلقة تنتج من قبل الفطريات حيث ينتج الفانكومايسين من فطر Streptomyces orintalis اما تيكلوبلانين فينتج من الفطر Actinomyces teichomycetius .



فانكومايسين



تيكوبلانين

ان الكلايكوببتايدات تثبط تصنيع غشاء الخلية الجرثومية حيث ترتبط بمجموعة الكاربوكسيل الطرفية في النهاية D-alanyl-D-alanine للببتايدات المرتبطة بوحدات الكلايكان للغشاء الخلوي N-acetyl gulcosamine و N-acetyl muramic acid وتمنع بلمرة الببتيدوكلايكانات بواسطة peptidoglycan synthase , ان فعلهما قاتل للجراثيم حيث يفقد الغشاء الخلوي وظائفه .

تعد الكلايكوببتيدات مضادات جرثومية ضيقة الطيف , فعاتلة ضد الجراثيم الموجبة لصبغة كرام تمثل الفانكوماسين والتيكوبلانين جراثيم المكورات العنقودية الذهبية والمكورات السبحية والمكورات المعوية enterococci وكذلك العصيات الموجبة لصبغة كرام من كلوستريديا الكزاز Clostridium tetani , و Cl. perfringens ان الكلايكوببتايدات غير فعالة ضد الجراثيم السالبة لصبغة كرام و عصيات السل و الفطريات. الفنكوماسبين قليل الامتصاص من المسلك الهضمي ويعطي تركيز عالي في البراز عند اعطائه فمياً نتيجة عدم الامتصاص ويستخدم بهذا الطريق لعلاج التهاب الامعاء والقولون بجراثيم المكورات العنقودية والتهاب القولون الغشائي الكاذب pseudomembranous colitis , يعطى الفانكومايسين ذروة التركيز في البلازما بعد 2 ساعة من الحقن الوريدي . يرتبط ببروتينات

البلازما بنسبة 55%. عمر النصف في البالغين 5-11 ساعة ومع عدم الكفاية الكلوية يصبح عمرالنصف اطول . غند حقنه وريديا فان الفانكوماسين ينتشر في التجاويف المصلية ويصل الاغشية الدماغية الملتهبة وليس السليمة ومن الممكن استخدامه في علاج التهاب السحايا بالجراثيم الحساسة له . يطرح اغلب الدواء عن طريق الكلى (80-90%) من الجرعة خلال 24 ساعة وكمية قليلة تطرح في الصفراء والبراز بعد الحقن الوريدي .

التيكوبلانين مثل الفانكوماسين لا يمتص عن طريق المسلك الهضمي ويعطي ذروة تركيزه في البلازما بعد ساعتين من حقنه عضلياً . يتوزع الدواء بشكل واسع في الجسم ويرتبط ببروتينات البلازما بنسبة 90% , عمر النصف 50 ساعة ويطرح عن طريق الكلى .

الاستخدامات السريرية : الفانكومسين والتيكوبلانين يمتلكان فعالية ممتازة ضد المكورات العنقودية والمكورات السبحية ولكن لوجود أدوية أخرى أكثر فعالية وأقل سمية فأنهما يعدان ادوية خط ثان في علاج الاخماج المتسببة بهذه الجراثيم . فعاليتهما ضد المكورات العنقودية اقل من فعالية السفالوسبورينات مثل نافسلين nafcilln وسيفازولين cefazolin . غيرانهما بدأ يبرزان لعلاج الاصابة بالمكورات العنقودية التي اصبحت تمتلك مقاومة خصوصاً تلك التي تقام الميثسلين methicillin – resistant وكذلك في علاج اصابات المكورات الرئوية . كما ان الفانكوماسين فعال في علاج التهاب الامعاء والقولون والتهاب بطانة القلب بالمكورات العنقودية . ان اعطاء الفانكوماسين مع الستربتوماسين او الجنتامايسين يعطي فعلاً تآزرياً ضد المكورات المعوية ويستخدم بكفائة في العلاج والوقاية من التهاب بطانة القلب بالمكورات المعوية enterococci .

يستخدم التيكوبلانين ايضاً في علاج العديد من الاصابات بالجراثيم الموجبة لصبغة كرام مثل التهاب بطانة القلب والتهاب البريتون .

الاعراض الجانبية : يحدث الفانكوماسين سمية على الأذن ربما ينتج عنها الطنين وفقدان سماع الاصوات العالية والطرش . الحقن الوريدي للفانكومايسين ربما يحدث الحمى والقشعريرية والطفح الجلدي وزيادة مستوى الهستامين والاعراض المترتبة على ذلك , كما سجلت حالات سمية كلوية للفانكومايسين .

الكوينولونات Quinolones

هذه المجموعة من المضادات الجرثومية هي مضادات مصنعة كيمياويا . المركبات الاولى من هذه المجموعة فعالة ضد الجراثيم السالبة لصبغة كرام ، غير ان الكوينولونات المفلورة fluorinated تثبط نمو الجراثيم الموجبة لصبغة كرام ايضا. ان اول عضو من هذه المجموعة تم تصنيعه هو حامض النالدكسك Nalidixic acid حيث ادخل الى الاستخدام في بداية الستينات وكان له استخداما محددا يتمثل في علاج التهابات الجهاز البولي ، غير ان فلورة الكوينولونات في الموقع 6 واضافة مجموعة ببرازين في الموقع 7 أدى الى ظهور مجموعة من الكوينولونات المفلورة في الثمانينات تمتاز بفعاليتها القوية وسعة طيفها ضد الجراثيم وبطئ تطور المقاومة لها وسعة انتشارها وخلوها من الاعراض الجانبية .

حامض النالدكسك Nalidixic acid

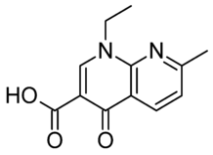
حامض النالدكسك فعال ضد الاشيرشيا القولونية و Proteus و Kebsiella و Enterobacter و Shigella ولكن ليس له فعالية ضد Pseudomonas ، يقتل حامض النالدكسك الجراثيم من خلال اثباطه انزيم DNA gyrase ، يمتص حامض النالدكسك من الجهاز الهضمي عند اعطائه عن طريق الفم ونسبة ارتباطه ببروتينات البلازما عالية ويؤيض بشكل جزئي في الكبد واحدى مؤيضاته فعالة ، يطرح في البول وعمر النصف البلازمي له تقريبا 8 ساعات ، ان تركيزه العالي في البول (20-50 مرة بقدر تركيزه في البلازما) يعد تركيزاً قاتلا لاغلب مسببات التهابات المجاري البولية الشائعة .

الاعراض الجانبية : ربما يحدث اضطراب معدي معوي وطفح جلدي ، ولكن اغلب الاعراض الجانبية عصبية بطبيعتها مثل الصداع واضطراب الرؤية واحيانا نوبات اختلاج convulsions في الاطفال . الاستخدام الطويل الامد قد يحدث اعراض تشبه اعراض مرض الباركنسون ، عندما يعطى للمرضى اصحاب نقص G6PD قد يحدث لهم تحلل دموي ، ان حامض النالدكسك يجب عدم اعطائه للرضع ، ولا ينبغي اعطاء الدواء مع

النايتروفيورانتوين nitrofurantoin عند استخدامه كمطهر للجهاز البولي لاحتمالية حدوث التضاد antagonism بينهما .

يستخدم حامض النالدكسك كمطهر للجهاز البولي خصوصا في الالتهابات المعاودة recurrent ، وقد يستخدم لعلاج حالات الاسهال المحدثة بالاشيريشيا القولونية و Salmone و Shigella وربما يفضل في علاج حالات التهاب الامعاء التي تحدثها Shigella المقاومة للامبسلين .

يحضر الدواء على شكل حبوب 5و0 غم وشراب 3و0غم / 5مل ويعطى للبالغين بجرعة 5و0- 1 غرام ثلاث مرات يوميا .

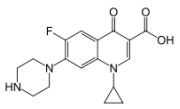


حامض النالدكسك

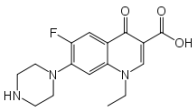
الكوينولونات المفلورة

لقد تم تطور الكوينولونات بفلورتها (الجيل الاول) بذرة فلور واحدة في الثمانينيات ، وفي التسعينات تم اضافة ذرات واجراء تعويضات لمجاميع كيمياوية لزيادة سعة فعاليتها ضد الجراثيم الموجبة لصبغة كرام المكورة والجراثيم اللاهوائية وكذلك لزيادة ثباتها الكيمياوي او اطالة نصف العمر البلازمي وسميت هذه المجموعة (بالجيل الثاني) .

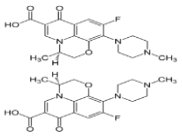
الكوينولونات المفلورة (الجيل الاول)		الكوينولونات المفلورة (الجيل الثاني)	
سبروفلوكساسين	Ciprofloxacin	لوميفلوكساسين	Lomefloxacin
نورفلوكساسين	Norfloxacin	ليفوفلوكساسين	Levofloxacin
اوفلوكساسين	Ofloxacin	سبارفلوكساسين	Sparfloxacin
بفلوكساسين	Pefloxacin	كاتيفلوكساسين	Gatifloxacin
		مكسيفلوكساسين	Mixifloxacin



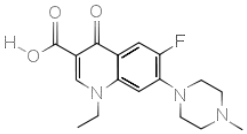
سبروفلوكساسين



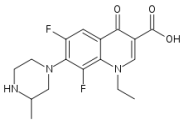
نورفلوكساسين



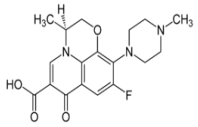
اوفلوكساسين



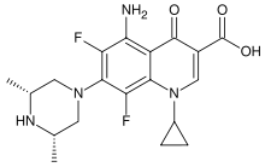
بفلوكساسين



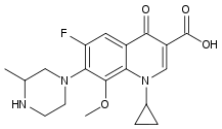
لوميفلوكساسين



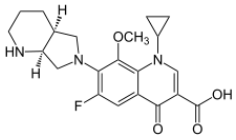
ليفوفلوكساسين



سبارفلوكساسين



كاتيفلوكساسين



مكسيفلوكساسين

آلية عمل الكوينولونات

الكوينولونات تثبط انزيم DNA gyrase البكتيري الذي يفتح الحامض النووي DNA ثنائي السلسلة ويحدث لف عكسي ثم يعيد غلق reseal النقاط المفتوحة ، ان هذه العملية ضرورية لاستنساخ الـ DNA . ان انزيم DNA gyrase يتكون من وحدتين B و A ، الوحدة A تفتح الحامض النووي والوحدة B تحدث اللف العكسي ثم تقوم الوحدة A باعادة غلق النقاط المفتوحة . الكوينولونات لها ألفة عالية جداً للارتباط بالوحدة A في انزيم DNA gyrase فتتداخل مع فتح واعادة غلق سلاسل الحامض النوويDNA . لقد توفرت أدلة حديثة تشير الى ان الجراثيم الموجبة لصبغة كرام تحوي انزيما آخرا لتأدية هذه المهمة وهو انزيم topoisomerase IV . وان ألفة الكوينولونات لهذا الانزيم ربما تفسر فعالية الكوينولونات ضد الجراثيم الموجبة لصبغة كرام . كما ان التأثير القاتل للجراثيم للكوينولونات ربما يحدث نتيجة هضم الحامض النووي بانزيمات exonuclease التي تنتج باشارة من الحامض النووي التالف . ان خلايا اللبائن تحوي على انزيم

topoismerase II الذي يقوم بفتح وغلق سلاسل DNA عند الاستنساخ ولهذا الانزيم ألفة قليلة للكوينولونات ، وربما يكون هذا هو سبب قلة سميته الكوينولونات في الانسان .

مقاومة الجراثيم لمجموعة الكوينولونات

بسبب آلية العمل المتفردة لمجموعة الكوينولونات فلم يسجل حصول مقاومة عبر انتقال البلازميدات وان المقاومة التي تحصل لهذه المركبات تتم عبر الطفرات الكروموسومية التي تؤدي الى انتاج DNA gyrase او topoisomerase IV قليل الألفة للكوينولونات او طفرات كروموسومية تقلل نفاذية الجدار البكتيري للكوينولونات حيث سجلت الكثير من حالات مقاومة بكتريا Salmonella و Pseudomonas والمكورات العنقودية ومكورات السيلان للكوينولونات .

السبروفلوكساسين ciprofloxacin

انه من الكوينولونات المفلورة ، الجيل الاول فعال ضد مدى واسع من البكتريا ، البكتريا شديدة الحساسية له تتضمن : E.col , K. pneumonia , Enterobacter , Salmonella typhi ، جراثيم السالمونيلا الاخرى , Shigella , N.gonorrheae N. meningitidic , H. influenza , H. ducreyi , Campylobacter jejuni , V. cholera , Y. entrocolitica . اما الجراثيم المعتدلة الحساسية له فتشمل P. aeruginosa , Staph. aureus بما فيها المقاومة للمثسلين Staph. epidermidis , Branhamella catarrhalis ,Legionella , Brucella , Listeria , Bacillus anthrasis , M.tuberculosis . اما الجراثيم غير الحساسة له فتشمل Clostridia , Bacteroides fragilis والمكورات اللاهوائية .

السبروفلوكساسين يمتص سريعا من الجهاز الهضمي غير ان امتصاصه يتأخر بالغذاء كما انه يتعرض لايض المرور الاول ، واسع الانتشار في الجسم ، يصل تركيزه في الرئات ،القشع ،العضل ، العظام ،البروستات وخلايا البلعمة phagocytes اكثر من تركيزه في البلازما ولكن تركيزه في السائل المخي الشوكي قليلا . يطرح بشكل رئيسي في البول بواسطة

الترشيح الكبيبي والافراز النبيبي. يصل تركيز الدواء في المثانة والصفراء 10-50 مرة أكثر من تركيزه في البلازما. الحركية الدوائية للسبروفلوكساسين كما في جدول رقم (5).

استخدامات السبروفلوكساسين: يستخدم السبروفلوكساسين في علاج الكثير من الاصابات ومنها:

- التهابات الجهاز البولي : حيث ان نسبة الشفاء عالية عند استخدام السبروفلوكساسين حتى في الحالات المصاحبة لوجود قسطرة الجهاز البولي او التهاب البروستات .
- السيلان : ان جرعة مفردة 500 ملغم تعد شافية لحالات السيلان .
- القرح التناسليه اللينه : حيث يعد اعطاء السبروفلوكساسين بجرعة 500 ملغم مرتين يوميا لمدة 3 ايام بديلا جيدا لمزيج السلفنميدات والترايميثوبريم .
- الحمى التيفوئيدية : لقد اصبح السبروفلوكساسين الخيار الاول في علاج حمى التايفوئيد بنسبة شفاء جيدة جدا وينصح باعطائه بجرعة 500-750 ملغم مرتين يوميا لمدة 10 ايام او 200 ملغم او عن طريق الحقن بالوريد (200 ملغم) في المرضى الذين لا يستطيعون تعاطيه فميا كما يستخدم بجرعة 750 ملغم مرتين يوميا لمدة 4-8 اسابيع لعلاج الحاملين للبكتريا carrier .

جدول رقم 5: معايير الحركية الدوائية للكوينولونات المفلورة

معايير الحركية الدوائيه		سبروفلوكساسين	نورفلوكساسين	بفلوكساسين	اوفلوكساسين	ليفوفلوكساسين	لومبفلوكساسين	سبارفلوكساسين
التوافر الحيوي عند اعطائه عن طريق الفم		80-60	45-35	100-90	95-85	100	اكثر من 90%	90
الارتباط ببروتينات البلازما %		35-20	15	30-20	25	25	10	40
حجم التوزيع لتر/كغم		4-3	2	2	5و1	3و1	7و1-5و2	6و3
نسبة الدواء التي تؤيض		20	25	85	10-5	5	20	60
عمر النصف (ساعة)		5-3	6-4	14-8	8-5	8	9-6	20-15
الجرعه	عن طريق الفم	2×750-250	2×400	2×400	2×400-200	500	400	400-200
الجرعة	عن طريق الوريد	200	ى وريديا				ى وريديا	ى وريديا

ملغم								

- الالتهابات التناسلية والتهابات العظام والانسجه الرخوة
- علاج التهابات الجهاز التنفسي ، حيث لا يجب استخدام كدواء اول لتفاوت استجابة المكورات السبحية والرئوية له ،كما ان السبروفلوكساسين فعال في علاج اصابة الجهاز التنفسي بالمايكوبلازما و B. catarrhalis.
- التدرن الرئوي : تستخدم بعض المراكز الطبية السبروفلوكساسين ضمن الخلطة المتعددة الادوية لعلاج حالات التدرن الرئوي خصوصا حالات الاصابة بالعصيات المقاومة .
- السمدية septicaemia بالجراثيم السالبة لصبغة كرام حيث يعطى السبروفلوكساسين مع الامينوكلوكوسيدات او السفالوسبورينات الجيل الثالث .
- التهاب السحايا : يستخدم في علاج التهاب السحايا المتسبب بالجراثيم السالبة لصبغة كرام .
- التهابات ملتحمة العين حيث يستخدم على شكل قطرات 3 ملغم / مل .

المستحضرا ت : يحضر السبروفلوكساسين على شكل حبوب 250 ، 500 ، 750 ملغم ومحلول للحقن الوريدي 200 ملغم /100 مل وقطرات عين 3 ملغم / مل .

الاعراض الجانبية للسبروفلوكساسين: السبروفوكساسين دواء امين ، تحدث الاعراض الجانبية في 10 % تقريبا من المرضى المعالجين به وتكون اعراضا خفيفة ومنها اعراض هضمية مثل الغثيان والقيء وفقدان الشهية كما قد تحدث اعراض عصبية منها الدوار والصداع وعدم الارتياح والقلق والارق وفقدان التركيز ، وقد يحدث الدواء اعراض فرط الحساسية مثل الطفح الجلدي والشري urticaria وتورم الشفاه .

نورفلوكساسين Norfloxacin

ان النورفلوكساسين أقل فعالية من السبروفلوكساسين ضد معظم البكتريا السالبة لصبغة كرام حيث ان التركيز المثبط الادنى (MIC) له اعلى 2-4 مرات من السبروفلوكساسين ضد هذه الجراثيم . ان النورفلوكساسين يصل الى تراكيز ادنى في الانسجة ويتعرض الى الايض جزئيا وتطرح منه نسبة غير متأيضة في البول . يستخدم لعلاج التهابات الجهاز البولي والتناسلي كما انه جيد لعلاج الاسهال البكتيري لان تركيزعالي منه يتواجد في الجهاز

الهضمي . النورفلوكساسين لا يفضل في اصابات الجهاز التنفسي او الاصابات الجهازية الاخرى خصوصا التي تسببها المكورات الموجبة لصبغة كرام . يحضر النورفلوكساسين على شكل حبوب 200 ،400 ، 800 ملغم و 3 ملغم / مل قطرات عين .

بفلوكساسين Pefloxacin

هو مشتق مثيلي للنورفلوكساسين ، اكثر ذوبانا في الدهون ويمتص بشكل كامل عن طريق الفم ، يتوزع في الجسم بشكل اوسع ويعبر الى السائل المخي الشوكي بتركيز اكثر من كل الكوينولونات لذلك يفضل في علاج التهاب السحايا ، يتأيض بنسبة عاليه ويكون النورفلوكساسين احدى مؤيضات البفلوكساسين له عمر نصف بلازمي اطول ويتراكم مع الجرع المتكررة ليصل تركيزه مرتين أعلى من تركيزه في الجرعة المفردة ، يستخدم في العديد من الاصابات البكتيرية الجهازية فضلا عن اصابات الجهاز البولي والهضمي ، يحتاج انقاض جرعته في مرضى عدم الكفاية الكبدية ولا يقتضي ذلك في عدم مرضى الكفاية الكلوية . ان 400 ملغم كجرعة مفردة تعطى نسبة شفاء عالية في اصابات السيلان كما انه بديل جيد عن السبروفلوكساسين في حمى التايفوئيد ، يحضر على شكل حبوب 200 ، 400 ملغم تؤخذ مع الطعام ، وحقن 400 ملغم / 5 مل تؤخذ منه مع 100-250 مل محلول الكلوكوز ولكن ليس محلول الملح الفسلجي حيث انه يترسب بوجود ايونات الكلور .

اوفلوكساسين Ofloxacin

وهو من الكوينولونات متوسطة الفعاليه حيث تقع فعاليته بين السبروفلوكساسين والنورفلوكساسين ضد الجراثيم السالبة لصبغة كرام ولكنه اكثر فعالية من السبروفلوكساسين ضد الجراثيم الموجبة لصبغة كرام وله فعالية جيدة ضد الكلاميديا والمايكوبلازما لذا فانه دواء بديل لحالات التهاب المبال وعنق الرحم وذات الرئة المتسببة بجراثيم المايكوبلازما ، كما انه يثبط نمو عصيات السل وبالامكان استخدامه بديلا عن السبروفلوكساسين في الخلطة المتعددة لعلاج السل ، كما انه فعال ضد جراثيم الجذام . ان الاوفلوكساسين ذائب في الدهون نسبيا وتوافره الحيوي بعد الاعطاء الفمي عالي نسبيا ، لا يتأثر امتصاصه بالغذاء ، يطرح بشكل رئيسي غير متأيض في البول ولا يحتاج الى انقاص الجرعة في حالات عدم الكفاية

الكلوية . انه ذو فائدة كبيرة في علاج التهاب القصبات المزمن واصابات الجهاز التنفسي الاخرى والانف والاذن والحنجرة ، كما يستخدم لعلاج السيلان بجرعة واحدة (200 ملغم) ، كما انه فعال ايضا في التهابات المبال بغير جراثيم السيلان . الدواء محضر على شكل حبوب 100 ،200 ،400 ملغم و 200 ملغم / 100 مل للحقن الوريدي كما انه محضر كمعلق 50 ملغم / 5 مل .

ليفو فلوكساسين Levofloxacin

وهو نظير للاوفلوكساسين له فعالية اقوى ضد المكورات السبحية الرئوية والجراثيم الموجبة لصبغة كرام الاخرى . الجراثيم اللاهوائية معتدلة الاستجابة له . التوافر الحيوي تقريبا 100 % عند اعطائه فميا او وريديا . يطرح بشكل رئيسي غير متأيضً ، كما انه يستخدم كجرعة مفردة يومياً . يستخدم في علاج التهابات الجهاز التنفسي خصوصا الالتهابات الرئوية والتهابات القصبات والجيوب الانفية والتهابات حويض الكلية والتهابات الجلد والانسجة الرخوة . الدواء محضر على شكل حبوب 500 ملغم و 500 ملغم/ 100 مل للحقن.

لوميفلوكساسين Lomefloxacin

وهو من الكوينولونات الجيل الثاني مساوي في فعاليته للسبروفلوكساسين ولكنه اكثر فعالية ضد الجراثيم الموجبة لصبغة كرام والكلاميديا ، وبسبب طول عمر النصف البلازمي وطول بقائه في الانسجة يستخدم كجرعة واحدة يوميا . يطرح بشكل رئيسي في البول ولا يقتضي انقاص الجرعة في حالات عدم الكفاية الكلوية ، الدواء محضر على شكل حبوب 400 ملغم .

سبارفلوكساسين sparfloxacin

انه من الكوينولونات الجيل الثاني له فعاليته أوسع ضد الجراثيم الموجبة لصبغة كرام خصوصا المكورات السبحية الرئوية والمكورات العنقودية والمكورات المعوية والجراثيم اللاهوائية خصوصاً Bactreroides fragills وعصيات السل . يستخدم بشكل رئيسي في علاج الالتهابات الرئوية والتهاب القصبات المزمن والتهاب الجيوب الانفية واصابات

الكلاميديا ، يحدث تفاعلات الحساسية للضوء وينصح المرضى الذين يتعاطونه بعدم التعرض للشمس ، لوحظ ان الدواء يحدث استطالة في فترة QTc في 3 % من المرضى ويجب عدم استخدامه للمرضى الذين يتعاطون سيسبرايد Cisapride او مضادات لانظامية القلب من مجموعة 1A او مجموعة III . بسبب طول عمر النصف له فان الدواء يستخدم مرة واحدة يوميا ، الدواء محضر على شكل حبوب 100 ، 200 ، 400 ملغم .

كاتيفلوكساسين Gatifloxacin

وهو من الكوينولونات الجيل الثاني التي لها فعالية جيدة ضد المكورات السبحية الرئوية والعديد من اصابات الرئة المحدثة بالمايكوبلازما والكلاميديا وبعض الجراثيم اللاهوائية . ان ألفته العالية لانزيم topoisomerase IV ربما هي التي أعطته فعلية جيدة ضد الجراثيم الموجبة لصبغة كرام . يستخدم لعلاج الالتهابات البكتيرية للجهاز التنفسي العلوي والسفلي وعلاج التهابات الجهاز البولي والسيلان . عمر النصف له 8 ساعات . قد يحدث الدواء تسارع القلب واستطالة الفترة QTc ، ويجب عدم استخدامه في مرضى نقص البوتاسيوم ومع الادوية الاخرى التي تزيد فترة QT ، قد يحدث الدواء حساسية للضوء وانتفاخ في الوجه والانسجة الاخرى وقد يحدث اعراضا عصبية . الدواء محضر على شكل حبوب 200 و 400 ملغم ، و400 ملغم / 40 مل و400 ملغم /200 مل للحقن الوريدي .

موكسيفلوكساسين Moxifloxacin

وهو من الكوينولونات الجيل الثاني ، طويل المفعول فعال ضد المكورات السبحية الرئوية والجراثيم الموجبة لصبغة كرام الاخرى حتى تلك المقاومة لمجموعة البيتالاكتام والاريثرومايسين ، يستخدم بشكل رئيسي لعلاج التهابات الرئة والقصبات والجيوب الانفية والاذن الوسطى ،له نفس الاعراض الجانبية للكوينولونات الجيل الثاني ويجب عدم اعطائه الى مرض ى الصرع والمرضى الذين يتعاطون علاجات لانظامية القلب . الدواء محضر على شكل حبوب 400 ملغم .

علاج مرض السل Treatment of tuberculosis

تقسم علاجات مرض السل الى خطين :-

الخط الاول : ويضم الايزونيازايد isoniazid , ريفامبين rifampin و وبايرازينمايد pyrazinamide و ايثامبيتول ethambutol و ستربتومايسين streptomycin .

الخط الثاني : ويضم البارا أمينو حامض السالسليك para amino salicylic acid ، سايكلوسيرين cycloserine , كابريومايسين capreomycin , كلرثرومايسين clarithromycin , ازيثرومايسين azithromycin و سبروفلوكساسين ciprofloxacin و اوفلوكساسين ofloxacin و اثيونمايد ethionamide .

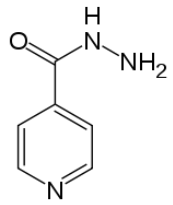
أدوية الخط الاول First line drug

- **الايزونيازايد (INH) Isoniazid**

وهو isonicotinic acid hydrazide فعال ضد عصيات السل ويعطى في معظم الأنظمة العلاجية للمرض ولا يستخدم بمفرده .ويعد طليعة دواء prodrug , يتنشط بواسطة انزيمات (KatG)catalase-peroxidase لعصيات السل . الجراثيم التي تتكاثر سريعاً اكثر حساسية له وانه يقتل العصيات داخل وخارج الخلايا وفعال في البيئات الحامضية والقاعدية . يثبط الدواء احماض المايكوليك mycolic acids التي تمثل مكون الاحماض الشحمية لجدار عصية السل .

الدواء يمتص بشكل كامل عند اعطائه عن طريق الفم ولكن يتأثر امتصاصه بالغذاء خصوصاً الاغذية الحاوية على السكريات او الالمنيوم ويصل اغلب انسجة الجسم ويتأيض في الكبد بالاستلة والتحلل المائي , ويعتبر الايض بالاستلة acetylation هو الطريق الغالب في ايض الدواء حيث ان الاشخاص الذين يتميزون بالاستلة السريعة يكون عمر النصف للدواء لديهم 1 ساعة واولئك الذين يتميزون بالاستلة البطيئة يكون عمر النصف لديهم 3 ساعات .

قد تحدث طفرات كروموسومية تؤدي الى مقاومات العصيات له ومنها الطفرة التي تغير طبيعة او تقلل تصنيع الانزيمات المنشطة للدواء (Kat G) وانواع اخرى من الطفرات . غير انه لا توجد مقاومة مشتركة بينه وبين بقية ادوية السل الدواء يتم تحمله بشكل جيد, الاعراض الجانبية للدواء تتضمن التهاب الاعصاب المحيطية التهاب الكبد والسمية الكبدية. وقد يحدث اضطرابات ذهنية واختلاجات خصوصاً المرضى المؤهلين لذلك , كما قد يحدث التهاب العصب البصري وتفاعلات فرط حساسية مثل الطفح الجلدي والحمى.الدواء محضرعلى شكل حبوب100 و300 ملغم.

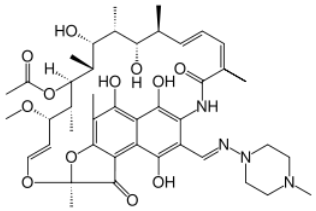


ايزوينازواید

ريفامبين Rifampin (ريفامبسين Rifampicin)

ويستخلص الريفامبين من فطر Streptomyces mediterranei له فعالية قاتلة ضد عصيات السل والعديد من الجراثيم السالبة والموجبة لصبغة كرام الاخرى مثل المكورات العنقودية الذهبية ونايسيريا السحايا و H.influenzae والاشيريشيا القولونية و Klebsiella و Pseudomonas و Proteus و Legionella . وتعد كفائته ضد عصيات السل مشابهة للايزونيازايد , انه يقتل الجراثيم داخل وخارج الخلايا . ان الريفامبين يثبط انزيمات تصنيع RNA المعتمدة على DNA DNA-dependent-RAN (polymerase) . وربما تطور له عصيات السل مقاومته وبشكل سريع من خلال التشفير لتغيير تركيب موقع ارتباطه . يمتص الدواء عن طريق الفم بشكل جيد ويتوزع بشكل واسع في الجسم يصل اغلب تجاويف الجسم ويصل مناطق الآفات والتنخر Necrosis لمرض السل ، ويصل اغشية الدماغ ويعبر الى المشيمة ، عمر النصف له يتراوح من 2-5 ساعات. يتأيض في الكبد بإزالة الاستيل ومؤيضه فعال ويطرح في الصفراء والبول وبقية افرازات الجسم حيث يلونها باللون البرتقالي . اعراض الدواء الجانبية قليلة مثل الغثيان والقيء والطفح الجلدي والحمى , يحدث اليرقان في مرضى العجز الكبدي . يستخدم الدواء ايضاً لعلاج الجذام

والتهاب السحايا بالمكورات السالبة لصبغة كرام وعلاج الاصابة بجراثيم المكورات العنقودية المقاومة للمثسلين ويستخدم مع الدوكسي سايكلين لعلاج حمى مالطا .الدواء محضر على شكل كبسول 150 , 300 , 450 ملغم وشراب 100 ملغم / 5 مل .



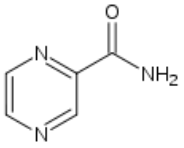
ريفامبين

- **بايرازينمايد pyrazinamide**

هو دواء مصنع فعال عند اعطائه فمياً قاتل لعصيات السل يستخدم خليطاً مع الايزونيازايد والريفامبين . اكثر فعالية في البيئة الحامضية . واكثر فعالية ضد العصيات داخل الخلية او العصيات في المناطق الالتهابية (بيئة حامضية) واكثر فعالية في الشهرين الاولى من العلاج حينما تكون التغيرات الالتهابية موجودة يستخدم لتقصير فترة العلاج والاقلال من معاودة الاصابة , آلية عمله تشبه آلية عمل الايزونيازايد , يثبط تصنيع حامض المايكولك mycolic acid .

تتطور المقاومة له سريعاً ان استخدام بمفرده .

يمتص الدواء عند اعطائه فمياً ويتوزع بشكل واسع في الجسم ويصل بمستوى علاجي في السائل المخي الشوكي , يتأيض بشكل واسع في الكبد ويطرح في البول , عمر النصف البلازمي 6-10 ساعات . للدواء سمية على الكبد مرتبطة بالجرعة . وعموماً فأن الجرعة اليومية 25-30 ملغم / كغم لا ترافقها سمية على الكبد . يجب عدم اعطائه لمرضى الكبد او مرضى فرط يوريا الدم لانه يثبط افراز حامض البول (اليوريك) في النبيبات الكلوية , وتحصل معه اعراض خفيفة منها الطفح والحمى. الدواء محضر على شكل حبوب 500 و750 و 1000 ملغم وشراب 250 ملغم/ 5 مل .

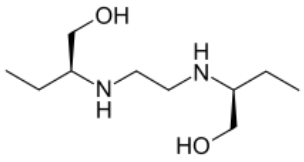


- **ايثامبيتول ethambutol**

وهو دواء مثبط لنمو عصيات السل , يضاف الى العلاج المتعدد لمرض السل حيث يسرع في الشفاء ويقلل احتمال تطور المقاومة . آلية عمله غير معروفة تماماً وجد انه يثبط تصنيع arabinogalactan ويتداخل مع انحشار حامض المايكولك في جدار الجرثومة . تحدث المقاومة له بطيئاً من خلال التشفير لتغيير موقع ارتباط الدواء . لم تسجل مقاومة مشتركة له مع بقية ادوية التدرن الرئوي .

يمتص ثلثي جرعة الدواء عند اعطائه فمياً ويتوزع بشكل واسع في الجسم ويصل الى سحايا الدماغ بتركيز متوسط ويخزن في كريات الدم الحمر , تتأيض تقريباً نصف الجرعة وتطرح في البول بالترشيح الكبيبي والافراز النبيبي , عمر النصف البلازمي له تقريباً 4 ساعات .

الدواء من الممكن تحمله بسهولة من قبل المرضى , ربما يؤدي الى التهاب العصب البصري واضطرابات الرؤيه . لا يستخدم للاطفال بعمر اقل من 6 سنوات . وعموماً عند حصول اضطرابات الرؤيه يجب ايقاف العلاج به لان الاضطرابات معكوسه ويعود المريض الى الحالة الطبيعية , ربما يحدث الدواء القيء , الطفح الجلدي , الحمى , تغيرات عصبية ,وارتفاع يوريا الدم لتداخله مع طرح الوريا . الدواء محضر على شكل حبوب تحوي 200 , 400, 600 ,800 ، 1000 ملغم .



ايثامبيتول

- **ستربتومايسين streptomycin**

(يُنظر الامينوكلوكوسيدات)

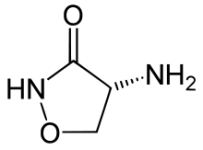
ادوية الخط الثاني Second line drug

- بارا أمينو حامض السالسليك para amino Salicylic acid (PAS)

دخل هذا الدواء الى الاستخدام عام 1946 , الدواء مثبط تنافسي لحامض البارامينوبنزويك (PABA) ، ولذا فأنه يثبط انتاج حامض الفوليك . فعالية الدواء قليلة مقارنة بالادوية الجديدة ويمتص بشكل كامل عن طريق الفم ويتوزع بشكل جيد في الجسم عدا السائل المخي الشوكي ويطرح سريعاً بالترشيح الكبيبي والافراز النبيبي , عمر النصف البلازمي 1 ساعة تقريباً . الدواء نادراً ما يستخدم اليوم بسبب عدم تحمل المرضى لاعراضه الجانبية وقلة فعاليته مقارنة ببقية الادوية .

- **سايكلوسيرين cycloserine**

وهو مضاد حيوي يتم الحصول عليه من S. orchidaceus يثبط تصنيع جدار الجرثومة بأثباطه الانزيمات التي تميز وتربط D-alanine في السلاسل الببتيدية لجدار الخلية . يثبط الدواء نمو بعض الجراثيم الموجبة لصبغة كرام وكذلك الاشيريشيا القولونية والكلاميديا , تتطور له المقاومة بطيئاً وليس له مقاومة مشتركة مع ادوية مرض التدرن الاخرى , يمتص الدواء عند اعطائه عن طريق الفم وينتشر في كل الجسم ويصل في السائل المخي الشوكي الى تركيز يساوي تركيز الدواء في البلازما ، تؤيض ثلث جرعة الدواء والثلثين الباقيين يطرحان غير متأيضين في البول ، يحدث الدواء صداع وارتعاش وذهان ونعاس ومن النادر ان يستخدم الدواء اليوم الا في الحالات المقاومة للعلاج .



سايكلوسيرين

- **كلرثرومايسين clarithromycin** و azithromycin ينظر مجموعة الماكروليدات .

- **كابريومايسين capreomycin**

ان الدواء عبارة عن ببتايد يثبط تصنيع البروتين في الجرثومة , يعطى عن طريق الحقن كجزء من علاج عصيات السل ذات المقاومة المتعددة , يحدث الدواء سمية على الكلية وعلى الأذن ويجب تقييم وظائف الكلى والأذن بأستمرار عند استخدامه في العلاج .

- **السبروفلوكساسين والافلوكساسين** (ينظر مجموعة الكوينولونات) .

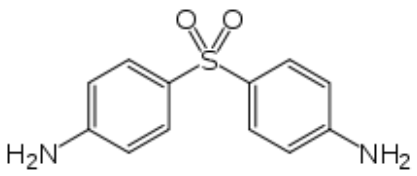
علاج مرض الجذام Treatment of Leprosy

يعالج مرض الجذام الذي تسببه جرثومة Mycobacterium leprae بالعديد من الادوية ومنها : السلفونات sulfone مثل الدابسون dapsone ومشتقات الفينازينات phenazine deriratives مثل كلوفازمين clofazimine , وادوية مرض التدرن مثل الريفامبين والايثيونمايد ethionamide والمضادات الحيوية الاخرى مثل الافلوكساسين و الماينوسايكلين والكلرثرومايسين .

- **الدابسون Dapsone**

وهو داي امينو داي فنيل سلفون (DDS) يقترب في تركيبه الكيمياوي من السلفنميدات وله نفس آلية عملهم حيث يمنع تصنيع حامض الفوليك بالتضاد التنافسي مع (PABA) ويعد قاتلاً لجرثومة M.leprae . وهو فعال بتراكيز واطئة و يمتص بشكل كامل من الجهاز الهضمي بعد الاعطاء الفمي ويتوزع بشكل واسع في الجسم ولكن وصوله الى السائل المخي الشوكي قليل , يرتبط ببروتينات البلازما بنسبة 70% ولكنه يتركز في الكبد والجلد والعضلات والكبد والكلى . يتأيض بالاستلة والاقتران في الكبد ومؤيضاته تطرح في البول . وعموماً الدواء يتم تحمله بسهولة من قبل المرض عند اعطائه بجرعة 100 ملغم / يومياً او اقل ، قد يحدث الدواء فقر دم تحليلي خصوصاً المرضى ذو نقص G6PD . كما قد يحدث القيء وفقدان الشهية والصداع والخدر والحمى والطفح الجلدي والتهاب ادمة الجلد غير ان التهاب الكبد نادر الحدوث . لايعطى الدواء للمرضى ذوي فقر الدم الشديد او نقص G6PD .

وقد يستخدم الدواء مع البايريميثامين او الكلوركوين لعلاج الحالات المقاومة . الدواء محضر على شكل حبوب 25 , 50, 100 ملغم .



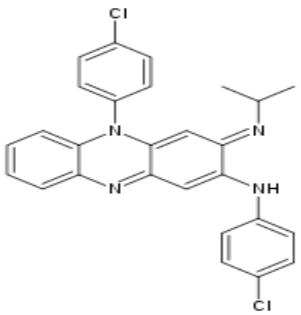
- **كلوفازمين Clofazimine**

انه صبغة لها خصائص موقفة لنمو M.leprae وخصائص مضادة للالتهابات تعمل من خلال ارتباطها بالحامض النووي وتمنعه من ان يعمل كقالب template للاستنساخ وربما يحرر الدواء جذر اوكسجين قاتل للجراثيم .

الكلوفازمين يعطى عن طريق الفم ويمتص منه 40-70 % ويتراكم الدواء في عدة انسجة خصوصاً الشحمية ويدخل السائل المخي الشوكي بتركيز قليل . الدواء يتم تحمله بسهولة من قبل المرضى ولكن يحدث تلون احمر – مسود للجلد خصوصاً في المناطق العارية كما قد يحصل تلون الشعر والافرازات الجسمية . وقد يحصل جفاف الجلد وحكة جلدية وحساسية للضوء كما قد يحصل تلون لملتحمة العين .

قد يحدث الدواء التهاب الامعاء واسهال وقيء وألم بطني وفقدان شهية ،ويجب عدم اعطاء الدواء اثناء الحمل او لمرضى الكبد والكلى . الدواء محضر على شكل كبسول 50 و 100 ملغم .

- بقية الادوية مثل ادوية مرض التدرن التي تستخدم في علاج الجذام مثل الريفامبين والايثيونمايد ethionamide والمضادات الجرثومية من مجموعة الكوينولونات مثل الافلوكساسين والمضادات الحيوية من مجموعة التتراسايكلينات مثل الماينوسايكلين والمضادات الحيوية من مجموعة الماكروليدات مثل الكلرثرومايسين (ينظر لكل دواء ضمن مجموعته الدوائية) .



كلوفازمين

الادوية المضادة للفايروسات (الرواشح) Antiviral drugs

الفايروسات كائنات مرضية متطفلة تعيش داخل الخلايا المضيفة . تفتقد هذه الكائنات للجدار والغشائي الخلوي وتعتمد في تكاثرها على استخدام المكائن الأيضية للخلايا المضيفة . ان قليل من الأدوية تستطيع ان تمنع تكاثر الفايروسات دون تؤثر على الخلايا التي تضيّفها , على أي حال ان العديد من الأمراض الفايروسية لا تظهر فيها الأعراض المرضية ألا في المراحل المتأخرة من تكاثر الفايرس لذا فأن الأدوية التي تمنع تكاثر الفايروسات ليس لها جدوى كبيرة. ان المضادات الفايروسية قد تصنف على أساس الإصابات التي تعالج بها او على اساس كيميائها او على أساس آلية عملها.

تصنيف مضادات الفايروسات :

1- الأدوية المضادة لفايروس الهربس Anti-Herpesvirus
وتشمل ايودوكسيوردين idoxuridine , اسكلوفيرacyclovir , فامسيكلوفير famciclovir , جانسكلوفير ganciclovir , فوسكارنيت foscarnet .

2- الأدوية المضادة لفايروس الرترو Anti-Retro virus : وتشمل

- مثبطات انزيم الترانسكربتيز العكوس النيوكليوسيدية nucleoside reverse transcriptase inhibitors : مثل زيدوفيودين zidovudine , ديدانوسين didanosine , زالسيتابين zalcitabine , ستافيودين stavudine , لاميفودين lamivndine , اباكافير abacavir , تنوفوفير tenofovir .
- مثبطات انزيم الترانسكربتيز العكوس غير النيوكليوسيدية Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors : مثل نيفيرابين nevirapine , ايفافايرينز efavirenz ديلافايردين delaviridine .
- مثبطات البروتيز protease inhibitors

مثل نلفينافير nelfinaver , ساكوينافير saquinavir , امبرينافير amprenavir , لوبينافير lopinavir

3- الأدوية المضادة لفايروس الانفلونزا Anti-influenza مثل الامانتادين amantadine و ريمانتادين rimantadine .

4- المضادات الفايروسية غير الانتقائية non selective antivral drugs مثل الريبافايرين ribavirin ولاميفيودين lamivudine وانترفيرون الفا interferon α .

الادوية المضادة لفايروس الهربس Anti-Herpesvirus

- **ايودوكسيوردين idoxuridine**

وهو 5- ايودو-2- دي اوكسي يوردين (IUDR) يعمل كنظير للثايمدين وينافسه ينحشر في الحامض النووي DNA بدلاً عنه مؤدياً الى خلل في تركيب الحامض النووي وسرعة تكسره , كما ان الحامض النووي DNA يشفر mRNA بشكل مخطوء عند تصنيع البروتينات الفايروسية . انه فعال فقط ضد فايروسات DNA واستخدمه السريري محدد بعلاج الاصابات بفايروس herpes simplex للجلد والعين .

الدواء لايتميز بسميه انتقائية عاليه عند اعطائه جهازياً ، ويستخدم موضعياً لعلاج إصابات العين بفايروس الهربس على شكل قطرات 0,1% ومرهم عين 0,5% .

- **اسكلوفيرacyclovir**

وهو acycloguanosine ، ويعد نموذجاً للادوية المضادة لفايروس الهربس وله خصوصية أكثر من فيدرابين vidarabine ضد فايروسات الهربس ، ان فايروسات الهربس نوع herpes simplex النوع 1و2(HSV-2 وHSV-1) و varicella – zoster و Epstein Barr virus و cytomegalo virus حساسة للاسكلوفير . وهو دواء الخيار الأول في التهاب الدماغ بفايروسات الهربس وكذلك إصابات فايروس الهربس في الاجهزة التناسلية انه نظير للكوانوسين يفتقد مجموعة السكر الحقيقية , تضاف له مجموعة فوسفات واحدة monophosphate في الخلية بأنزيم الثايميدين كاينيز thymidine kinase , ثم تضاف له مجموعة ثانية وثالثة بواسطة انزيمات kinases في الخلية المضيفة ، وان

الاسكلوفير ثلاثي الفوسفات ينافس الدي اوكسي كوانوسين deoxy guanosine ثلاثي الفوسفات على انزيم DNA polymerase وينحشر بدلاً عنه في سلسلة الحامض النووي DNA محدثا غلقاً مبكراً للسلسلة وتثبط الـ DNA polymerase بشكل معكوس ، الدواء من الممكن إعطائه عن طريق الوريد , الفم او بالتطبيق الموضعي . الدواء عند إعطائه عن طريق الفم او الوريد ، يتوزع بشكل جيد بما في ذلك السائل المخي الشوكي (يصل تركيزه الى 50% من تركيزه في البلازما) , يتأيض الدواء جزئياً الى مؤيضات غير فعالة حيث يطرح في البول بواسطة الترشيح الكبيبي والافراز النبيبي . عمر نصف الدواء 2-3 ساعه وان الخلل في وظائف الكلى يقتضي انقاص الجرعة . الأعراض الجانبية تعتمد على طريقة إعطاء الدواء . الإعطاء الموضعي يسبب التخريش وإحساس بالحرقان ، الإعطاء الفمي ربما يحدث الصداع , والغثيان وأعراض عصبية ، الإعطاء الوريدي ربما يحدث الطفح الجلدي والتعرق والقيء وانخفاض ضغط الدم .

- **فامسيكلوفير famciclovir**

وهو نظير للكونين ويعتبر طليعة دواء prodrug يمتص بشكل جيد عن طريق الفم , مثل الاسكلوفير يحتاج انزيم thymidine kinase الفايروسي ليتحول إلى المركب الفعال يستخدم بديلاً للاسكلوفير في علاج إصابات الهربس في الأجهزة التناسلية بجرعة 250 ملغم ثلاث مرات يومياً لمدة 5 أيام ، أعراضه الجانبية الصداع والغثيان والإسهال والحكة والطفح الجلدي والتداخل الذهني في حالات قليلة .

- **جانسكلوفير ganciclovir**

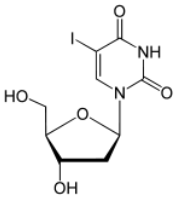
وهو نظير للاسكلوفير فعال ضد فايروس الهربس و cytomegalo virus و Epstein Barr virus ولكنه اكثر فعالية ضد cytomegalo virus بحوالي 8-20 مرة مقارنة بالاسكلوفير . حيث ان جاسكلوفير ثلاثي الفوسفات المتكونة (كما في الاسكلوفير) تتركز في هذا الفايروس اكثر من بقية الفايروسات . عمر نصف الدواء 2-4 ساعة ولكن عمر النصف للجانسكلوفير ثلاثي الفوسفات (داخل فايروس cytomegalo) قد يصل الى 24 ساعة . يستخدم لنفس استخدامات الاسكلوفير وله نفس آلية العمل . يحدث الدواء اثباط لوظائف نخاع

العظم , وحمى , وقيء واضطرابات عصبية ونفسية في بعض الحالات . يعطى بجرعة 10 ملغم / كغم/يوم في حالات الإصابة الشديدة بالـ cytomegalo virus .

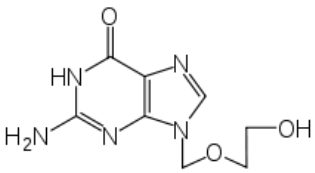
- **فوسكارنيت foscarnet**

الفوسكارنيت ليس نظير للبيورينات او الايرامدينات لكنه مشتق بايروفوسفاتي (فوسفونوفورمات phosphonoformate) . الدواء يثبط أنزيمات البوليميريز polymerase لفايروس RNA و DNA كما يثبط أنزيم reverse transcriptase . له فعالية واسعة ضد الفايروسات , فهو فعال ضد Herpes simplex وحتى ضد العتر الفايروسية المقاومة للاسكلوفير وكذلك فايروسات مرض نقص المناعة المكتسب HIV .

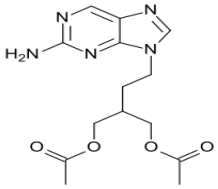
الدواء ضعيف الامتصاص عن طريق الجهاز الهضمي ويجب ان يعطى عن طريق الوريد ، يتوزع في اغلب انسجة الجسم وتقريباً 10% تدخل العظام . الدواء يطرح بالترشيح الكبيبي والافراز النبيبي . الأعراض الجانبية للدواء تتضمن سميته على الكلية وفقر الدم وغثيان وحمى . ان الدواء يخلب chelate بعض الايونات وقد يؤدي الى انخفاض الكالسيوم والمغنيسيوم والبوتاسيوم والفوسفات في الدم .



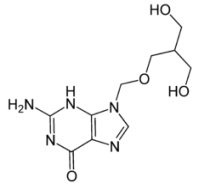
ايودوكسيوردين



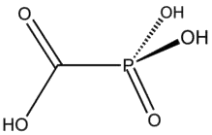
اسكلوفير



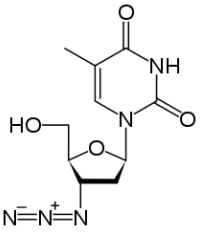
فامسيكلوفير



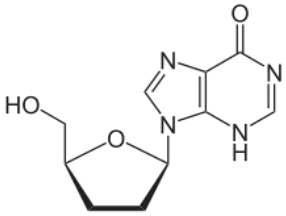
جانسكلوفير



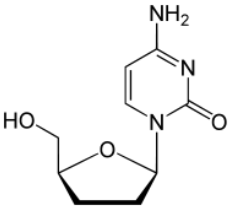
فوسكارنيت



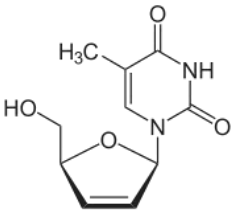
زيدوفيودين



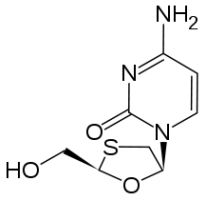
ديدانوسين



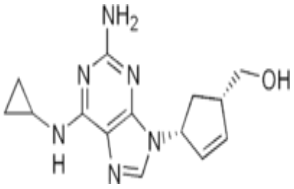
زالسيتابين



ستافيودين

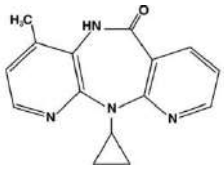


لاميفودين

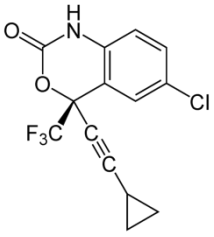


اباكافير

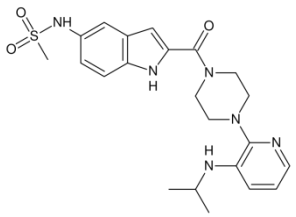
الأدوية المضادة لفايروس الرترو مثبطات انزيم الترانسكربتيز العكوس النيوكليوسيدية



نيفيرابين

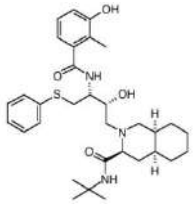


ايفافايرينز

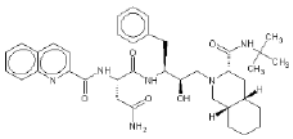


ديلافايردين

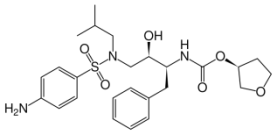
الأدوية المضادة لفايروس الرترو مثبطات انزيم الترانسكربتيز العكوس غير النيوكليوسيدية



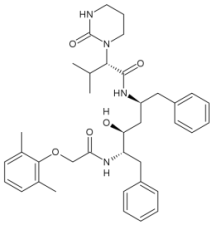
نلفينافير



ساكوينافير

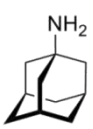


امبرينافير

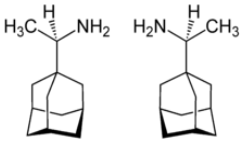


لوبينافير

الأدوية المضادة لفايروس الرترو مثبطات البروتيز

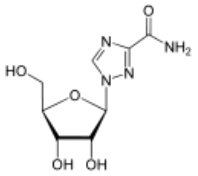


امانتادين



ريمانتادين

الأدوية المضادة لفايروس الانفلونزا



ريبافايرين
المضادات الفايروسية غير الانتقائية

الأدوية المضادة لفايروس الرترو Anti-Retro virus

1- مثبطات أنزيم الترانسكربتيز العكوس النيوكليوسيدية

- زيدوفيودين zidovudine

وهو نظير للثايميدين وهو اول مضادات الفايروسات التي استخدمت لعلاج مرض نقص المناعة المكتسب AIDS حيث انه فعال ضد فايروسات HIV_1 و HIV_2 كما انه فعال ضد فايروس T-cell lymphotrophic virus ($HTLV_{1,11}$) , يعطى بمفرده او خليط مع واحد او أكثر من علاجات مرض نقص المناعة المكتسب الأخرى.

أشيع أعراضه الجانبية الصداع والغثيان والقيء وفقدان الشهية والتعب والأرق والتهاب الكبد واعتلال عضلي وفقر دم وانخفاض أعداد كريات الدم البيض العدلة neutrophils وتغيرات دموية نتيجة اثباط نخاع العظم .

- ستافيودين stavndine

وهو نظير للثايميدين يمتص بشكل جيد عند إعطائه عن طريق الفم و يتأيض بسرعة . الاعراض الجانبية تتضمن بعض حالات اعتلال الأعصاب . الدواء محضر على شكل كبسول 30و40 ملغم ويستخدم لعلاج مرض نقص المناعة المكتسب بجرعة 30 و 40 ملغم مرتين يومياً .

- لاميفودين lamivndine

وهو نظير للدي اوكسي سايتيدين deoxy cytidine يفسفرphosphorylated داخل الخلايا ويثبط انزيم الترانسكربتيز العكوس لفايروسHIV وانزيم البوليميريز لفايروس التهاب الكبد الفايروسي نوع B ، توافره الحيوي جيد عند إعطائه فمياً . عمر النصف له 5-7 ساعات وعمر النصف داخل الخلايا أطول ويصل أكثر من 12 ساعة . يطرح غير متأيض

في البول ، يستخدم الدواء مع الأدوية الأخرى لعلاج مرض نقص المناعة المكتسب AIDS بجرعة 150 ملغم مرتين يومياً مع الأدوية الأخرى . وعلاج التهاب الكبد الفايروسي نوع B بجرعة 100 ملغم مرة احدة يومياً الدواء محضر على شكل حبوب تحوي 100 و150 ملغم ومخلوط على شكل حبوب تحوي (150ملغم لاميفودين و300 ملغم زيدوفدين).

الدواء قليل السمية وأعراضه الجانبية تتضمن الصداع والتعب والغثيان وفقدان الشهية وألم بطني ، ومن النادر التهاب البنكرياس واعتلال الأعصاب .

- ديدانوسين didanosine

وهو نظير للنيوكليوسيدات البيورينية purine nucleoside , يتحول داخل الخلايا الى ديدانوسين ثلاثي الفوسفات ، يثبط أنزيم الترانسكربتيزالعكوس لفايروس HIV . نتيجة قلة ثباتية الدواء في الوسط الحامضي فأن امتصاصه عند الإعطاء الفمي متذبذباً . يتأيض الدواء ويطرح على شكل دواءاً غير متغير مع مؤيضاته في البول . قد يسبب الدواء التهاب البنكرياس واعتلال الأعصاب المحيطية والإسهال وألم بطني وغثيان الدواء محضر على شكل حبوب 100 ملغم ويعطى لعلاج مرض المناعة المكتسب بجرعة 200ملغم مرتين يومياً .

- اباكافير abacavir

وهو نظير للكوانوسين يستخدم لعلاج مرضى نقص المناعة المكتسب في البالغين والأطفال ويستخدم كجزء من العلاج المتعدد للمرض . يتعرض الدواء لايض واسع في الكبد وينبغي تحاشي الدواء عند وجود الأمراض الكبديه . كما يجب تقييم وظائف الكبد بشكل مستمر عند العلاج بالدواء ، الكحول ينافسه على أنزيم الكحول ديهايدرجنيز فيعطل ايضه ويرفع منسوبه في الدم . الأعراض الجانبية للدواء تشمل القيء والغثيان والصداع والأرق وقد يحدث تفاعلات فرط حساسية شديده في 5% من المرضى في بداية العلاج ، وان الحمى والطفح الجلدي أشيع مظاهر تلك التفاعلات .

- زالسيتابين zalcitabine

وهو نظير للسايتدين cytidine فعال ضد فايروسات مرض نقص المناعة المكتسب HIV_1 و HIV_2 والتهاب الكبد الفايروسي نوع B ، يستخدم لعلاج مرض نقص المناعة المكتسب كجزء من العلاج المتعدد الأدوية للمرض ، ويبدو انه اقل فعالية من بقية أدوية المجموعه

وأقل استخداما سريريا ، وقد يحث الدواء نسبه عاليه من اعتلال الأعصاب المحيطية الطرفية والتهاب المعدة وتقرح المرئ و له سميه على الكبد و قد يحدث الطفح الجلدي والتهاب البنكرياس ، ويجب ان يستخدم بحذر في الذين يعانون من امراض كبدية او امراض البنكرياس او المدمنين على الكحول . ولا يستخدم خليطاً مع الديدانوسين واللاميفيودين والستافيودين . (خصائص الحركية الدوائية لمثبطات انزيم الترانسكربتيز العكوس النيوكليوسيدية تظهر في جدول 6)

جدول 6: خصائص الحركية الدوائية لمثبطات انزيم الترانسكربتيز العكوس النيوكليوسيدية

الادوية	التوافر الحيوي %	عمر النصف البلازمي (ساعة)	نسبة الارتباط ببروتينات البلازما %	الطرح عن طريق الجهاز البولي %
اباكافير abacavir	83	1,5	50	1
ديدانوسين didanosine	42	1,5	اقل من 5	18
لاميفودين lamivndine	86	7-5	اكثر من 36	71
ستافيودين stavndine	86	1,4	قليل جداً	40
زالسيتابين zalcitabine	اكثر من 80	2	اقل من 4	60
زيدوفيودين zidovudine	64	3-0,5	اقل من 38	14

2- مثبطات أنزيم الترانسكربتيز العكوس غير النيوكليوسيدية

وهي مثبطات لأنزيم الترانسكربتيز العكوس ولكنها ليست نيوكليوسيدية التركيب . لا تحتاج في تثبيطها للانزيم ان تنشط بالفسفرة داخل الخلايا . وهي أكثر فعالية من الزيدوفيودين ضد فايروس مرض المناعة المكتسب نوع HIV_1 ولكن ليس لها فعالية ضد HIV_2 . تضم هذه المجموعة النيفيرابين nevirapine وايفافايرينز efavirenz ، النيفيرابين يمتص بشكل جيد عند إعطائه عن طريق الفم ويتأيض بشكل واسع في الكبد , عمر النصف البلازمي له 30 ساعة ، لكن امتصاص الايفافايرينز عن طريق الفم غير كامل وعمر النصف البلازمي له أطول يصل الى 48 ساعة . هذه الأدوية توصف ضمن المنهج العلاجي لمرض الايدز ، النيفيرابين يعطى بجرعة 200 ملغم / يوم يزاد الى 400 ملغم /يوم ، أعراضه الجانبية تشمل الطفح الجلدي , الغثيان , الحمى والصداع . والايفافايرينز يعطى بجرعة 200 ملغم مرة

واحدة يومياً ، أعراضه الجانبية تشمل الطفح والصداع وأعراض عصبية نفسية . الدوائين محضرة على شكل حبوب تحوي 200 ملغم .

3- الأدوية المثبطة لانزيم البروتيز protease inhibitors

ان أنزيم البروتينر مسؤول عن تصنيع البروتينات التركيبة وبعض الأنزيمات الأخرى ومنها أنزيم الترانسكرابتيز العكوس , تضم هذه المجموعة العديد من الأدوية ومنها :

ريتونافير nelfinavir , امبرينافير amprenavir , لوبينافير Lopinavir , ساكوينافير saquinavir . امتصاص هذه الأدوية وتوافرها الحيوي متفاوت تتأيض بواسطة CYP_3A_4 وانزيمات اخرى منها CYP_2C_{19} , CYP_2D . تستخدم هذه الأدوية ضمن المنهج العلاجي المتعدد الادوية لعلاج مرض نقص المناعة المكتسب وأشيع الأعراض الجانبية لها , الصداع , الخدر , الطفح الجلدي , الأعراض المعدية المعوية .

الأدوية المضادة لفايروس الانفلونزا Anti-influenza

امانتادين amantadine و ريمانتادين rimantadine انهما دوائين يمنعان نزع غلاف الفايروس uncoating من خلال غلق بروتين الغشاء الفايروسي (M_2) الذي يعمل كقناة ايونية ion channel تؤدي مهمة اندماج الغشاء الفايروسي مع غشاء الخلية . ان طيف فعاليتهما محدودا بالتأثير على فايروس الانفلونزا A , وقد وجد انهما فعالان في العلاج والوقاية حيث إنهما فعالان 70-90% في منع الإصابة بالفايروس اذا تم إعطائهما في وقت او قبل وقت التعرض للفايروس . كما إنما يقللان فترة وشدة المرض اذا تم إعطائهما بعد التعرض ، الامانتادين يتوزع بشكل واسع في الجسم ويخترق الجهاز العصبي المركزي لكن الريمانتدين لا يخترق حاجز الدم الدماغ بنفس تركيز الامانتادين . الامانتادين لا يتأيض بنسبة عالية ويطرح عن طريق البول وقد يتجمع في حال عدم الكفاية الكلوية حتى يصل التراكيز السامة . أما الريمانتدين فأنه يتأيض في الكبد بنسبة أعلى . الأعراض الجانبية للامانتادين غالباً عصبية تتضمن القلق والدوار والترنح ويجب ان يعطى الدواء بحذر لمرضى الصرع وتصلب الشرايين المخية ومرضى عدم الكفاية الكلوية . اما الريمانتدين فأن أعراضه العصبية

قليلة لقلة ما يصل منه الى الجهاز العصبي مقارنة بالامانتادين . وعموماً ان الدوائين يحدثان اضطرابات هضمية، كما يجب إعطائهما بحذر للحوامل والمرضعات لأنهما ماسخان للأجنة .

المضادات الفايروسية غير الانتقائية

- لقد تم التطرق الى اللاميفيودين lamivudine الذي يمتلك سعة فعالية ضد فايروسات HIV والتهاب الكبد الفايروسي B .

- ريبافايرين ribavirin

وهو نظير للكلوكوسيدات البيورينية له فعالية مضادة للفايروسات واسعة تتضمن فعاليته ضد فايروسات الانفلاونزا A و B و respiratory syncytial virus والعديد من فايروسات DNA وRNA الاخرى تضاف له الفوسفات عدة مرات ليتحول إلى ثلاثي الفوسفات داخل الخلايا , يثبط الكوانوسين ثلاثي الفوسفات وتصنيع RNA ولم تسجل مقاومته للدواء . التوافر الحيوي له 50 % يتأيض بشكل جزئي ويتجمع في الجسم لعدة اشهر بعد العلاج . يعطى عن طريق الفم والوريد يستخدم لعلاج الإصابة بفايروسات الانفلونزا والتهاب الكبد الفايروسي والعديد من الإصابات الفايروسية الأخرى قد يحدث الدواء تحلل الدم , فقر الدم أعراض عصبية وهضمية كما انه يحدث تشوهات جنينية عند إعطائه للحوامل . يعطى بجرعة 200ملغم ثلاث مرات يومياً وللأطفال 10 ملغم / كغم /يوم .

- انترفيرون الفا

الانترفيرون هو مجموعة من الكلايكوبروتينات تنتج من خلايا المضيف استجابة للاصابة الفايروسية , لقد تم تصنيع العديد منها بتقنية زرع DNA المشفر لها في البكتريا وتوجد على الأقل ثلاث أنواع من الانترفيرونات , الفا وبيتا وكاما , احد أنواع الانترفيرون الفا وهو انترفيرون interferon α- 2b ثبتت فعاليته في علاج التهاب الكبد الفايروسي نوع B وC . وبعض انواع السرطانات ويعتقد إن آلية عمله تتم من خلال حث أنزيمات الخلايا المضيفة لاثباط ترجمة RNA .

الانترفيرون لا يعطى عن طريق الفم وربما يحقن في الآفات المرضية بشكل مباشر او يحقن تحت الجلد وفي الوريد . يختفي الدواء سريعا من الدم وان تركيزه في الدم لا يتوائم مع فعله السريري وان اختفائه من الدم ينتج عن أخذه من قبل الخلايا فضلاً عن ايضه في الكبد والكلى.
يحدث الانترفيرون بعض الأعراض الجانبية ومنها أعراض تشبه الأنفلونزا والحمى والقشعريرة واضطرابات معدية معوية وتختفي هذه الأعراض مع الاستمرار في العلاج . غير انه قد يحدث أعراضاً شديدة مثل اثباط نخاع العظم وأعراض عصبية مثل اضطرابات سلوكية وتعب شديد وفقدان الوزن وأعراض المناعة الذاتية مثل التهاب الدرقية . ونادراً ما تحصل أعراض قلبية وعائية وكبدية وتفاعلات فرط حساسية .

الادوية المضادة للفطريات Antifungal drugs

غالباً ما تكون الاصابات الفطرية اكثر صعبة في العلاج من الاخماج البكتيرية ذلك لان الفطريات بطيئة النمو كما ان الاصابات الفطرية تحصل في انسجة ليس من السهولة ان تصل الادوية اليها بتركيز فعال . ان علاج الاصابات الفطرية غالباً مايحتاج فترة طويلة . وقد بدأ يتصاعد تسجيل حدوث الاصابات الفطرية المهددة للحياة بسبب زيادة اعداد المرضى ذوي المناعة المنخفضة , مثل مرضى نقص المناعة المكتسبة AIDS ومرضى زرع الاعضاء وزرع نخاع العظم ، وكذلك الامراض التي يصاحبها انخفاض اعداد الكريات الدم البيضاء ، كما ان استخدام المضادات الحيوية ادى الى زيادة الامراض الفطرية الغازية للانسجة .

الاصابات الفطرية السطحية تتضمن اصابة السطوح الجلدية والاظافر والشعر والاغشية المخاطية مثل تجويف الفم والبلعوم والاصابات الفطرية للمهبل . اما الاصابات الجلدية العميقة والجهازيه فأنها تحتاج الى علاج مكثف.

وقد تقسم المضادات الفطرية الى :-

- الادوية الجهازية systemic (عن طريق الفم اوالحقن) والتي تعطى للاصابات الفطرية الجهازية .
- الادوية الفمية للاصابات الفطرية الجلدية والمخاطية .
- الادوية الموضعية Local للاصابات الفطرية الجلدية والمخاطية .

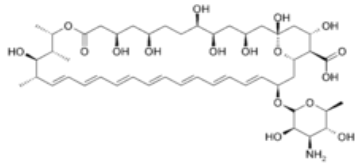
امفوترسين – ب amphotericin-B

وهذا الدواء من مجموعة البولين Polyene ينتج من قبل الفطر Streptomyces nodosus يرتبط هذا الدواء مع الاركوستيرول ، أحد مكونات غشاء الخلية الفطرية مؤدياً الى زيادة نفاذية الغشاء وفقدان المكونات الخلوية . وعموماً الامفوترسين اقل الفة للارتباط بالكولستيرول احد مكونات اغشية خلايا الانسان ولكن عموماً فأن هذا التداخل مسؤولاً عن اغلب الاعراض الجانبية للدواء . يستخدم الامفوترسين لعلاج الاصابات الجلدية الجهازية المتسببة بأنواع خميرة الكانديداcandida و Cryptococcys neoformanse وانواع

Aspergillus وفطر Histoplasma و Coccidioides immitis و Blastomyces dermatidis و Sporothrix schenckii وعموماً يبقى الاستخدام الوريدي للامفوترسين – ب هو الخيار الاول في الاصابات الجهازية الخطيرة التي لا تستجيب لبقية الادوية ، وعموماً لوحظ ان بعض الفطريات تطور مقاومة للامفوترسين من خلال تغيير الاركوستيرول في الغشاء الخلوي غير ان هذه المقاومة ليست ذات اهمية كبيرة سريرياً . امتصاص الامفوترسين من الجهاز الهضمي قليل والدواء هو ابتداءاً دواء وريدي , بعد اعطاءه وريدياً يؤخذ سريعاً من قبل الكبد والاعضاء الاخرى ثم يتحرر ببطئ عائداً الى الدورة الدموية , ارتباطه ببروتينات البلازما 90% . تركيز الدواء في سائل البلورا , البريتون , السائل الزلالي , السائل الزجاجي للعين يصل الى ثلثي تركيزه في الدم . يتأيض الامفوترسين – ب بشكل كامل تقريباً ما عدا نسبة قليلة (5%) تطرح غير متأيضة بالبول او الصفراء , ويستمر وجود الدواء في البول بعد 7 اسابيع او اكثر من قطع العلاج .

الاعراض الجانبية : تتضمن ارتفاع الحرارة وقشعريرة وسرعة التنفس تحدث لفترة قصيرة بعد الحقن الوريدي وعموماً تمثل هذه الاعراض فرط تحسس من الدواء وهي نادرة الحدوث ولمنع حصول هذه الاعراض فمن الممكن ان يعطى المريض قبل اعطائه الامفوترسين – ب ، الاسيتامينوفين او الاسبيرين بمفردهما او مع مضادات مستقبلات الهستامين H_1 ، وبالامكان اعطاءهما مع الستروييدات ايضاً . غير ان الاعراض الكلوية اشيع الاعراض الجانبية حدوثاً واكثرها خطورة فأن الامنفوترسين – ب يحدث تقلص الاوعية الدموية الواردة للكلية مقللاً الجريان الدموي الكبيبي والنبيبي وربما يؤدي هذا الى تلف الخلايا النبيبية وخسارة البوتاسيوم والمغنيسيوم مع نقص البوتاسيوم والمغنيسيوم بالدم وحصول الحماض الجهازي . ومن الممكن الاقلال من الاعراض الكلويه بتحاشي اعطائه مع ادوية اخرى لها سمية كلوية مثل الامينوكلولوسيدات .كما تقلل السمية الكلوية بأعطاء محلول الملح الفسلجي قبل اعطاء الامفوترسين – ب وكذلك تحاشي اعطاء المدررات معه . قد يحصل فقر دم مع استخدام الامفوترسين – ب . كما قد تحصل قلة في كريات الدم البيض والصفائح الدموية . المستحضرات الدهنية للامفوترسين – ب Lipid formulations of amphotericin B حضرت مستحضرات دهنية للامفوترسين – ب للاقلال من سميته ومنها Ambisome,

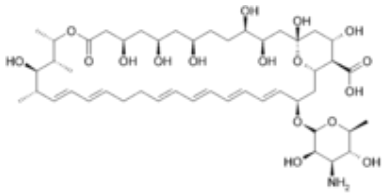
Amphocil, Amphotec ، ان تشكيل الامفوترسين – ب مع الدهون يغير توزيع الدواء ويقلل كمية الدواء الواصل الى الكلى مما يقلل سميته على الكلية مع احتفاظ هذه المستحضرات بنفس الفعالية التي يمتلكها الامفوترسين – ب في علاج الامراض الفطرية .



امفوترسين – ب

نستاتين Nystatin

النستاتين من مجموعة البولين polyene وله تركيبة حلقية مشابهة للامفوترسين – ب كما ان له نفس آلية فعل الامفوترسين – ب على الفطريات . ولكنه لا يستخدم استخداماً جهازياً لسميته ، ويقتصر استخدامه على الاستخدام الموضعية للاصابات الفطرية السطحية المسببة بخميرة المبيضات الكانديدية خصوصاً اصابات الفم والمريء والمهبل .



نستاتين

الآزولات Azoles

الآزولات هي مضادات فطرية مصنعة لها طيف واسع في اثباط النمو الفطري ، ومن الممكن تقسيمها الى قسمين:

القسم الاول : هو مجموعة الترايازول الجديدة مثل فلوكونازول fluconazole و اتراكونازول itraconazole والتي تضم نواة الآزول فيها ثلاث ذرات نايتروجين .

القسم الثاني :هو مجموعة الاميدازول الفرعية التي تضم نواة الآزول فيها ذرتين نايتروجين .

كل الآزولات لها فعالية مضادة للفطريات من خلال ارتباطها بالسايتوكروم بـ450 Cytochrome p450 الانزيم المسؤول على ازالة مثيل لانوستيرول lanosterole وتحويله الى اركوستيرول ergosterol , وان قلة الاركوستيرول في غشاء الخلايا الفطرية يؤدي الى تحطم واختلال وظائف الغشاء . وان السمية الانتقائيه لهذه المركبات تعتمد على الفتها لانزيم السايتوكروم بـ450 في الفطريات مقارنته بالفته لنفس الانزيم في اللبائن . وتعد ادوية الترايازول اقل اعراضاً جانبية وافضل امتصاصاً وافضل توزيعاً في الجسم واقل تداخلاً مع الادوية الاخرى .

1- مجموعة الترايازول

أ- فلوكونازول Fluconazole

يمتص 80-90 % من الجرعة الفمية ولايحتاج بيئة حامضية كشرط لامتصاصه مثل كيتوكونازول . عمر نصف الدواء 27-37 ساعة ويعطى مرة واحدة يومياً , نسبة ارتباطه ببروتينات البلازما 11% الدواء يتوزع بشكل واسع في الجسم ويصل حتى اغشية السحايا الملتهبة والسليمة . ويصل تركيزه في السائل المخي الشوكي 60-80% من تركيزه في الدم. يطرح 80% منه في البول بشكل غير مؤيض و10% تطرح غير مؤيضه في البراز . ويتطلب خفض الجرعة في حالات عدم الكفاية الكلوية .

الدواء فعال في علاج اغلب انواع المبيضات الكانديدية خصوصاً في الفم فأنه فعال حتى في الاصابات المقاومة للكيتوكونازول والنستاتين , كما تستجيب له اصابات المريء بالمبيضات الكانديدية , وان جرعة مفردة 150 ملغم تكون فعالة في اصابات المهبل , وان علاجاً لمدة 3 ايام سيكون كاف لمعالجة اصابات الجهاز البولي بالمبيضات الكانديدية .

ويستخدم الفلوكونازول بديلاً عن الامفوترسين – ب كعلاج اولي لالتهاب السحايا المتسبب بالفطر Cryptococcus neoformans ، وقد اصبح افضل من الامفوترسين – ب كعلاج وقائي لمنع عودة المرض ، كما ان التهاب السحايا بفطريات cocidiodes تستجيب ايضاً للفلوكونازول , على أي حال يبدو ان aspergillosis و mucormycoses لاتستجيب لهذا الدواء . اما sporotrichosis و histoplasmosis و

blastomycosis فأنها تستجيب بشكل جيد للفلوكونازول ولكنها تستجيب بشكل افضل للاتراكونوزول itraconazole .

الاعراض الجانبية :- الدواء من الممكن تحمله بسهولة وقد سجلت مع استخدامه بعض الاعراض الجانبية ومنها الغثيان والقيء والم البطن , الاسهال , والحكة الجلدية في 3% من المرضى .

ب- اتراكونازول Itraconazole

يختلف الاتراكونازول عن الفلوكونازول انه محب للدهون lipophilic وغير ذائب في الماء ويحتاج ارتفاع حامضية المعدة (انخفاض PH) لامتصاصه , التوافر الحيوي له يصل 50-60% عندما يؤخذ مع الغداء و20% فقط عندما يؤخذ على معدة فارغة، ارتباطه ببروتينات البلازما عالي جداً 99% , يتأيض في الكبد , عمر النصف البلازمي 15-20 ساعة ويصل تركيز الدواء الى حالة الاستقرار في الدم بعد اسبوعين من العلاج ويصبح اثنائها عمر نصف الدواء 30-35 ساعة . لايظهر الدواء بأي تركيز ذو اهمية في البول ولا يظهر في السائل المخي الشوكي .

يعد الاتراكونازول مفيداً جداً في العلاج الطويل الامد في histoplasmosis المنتشر خصوصاً لدى مرضى نقص المناعة المكتسب AIDS كما يستخدم لعلاج التهاب السحايا بـ blastomycosis كما انه دواء الاختيار الاول في علاج كل انواع sporotrichosis ما عدا حالات التهاب السحايا بهذا الفطر ، كما ان الاتراكونازول حل محل الكيتوكونازول في علاج Paracoccidioidomycosis وChromomycosis بسبب قلة اعراضه الجانبية , وانه ايضاً فعالاً في الاصابة بـ aspergillosis الجهازي . كما ان الاتراكونازول فعالاً في الاصابات الفطرية الجلدية والمبيضات الكانديديه ويستخدم بكثره في علاج اصابات الاظافر بشكل فعال .

الاعراض الجانبية :-الاتراكونازول يتم تحمله بسهولة ولكن ربما يحدث الغثيان وعدم الارتياح البطني والدوار والصداع . وقد تسبب الجرع العالية انخفاض بوتاسيوم الدم وارتفاع ضغط الدم والاستسقاء وربما يحصل ارتفاع انزيمات الكبد وتعود الى طبيعتها بعد العلاج .

ج- **فوريكونازول voriconazole** :

وهو مشتق للفلوكونازول ويعد من الجيل الثاني للترايوزول ولديه فعالية جيدة ضد انواع Aspergillus وانواع Fusarium و P. boydii و Penicillium marneffei و الكانديدا المقاومة للفلوكونازول . كما انه حين يستخدم فمياً فأنه يتميز بتوافر حيوي جيد ويعبر الى السائل المخي الشوكي بتركيز جيد ولكن على خلاف الفلوكونازول فأنه يرتبط ببروتينات البلازما بنسبة كبيرة كما انه يتعرض لايض كبدي واسع حيث انه يطرح كمؤيضات غير فعالة عن طريق البول ، على أي حال يقتضي اقلال جرعة الدواء في حالات عدم الكفاية الكبدية ولا يحتاج تخفيض الجرعة في حالات عدم الكفاية الكلوية . ولخلوه من الاعراض الجانبية فأنه ملائم للاستخدام الطويل ضد الفطريات الجهازية والكانديدا المقاومة .

2- مجموعة الاميدازول

أ- كيتوكونازول Ketoconazole

يمتص الكيتوكونازول عن طريق الفم مع ضرورة حموضة المعدة (انخفاض PH المعدة) لامتصاصه حيث ينخفض امتصاصه لدى مرضى انخفاض افراز حامض الهايدروكلوريك او الذين يتعاطون غالقات مستقبلات H_2 الهستامينية . يزيد ارتباطه ببروتينات البلازما على 90% ويتأيض الدواء في الكبد ويطرح في الصفراء عمر النصف الابتدائي للدواء 2 ساعة ويزداد الى 9 ساعات لاحقاً . يعبر الى السائل المخي الشوكي بتركيز قليل جدا وهو غير فعال في علاج التهاب السحايا المتسبب بالفطريات . تطرح كمية قليلة من الدواء في البول وهو غير فعال في التهاب المثانة المتسبب بالفطريات .

وعموماً لايتأثر تركيز الدواء في البلازما عند انخفاض وظائف الكبد او الكلى ، الكيتوكونازول مفيد في علاج الفطريات الجلدية والمخاطية والخمائر عند عدم فائدة المستحضرات الموضعية , وعموماً حلت محله مجموعة الترايازول في علاج الاصابة بالكانديدا والفطريات الجهازية . ويفضل عليه الاتراكونازول في علاج blastomycosis , histophasmosis , sportrichosis , paracoccidioidomycosis و chromomycosis ولكن يبقى الكيتوكونازول علاجاً بديلاً .الكيتوكونازول غير فعال في علاج cryptococcosis , aspergillosis , mucomycosis ، الاعراض الجانبية

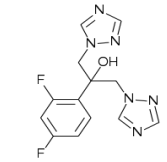
للدواء تتضمن الغثيان وفقدان الشهية وعدم الارتياح البطني ويفضل اعطائه مع الغداء , كما يحدث في 10% من المرضى الحكة الجلدية والتهاب الجلد التحسسي , وترتفع انزيمات الكبد مع العلاج وتعود الى حالتها الطبيعية بعد العلاج , يحدث انخفاض الرغبة الجنسية وتضخم الاثداء وقلة اعداد النطف في الذكور ، وتضطرب دورة الحيض في الاناث .

ب- **مايكونازول** miconazole

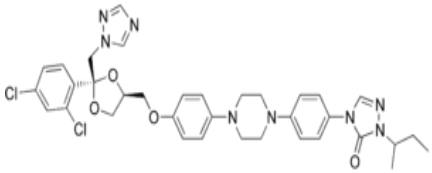
وهو اميدازول واسع الطيف ضد الفطريات يستخدم في العلاجات الموضعية للفطريات الجلدية والكانديدا المخاطية مثل التهاب المهبل الكانديدي . يحدث له امتصاص قليل من الجلد والاغشية المخاطية , وقد يحدث تخريش موضعي للجلد والاغشية المخاطية كما قد يحدث الصداع والشري urticaria ومغص البطن .

ج- كلوترايمازول

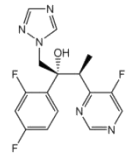
وهو اميدازول واسع الطيف ضد الفطريات يستخدم في العلاج الموضعي في اصابات كانديدا الفم والجلد والمهبل كما يستخدم في العلاجات الموضعية للفطريات الجلدية . يمتص اقل من 10% من الدواء وبالرغم من ان الدواء من الممكن تحمله بسهولة ولكن قد يحصل مغص بطني وزيادة التبول وارتفاع وقتي لأنزيمات الكبد .



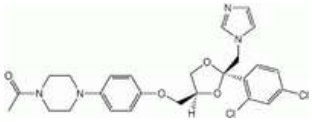
فلوكونازول



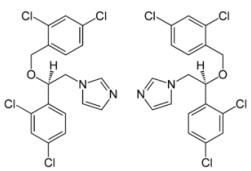
اتراكونازول



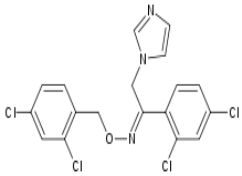
فوريكونازول



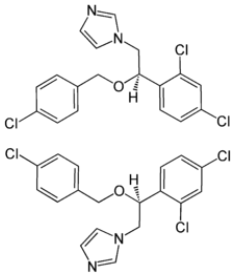
كيتوكونازول



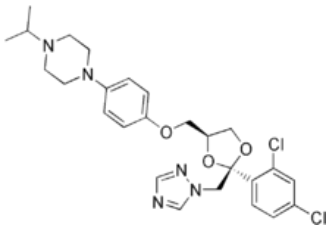
مايكونازول



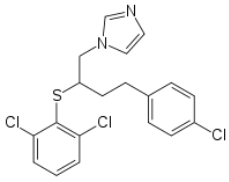
اوكسي كونازول



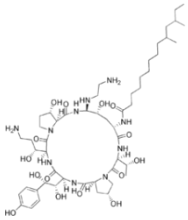
ايكونازول



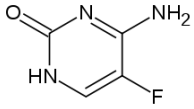
تيركونازول



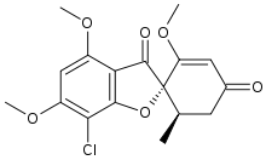
بيتوكونازول



كابسوفنجين



فلوسايتوسين



كريزوفلفين

د- الاميدازولات الاخرى :

العديد من الاميدازولات الاخرى الموضعية استخدمت لعلاج الكانديدا للاغشية المخاطية و ring worm و tinea versicolor ، بيتوكونازول butoconazol وتيركونازول terconazole فعالة في علاج كانديدا المهبل , ايكونازول econazole مفيد في علاج الاصابات الفطرية السطحية للجلد و اوكسيكونازول نايتريت oxyconazole nitrate و سولكانوزول نايتريت sulconazole nitrate مفيدة كعلاجات موضعية للاصابات الفطرية الجلدية , كما ان تايوكونازول مفيد في علاج اصابات الجلد الفطرية والكانديدية . وان كل هذه الادوية لاتمتص بكميات ذات اهمية طبية عند تطبيقها موضعياً فهي نادراً ما تحدث اعراض جانبية جهازية .

كريزوفلفين Griseofulvin

وهو مضاد فطري يستخدم عن طريق الفم لعلاج الفطريات الجلدية المتسببة بـ epidermophyton و microsporum وانواع trichophyton ، ينتج هذا الدواء من فطر Penicillium griseofulvin ويثبط نمو الفطريات بالارتباط بـالنبيبات الدقيقه microtubules المسؤولة عن تكوين مغازل الانقسام الفتيلي mitotic spindle ، ويؤدي الى التطور المنقوص لجدار الخلية .

يعطى الكريزيوفلفين عن طريق الفم وامتصاصه قليل من المسلك الهضمي ومن الممكن تحسين امتصاصه باعطائه على شكل بلورات دقيقة microcrystalline مع غذاء دهني . يعطي ذروة تركيزه في البلازما بعد 4 ساعات من الجرعة ويتأيض في الكبد , عمر النصف له 24-36 ساعة . يرتبط الدواء بطليعة الكيراتين keratin precursor والكيراتين المتكون حديثاً في الطبقه الكيراتينيه stratum corneum للجلد والشعر والاظافر ، ويوقف تطور الاصابات الفطرية عند استخدامه في علاج السعفه القرعيه ringworm لشعر الوجه وفروة الرأس وبقية السطوح الجلدية فأنه يتطلب استمرار العلاج 4-6 اسابيع . ولا تستجيب له اصابات الكانديدا ، الدواء يتم تحمله بشكل جيد ويكون الصداع احد الاعراض الجانبية الشائعة مع بداية العلاج وربما يحدث اضطراب هضمي وخلل في وظائف الكبد .

فلوسايتوسين Flucytosine

وهو 5- فلوسايتوسين . ان الدواء يتحول الى 5- فلورويوراسيل داخل الخلية الفطرية بالانزيم الفطري سايتوسين دي امنيز cytosine deaminase , يتداخل 5- فلورويوراسيل مع تصنيع الحامض النووي DNA للفطر من خلال التنافس على انزيم تصنيع الثايميدليت thymidylate synthetase ، وان انحشار 5- فلورويوراسيل في حامض RNA للفطر يؤدي الى اثباط تصنيع البروتين .

يمتص الدواء بشكل جيد عند اعطائه عن طريق الفم حيث يصل التوافر الحيوي له اكثر من 90% , عمر النصف البلازمي 3-5 ساعات ويعطي ذروة التركيز في البلازما بعد 4-6 ساعات من الجرعة المفردة . يتوزع الدواء بشكل جيد في سوائل الجسم ويصل في السائل المخي الشوكي الى تركيز 60-80% من تركيز الدواء في الدم . كما ان الدواء يصل الى افرازات القصبات الهوائية , والسائل الزجاجي ، ويطرح 90% منه في البول ويتطلب اقلال الجرعة لدى مرضى عدم الكفاية الكلوية . يستخدم الدواء ضد الاصابة بجميع انواع الكانديدا وكذلك ضد الاصابة بالفطر C.neoformans والاصابة بـ chromomycosis . يستخدم مع الامفوترسين – ب لعلاج التهاب السحايا بفطر C.neoformans والاصابات الجهازية العميقة بخميرة الكانديدا .

الاعراض الجانبية : يحدث الدواء طفح جلدي وألم بطني واسهال وارتفاع انزيمات الكبد خصوصاً في مرضى عدم الكفاية الكلوية او حينما يعطى مع الامفوترسين – ب ، للدواء سمية على نخاع العظم وقد يؤدي الى نقص كريات الدم البيض والصفائح الدموية .

كابسوفنجين capsofungin

وهو ببتايد دهني نصف مصنع يعرف ايكينوكاندين echinocandin وهو ممثل لمجموعة من مضادات الفطريات التي تثبط تصنيع β-(1,3)-D-glucan احدى مكونات جدار الخلية في الفطريات الخيطية filamentous fungi , للدواء فعالية ضد Aspergillus fumigatus , Aspergillus flavus , Aspergillus terreus . ان الدواء لا يمتص من المسلك المعدي المعوي , ويرتبط ببروتينات البلازما بنسبة عالية جداً , وعمر النصف البلازمي له 9-11 ساعة . ويتعرض الى ايض كبدي ولا يطرح في البول .

التأثيرات الجانبية ناجمة عن تحرر الهستامين متضمنة هرش جلدي , حمى , حكة جلدية , قيء , غثيان . ويتطلب انقاص الجرعة في حالة عدم الكفاية الكبدية .

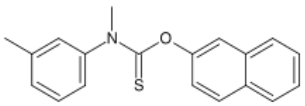
مركبات الأليل امين Allylamines

تتضمن هذه المركبات نافتفين هايدروكلورايد naftifine –HCl وتربنافين هايدروكلورايد terbinafine –HCl وهما مثبطين عكوسين غير تنافسيين reversible noncompetitive inhibitors لانزيم سكولين مونو أوكسجينيز squalene monooxygenase (squalene 2,3-epoxidase) الذي يحول السكولين الى لانوستيرول lanosterol وبالتالي يقل انتاج الاركوستيرول ergosterol مؤثراً على تكوين تصنيع غشاء الخلية الفطريه وعلى وظائف الغشاء، هذه الادوية لها فعل قاتل للفطريات الجلدية وفعل مثبط ضد الخمائر Yeasts . يحضر نافتفين هايدروكلورايد كعلاج موضعي لعلاج الاصابات الجلدية الفطرية واصابات الكانديدا وله فعالية مشابهة لمركبات الازول في هذه الاصابات . تربنافين هايدروكلورايد حضر للاستخدام الموضعي والجهازي (بأعطائه فمياً) في علاج اصابات الجلد والاظافر الفطرية . وعندما يعطى الدواء

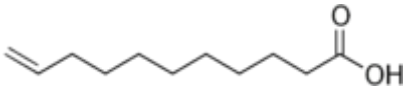
فمياً فأنه يرتبط ببروتينات البلازما بنسبة 99% ويتجمع الدواء في الانسجة الشحمية والجلد والاظافر ويبقى لاسابيع . اختراق الدواء الى السائل المخي الشوكي ليس اكثر من 10% كما بجب انقاص الجرعة في مرضى عدم الكفاية الكبدية او الكلوية . وعموماً يتم تحمل التربنافين عن طريق الفم بسهولة ولكن قد يسبب اضطرابات المسلك المعدي المعوي وارتفاع انزيمات الكبد .

المضادات الفطرية الموضعية الاستخدام الاخرى

- حضر سكلوبايروكس ciclopirox وهو مشتق للبايريدين pyridine للاستخدام موضعياً في الفطريات والكانديدا الجلدية , الدواء يقتل الفطريات بأثباطه تكون الجزيئات الكبيرة macromolecule .
- تولنافتيت Tolnaftate: دواء فعال في بعض الفطريات الجلدية بالتطبيق الموضعي .
- حامض الانديسايلينك undecylenic acid من الادوية القديمة التي تستخدم في علاج فطريات الجلد كمستحضر موضعي .



تولنافتيت



حامض الانديسايلينك

الأدوية المضادة للطفيليات Anthelmintic drugs

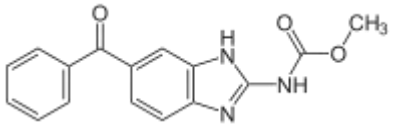
الأدوية المضادة للديدان

تصنف الطفيليات(الديدان)الى ثلاثة مجاميع ، الديدان المدورة nematodes ، الديدان المسطحة trematodes والديدان الشريطية cestodes وغالبا ماتكون الأدوية المستخدمة لعلاج الطفيليات تستهدف مكونا او طريقا أيضيا في الطفليلي وهذا المكون الخلوي او الطريق الايضي اما ان يكون غير موجود فى المضيف او ان تكون خصائصه وحيثياته في المضيف تختلف عما في الطفيلي .

الأدوية التي تستخدم في علاج الديدان المدورة Treatment of nematodes

- **مبندازول mebendazole**

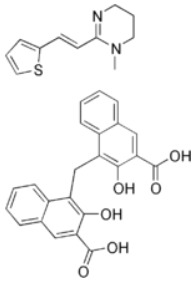
هو واحد من مركبات البنزاميدازولات المصنعة ، له فعالية واسعة ضد العديد من الطفيليات ويعد دواء الاختيار الأول ضد طفيليات الترايكورس ، الديدان الدبوسية ، الاسكارس ،والديدان السطحية ، في اغلب الحالات تصل نسبة الشفاء أكثر من 90 % . يعمل المبندازول من خلال إعاقة اخذ الكلكوز مؤديا الى نضوب مصدر الطاقة للطفيلي كما انه يرتبط بالنبيبات الدقيقة microtubules معيقا النقل الى الجهاز العضلي للطفيلي skeletal transport حيث تطرح الطفيليات المتأثرة به في البراز ، يعطى الدواء على شكل حبوب للمضغ chewable والدواء غير ذائب في الوسط المائي ولا يمتص من الجهاز الهضمي ويمتص القليل منه عند أخذه مع وجبة طعام دسمة ، يتعرض الجزء الممتص منه الى أيض المرور الأول ويتحول الى مؤيضات غير فعالة . المبندازول خال من الأعراض الجانبية تقريبا ولكن ربما يحدث آلام في البطن وإسهال ، ولوجود احتمالية إحداثه للتشوهات الجنينية فيجب عدم إعطائه للحوامل . لعلاج أغلب الطفيليات يعطى على شكل حبوب للمضغ تحوي 100 ملغم مرتين يوميا لعدة أيام اما الديدان الدبوسية فمن الممكن شفائها بجرعة واحدة تعاد بعد 14 يوم . الإصابة بالفليريا filariasis تعالج أحيانا بالمبندازول كخيار ثاني وهنا يجب استمرار العلاج لمدة شهر .



مبندازول

- **بايرانتيل باموبت pyrantel pamoate**

البايرانتيل فعال ضد الإسكارس والديدان الدبوسية والديدان الشصية ، آلية عمله تتضمن غلقه للوصلات العصبية العضلية من خلال تنشيط العمل النيكوتيني وحصول شلل استقطابي depolarizing paralysis حيث تطرح الديدان المشلولة مع البراز .يمتص قليل من الدواء من الجهاز الهضمي لذلك تتعرض الديدان لتركيز عالي من الدواء ، على أي حال ان الكمية الممتصة منه قد تحدث أعراض جانبية خفيفة مثل الدوار والصداع والحمى والطفح الجلدي . الدواء محضر على شكل معلق او شراب فمي 50 ملغم / مل . من الممكن إعطائه جرعة فمية واحدة ليعطى نسبة شفاء أكثر من 90% لديدان الإسكارس والديدان الدبوسية والديدان الشصية .

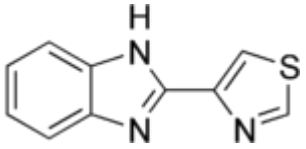


بايرانتيل باموبت

- **ثايابندازول Thiabendazole**

وهو أول فرد من مجموعة البنزاميدوزولات دخل الى الاستخدام وهو فعال ضد الديدان الخيطية نوع Strongyloides stercoralis ، واليرقات الجلدية المهاجره custaneous larva migran والمراحل المبكرة لطفيلي Trichinella spiralis ، آلية عمله تشبه المبندازول ، الدواء غير ذائب في الماء تقريبا ويمتص عند إعطائه فميا ويتأيض بإضافة مجموعة الهايدروكسيل في الكبد ويطرح في البول على شكل مقترنات ، يحدث أعراض جانبية منها الغثيان والقشعريرة ،الدوار ، انخفاض الضغط ، الهلوسة ،

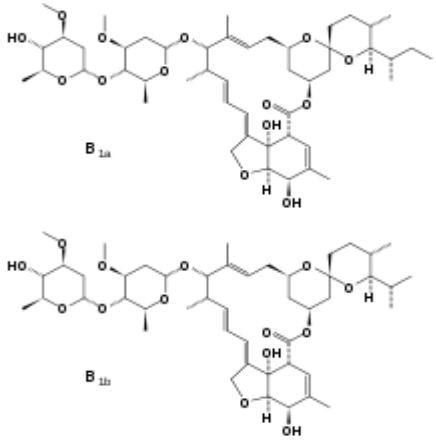
انخفاض أعداد كريات الدم البيض ، البول البلوري . ان هذه الأعراض قد حدت من استخدام الدواء . الدواء حضر على شكل حبوب للمضغ تحوي 500 ملغم ومعلق فمي 500 ملغم / 5 مل ،ويعطى مرتين يوميا لمدة يومين بعد الطعام لعلاج الديدان الخيطية .



ثايابندازول

- **ايفرمكتين Ivermectin**

الايفرمكتين هو مركب لاكتوني كبير الحلقة macrocyclic له فعالية واسعة ضد الطفيليات خصوصا طفيلي Onchocerca الذي يسبب عمى النهر او عمى السباحة river blindness وكذلك طفيليات اليرقة الجلدية المهاجرة custaneons larva migrans وطفيليات strongyloides ، الدواء يعمل على أقنية الكلورايد فتيؤدي الى زيادة دخول الكلورايد الذي يؤدي الى فرط الاستقطاب hyperpolarization الذي ينجم عنه شلل الطفيلي . الدواء يعطى عن طريق الفم لا يدخل الجهاز العصبي المركزي وليس له تأثيرات عصبية . يجب عدم إعطائه الى مرضى التهاب السحايا ، لاحتمالية عبوره الى الجهاز العصبي المركزي عند وجود الالتهابات ، وكذلك لا يعطى للحوامل ، الدواء يتميز بعمر نصف طويل وقد يحدث الحمى والصداع وآلام المفاصل وقد يحدث طفح وتورم الغدة اللمفية . يعطى بجرعة 150 مايكروغرام /كغم مرة واحدة يعاد بعد 6-12 شهر .



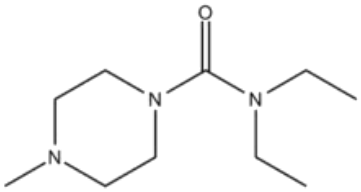
ايفرمكتين

- **داي اثيل كارباميزين Diethylcarbamazine**

انه احد مشتقات الببرازين ويعد دواء الخيار الأول لعلاج طفيلي filaria وهو أكثر فعالية على microfilaria حيث يعطى لعلاج Onchocerca volvulus كما انه فعال في علاج Wucheria bancrofti و Brugia malayi ، يمتص بشكل سريع بعد الإعطاء الفمي حيث يعطى مع الغذاء ويطرح بشكل سريع عن طريق الجهاز البولي .

يعتقد ان الأعراض الجانبية المصاحبة له تعود الى تفاعلات المريض مع الطفيليات المقتولة ، وان ضراوة الأعراض تعتمد على شدة الإصابة وعدد الطفيليات المقتولة ، تتضمن الأعراض الحمى والقشعريرة والطفح الجلدي والألم العضلي والصداع وزيادة أعداد كريات الدم البيض وربما تحتاج هذه الأعراض إعطاء مضادات الهستامين او الستيرويدات .

ببرازين ستريت piperazine citrate : يستخدم كدواء بديل لعلاج الإصابة بالديدان الدبوسية والإسكارس ، يمتص من الجهاز الهضمي ويحدث أعراض جانبية هضمية وتفاعلات حساسية .



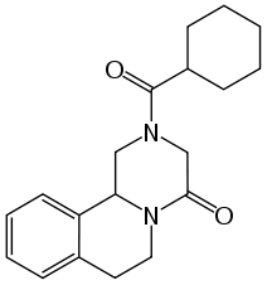
داي اثيل كارباميزين

الأدوية التي تستخدم في علاج الديدان المسطحة Treatment of Trematodes

- **برازكوانتيل Praziquantel**

هو دواء الخيار الأول لعلاج جميع انواع الـ schistosoma والديدان المسطحة الأخرى ، كما ان له فعالية واسعة فهو فعال ضد بعض الديدان الشريطية مثل الدودة الشريطية القزمة H.nana و Cysticercosis ، انه يزيد نفاذية الطفيلي لايونات الكالسيوم مؤديا الى شلل الطفيلي وموته . يمتص البرازكوانتيل بشكل سريع من الجهاز الهضمي بعد الإعطاء الفمي ويعطي ذروة التركيز بعد 1-3 ساعة ويصل السائل المخي الشوكي ويعطي تركيز عالي في الصفراء ، يتأيض بالأكسدة ومؤيضاته غير فعالة وتطرح عن طريق البول والبراز.

الأعراض الجانبية له تتضمن النعاس والصداع والغثيان والطفح الجلدي والدوار والقشعريرة وربما آلام البطن . لا ينصح بإعطائه للحوامل او المرضعات، ولا ينصح باستخدامه لعلاج Cysticercosis في العين لان قتل الطفيلي في العين يؤدي الى تلفها . الدواء محضر على شكل حبوب تحوي 600 ملغم يعطى لعلاج البلهارزيا حبتين – ثلاث حبات في يوم واحد ليعطي شفاء يزيد على 90% ، ويعطى لعلاج Cysticercosis بجرعة 50 ملغم /كغم تقسم على ثلاث جرع يوميا لمدة 15 يوم .



برازكوانتيل

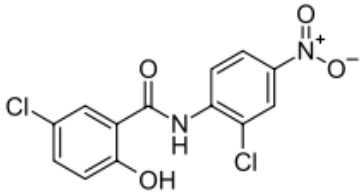
- **اوكسامنكوين Oxamniquine** : هو دواء بديل للإصابة بـ Schistosoma mansoni .
- **بثيونال Bithional** يستخدم كعلاج بديل للديدان المسطحة في الكبد والكلية ولكنه اقل فعالية من البرازكوانتيل .

الأدوية التي تستخدم لعلاج الديدان الشريطية Treatment of cestodes

- **نكلوزمايد Niclosamide**

ان النكلوزمايد هو دواء الاختيار الأول لأغلب الديدان الشريطية انه يثبط الفسفرة التأكسدية oxidative phosphorylation في مايتوكوندريا الديدان الشريطية . ويقتل رأس الدودة scolex والقطع الأخرى ولكن لا يؤثر على البيوض ، تظهر الديدان المقتوله في البراز ، ويفضل إعطاء الملينات قبل النكلوزمايد لتسهيل طرح الديدان . لا ينبغي ان يستخدم الدواء إذا كان هناك انسداد في الأمعاء . الدواء لا يمتص عند إعطائه فميا ، ويحث أعراض جانبية مثل الغثيان وألم البطن والحكة بنسبه قليلة جدا من المرضى . الدواء محضر على

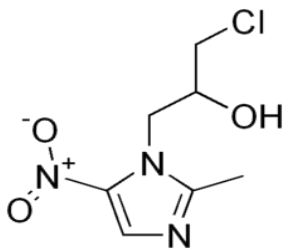
شكل حبوب للمضغ تحوي 50 ملغم . البالغين والأطفال اكبر من 8 سنوات يعطون جرعة 2 غرام لعلاج الدودة الشريطية البقرية ودودة الخنزير الشريطية والدودة الشريطية للأسماك Diphyllobothrim latum .



نكلوزمايد

- **ألبندازول Albendazole**

وهو أيضا من مجموعة البنزاميدازولات وله نفس آلية فعلها في الديدان المدورة . يستخدم لعلاج الإصابة بالديدان الشريطية خصوصا Cysticercosis الطور اليرقي للدودة الشريطية للخنزير وكذلك الأكياس المائية التي تحدثها Echinococcus granulosis . يزداد امتصاص الألبندازول من الجهاز الهضمي عند إعطائه مع الوجبات الدسمة . ويتعرض الى أيض المرور الأول بنسبة عالية ويتضمن أيضه تكوين السلفوكسيدات التي تملك هي الأخرى نفس فعالية الدواء . يطرح الألبندازول ومؤيضاته في البول بشكل رئيسي عندما يستخدم الألبندازول لعلاج الديدان المدورة من(يوم - ثلاثة أيام) فان أعراضه الجانبية قليلة تمثل بالصداع والغثيان . ولكن حينما يستخدم لعلاج الأكياس المائية (عدة أشهر) فقد يرتفع خطر سمية الدواء على الكبد وعلى مكونات الدم. كما ان فعله القاتل ليرقات الديدان الشريطية قد يصاحبه تفاعلات حساسية ، لا يعطى الدواء للحوامل ولا للأطفال بعمر اقل من 2 سنة .(استخدامات مضادات الطفيليات تظهر في جدول رقم 7)



ألبندازول

جدول رقم 7 : مضادات الطفيليات وعلاج كل نوع من الطفيليات

التصنيف	الطفيليات	الدواء
Intestinal nematodes الديدان المدورة المعوية	Strongylodies stercoralis (threadworm) الديدان الخيطية	ثايابندازول ، ايفرمكتين
	Trichuris trichura (whipworm) الديدان السوطية	مبندازول
	Enterobius vermicularis (pine worm) الديدان الدبوسية	ميندازول او بابرانتيل باموبت ، البندازول
	ديدان الاسكارس (الديدان المدورة) الصفر Ascaris lumbricoides (round worm) الخراطيني	مبندازول او بابراتيل باموبت او البندازول
	الديدان الشصيه Nector americanus and Ancylostoma duodenale	مبندازول او بابراينيل باموبت ، البندازول
	انواع الترايكوسترونجلس Trichostrongylus species	بايراتيل باموبت او ثايابندازول
Extraintestinal nematodes الديدان المدوره خارج الامعاء	Wuchereria bancrofti , W . malayi , loa loa	داي اثيل كارمازين ،ايفرمكتين
	Onchocerca volvulus	ايفرمكتين
	Dracuculus medinesis (guinea worm دودة غينيا	مبندازول
	Trichinella spirals (trichinosis)	مبندازول ،البندازول
	Larva migrans (creeping eruption) اليرقة المهاجرة	ثايابندازول او داي اثيل كارمازين
Trematodes الديدان المسطحة	Schistosoma haematobium S. japonicum , دودة البلهازيا S.mekongi , S. mansoni	برازكوانتيل
	Clonorchi sinesis	برازكوانتيل
	Fasciola hepatica	بثيانول
Cestodes الديدان الشريطية	Diphylobothrium latum , Taenia saginta , Taenia solium , Dipylidium caninum	نكلوزمايد او برازكوانتيل
	Hymenolepsis nana (dwarfworm) الديدان القزمة	برازكوانتيل او نكلوزمايد
	Cysticerus cellulosae	برازكوانتيل او البندازول
	Echinoccus granulosus	البندازول

الادوية المضاده للطفيليات وحيدة الخليه (الأوالي) Antiprotozoal drug

علاج الاصابة بالاميبا

الاميبا طفيلي وحيد الخلية يصيب الامعاء ويوجد هذا الطفيلي Entamoeba histolytica في الامعاء بشكلين الكيس Cyst والتروفوزويت Trophozoite ، يغزو الترفوزويت المتحرك ظهارة الامعاء ويحدث التهاب الامعاء وقد يغزو عبر الدم كل من الكبد والرئة والدماغ مؤديا لحدوث الخراج الاميبي amebic abscess وتحت الظروف غير الجيدة فان الترفوزويت يحيط نفسه بغلاف ويتحول الى كيس Cyst .

لذا فان ادوية الاميبا تقسم الى قسمين ، القسم الاول هي الادوية التي تعمل على تجويف الامعاء والقسم الثاني تلك التي تعمل على الانسجة .

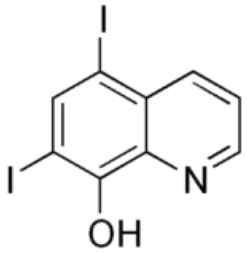
1- الادوية التي تعمل على تجويف الامعاء Drug acting in the lumen

هذه الادوية تعمل بشكل مباشر على الطفيلي في تجويف الامعاء وهي قليلة الامتصاص من الامعاء وتستخدم بشكل رئيسي لعلاج اصابة الامعاء .

وتتضمن هذه الادوية الهايدروكسي كوينولين المهلجية Halogenated hydroxy quinolines و دايلوكسنايد فيورويت diloxanide furoate و باروموماسين paromomycin .

- ايودوكوينول Lodoquinol

وهو هايدروكسي كوينولون وهو دواء قاتل لطفيليات الاميبا ويؤثر على التروفوزويت والاكياس داخل الامعاء ، يعتقد انه يثبط انزيمات طفيلي الاميبا كما انه يهلجن بروتينات الطفيلي ، يمتص جزئيا من الامعاء وربما يؤدي الى زيادة كمية اليود في الدم ، تسجل عليه اعراض جانبية منها الطفح الجلدي والاسهال ، واعتلال عصبي neuropathy وربما يحدث اعتلال العصب البصري عند الاستخدام المطول للدواء لذا يجب تجنب استخدامه لفترة طويلة وقد أوقف استخدامه في العديد من الدول .



ايودوكوينول

- دايلوكسنايد فيوريت diloxanide furoata

وهو دواء فعال ضد طفيلي الاميبا داخل الامعاء . يقتل التروفوزويت بشكل مباشر ، يتحلل استر الفيورويت مائيا في الامعاء ويحرر الدايلوكسنايد الذي تكون فعاليته اقل من الدايلوكسنايد فيورويت . وبالرغم من ان الدايلوكسنايد يتحرر في الامعاء ويمتص ولكن لم يثبت ان له فعالية في الاصابات الاميبية النسيجية ، ويطرح الدايلوكنسايد الممتص في البول ، يعطى الدواء بجرعة 500 ملغم ثلاث مرات يوميا لمدة 5-10 ايام ، الدواء محضر على شكل حبوب تحوي 500 ملغم وايضا على شكل مستحضرات مع التينياديزول 250 ملغم / 150 ملغم او 500 ملغم /300 ملغم ومع الميترينادوزول 250 /200 ملغم و 500 ملغم /400 ملغم .

- بارومومايسين paromomycin

وهو من مجموعة الامينوكلايكوسيدات فعال فقد في الاميبيا المعوية . وانه دواءا بديلا للبارومومايسين ، وله افعال دوائية اخرى ضد cryptosporidia ، تمتص نسبة قليلة منه عند اعطائه عن طريق الفم والكمية الممتصة تطرح عن طريق البول ، يعتقد ان تأثيره على الاميبا ناجم عن تأثيره على الغشاء الخلوي ، اعراضه الجانبية تشمل الآلام المعدية المعوية والاسهال .

2- الادوية التي تعمل على الاميبا النسيجية Drugs acting on tissue amoebiasis

وقد تقسم هذه المجموعة الى قسمين :

أ- الادوية التي تؤثر على الاميبا المعوية والنسيجية ويضم نايتروميدوزولات nitrodazoles مثل (تينيدازول tinidazole ، ميترونيدازول metronidozole ،

سكنيدازول secnidazole ، اورنيدازول ornidazole ، ساترانيدازول satranidazole) .

ب- الادوية التي تؤثر على الاميبا النسيجية مثل كلوروكوين chloroquine .

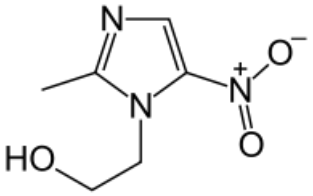
- **ميترنيدازول metronidazole**

وهو من مجموعة النايتواميدوزولات بدأ استخدامه عام 1959 لعلاج طفيلي الترايكوكونس trichomonas ووجد لاحقا انه فعال ضد الاميبا ، له فعالية واسعة ضد الاوالي مثل الجارديا والترايكومونس والاميبا كما ان الكثير من الجراثيم اللاهوائية مثل B. fragilis ، Clostridium difficile ، Clostridium perfringens ، Fusobacterium حساسة له كما ان جرثومة الـ Helicobacter pylor حساسة له ايضا وكذلك المكورات السبحية اللاهوائية .

لوحظ ان مجموعة النايترو في المركب تختزل ببعض redox proteins الموجود في الجراثيم اللاهوائية فقط الى جذر نايتروجين الذي يتلف الحامض النووي للجرثومة وبعض الجزيئات الكبيرة الاخرى ، الدواء يمتص من الامعاء وكمية منه لا تمتص وتصل الى القولون . يتوزع الدواء بشكل واسع في الجسم ويعطى تراكيز علاجية في الافرازات المهبلية والسائل المنوي واللعاب والسائل المخي الشوكي. يتأيض الدواء في الكبد بالاكسدة ثم الاقتران بحامض الكلوكورونيك ويطرح في البول . عمر النصف للدواء 8 ساعات .الاعراض الجانبية للميترونيدازول تتضمن فقدان الشهية ،الغثيان ،طعم معدني في الفم ،مغص معوي ، اما الاعراض الاقل شيوعا فتتضمن الصداع وجفاف الفم والدوار والطفح الجلدي ، عموما اعطاء الدواء لفترة طويلة قد يحدث اعتلال الاعصاب المحيطية واختلاجات .

لا ينبغي ان يعطى الدواء عند وجود الامراض العصبية وفي الاشهر الاولى من الحمل وللمدمنين على الكحول . الدواء محضر على شكل حبوب200 و500 ملغم ومعلق 200 ملغم /5 مل عن طريق الفم (على شكل بنزويل ميترونيدازول) و 500 ملغم / 100 مل للاعطاء الوريدي .

يستخدم الدواء لعلاج الاميبا ، الجارديا giardiasis ، الترايكومونس المهبلي Trichomonas الاصابة بالبكتريا اللاهوائية ، علاج التهاب الامعاء والقولون الغشائي الكاذب Pseudo membranous enterocolitis الاصابة بالجراثيم H. pylori كجزء من العلاج الثلاثي او الرباعي للقرح الهضمية . كما يستخدم لعلاج الاصابة بدورة غينيا Guinea worm infection .



ميترنيدازول

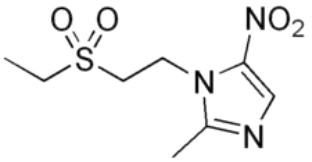
- **تينيدازول Tinidazole**

وهو يشابه الميترونيدازول من حيث الفعالية باستثناء ان ايضه ابطأ وعمر النصف له يصل الى 12 ساعة وفترة فعله اطول لذا يستخدم كجرعة مفردة للعلاج ، او جرعة واحدة يوميا . كما ان بعض الدراسات السريرية اظهرت ان التينيدازول اكثر فعالية من الميترونيدازول في علاج الاميبا ، كما ان تحمل المريض له افضل والاعراض الجانبية اقل حيث يحدث طعم معدني في الفم في 2% من المرضى وغثيان في 1% وطفح جلدي في 2و0 % من المرضى . التينيدازول محضر على شكل حبوب تحوي 300 ، 500 ،1000 ملغم ومحلول للتسريب الوريدي 800 ملغم / 400 مل . يستخدم لعلاج الاميبا بجرعة مفردة يوميا مقدارها 2 غم لمدة 3 ايام والاطفال 30-50 ملغم /كغم / يوم ، كما قد يعطى للبالغين بجرعة 600 ملغم مرتين يوميا لمدة 5-10 ايام .

في علاج الترايكومونس والجادريا يعطى بجرعة 2 غم جرعة مفردة او 600 ملغم جرعة مفردة يوميا لمدة 7 ايام .

وفي الاصابة بالجراثيم الهوائية يعطى علاجيا بجرعة 2 غم ابتداءاً ومن ثم 500 ملغم يوميا لمدة 5 ايام كما يعطى وقائيا بجرعة 2 غم جرعة مفردة قبل جراحة القولون والمستقيم . في

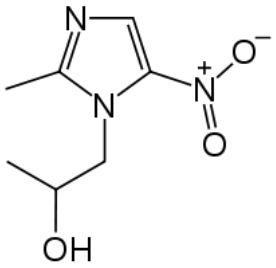
علاج H. pylori يعطى بجرعة 500 ملغم مرتين يوميا لمدة 1-2 اسبوع كجزء من العلاج الثلاثي .



تينيدازول

- سكنيدازول Secnidazole

له نفس فعالية الميتروبندازول ، امتصاصه بعد الاعطاء الفمي اسرع ، لكن الايض ابطأ ، عمر النصف 17-29 ساعة . حيث بعد 48 ساعة من جرعة 2 غم يبقى تركيزه في الدم اعلى من التركيز المثبط الادنى MIC ضد الجراثيم الحساسة ، وعند اعطائه بجرعة 2 غم جرعة مفردة لوحظ ان نسبة الشفاء مساوية لاعطاء عدة جرع من الميترونيدازول والتينيدازول . الاعراض الجانبية تحدث في 2-10 % من المرضى وهي مشابهه للاعراض الجانبية للمترونيدازول يعطى بجرعة 2 غم جرعه مفردة لعلاج الاميبا المعدية والجارديا والترايكوموناس المهبلي والتهاب المهبل البكتيري ويعطى بجرعة 5ر1 غم / يوم لمدة 5 ايام في علاج الخراج الاميبي الكبدي . الدواء محضر على شكل حبوب تحوي 500 و 1000 ملغم .



سكنيدازول

- اورنيدازول Ornidazole

فعله مشابه للميترونيدازول لكن ايضه ابطأ وعمر النصف له 12-14 ساعة . الجرعة وفترة العلاج لحالات الاميبا المعوية والجارديا والترايكوموناس المهبلي والاصابة بالجراثيم اللاهوائية والتهابات المهبل البكتيرية مشابهة للتينيدازول ، كما ان الاعراض الجانبية مشابهة

للتينيدازول ايضا . الدواء محضر على شكل حبوب 500 ملغم ومعلق 125 ملغم / 5 مل وفيالات للتسريب الوريدي تحتوي 500 ملغم / 100 مل .

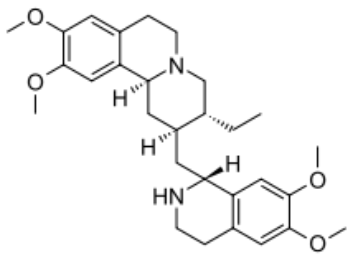
- ساترانيدازول Satranidazole

وهو عضو اخر من مجموعة النايتروراميدازولات له عمر نصف 14 ساعة ومن ايجابياته انه اقل احداثا للاعراض الجانبية حيث لا يحدث غثيان ولا قيء ولا طعم معدني في الفم ولا يحدث اعراضا عصبية ، يعطى بجرعة 300 ملغم مرتين يوميا لمدة 3-5 ايام لعلاج الاميبا المعوية ، ويعطى على شكل جرعة مفردة 600 ملغم لعلاج الجارديا والترايكوموناس المهبلي . الدواء محضر على شكل حبوب تحوي 300 ملغم .

- امتين Emetine

وهو قلويد يستخلص من Cephaelis ipecacuanha يحدث القيء ، الامتين قاتل لطفيلي الاميبا بشكل مباشر يقتل التروفوزويت ولكن ليس له تأثير على الكيس cyst يعمل من خلال اثباته تصنيع البروتين بايقاف انتقال tRNA- aminoacid من جانب الى جانب في الرايبوسومات . انه ينظف الامعاء من التروفوزويت عن اعطائه في الدزنتري الحاد وتختفي الاعراض خلال 1-3 ايام ، كما انه فعال في علاج الخراج الاميبي الكبدي ، الاميتين لا يعطى فميا لانه يحدث القيء ولكنه يعطى تحت الجلد او في العضل 60 ملغم مرة واحدة يوميا ولا يعطى اكثر من 10 ايام بحال من الاحوال ، انه يتراكم في الكبد والكلى والطحال والرئة حيث يطرح في البول ويستمر طرحه 1-2 شهر ، ولا ينبغي ان يعطى مرة اخرى الا بعد مرور 6 اسابيع على فترة العلاج الاولى ، الاعراض الجانبية عالية . يحدث موضعيا التخريش والالم والتصلب وافات اكزما في منطقة الحقن . يحدث القيء مركزيا حيث يحفز قداح المتقبل الكيمياوي CTZ ، غير ان القيء الاول عند اول جرعة فمية يحدث نتيجة التخريش المعدي . يحدث تقلصات بطنية واسهال وضعف وتشنج عضلي كما يحدث انخفاض الضغط وسرعة النبض والتهاب عضل القلب ويجب ان يخلد المريض الى الراحة خلال فترة العلاج ، كما يجب عدم اعطائه لمرضى القلب او الكلى، وبناءا على الاعراض اعلاه فان الأمتين من النادر استخدامه اليوم ، الدواء محضر على شكل حقن 60 ملغم /2 مل .

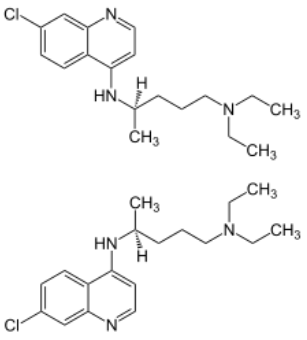
الداي هايدرو امتين : وهو مشتق نصف مصنع للامتين ومساوي له في الفعالية ولكنه اقل منه تراكما واقل احداثا للاعراض الجانبية القلبية ويفضل على الامتين ، الدواء محضر على شكل امبولات 30 ملغم / 1 مل ويعطى بجرعة 60-100 ملغم مرة واحدة يوميا لفترة لا تزيد على 10 ايام .



امتين

- الكلوروكوين Chloroquine

ان الكلوروكوين يقتل التروفوزويت لطفيلي الاميبا ويتركز بكثافة في الكبد لذا يستخدم في علاج الخراج الاميبي الكبدي ، انه يمتص بشكل كامل من الجهاز الهضمي ولا يتركز في جدار الامعاء وغير مؤثر في الاميبا المعوية والدزنتري المخترق Invasive dysentery . ولان الدواء يتمتع بالامان لذا يعطى مباشرة او بعد اعطاء الميترونيدازول حيث ينبغي اعطاء دواء يعمل على الاميبا المعوية مع الكلوكورين للقضاء على الاصابة المعوية عند علاج الخراج الاميبي الكبدي، يعطى الكلوركوين بجرعة 600 ملغم لمدة يومين ثم 300 ملغم يوميا لمدة 2-3 اسابيع . وقد اقتصر استخدامه الان فقط حينما لا يكون الميترونيدازول مؤثرا .



كلوروكوين

علاج الاصابة بالجادريا Drugs for Giardiasis

ان طفيلي Giardia lambila هو طفيلي وحيد الخلية له مرحلتين حياتيتين هي التروفوزويت ثنائي النواة الذي يحتوي على اربعة اسواط والكيس رباعي الانوية . هذا الطفيلي الذي تحدث الاصابة به عن طريق الفم قد يتواجد في الامعاء دون ان يحدث اعراضا وقد يحدث اسهالا شديدا وتعالج الاصابة بالعديد من الادوية ومنها

3- **الميترونيدازل** 200 ملغم ثلاث مرات يوميا (وللاطفال 15 ملغم / كغم/يوم) لمدة 7 ايام وقد يعطى **التينيدازول** 600 ملغم يوميا لمدة 7 ايام 1 و2 غم جرعة مفردة ، كما يعطى السكنيدازول 2 غم جرعة مفردة .

4- ميباكرين mepacrine

ويعطى بجرعة 100 ملغم ثلاث مرات يوميا لمدة 5 ايام ولكن لاعراضه الجانبية من النادر ان يستخدم اليوم .

علاج الاصابة بالترايكوموناس المهبلي Drugs for Trichomoniasis

وهو طفيلي وحيد الخلية ذو اسواط يحدث التهاب المهبل والاشفار المهبلية vulvovaginitis ويعالج بالادوية التالية : ميترونيدازول 400 ملغم ثلاث مرات يوميا لمدة 7 ايام او تينيدازول 600 ملغم يوميا لمدة 7 ايام او 2 غرام جرعة مفردة .

كما يستخدم سكنيداول 2 غم جرعة مفردة . وان الشفاء بهذه الادوية يصل الى اكثر من 90 % . ان استخدام ادوية موضعية على شكل تحاميل للقضاء على الطفيلي قد يكون مطلوبا .

علاج الملاريا Drugs for Malaria

الملاريا مرض يحدثه طفيلي وحيد الخلية من جنس plasmodium وفيه اربعة انواع P.falciparum , P.vivax , P.ovale , P.malariae

تقسم ادوية الملاريا الى قسمين

- الادوية القاتلة للشايزونت في الانسجة Tissue schizonticides

وتضم بريماكوين primaquine ، كلوركونايد (بروكوانيل) chlorguanide (proguanil)

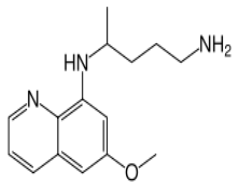
- الادوية القاتلة للشايزونت في الدم Blood schizonticides

وتضم الكنين quinine ، كلوروكوين chloroquine مفلوكوين mefloquine ، ارتمسينين Artemisinin وخليط بايريميثامين – سلفادوكسين pyrimethamine – sulfadoxine .

الادوية القاتلة للشايرونت في الانسجة Tissue schizonticides

- **بريماكوين Primaquine**

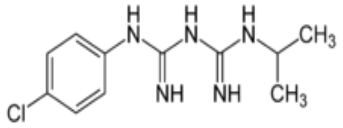
وهو الاكثر فعالية من بين افراد مجموعة 8- امينو كوينولين حيث يقتل المراحل خارج كريات الدم الحمر لنوع P. flaciparum و P. vivax والشكل خارج كريات الدم الحمر الثانوي للاصابة بنوع P. vivax و P. ovale المعاودة والتي ربما تبقى كامنة في الكبد بعد القضاء على اشكال الطفيلي في كريات الدم الحمراء . كما ان جميع الاشكال الجنسية (الكميتات) للانواع الاربعة من جنس البلازموديوم تقتل في الدم لهذا يمنع من انتقال المرض الى البعوض ، على أي حال ان الدواء غير فعال ضد المراحل التي تقطن كريات الدم الحمر لطفيلي الملاريا لهذا قد يستخدم مع الادوية القاتلة للشايزونت مثل الكنين والكلوكورين والمفلوكوين، البرايماكوين يمتص بشكل جيد بعد اعطائه فميا ولا يتركز في الانسجة ويتأيض سريعا بالاكسدة لعدة مركبات اشيعها المزالة الأمين ، وتطرح مؤيضاته في البول . يحدث البريماكوين اعراض جانبية قليلة ، يحدث فقر دم تحللي في المرضى الذين لديهم نقص وراثي في G- 6PD ، الجرع العالية تحدث اضطرابات هضمية خصوصا عند اعطائه مع الكلوركوين ، ويجب عدم اعطاء الدواء للحوامل .



بريماكوين

- الكلوركونايد (بروكوانيل) Chlorguanide (Proguanil)

وهو دواء مضاد للملاريا بطيء الفعل يستخدم لاثباط وليس لعلاج الملاريا تأثيره يعود لمضاددته لحامض الفوليك ، من مساوئه الدواء تتطور ضده مقاومة من قبل البلازموديوم ومن فوائده انه دواء امين ، لايعطى الدواء مع البريماكوين لانه يثبط ايضه ويرفع منسوبه ويزيد سميته .

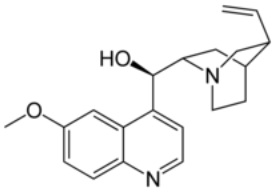


بروكوانيل

الادوية القاتلة للشارنزونات في الدم Blood schizonticides

- الكنين Quinine

من النادر ان يستخدم بمفرده بسبب الاعراض الجانبية , يقتل مراحل الطفيلي في كريات الدم الحمر . يستخدم عن طريق الفم ويتوزع بشكل جيد في الجسم ويعبر المشيمة الى الجنين . ان الاعراض الجانبية للدواء تتضمن متلازمة التسمم بالكنين cinchonism المتلازمة التي تسبب الغثيان والقيء وطنين الاذن والدوار ، يقتصر استخدامه اليوم بأعطاءه مع الادوية الاخرى في الاصابة بالنوع P.falciparum المقاومة للكلوركوين بسبب سرعة عمله .



كنين

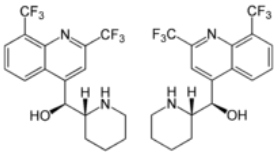
- الكلوركوين Chloroquine

وهو 4- امينوكوينولين فعال جداً ضد مراحل الطفيلي في كريات الدم الحمراء ، يمتص بشكل سريع وكامل من الجهاز الهضمي ويتركز في الكبد , ويعد دواء الاختيار الاول في علاج مراحل P.falciparum في كريات الدم الحمر لكنه اقل تأثيراً ضد P.vivax . انه فعال بشكل خاصة ضد المراحل اللاجنسية للطفيلي كما انه فعال في علاج الاميبا النسيجية (خارج

الامعاء) وله فعلاً مضاداً للالتهابات حيث يستخدم في علاج التهاب المفاصل الرثوية (الروماتزميه) .

- مفلوكوين Mefloquine

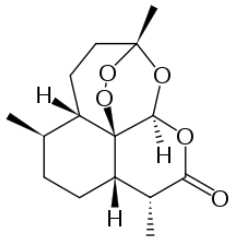
انه دواء فعال خصوصاً في P. falciparum متعددة المقاومة ، يمتص بشكل جيد بعد الإعطاء الفمي ويتركز في الكبد والرئة , عمر النصف له طويل (17يوم) ، يتعرض الدواء الى الايض ويطرح بشكل رئيسي عن طريق البراز ، من اعراضه الجانبية الغثيان والقيء والدوار وفقدان التركيز والهلوسة والكآبة وقد يحدث تغيرات في تخطيط القلب خصوصاً عند إعطائه مع الكنين او الكوندين .



مفلوكوين

- ارتمسينين Artemisinin

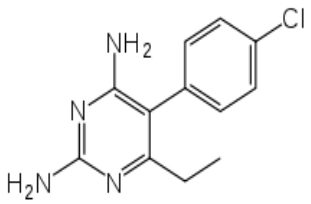
وهو مستخلص نباتي يستخدم في علاج نوع P.falciparum المتعدد المقاومة . تتضمن آلية عمله انتاج جذوره حرة داخل الفجوات الغذائية للطفيلي، كما يعتقد انه يرتبط مع بعض البروتينات ويؤدي الى اتلافها . استخدم في الطب الصيني وحضرت منه مستحضرات فمية ومستقيمية ووريدية . لكن قصر نصف العمر يجعله غير مفيد كعلاج وقائي . يتأيض الدواء في الكبد ويطرح في الصفراء . اعراضه الجانبية تتضمن الغثيان والقيء والاسهال ولكنه يعد أميناً غير ان الجرع العالية قد تحدث سمية عصبية واستطالة فترة QT في تخطيط القلب .



ارتمسينين

- باريميثامين Pyrimethanine

يستخدم كخليط مع السلفادوكسين للعلاج والوقاية من P.falciparum المقاومة للكلوركين وهو بطيئ الفعل , آلية عمله تتضمن غلق أنزيم مختزل داي هايدرو حامض الفوليك dihydrofolic acid reductase الذي يحتاجه الطفيلي لصناعة الـ tetrahydrofolate ومن ثم تصنيع البيورينات والبايرامدينات . يجب عدم اعطاء الدواء للحوامل لاحتمالية التأثير الماسخ للاجنة . فعال في علاج P. falciparum , وعند خلطه مع السلفنميدات يستخدم ضد الاصابه بالنوع P. malaria والاصابة بـالتوكسوبلازما Toxoplasa gondii.



باريميثامين

علاج الاصابة بطفيلي الليشمانيا Drugs for Leishmaniasis

تعالج الليشمانيا الاحشائية (الكلاأزار) التي يسببها طفيلي Leishmania donovani بمركبات الانتيمون مثل ستيبوكلوكونيت الصوديوم sodium stibogluconate , و مركبات الديامين Diamidine مثل البنتامدين pentamidine وادوية اخرى مثل الامفوترسين - ب و الكيتوكونازول ، اما الليشمانيا الجلدية فتعالج بالستيبوكلوكونيت صوديوم والميباكرين mepacrine .

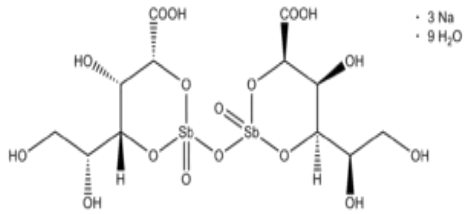
علاج الليثماينا الاحشائية

- ستيبوكلوكونيت الصوديوم Sodium stibogluconate

وهو دواء الاختيار الاول في الكلاأزار , آلية عملة وسميته لاماستكويت الليشمانيا amastigotos يعتقد انها تتم من خلال اثباطه الانزيمات المعتمدة على مجموعة SH ، كما انه يغلق تحلل الكلايكوجين واكسدة الاحماض الشحمية . الدواء ذائب في الماء لا يمتص عن طريق الفم ويمتص بسرعة عند اعطائه في العضل , ويطرح غير متأيض في البول خلال

12-6 ساعة ونسبة قليلة منه تدخل الانسجة وتبقى لفترة طويلة وتتراكم بالجرع المتكررة . ينصح بأعطائه 20 ملغم / كغم يومياً عن طريق العضل (اقصى جرعة يومية 850 ملغم) او في الوريد لمدة 20-30 يوم او اكثر ، وبالإمكان التحكم في فترة العلاج بناءاً على الاستجابة السريرية .

اعراضه الجانبية تتضمن الألم في منطقة الحقن واضطرابات معدية معوية ولا نظامية القلب . ربما يحدث تلف كلوي او كبدي ويجب تقييم وظائف الكبد والكلية خلال فترة العلاج .



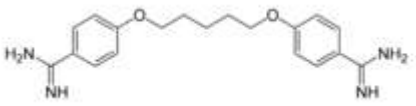
ستيبوكلوكونيت الصوديوم

- بنتامدين Pentamidine

وهو دواء فعال ضد L. donovani وكذلك طفيليات التريبانوسوما و Pneumocystis carinii وبعض البكتريا والفطريات . يعتقد انه يثبط انزيم topoisomerase II ويتداخل مع تحلل الكلايكوجين الهوائي .

الجرعة 4 ملغم بالحقن العضلي العميق او الحقن الوريدي البطيء (1 ساعة) بين يوم واخر لمدة 5-25 اسبوع وقد اظهرت بعض الدراسات ان اربعين حقنه تعطى نسبة شفاء 98% . بعد امتصاص الدواء من منطقة الحقن فانه ينتشر سريعاً في الانسجة خصوصاً الكبد والكلى ويبقى لاشهر حيث يطرح ببطئ في البول كدواء غير متأيض . اختراق الدواء للدماغ ضعيف , سمية الدواء عالية حيث انه يسبب تحرر الهستامين محدثاً انخفاض الضغط ووهط collapse قلبي وعائي وضيق النفس وخفقان خصوصاً بعد الحقن الوريدي . وهذه الاعراض اخف في الحقن العضلي , لكن الحقن العضلي قد يحدث تنخر necrosis الانسجة في منطقة الحقن . الاعراض الجانبية الاخرى تشمل الطفح الجلدي , التداخل الذهني , تلف كبدي وكلوي , تغيرات في تخطيط القلب ولانظامية القلب . كما انه قد يتلف خلايا بيتا في البنكرياس مؤدياً الى تحرر الانسولين وانخفاض السكر وقد يحدث حالات سكر من النوع

المعتمد على الانسولين في بعض الحالات المعالجة به . يستخدم لعلاج الكلاأزار في بعض البلدان عند فشل الستيبوكلوكونيت.



بنتامدين

- كما تستخدم ادوية اخرى في علاج الليشمانيا الاحشائية ومنها الامفوترسين- ب و كيتوكونوزول وغيرها .

علاج الليشمانيا الجلدية

- **الستيبوكلوكونيت صوديوم stibogluconate**

ويعطى بحقن 2 مل من (100 ملغم ستيبوكلوكونيت / مل) حول القرحة الجلدية .

- **الميباكرين mepacrine**

حيث تذاب 100 ملغم في 2 مل وبالامكان حقنها في القرحة ، الحقن مؤلم .

- استخدم حقن محلول الملح الفسلجي لعلاج قرح الليشمانيا الجلدية .

الادوية المضادة للسرطان Anticancer drugs

السرطان هو نمو غير مسيطر عليه للخلايا يتميز بغزو invasion الانسجة المجاورة والانبثاث methastastis للانسجة البعيدة . تختلف الاورام في سرعة نموها وقدرتها على الغزو والانبثاث واستجابتها للادوية . تستخدم الجراحة والمعالجة الاشعاعية في العلاج التي قد تشفي بعض الاورام ولكن يبقى العلاج الكيمياوي ضرورياً في الكثير من السرطانات خصوصاً تلك التي حصل لها انبثاث لانسجة عديدة ، وعموماً هناك العديد من المبادئ الاساسية التي ينبغي ان نضعها في البال عند استخدام الادوية المضادة للسرطان .

المبادئ الاساسية في معالجة السرطان :-

1- ان الخلية السرطانية هي خلية لها مدى غير محدود على الانقسام لذا فأن كفائة الدواء المضاد للسرطان تعتمد على قابليته على قتل جميع الخلايا السرطانية حيث ان بقاء اي كمية من الخلايا السرطانية يؤدي الى معاودة المرض .

2- ان الخلايا السرطانية قد تنمو في الجسم في اماكن لا يصلها تركيز علاجي من الدواء لذا فأن بعض انواع طرق الاعطاء مثل الاعطاء الشوكي قد يكون مهماً في بعض سرطانات الجهاز العصبي المركزي .

3- ان الزرع النسيجي والتجارب المختبرية اظهرت اهمية منحنى الجرعة – الاستجابة لذا فعند تحديد الجرعة الكافية adequate dose يجب ان يكون قد اخذ بالاعتبار تركيز الدواء بعد اعطاء هذه الجرعة وفترة تعرض الورم للدواء drug exposure ، وتحديد عدد مرات حقن الدواء بناءاً على التركيز وفترة التعرض المطلوبة .

4- اغلب ادوية السرطان تتميز بدليل علاجي واطئ low therapeutic index ، كما ان آلية عملها غير خاصة او انتقائية بالخلايا السرطانية , لذا فأن الخلايا التي تتميز بالانقسام السريع يتلفها الدواء ايضاً مثل (نخاع العظم , المبايض , الخصى , ظهارة الفم , بصيلات الشعر) .

5- يعتقد ان الجرعة العالية المتقطعة اكثر فعالية من الجرع القليلة المعطاة بشكل يومي مستمر . ان المنهج المتقطع يعطي وقتاً لاعادة بناء انسجة المريض الطبيعية بين فترات العلاج .

6- غالباً تستخدم خلطات من عدة ادوية للعلاج وهي اكثر تأثيرا من استخدام الادوية المفردة ذلك لان لكل واحد منها آلية عمل مختلفة وسميه مختلفة لذا فأن كل واحد من الممكن اعطائه بجرعة اقل من اقصى جرعة للتحمل.

7- من الافضل اعطاء العلاج وما زال هناك عدد صغير من الخلايا السرطانية (عبء ورمي قليل low tumor burden) حيث مازال الورم لم يغزو الانسجة الاخرى ولم يحصل له انبثاث في الجسم ومقاومته للادوية قليلة.

8- تستخدم عدة اساليب علاجية مثل الجراحة والعلاج الاشعاعي radiotherapy فضلاً عن العلاج الكيمياويchemotherapy لعلاج السرطان للحصول على نسبة نجاح عالية.

وقد تقسم مضادات السرطان على اساس انها قد تؤثر على الخلايا السرطانية في اي مرحلة كانت cell cycle independent مثل الكلورمبيوسيل والملفيلان او انها تؤثر على مرحلة مفيد من مراحل انقسام الخلية وكما يظهر في جدول رقم 8.

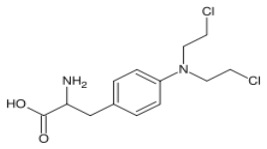
جدول رقم 8 : مراحل انقسام الخليه التي تؤثر عليها الادويه المضاده للسرطان

المرحلة	الادوية التي تؤثر عليها	الملاحظات
مرحلة G_2	بليومايسين ، سايكلوفوسفمايد	G0: مرحلة الراحة G_1: مرحلة تهيئة الخلية لاستنساخ DNA S : مرحلة استنساخ الحامض النووي DNA G_2 : مرحلة التحضير للانقسام الفتيلي Mitosis M : مرحلة الانقسام الفتيلي
مرحلة M	فنبلاستين ، فنكرستين	
مرحلة G_1	6- ميركابتوبيورين ، مايتومايسين- سي	
مرحلة S	ميثوتركسيت ، سايكلوفوسفمايد 5- فلورويوراسيل ، دوكسوروبسين مايتومايسين - سي	
مرحلة G_2	دوكسوروبسين – سي	

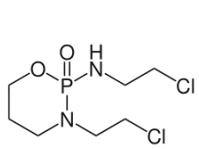
تصنيف مضادات السرطان

1- الأدوية المؤيكلة alkylating drugs :

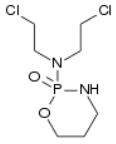
وتضم ميكلورايثامين mechlorethamine , سايكلوفوسفمايد cyclophosphamide , ايفوسفمايد ifosfamide , ميلفالان melphalan , مركبات النايتروزويوريز nitrosourease [وتضم كارموستين carmustin (BCNU)) و لومستين lomustine (CCNU) وmethyl-CCNU], ودواء كلورمبيوسيل chlorambucil و بسلفان busulfan .



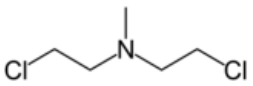
ميلفالان



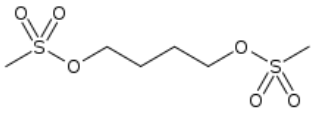
ايفوسفمايد



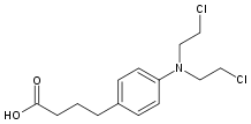
سايكلوفوسفمايد



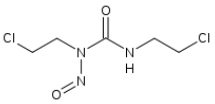
ميكلورايثامين



بسلفان



كلورمبيوسيل

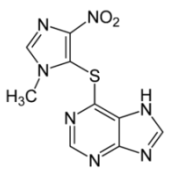


كارموستين

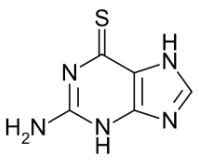
2- مضادات الايض antimetabolites

وتضم :-

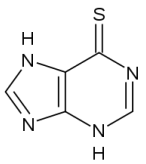
- مضادات حامض الفوليك مثل الميثوتراكسيت methotrexate
- مضادات البيورينات purins مثل 6- ميركابتوبيورين mercaptopurine -6 و6- ثايوكوانين thioguanine -6 و ازاثايوبرين azathioprine .
- مضادات البايرامدينات pyramidines مثل 5- فلورويوراسيل 5- fluorouracil وسايتارابين او سايتدين ارابينوساید cytosine arabinoside (cytarabine) .



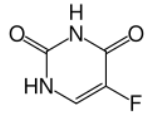
ازاثايوبرين

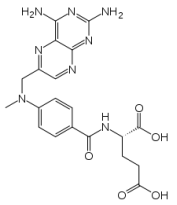


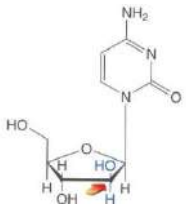
6- ثايوكوانين



6- ميركابتوبيورين



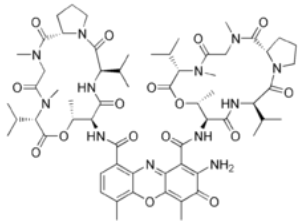




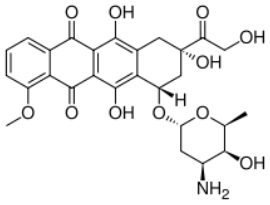
5- فلورويوراسيل ميثوتركسيت سايتارابين (سايتدين ارابينوسايد)

3- المضادات الحيوية antibiotics

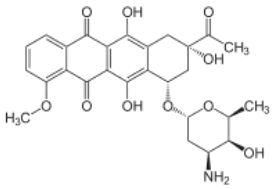
وتضم اكتينومايسين– د (دكتينومايسين) actinomycin-D (Dactiomycin) و دوكسوروبسين doxorubicin و دونوروبسين daunorubicin وبليوماسين bleomycin (مايتومايسين – سي mitomycin C) .



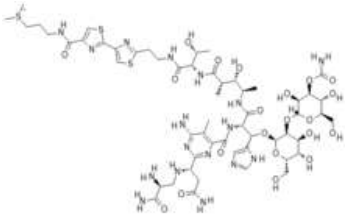
اكتينومايسين– د



دوكسوروبسين



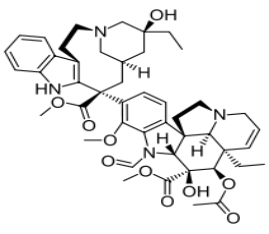
دونوروبسين



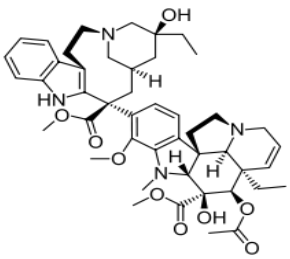
بليوماسين

4- مثبطات النبيبات الدقيقة microtubules inhibitors

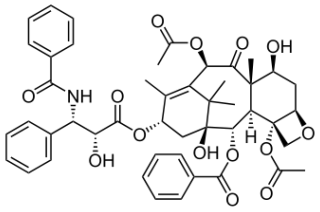
وتضم قلويدات نبات vinca (تضم فنكرسين (اونكوفين) vincristine وفينبلاستين vinblastine) وكذلك مجموعة تاكسان Taxanes (تضم باكليتاكسيل paclitaxel و دوسيتوكسيل docetaxel) .



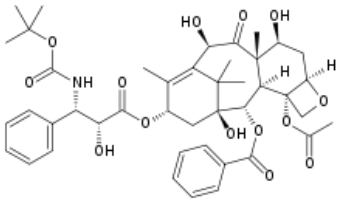
فنكرسين



فينبلاستين

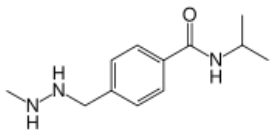


باكليتاكسيل

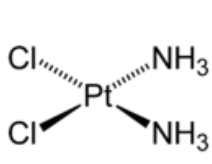


دوسيتوكسيل

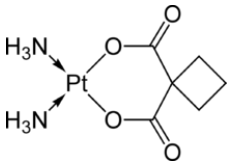
5- ادوية اخرى وتضم بروكاربازين procarbazine , ل- اسبراجنيز L- asparginase , سسبلاتين cisplatin , كاربوبلاتين carboplatin , ايتوبوسايد etoposide , ايرينوتيكان irinotecan , توبوتيكان topotecan , اوكسالاييلاتين oxaliplatin, ايمانيتيب imanitib وجيفينيتيب gefinitib . وغيرها .



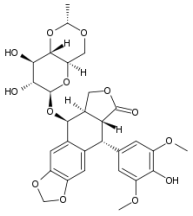
بروكاربازين



سسبلاتين



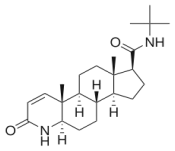
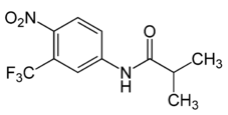
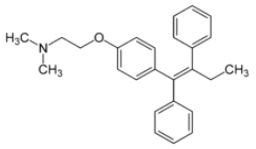
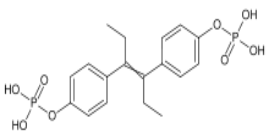
كاربوبلاتين



ايتوبوسايد

الهرمونات ومضاداتها :

- الهرمونات الستيرويدية القشرية glucocorticoides مثل البردنيزولون وغيرها .
- الايستروجينات مثل فوسفوستيرول fosfostrol واثنيل استرادايول .
- مضادات الايستروجين مثل تاموكسفين tamaxifen .
- الاندروجينات مثل فلوتمايد flutamide .
- مثبطات انزيم 5- الفاردكتيز مثل فيناستيراید finasteride .
- نظائر GnRH مثل نافيريلين naferelin وكوسرلين goserelin .

فوسفوستيرول تاموكسفين فلوتمايد فيناستيرايد

الادوية المؤيكلة alkylating drugs :

هذه المجموعة تضم ادوية تعد من اوائل الادوية المستخدمة لعلاج السرطان . تحوي على مجاميع ألكيل (CH_3CH_2Cl) في تركيبها الكيمياوي وهذه المجاميع مهمة في آلية عملها. ان مجاميع الألكيل ترتبط بالعديد من الجزيئات المهمة بايلوجياً . مثل القواعد البيورينية والبايرامدينية في الاحماض النوويه . ان كل مجموعة ألكيل ترتبط كيمياوياً مع ذرات الهيدروجين والكاربون والاوكسجين في الجزيئات الهدف , مركبات الخردل تولد جسور بين الجزيئات التي تستهدفها مولده ترابطات عرضية داخل سلسلة الحامض النووي DNA وكذلك بين سلسلتي الحامض النوويDNA ، وبين الحامض النووي والبروتينات النووية nucleoproteins , وهذه التفاعلات تمنع انفصال سلسلتي الـ DNA عند الاستنساخ ثم موت الخلية . افراد هذه المجموعة تحدث سمية مرتبطة بالجرعة تتضمن اثباط فعالية نخاع العظم وهبوط في اعداد كريات الدم البيض العدلة neutrophils كما انها تحدث الغثيان والقيء التي تختفي سريعاً (في اقل من 24 ساعة من اعطاء الدواء). ويحدث سقوط الشعر بعد فترتين علاجيتين فأكثر كما انها لها تأثيرات سمية على اجهزة التكاثر فضلاً عن تأثيرات على المادة الوراثية . فأن هذه الادوية تحدث انقطاع الحيض في النساء نتيجة التأثير على فترة العلاج وعمر المريض . ان التأثيرات على المادة الوراثية قد تحدث اورام ثانية second malignancies لدى المريض كما انها تحدث تشوهات جنينية .

- **ميكلورايثامين mechlorethamine**

هذا الدواء هو عبارة عن مادة كيمياوية عالية الفعالية ، استخدام منذ عام 1942 لعلاج مرض السرطان اللمفي lymphoma حيث يقلل من حجم الغدد اللمفية . الدواء يعطى عن طريق

الوريد ويجب ان يحقن بعناية شديدة اذ ان خروج الدواء خارج الوريد يحدث تنخر نسيجي شديد يحتاج الى اشهر للشفاء . وعموماً الاستخدام السريري للدواء محدود , ما زال يستخدم في مرض هوجكن كما انه مفيد في سرطانات الثدي والمبايض والرئة . غير انه استبدل بأدوية اخرى من نفس المجموعة اكثر فعالية . يحضر الدواء على شكل فيالات تحوي مسحوقا من الدواء (10ملغم) حيث يتم حله قبل الحقن .

- **سايكلوفوسفمايد cyclophosphamide**

هذا الدواء غير فعال لكنه يتنشط الى مؤيضات مؤيكلة بفعل انزيمات الاكسدة المايكروسومية الكبدية . من الممكن اعطائه عن طريق الفم والوريد ويطرح الدواء في البول , غير ان المؤيضات مخرشة لظهارة المثانة وربما يحدث التهاب المثانه الكيمياوي chemical cystitis . يستخدم الدواء في علاج اللوكيميا والاورام اللمفية وسرطانات الرئة والثدي . الدواء محضر على شكل حبوب 50 ملغم ومستحضرات للحقن تحتوي 200 و500 و 1000ملغم .

- **ايفوسفمايد ifosfamide**

انه مجانس congener للسايكلوفوسفمايد ولكنه ذو عمر نصف اطول , يستخدم في سرطانات الرئة والقصبات , سرطان الثدي , سرطانات الخصى , سرطان المثانة , سرطانات الرأس والرقبة , osteogenic sarcoma وبعض السرطانات اللمفية . ان العرض الجانبي الذي يعد محدداً لاستخدام الدواء ومحدداً للجرعة المعطاة من الدواء هو التهاب المثانة النزفي haemororrhagic cystitis ، الدواء محضر على شكل فيالات تحوي 200 و 1000 ملغم من الدواء .

- **ميلفالان melphalan**

وهو عبارة عن L-phenylalanine mustard يتم اخذه من قبل الخلايا بالنقل الفعال , يعطى الدواء عن طريق الفم ، تمتص 50% من الجرعة المعطاة ، يستخدم لعلاج الميلانوما المتعددة multiple melanoma وسرطانات المبيض والثدي . يحدث الدواء اثباطا لنخاع العظم واسهال والتهاب البنكرياس كأعراض جانبية . الدواء محضر على شكل حبوب تحوي 2 او 5 ملغم .

مركبات النايتروزويوريز nitrosourease :

وتضم هذه المجموعة :-

- **كارموستين** carmustin وهو Bischloroethyl nitrosourea (BCNU) و **لومستين** lomustine وهو chloroethyl-cyclohexyl nitrosurea (CCNU) methyl-CCNU وهذه الادوية تمتاز عن بقية مجموعة الادوية المؤيكلة انها ذائبة في الدهون وتنتشر بشكل واسع وتصل الجهاز العصبي المركزي وفعالة في سرطانات الدماغ حيث لا يتمتع بقية افراد مجموعة الادوية المؤيكلة بهذه الخاصية . تعطى هذه الادوية كل 6-8 اسابيع بدل من 3-4 اسابيع لبقية الادوية المؤيكلة . الكارموستين يعطى عن طريق الفم والوريد ولكن اللومستين وmethyl-CCNU تعطى فمياً . تستخدم هذه الادوية في علاج السرطانات اللمفية وسرطان الرئة وسرطان الدماغ وسرطانات الجهاز الهضمي .

- **كلورمبيوسيل chlorambucil**

وهو دواء مؤيكل بطيء الفعل فعال في السرطانات اللمفية , اللوكيما اللمفية المزمنة , مرض هوجكن , وبعض الاورام الصلبة solid tumors , كما انه دواء مثبط للمناعة الدواء محضر على شكل حبوب تحوي2 و 5 ملغم.

- **بسلفان busulfan**

وهو دواء فعال على خلايا المايلويد myeloid وان طلائع كريات الدم البيض الجيبية grannlocyles اكثر حساسية له ثم الصفائح الدموية وكريات الدم الحمر . له تأثير قليل على النسيج اللمفي ونسيج الجهاز المعدي المعوي ، يحدث ارتفاع حامض اليوريك في الدم وتليف رئوي كما يحدث العقم ، وهو دواء الاختيار الاول في علاج chronic myeloid leukemia . الدواء محضر على شكل حبوب تحوي 2 ملغم من الدواء .

مضادات الايض antimetabolites

مضادات حامض الفوليك Folic acid antagonists

- **الميثوتركسيت methotrexate**

من اقدم الادوية التي ثبتت كفائتها في علاج بعض انواع السرطانات الميثوتركسيت تثبط انزيم dihdrofolate reductase غالقة تحول dihydrofolic acid الى tetrahydrofolic acid الانزم المصاحب الضروري لتصنيع البيورينات فضلاً عن تحولات inter-conversion الاحماض الامينة ، الميثوتركسيت تعمل على مرحلة تصنيع الحامض النووي (مرحلة S) كما انها ايضاً تثبط تصنيع RNA والبروتينات .

الميثوتركسيت تمتص عن طريق الفم , وترتبط ببروتينات البلازما بنسبة 50% , تتأيض نسبة قليلة منها واغلبية الجرعة تطرح غير متأيضة في البول .

ان سمية الميثوتركسيت لا يمكن الحد منها بأعطاء حامض الفوليك لانه لايتحول الى الانزيم المصاحب الفعال ، اما حامض الفولينك folinic فأنه يعكس فعل الميثوتركسيت سريعاً .

الميثوتركسين تشفى الـ choriocarcinoma عند اعطائها بجرعة 45-30 ملغم / يوم لمدة 5 ايام عن طريق الفم وكذلك عن طريق العضل والوريد بجرعة 20-40 ملغم / م^2 مرتين اسبوعياً . كما انها فعالة للمحافظة على انحسار اللوكيميا الحادة في الاطفال وهي مفيدة في اورام اخرى وفي امراض المناعة الذاتية مثل التهاب المفاصل الرثوي والصدفية والربو، سميتها تتركز على نخاع العظم وتؤدي الى حدوث فقر الدم كبير الخلايا لكن الجرع العالية ربما تثبط انتاج جميع خلايا نخاع العظم . الميثوتركسيت محضره على شكل حبوب 2,5 ملغم ومستحضر للحقن يحتوي 5 او 10 او 50ملغم / فيال من الدواء .

مضادات البيورينات purins

- **6- ميركابتوبيورين mercaptopurine -6 و6- ثايوكوانين 6- thioguanine**

هذين الدوائين فعالين ضد بعض الاورام السرطانية , انهما يتحولان في الجسم الى monoribonucleotides المناظرة التي تثبط تحول inosine monophosphale الى كلوكوسيدات الادنين والكوانين . يستخدم الدواءان في علاج اللوكيميا الحادة في الاطفال , وكذلك الـ choriocarcinoma وبعض الاورام الصلبة ، 6- ميركابتوبيورين محضرعلى شكل حبوب تحوي 50 ملغم و6- ثايوكوانين على شكل حبوب تحوي 40 ملغم.

- **ازاثايوبرين azathioprine**

ان الازاثايوبرين مثبطاً مناعياً يثبط المناعة الخلوية cellular, يعطى عن طريق الفم ، يستخدم لاثباط المناعة عند زرع الاعضاء وكذلك في امراض المناعة الذاتية . انه طليعة دواء prodrug يتأيض الى 6- ميركابتوبيورين ثم الى النيوكليوتايد المناظر . اعراضه الجانبية تشمل الغثيان والقيء . الدواء محضر على شكل حبوب تحتوي 50 ملغم من الدواء .

مضادات البايرامدينات pyramidines

- **5- فلورويوراسيل 5- fluorouracil**

هذا الدواء يتحول في الجسم الى النيوكليوتايد المناظر 5- فلورو-2- دي اوكسي يورين احادي الفوسفات , الذي يثبط انزيم thymidylate synthetase ويغلق تحول حامض deoxyuridilic الى حامض deoxythmidylic مما يعيق تصنيع الحامض النووي لقلة thmidylates , الفلورويوراسيل ايضاً ينحشر في الحامض النووي . يستخدم لعلاج العديد من السرطانات ومنها سرطان الثدي ، القولون ، المثانه ، الكبد والعديد من السرطانات الصلبة solid tumors الاخرى . كما انه يطبق موضعياً لعلاج سرطان الخلايا القاعدية basal cell carcinoma . الدواء محضر على شكل كبسول يحتوي 250 ملغم ومستحضر للحقن الوريدي يحتوي 250 ملغم / 5 مل , ومحلول للاستخدام الموضعي بتركيز 1%.

- **سايتاربين cytosine**

ان هذا الدواء يفسفر phosphorylation في الجسم الى النيوكليوتايد المناظر الذي يثبط تصنيع الحامض النووي حيث ان السايتارابين ثلاثي الفوسفات يثبط انزيم DNA polymerase ويغلق تكون حامض cytidilic ويعتقد ان السايتارابين ينحشر في الحامض النووي ايضاً . هذا الدواء يعمل على مرحلة استنساخ الحامض النووي (S) . يستخدم لعلاج اللوكيميا في البالغين كما يستخدم في علاج مرض هوجكن وسرطانات الغدد اللمفية . الدواء محضر على شكل حقن تحوي 100 او 500 او1000 ملغم من الدواء.

المضادات الحيوية antibiotics

- **اكتينومايسين – د (دكتينومايسين) actinomycin-D (Dactiomycin)**

وهو مضاد حيوي يتم الحصول عليه من فطر streptomycin وهو مضاد للسرطان فعال في wilm's tumors و rhabdomyosarcoma كما انه يعطي نتائج جيدة في chorio carcinoma المقاومة للميثوتركسيت , انه يستخدم في سرطان الخصى وبعض الاورام اللمفية والميلانوما والساركوما . الدواء يحدث ترابطات في بنية الاحماض النووية معيقاً استنساخها . الاكتينومايسين يختفى سريعاً من البلازما . لا يدخل الجهاز العصبي ولا يتعرض للأيض ولايرتبط ببروتينات البلازما ويطرح في البول والصفراء . قد يسبب الدواء قيء شديد واثباط لنخاع العظم , والتهاب الاغشية المخاطية واسهال وسقوط الشعر . كما ان الدواء يعد مثبطاً مناعياً وقد يحدث اوراماً ثانية second tumors الدواء محضر على شكل فيالات تحوي 0,5 ملغم للحقن الوريدي .

- **دوكسوروبسين doxorubicin ودونوروبسين (روبيدومايسين) daunorubicin (rubidomycin)** ، وهما من مجموعة الانثراسايكلين anthracycline يستخلصان من فطر streptomycin , يستخدم دونوروبسين في علاج اللوكيميا الحادة لكن نظيره الكيمياوي (دوكسوروبسين) يعد مضاداً سرطانياً واسع الطيف واكثر فعالية . يحدث الدواءان ترابطات في بنية الاحماض النووية معيقان استنساخها . كما انهما يطلقان جذور حرة (كوينونquinine) تؤدي الى تلف الجزيئات الكبيرة macromolecules ، الدوائين لا يعطيان عن طريق الفم . ولسعة فعالية الدوكسوروبسين فسيتم التركيز عليه . الدوكسوروبسين يحدث تنخر نسيجي عند الحقن العضلي او الحقن تحت الجلد , يتوزع في اغلب الانسجة عدا الجهاز العصبي المركزي , ونتيجة سعة ارتباطه بالانسجة فأن عمر النصف له طويل . يؤيض في الكبد بالاكسدة والاقتران ، تطرح مؤيضاته المقترنه بشكل رئيسي في الصفراء . يستخدم الدواء في علاج سرطانات المبيض والثدي وبطانة الرحم والمثانة والغدة الدرقية . وسرطان نوع oat cell في الرئة . كما انه يستخدم ضمن خلطات العلاج المتعدد الادوية للسرطانات اللمفية ومرض هوجكن كما انه يستخدم في اللوكيميا الحادة و Ewing sarcoma و osteognic saracoma , وساركوما الانسجة الرخوة و neuroblastoma والميلانوما المتعددة والكارسنوما الغديه adenocarcinoma وسرطان الجلد والبروستات وسرطان الخصى . تتركز سمية الدوائين

في احداثهما سمية على القلب التي تظهر بشكل حاد مع تغيرات في تخطيط القلب , ولا نظامية القلب , وانخفاض ضغط الدم والتي غالباً ما تكون معكوسة وتختفي عند ايقاف العلاج او تكون التأثيرات القلبية متأخرة مثل عجز القلب الاحتقاني , كما انهما يحدثان اثباطاً لنخاع العظم وسقوط الشعر والتهابات فمية وقيء . الدوكسوروبسين محضر على شكل فيالات للحقن تحوي 10 و 50 ملغم / فيال . الدونوروبسين محضر على شكل فيالات تحوي 20 ملغم / فيال .

- **بليوماسين bleomycin**

وهو خليط لكلايكوبروتينات متشابهة له فعالية مضادة للاورام انه يحدث ترابطات في بنية الاحماض النووية , انه يخلب chelate ايونات النحاس والحديد مكوناً جذور حرة تحدث ترابطاً بين سلاسل الحامض النووي DNA معيقاً الاستنساخ . الدواء فعال في علاج سرطان الخصى وسرطانة الخلايا الحرشفية squamons cell carcinoma للجلد , وسرطانات الرأس والرقبة والجهاز البولي والتناسلي وسرطان المريء ويفيد في مرض هوجكن . يحدث الدواء سمية على الانسجة المخاطية ويحدث تليف رئوي لكن تأثيره على نخاع العظم قليل .الدواء محضر كمستحضر للحقن يحتوي 15 ملغم .

- **مايتومايسين – سي mitomycin C**

وهو دواء مضاد للسرطان فعال يستخدم في الحالات المقاومة لسرطان المعدة وعنق الرحم والقولون والمستقيم والمثانة . آلية عمله تشبه الادوية المؤيكلة . سميته تتركز على اثباط نخاع العظم وعلى الجهاز الهضمي . الدواء محضر كمستحضر للحقن يحتوي 2و10ملغم .

مثبطات النبيبات الدقيقة microtubules inhibitors

- **قلويدات نبات vinca**

هذه القلويدات تثبط الانقسام الفتيلي من خلال ارتباطها بالنبيبات الدقيقة microtubules وتمنع بلمرتها polymerization فيحدث توقف في مرحلة metaphase . تضم هذه المجموعة دوائين هما :-

- **فنبلاستين vinblastine**

لقد استخدم هذا الدواء مع الادوية الاخرى في علاج مرض هوجكن وسرطانات الخصى ، يحدث الدواء اثباطاً لنخاع العظم غير ان سقوط الشعر والسمية العصبية له اقل من الفنكرسين . الدواء محضر على شكل فيالات تحوي 10 ملغم من الدواء .

- **فنكرسين (اونكوفين) (oncovin)vincristine**

وهو دواء سريع الفعل خصوصاً في اللوكيميا الحادة في الاطفال لكنه غير جيد كدواء للمحافظة maintenance . يستخدم الفنكرستين ايضاً في مرض هوجكن Hodgkins وورم Wilm,s tumor و Ewing,s sarcoma وسرطانات الرئة . يحدث الدواء اعتلال الاعصاب المحيطية وسقوط الشعر وتأثيره على نخاع العظم اقل من الفنبلاستين الدواء محضر على شكل فيالات للحقن تضم 1 ملغم من الدواء .

مجموعة تاكسان Taxanes

- **باكليتاكسيل paclitaxel**

يستخلص من ساق شجرة الطقسوس الغربي western yew tree (الفصيله الصنوبريه). يحدث فعله المضاد للسرطان بآلية معاكسة لقلويدات الـ vinca حيث انه يحث بلمرة التيوبيولين tubulin ان ذلك يؤدي الى تثبيت النبيبات الدقيقة stabilizationمما يؤدي الى اثباط اعادة التنظيم الديناميكي dynamic reorganization للنبيبات الدقيقة الضروري للترتيب للانقسام الفتيلي . يعطى الدواء لعلاج سرطانات المبايض والثدي بعد فشل علاجها او بعد معاودة المرض بعد الاعلاج بالادوية الاخرى . كما انه يعطى لسرطانات الرئة صغير الخلايا small cell وسرطانات الرأس والرقبة وسرطانات البروستات التي تعصي العلاج الهرموني .الدواء محضر على شكل فيالات تحوي 30 ملغم /5مل . من اعراضه الجانبية تثبيط خلايا المايلويد في نخاع العظم واعتلال الاعصاب المحيطية وألم الصدروألم العضلات.

- **دوسيتاكسيل docetaxel**

وهو مجانس congener للباكليتاكسيل اكثر فعالية منه، يؤدي فعله بنفس آلية العمل . يستخدم لعلاج سرطانات المبايض وسرطان الثدي التي تعصي العلاج بالادوية الاخرى وسرطان

الرئة صغير الخلايا small cell lung cancer وسرطانات البنكرياس والمعدة والرأس والرقبة ، اعراضه الجانبية تتضمن اعتلال الاعصاب المحيطية , انخفاض اعداد كريات الدم البيض العدلة neutrophil ، وانخفاض ضغط الدم وقد يحصل عجز القلب في حالات قليلة . الدواء محضر كمستحضر للحقن يحتوي 20 و80 ملغم من الدواء .

مضادات السرطانات الاخرى

- **هايدروكسي يوريا hydroxy urea**

الهايدروكسي يوريا يغلق تحول ribonucleotides الى deoxy ribonucleotides من خلال اثباط انزيم ribonucleoside diphosphate reductase لذا يمنع استنساخ الـDNA اي انه يعمل على مرحلة (S) مرحلة تصنيع الحامض النووي ، يستخدم في علاج chronic myloid leukemia , وداء الصدفية كما انه يخفض اعداد كريات الدم البيض الحبيبية في لوكيميا الخلايا الحبيبية المزمن chronic granulocytic leukemia . الدواء يعطى فمياً ويمتص سريعاً من الجهاز الهضمي ويعطى ذروة التركيز بعد 1-2 ساعة , عمر النصف البلازمي 2-3 ساعات يطرح عن طريق البول , الكمية المطروحة 30-40 % منها غير متأيض . الدواء يحدث سمية على نخاع العظم وتتأثر كريات الدم البيض اكثر من الصفائح الدموية وكريات الدم الحمر , ربما يحدث فرط تقرن وفرط تصبغ في الجلد في الاستخدام المطول للدواء .

- **بروكاربازين procarbazine**

وهو دواء غير فعال الا بعد عدة تفاعلات اكسدة تؤدي الى تنشيطه الى مركب فعال ، يثبط تصنيع الاحماض النوويه DNA وRNA والبروتينات . وهو جزء من العلاج المتعدد لمرض هوجكن كما انه فعال في الورم اللمفي اللاهوجكن non Hodgkin,s . يعطى الدواء عن طريق الفم والحقن ويتوزع بشكل جيد في الجسم ويعطى تركيز في السائل المخي الشوكي يقارب تركيز الدواء في البلازما , الدواء يتعرض الى الايض ويطرح مع مؤيضاته في البول .

اعراضه الجانبية تشمل اثباط نخاع العظم وحدوث القيء والاسهال ، الدواء يعد مثبط خفيف لانزيم مونواميناوكسيديز MAO لذا فأنه يظهر اعراضاً عصبية تتراوح بين الدوار و الهلوسة كما انه وللسبب اعلاه يجب عدم تعاطي المرضى الذين يعالجون به للتايرامين في الغذاء ، ويجب تحاشي تعاطي الكحول اثناء العلاج به كما يجب عدم اعطائه للحوامل لان الدواء ماسخ للاجنة .

- **ل- اسبراجنيز L-asparginase**

هذا الانزيم يتوسط ازالة الأمين من الاسبراجنيز asparginase فيحوله الى حامض الاسبارتيك aspartic acid وامونيا , الانزيم الذي يستخدم علاجياً يستخلص من البكتريا ويستخدم في علاج اللوكيميا اللمفاوية الحادة في الاطفال lymphocytic leukemia مضافاً الى الفنكرستين والبردنيزولون .

آلية عمله تستند الى ان بعض الخلايا السرطانية تحتاج مصدر خارجي للاسبراجين لقابليتها المحدودة على تصنيع هذا الحامض الاميني لاسناد النمو والتكاثر . هذا الانزيم يحلل الاسبراجين ويمنع على الخلايا السرطانية الاستفادة منه لتصنيع البروتين . المقاومة للدواء تأتي من تطوير الخلايا السرطانية لآلية لزيادة تصنيعها من الاسبراجين . هذا الانزيم يتحطم بالعصارة المعدية ويجب حقنه عضلياً او وريدياً ، أعراضه الجانبية تشمل فرط التحسس , قلة عوامل التخثر و تغيرات كبدية والتهاب البنكرياس وقد تحصل اختلاجات واغماء على اثر التسمم بالامونيا الناتجة عن تحلل الاسبراجين .

- **سسبلاتين cisplatin**

وهو platinum coordination complex يتحلل في الخلايا حيث يفقد الكلورايد ثم يرتبط بذرة النايتروجين 7 (N7) للكوانين في الحامض النووي محدثاً ترابطات عرضية داخل السلسلة وبين سلسلتي الحامض النووي , معيقاً الاستنساخ .

ان السسبلاتين يرتبط ببروتينات البلازما ويدخل الانسجة ويطرح ببطيء غير متأيض في البول , عمر النصف البلازمي له 72 ساعة , وتدخل الجهاز العصبي كمية قليلة جداً منه . الدواء فعال في سرطانات المبايض والخصى المنتشر ، كما ان له فعالية في بعض الأورام الصلبة

الأخرى . الدواء محضر كمستحضر للحقن يحتوي 10 ملغم / 10 مل و 50 ملغم / 50 مل من الدواء .

- **كاربوبلاتين carboplatin**

وهو مشابه للسيسبلاتين يتم تحمله في المرضى بشكل اسهل ، وان سميته على الأعصاب والكلى والاذن أقل من السسبلاتين , قد يحدث القيء والغثيان ولكن نقص الصفيحيات الدموية قد يحد من الاستمرار بأستخدامه . انه يرتبط ببروتينات البلازما بنسبة اقل ولذلك يطرح بشكل اسرع عن طريق البول . عمر النصف البلازمي له 4 -6 ساعات . يستخدم لسرطانات المبيض وسرطان الخصى ويستخدم لعلاج سرطان الرئة صغير الخلايا , السرطان الحرشفية للرأس والعنق squamous carcinoma . يحضر الدواء على شكل فيالات للحقن تحوي 150 او 450 ملغم .

- **ايتوبوسايد etoposide**

وهو مشتق نصف مصنف للبودوفلوتوكسين podophyllotoxin القلويد النباتي . ان آلية عمله تتضمن ايقاف الخلية على مرحلة G_2 حيث يثبط وظيفة انزيم توبوايزوميريز 2 (DNA topoisomerase II) . يستخدم لعلاج سرطان الخصى وسرطان المثانة . يحدث الدواء سقوط الشعر وانخفاض اعداد كريات الدم البيض واضطرابات معدية معوية . الدواء محضر على شكل كبسول يحتوي 50 ملغم ومستحضر للحقن يحتوي 100 ملغم / 5 مل .

العلاج بالهرمونات ومضاداتها

ان الهرمونات ليست قاتلة للخلايا لكنها تؤثر في الاورام المعتمدة على الهرمونات hormone dependent tumors واغلب الهرمونات تستخدم كعلاج داعم وملطف palliative .

- **الستيرويدية القشرية :**

الستيرويدات القشرية لها فعل حال للانسجة اللمفية lympholytic وتستخدم لعلاج اللوكيميا الحادة في الاطفال والاورام اللمفية ، كما انها تستخدم كعلاج داعم في مرض هوجكن ولها دور داعم ثانوي في سرطان الثدي . البردنيزولون والدكساميثازون هي الاشيع في الاستخدام .

- **الايستروجينات** : تستخدم في علاج سرطانة البروستات التي تعتبر من السرطانات المعتمدة على الاندروجينات . كما انها تستخدم في سرطانة الثدي في الرجال ويستخدم غالباً فوسفستيرول fosfestrol حيث انه مشتق فوسفاتي للستلبستيرول stilbestrol خصوصاً في سرطانة البروستات . الدواء محضر على شكل حبوب 120 ملغم / حبة , ومستحضر للحقن يحتوي 300 ملغم / 5 مل .

مضادات الايستروجين : تاموكسفين tamaxifen : يستخدم في سرطان الثدي قبل وبعد سن اليأس سواء كان الورم موجب او سالب لمستقبلات الايستروجين . الاستجابة افضل له بعد سن اليأس .

- **مضادات الاندروجينات** : مثل فلوتمايد flutamide : يضادد الاندروجينات ويعطى في سرطانة البروستات .

- **مثبطات انزيم 5- الفا ردكتيز : فيناستيرايد finasteride** : يثبط هذا الدواء تحول التستسيرون الى شكله الفعال (داي هايدروتستسيرون) . يستخدم في علاج سرطان البروستات .

- **نظائر GnRH او (GnRH agonist)** : هذه الادوية تثبط بشكل غير مباشر افراز الايستروجينات والاندروجينات وتستخدم في اورام الثدي والبروستات المعتمدة على الهرمونات .

- **بروجستيرونات** : تستخدم في علاج سرطانة بطانة الرحم المنتشرة وسرطانة الثدي المنتشرة التي لا تستجيب للتاموكسفين .

المصـــــــادر

-Clark ,WG.;Brater , DC.; and Johnson,AR.;Goth's medical pharmacology, 13th ed . Mosby year book , 1992 .

-Ebadi , M. Pharmacology : An illustrated Review with questions and explanations. 3rd ed . Little , Brown and Company , Boston,1996.

-Foster , RW.; Basic pharmacology , 4th ed . Butter Worth- Heinemann ,2000.

-Gilman , AG.; Rall,TW.;Nies , AS.; and Taylor ,P. Goodman and Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics , 8th ed. Pergamon Press , New York , 1990.

-Grahame –Smith DG.; and Aronson , JK.; Oxford textbook of clinical pharmacology and drug therapy . 3rd ed. Oxford University Press , 2002.

-Harvey , RA.; Champe , PC.; Howland , RD.; And Mycek ,MJ.; Lippincott's illustrated reviews , pharmacology ,3rd ed . Lippincott Williams and Wilkins , 2006.

-Haslett , C.;Chilvers , ER.; Boon , NA.; and Colledge , NR.; Davidson's principles and practice of medicine .19th ed .Churchill-Livingstone , 2002.

-Harvey , RA.;Champe , PC.;Finkel , R.;Cubeddu , L.; and Clarke , MA.; -Lippincotts illustrated reviews pharmacology , 4th ed . Lippincott Williams and Wilkins , 2008.

Hinter , N.; And Nagle , B.Pharmacology : An introduction . Boston 2005 .

-Kalant , H.; Roschlan , WHE.; and sellers , EM. Principles of medical pharmacology , 4th ed .University of Toronto , Canada ,1985.

-Katzung , BG.; Basic and clinical pharmacology .11th ed .Mac Graw – Hill ,2006 .

-Modell , W.; Drug of choice .C.V.Mosby company , 2004.

-Rang , HP.; Dale , MM.; Ritter , JM.; and Flower , RJ. Pharmacology . Elsevier 2007.

-Rang , HP. The receptor concept : Pharmacology's big idea. Br. J. Pharmacol . 2006 , 147 suppl : S 9-16.

- Tripathi, KD . Essential of Medical Pharmacology , 5th ed.Jaypee Brothers medical Publications , New Delhi 2003.

الـمـوضوع	الـصفـحه
المقدمه	3
مجموعة البيتالاكتام	11
الامينوكلوكوسيدات	36
السلفنميدات ـ الترايميثوبريم	43
التتراسايكلينات	51
الماكروليدات واللنكوسمايد	56
الكلورمفنيكول	63
البولي ببتيدات	66
الكوينولونات	70
علاج مرض السل	79
علاج مرض الجذام	84
الادويه المضاده للفايروسات	86
الادويه المضاده للفطريات	97
الادويه المضاده للطفيليات	108
الادويه المضاده للسرطان	129
المصادر	146