

قواعد استعمال المضادات الحيوية في الممارسة السريرية

الأستاذة الدكتورة

هند داود

كلية الطب – جامعة دمشق

1

المعالجة الكيميائية

Chemotherapy

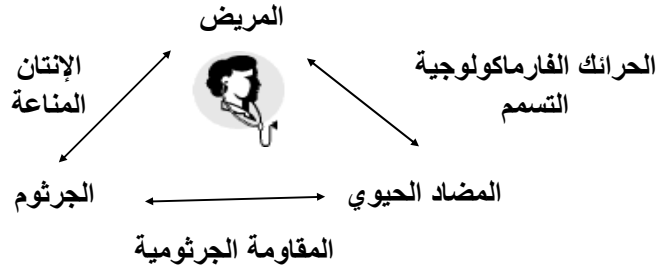
- المعالجة بالأدوية المضادة للأحياء المجهرية
- المعالجة بالأدوية المضادة للسرطانات

المعالجة المضادة للأحياء المجهرية

- مضادات الجراثيم (المضادات الحيوية) Antibacterial drugs
- مضادات الحمات الراشحة Antiviral drugs
- مضادات الفطور Antifungal drugs
- مضادات الأولي Antiprotozoal drugs
- مضادات الديدان Antihelminthic drugs

2

المضادات الحيوية (الصادات) Antibiotics



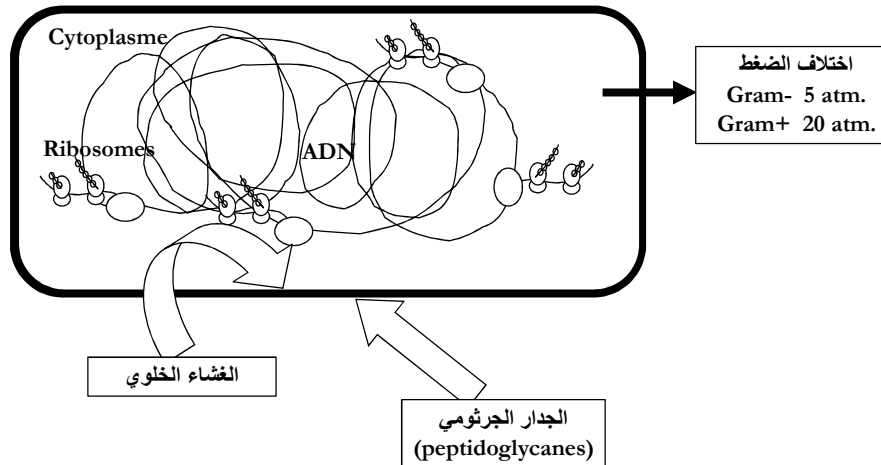
3

تعريف ومحطات تاريخية

- المضادات الحيوية هي مواد كيميائية منتجة من عضويات مجهرية حية أو مواد صناعية أو نصف صناعية قادرة أن تثبط نمو و تكاثر أو تبديد عضويات حية أخرى (الجراثيم) .
- هي أدوية تسمح بتنشيط عوامل الدفاع في العضوية لتحقيق التوازن بينها وبين الجراثيم .
- 1910 استعمل Erlich مشتقات الزرنيخ في معالجة الإفرنجي
- 1935 استعمل السلفاميد عند الإنسان
- 1939 استعمل البنسيلين عند الإنسان
- 1947 – 1957 العصر الذهبي للمضادات الحيوية

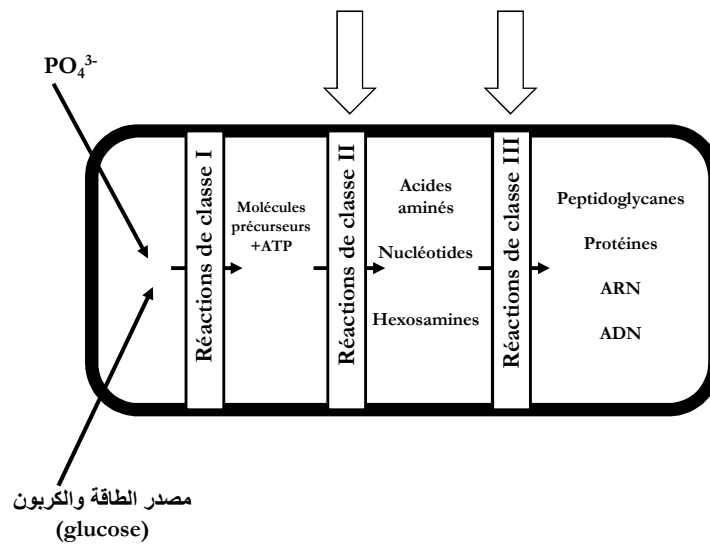
4

بنية تخطيطية لجراثومة



5

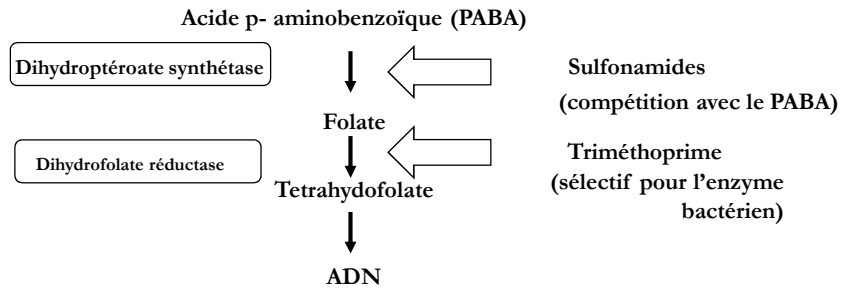
Antibiotics



6

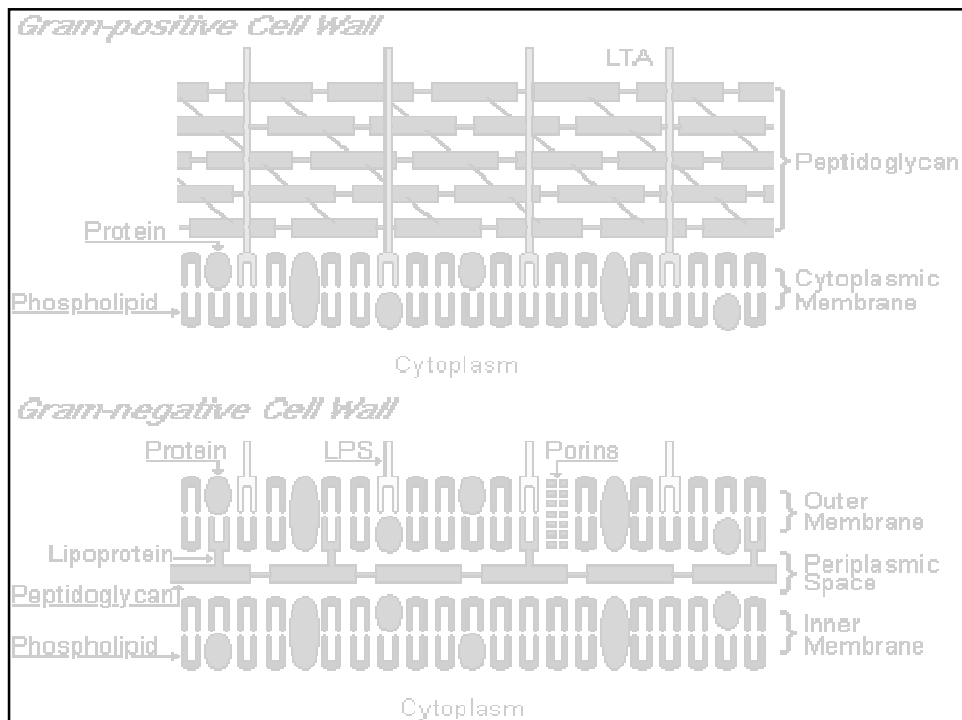
تفاعلات المرحلة II كهدف للمضادات الحيوية

اصطناع الفولات



Triméthoprim: IC50 (µmole/l) pour la dihydrofolate réductase bactérienne: 0.005
IC50 (µmole/l) pour la dihydrofolate réductase humaine: 260

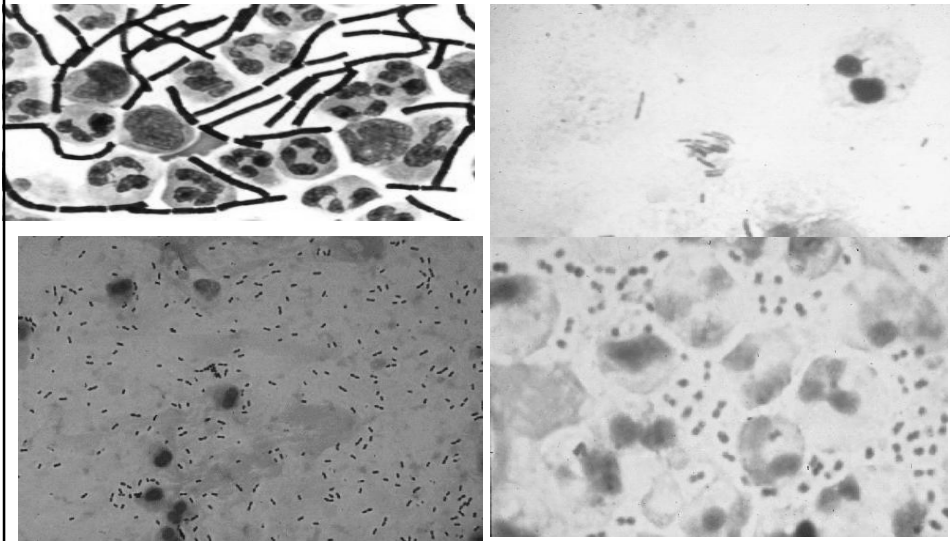
7



تصنيف الجراثيم (البكتريا)

- صفات التلون بالـ Gram
- إيجابية الـ Gram أو سلبية الـ Gram
- المورفولوجيا
- المكورات Coccus أو العصيات bacillus
- الحاجة للأوكسجين
- هوائية Aerobic أو لاهوائية Anaerobic

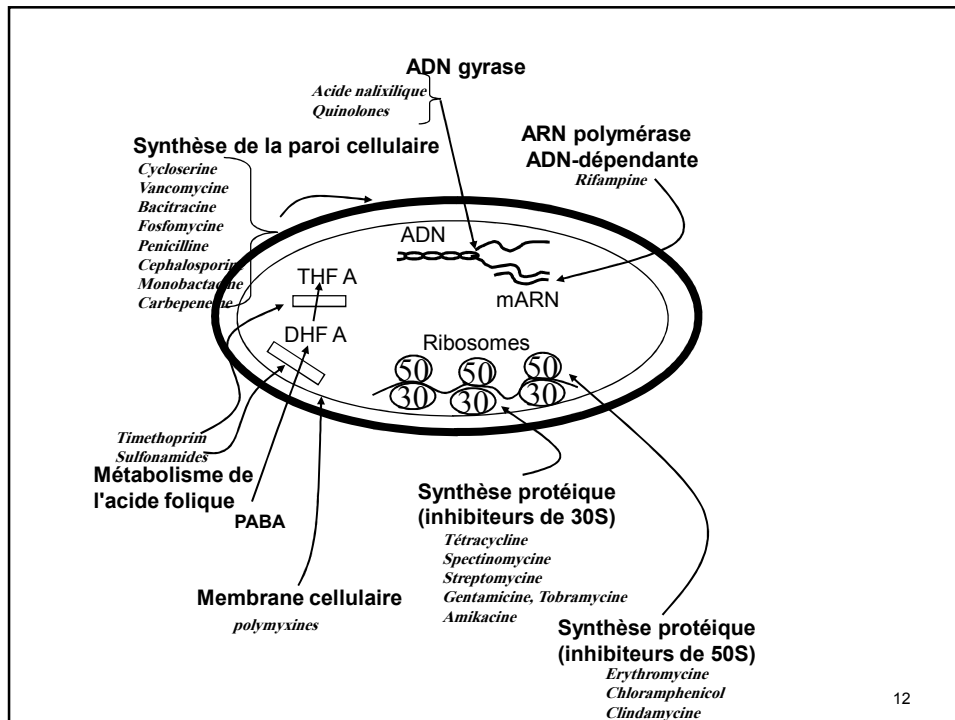
Gram stains and Morphology



آلية تأثير المضادات الحيوية

آلية ومكان التأثير	المضادات الحيوية
اصطناع الجدار الجرثومي	β lactamines, glycopeptides, fosfomycine
الغشاء السيتوبلازمي	nystatines, amphotericine, colistine, polymyxin B
اصطناع البروتينات	aminosides, macrolides, cyclines, fusidic acid
الاستقلاب الجرثومي	quinolones, sulfamides, rifampicine

11



12

تصنيف المضادات الحيوية

تصنف المضادات الحيوية إلى مجموعات متشابهة وفقاً للآتي :

- البنية الكيميائية
- آلية التأثير
- موقع التأثير
- طيف التأثير الجرثومي ؟ ؟ (تبدل دائم بسبب تطور المقاومة)

13

شروط تأثير المضادات الحيوية ومقاومتها الجرثومية

شروط فعالية المضادات الحيوية	آليات المقاومة المكتسبة تجاه المضادات الحيوية
دخول الصادة إلى الجرثوم	عدم دخول الصادة إلى الجرثوم
وجود الجزيء الهدف	تخرب الجزيء الهدف (تغير في جهة التثبيت أو تخرب الهدف)
وصول الصادة بشكلها الفعال إلى الهدف	تعطيل الصادة بالأنزيمات
بقاء الصادة بتركيز كاف على تماس بالهدف	خروج الصادة من الجرثوم وعدم بقائها بتركيز كاف بتماس الهدف

14

المقاومة الجرثومية للمضادات الحيوية

- المقاومة الجرثومية للمضادات الحيوية، هي تناقص أو اختفاء أو غياب فعالية المضادات الحيوية الفارماكولوجية
- المقاومة الجرثومية للمضاد الحيوي هي عكس طيف تأثير المضاد الحيوي . نميز الأنواع التالية من المقاومة الجرثومية:
- المقاومة الطبيعية : الجراثيم غير حساسة للمضاد الحيوي وهذا يعود إلى الصفات الوراثية لنوع الجرثومة
 - المقاومة المكتسبة : ظهور مقاومة جرثومية لفعل المضاد الحيوي من قبل جرثومة كانت تتأثر به أي لم تكن الجرثومة تقاوم المضاد الحيوي طبيعياً
 - أسباب المقاومة المكتسبة :
 - تبدل في المادة الوراثية عن طريق الطفرة الصبغية ، تتم السيطرة عليه باستعمال أكثر من مضاد حيوي (مضادات السل)
 - نقل المادة الوراثية عن طريق الـ plasmide ، ينجم عن زيادة عدد المضادات الحيوية المستعملة

15

خصائص المقاومة المكتسبة (تابع)

المقاومة بالانتقال بالـ plasmide	المقاومة بالطفرة الصبغية
متواترة : 80 – 90 % تنتقل أفقياً بين الجراثيم من النوع نفسه أو بين أنواع مختلفة تشمل غالباً عدة مجموعات من المضادات الحيوية (البلاسميد يحمل عدة جينات مقاومة) غير ثابتة وتعمل وفق عملية الانتقاء	نادرة الحدوث تنتقل شاقولياً من الجرثوم إلى ذريته تشمل مجموعة واحدة من المضادات الحيوية ثابتة وتلقائية بغياب عامل الانتقاء

16

المقاومة الجرثومية

- مقاومة طبيعية
- طفرات لمورثات موجودة (تدرجية)
- اكتساب DNA دخيل
- تبادل Plasmid
- تحول
- transposons
- Clonal spread انتشار نسيلي
- تتأسس جميعها باستعمال المضاد الحيوي !

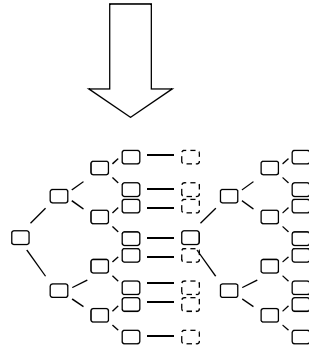
آليات المقاومة الجرثومية

- تخريب الدواء بالجرثومة
- تطور تبديل في مستقبل (هدف التأثير) الدواء الجرثومي
- تناقص في دخول الدواء إلى الجرثومة
- تطور سبل استقلابية بديلة
- فشل في استقلاب طليعة دوائية
- خروج فاعل للدواء من الجرثومة

آليات المقاومة

يمكن للجراثيم أن تبدي بسرعة طفرة تجاه الهدف

Antibiotic



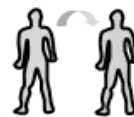
19

Les mécanismes de résistance aux antibiotiques

L'utilisation de médicaments anti-bactériens s'accompagne de l'apparition de résistances qui limitent fortement l'utilisation de ces médicaments.

Les résistances se disséminent à plusieurs niveaux:

Par transfert de bactéries entre les personnes ou les animaux et les personnes.



Par transfert des gènes de résistance entre les bactéries (ex. plasmides).



Par transfert de gènes de résistance entre les éléments génétiques dans les bactéries (ex. transposons).



20

أسباب ظهور المقاومة الجرثومية تجاه المضادات الحيوية

■ مسؤولية المصنع : - سوء التصنيع

- جاهزية حيوية غير كافية
- نفاذ فعالية المادة الأولية
- بعض المشاركات التجارية

■ مسؤولية الطبيب : - التشخيص غير الصحيح

- إقرار المعالجة بالمضادات الحيوية دون الحاجة إليها
- عدم التقيد بالشروط المنصوص بها من قبل المعمل
- اختيار الصادة غير المناسبة
- عدم نصح المريض بكيفية الاستعمال
- عدم الانتباه إلى حوادث التداخل الدوائي والتداخل الدوائي الغذائي
- عدم المعرفة الجيدة والكافية للمضادات الحيوية المختارة

21

أسباب ظهور المقاومة الجرثومية (تابع)

■ مسؤولية المخبر : - خطأ في تحديد العامل الممرض

- خطأ في تحديد التحسس الجرثومي

■ مسؤولية الصيدلاني : - صرف المضاد الحيوي دون وصفة طبية

- تبديل للمضاد الحيوي الموصوف
- التصرف مكان الطبيب في معالجة الإلتان

■ مسؤولية المريض : - التداوي الذاتي

- عدم التقيد بمقدار الجرعة
- عدم التقيد بتوقيت الجرعة
- عدم التقيد بفترة الاستعمال
- عدم التقيد بكيفية الاستعمال

22

ماذا يجب معرفته قبل وصف المضاد الحيوي؟

23

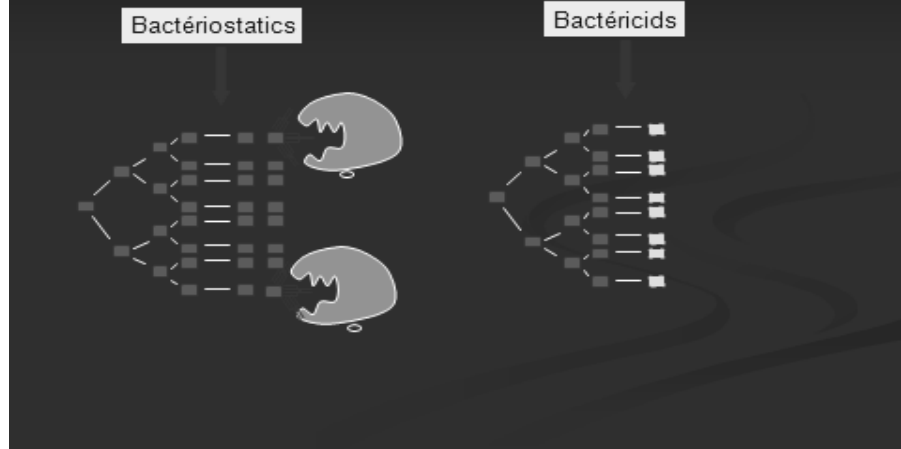
- نوعية (طبيعة) التأثير الفارماكودينامي وطيف التأثير
- آلية التأثير الفارماكودينامي والحرانك الفارماكولوجية
- آليات المقاومة الجرثومية
- الاستعمالات السريرية
- التأثيرات غير المرغوبة

تصنيف المضادات الحيوية وفق طبيعة التأثير الفارماكودينمائي

المضادات الحيوية المثبطة لنمو الجراثيم	المضادات الحيوية المبيدة للجراثيم
sulfamide cyclines chloramphenicol macrolides lincomycine fusidic acid	β lactamines aminoside rifampicine vancomycine isoniazide fluoroquinolones

25

التأثيرات الفارماكودينمائية للمضادات



26

التأثيرات الفارماكودينمائية للصادات

■ **MIC** : هو التركيز الأدنى المثبط لنمو الجرثوم في الزجاج وهو يحدد عتبة الفعالية الدنيا للصادة (اختبار الحساسية antibiogramme)

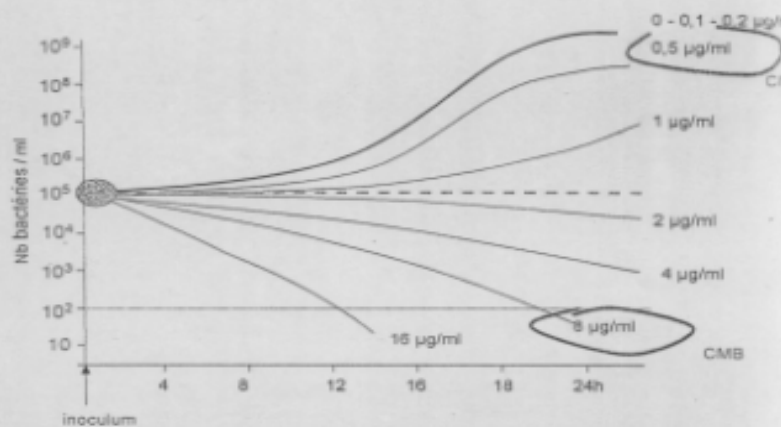
■ **MBC** : هو التركيز الأدنى المبيد للجرثوم والذي يترك ≥ 1000 من اللقيحة الجرثومية بعد 24 ساعة

تكون الصادة مبيدة لأرومة عندما يكون الـ **MBC** قريبا من الـ **MIC**
تكون الصادة مثبطة لنمو الجرثوم عندما يكون الـ **MBC** < بحوالي 10 - 100 ضعف من **MIC**

■ **PAE** : هو التأثير ما بعد الصادة . إن التأثير المبيد لبعض الصادات (aminosides , Fluoroquinolones) يبقى حتى لو تم سحب الصادة من الوسط وهذا يسمح بإطالة الفواصل ما بين الجرعات

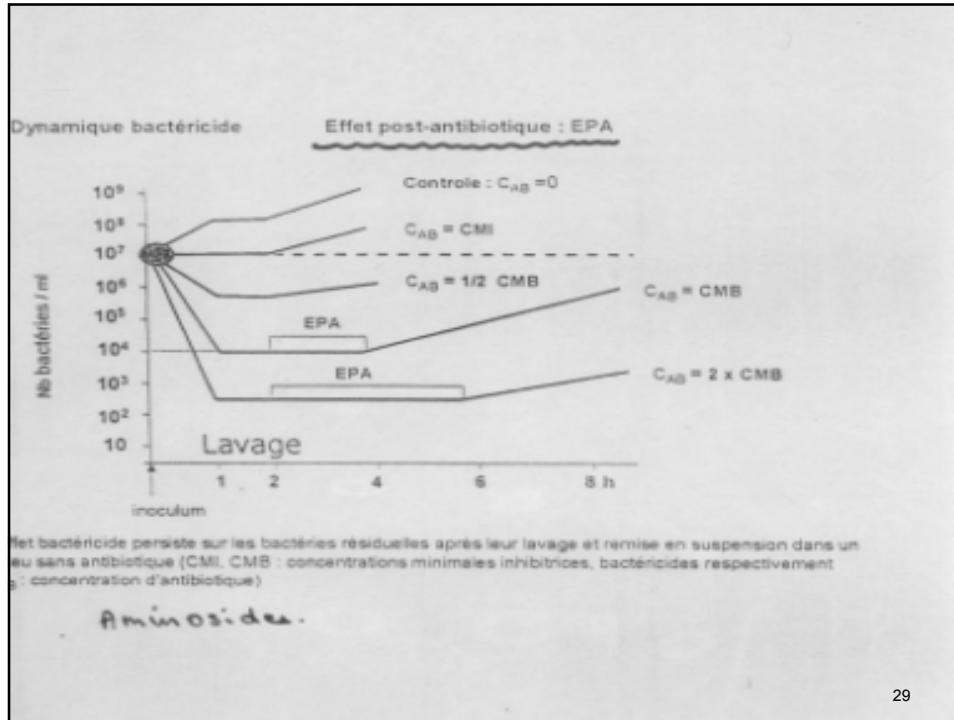
27

Pharmacodynamie des antibiotiques :



Croissance bactérienne en fonction du temps et de la concentration d'antibiotique

28



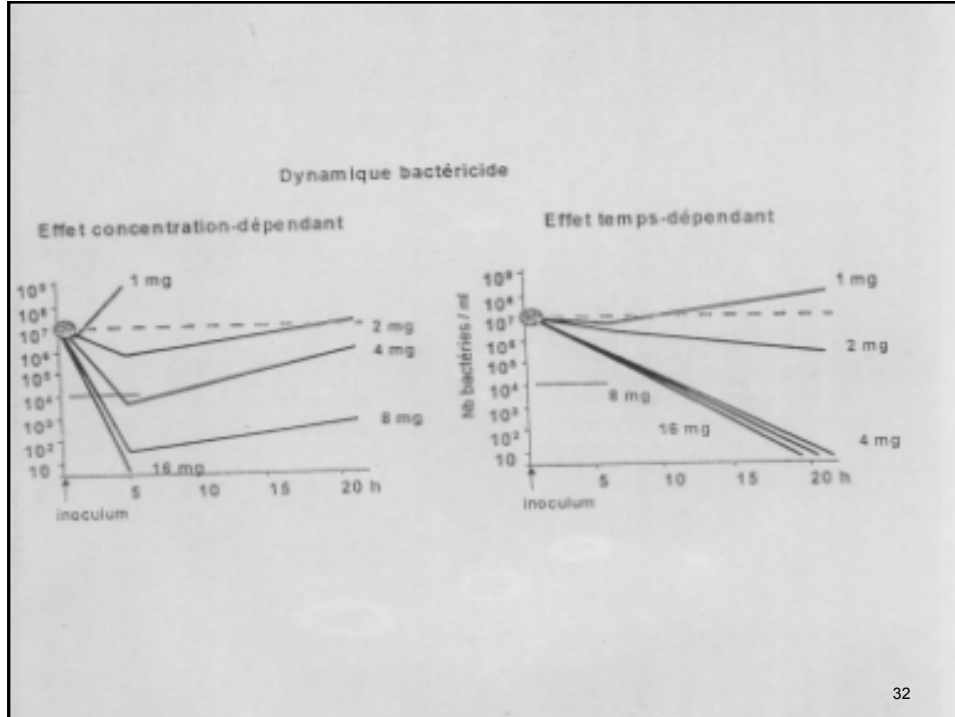
Antibiogramme

جراثيم متوسطة بين الإثنين	جراثيم مقاومة لصادة	جراثيم حساسة لصادة
تركيز الصادة في منطقة الإنتان قريب من MIC ويمكن العمل على تحقيق الفعالية بزيادة المقدار	تركيز الصادة في منطقة الإنتان $MIC >$	تركيز الصادة في منطقة الإنتان $MIC <$
غير مرئية وتحتاج إلى اختبار التحسس	$< 50\%$ من الذراري مقاومة للصادة	$< 90\%$ من الذراري حساسة للصادة

تصنيف المضادات الحيوية وفق نوعية التأثير المبيد في الزجاج

مضادات الحيوية ذات تأثير مبيد معتمد على الزمن	مضادات الحيوية ذات تأثير مبيد معتمد على التركيز
Betalactamines على العصيات سلبية الغرام Fluoroquinolones على إيجابيات الغرام Glycopeptides Macrolides Sulfamides tetracyclines	Aminosides Fluoroquinolones على العصيات سلبية الغرام Betalactamines على الجراثيم إيجابية الغرام Fosfomycine على العصيات سلبية الغرام Metronidazole على اللاهوائيات

31



32

الخصائص الفارماكولوجية للصادات المبيدة

الخاصة الفارماكولوجية	الصادة المبيدة المعتمدة على التركيز	الصادة المبيدة المعتمدة على الزمن
الفعالية العظمى	أعلى تركيز ممكن	تركيز أعلى من عتبة الفعالية
سرعة التأثير المبيد	سريعة كلما كان التركيز أعلى	بطيئة وغير مرتبطة بالتركيز
التأثير ما بعد الصادة (PAE)	طويل في الحياة (1 - 4 ساعة في الزجاج)	غائب أو قصير
عودة النمو الجرثومي الثانوي	متأخرة بسبب الـ PAE	فعالة عندما يتناقص التركيز تحت مستوى عتبة الفعالية
مخطط المقدار المطبق	استعمال سريع لمقادير كبيرة إذا تم تحملها	المحافظة على تراكيز فعالة (تسريب متواصل)
الفواصل بين الجرعات	طويلة نسبة إلى نصف العمر الإطراحي	تعتمد على عتبة الفعالية ، المقدار ونصف العمر الإطراحي
ملاءمة المقدار	الأفضلية لإطالة الفواصل بين الجرعات	الأفضلية لتناقص المقدار

33

الحرائك الفارماكولوجية للصادات

■ الامتصاص الهضمي:

- الصادات التي تتخرب بحموضة المعدة : لا تستعمل من طريق الفم بلعاً
- الصادات التي لا تمتص من الأنبوب الهضمي : لا تستعمل من طريق الفم بلعاً في معالجة الإنتانات الجهازية . تستعمل فقط من طريق الفم بلعاً لمعالجة الإنتانات الموضعية في جهاز الهضم

34

امتصاص الصادات وأثره على المقدار وطريق الإدخال

ذات جاهزية حيوية ضعيفة أو معدومة	ذات جاهزية حيوية متوسطة	ذات جاهزية حيوية ممتازة
Aminosides Glycopeptides βlactamines بعض	βlactamines macrolides	Fluoroquinolones (ciprofloxacin عدا) Rifampicine Sulfamides Imidazoles Cyclines Cotrimoxazol
الاستعمال بالطريق الخلوي	زيادة المقدار من طريق الفم بلعاً للحصول على الفعالية نفسها في الطريق الخلوي	طريق الفم بلعاً = الطريق الخلوي يفضل طريق الفم بلعاً

35

انتشار المضادات الحيوية

- يجب أن يصل المضاد الحيوي بتركيز كاف إلى موقع الإلتان ، حيث يتم تكاثر الجراثيم
- تعتمد قدرة المضاد الحيوي في الانتشار على :
 - الخصائص الفيزيائية الكيميائية للمضاد الحيوي :
 - * الإتحلال في الدم \ الإتحلال في الماء
 - * الوزن الجزيئي للمضاد الحيوي
 - * درجة تشرد المضاد الحيوي
 - * نسبة ارتباطها بروتينات البلازما
 - خصائص العضو أو القطاع :
 - * النفوذية الوعائية
 - * التوعية و الصبيب الدموي
 - * معامل الاختراق (المقدار النسيجي \ المقدار البلازمي)
- الانتشار صعب لـ العين ، البروستات ، الجملة العصبية المركزية والحاجز المشيمي)

36

إطراح المضادات الحيوية

ذات سيطرة إطراح كلوية	ذات سيطرة إطراح كبدية
Aminosides Glycopeptides Fluoroquinolones (عدا ciprofloxacin و pefloxacin) βlactamines	Macrolides Lincosamides Synergistines Cycline Pefloxacin Rifampicine Imidazoles
يجب دائماً حساب تصفية الكرياتينين قبل استعمال هذه المضادات الحيوية في قصور الكلية إما أن يمنع استعمالها أو يبعد بين الجرعات إذا كان المضاد الحيوي ذو تأثير معتمد على التركيز أو إنقاص المقدار الوحيد بالتوافق مع التصفية	يمنع استعمال هذه المضادات الحيوية في قصور الكبد

37

التأثيرات غير المرغوبة الكثيرة التواتر

هضمية	متواترة مع كل المضادات الحيوية وهي سليمة بشكل عام وتزول باستمرار العلاج يوقف العلاج أثناء الإقياءات الشديدة والإسهالات الغزيرة
أليرجائية	■ أنية معتمدة على الـ IgE تحدث في الساعتين الأوليتين : طفح ، وذمة كوينك، تشنج قصبي ،صدمة تأقية ■ إرتكاسات متأخرة : نمش ،حطاطة ،متلازمة فرط تحسس
دموية	فقط استعمال السلفاميد لفترة طويلة يستدعي مراقبة منتظمة للتعاد الدموي
كلوية	فقط الأمينوزيدات والجليكوببتيدات عندما توصف لفترة < 5 أيام تتطلب مراقبة الوظيفة الكلوية
عصبية حسية	■ الكينولونات المفلورة : أرق ، صداع ، دوار ،هلوسة (المسنين) ■ Minocycline
تحسس ضيائي	الكينولونات المفلورة و التتراسكلينات
إمراض وتري	الكينولونات المفلورة : وقف الاستعمال

38

القواعد الرئيسية لوصف المضادات الحيوية

■ تشخيص إنتان جرثومي

ترفع حروري حاد منزل دون براهين على منشئه الجرثومي لا يتطلب وصف المضادات الحيوية، فقط التشخيص السريري الدقيق يمكن أن يودي إلى وصف المضادات الحيوية

- * يهدف وصف المضادات الحيوية إلى الشفاء عندما يكون موجهاً لإنتان جرثومي مثبت سريرياً و / أو مخبرياً أو يكون التشخيص الجرثومي احتمالياً (موقع الإنتان ، الوبائيات ..) بانتظار نتائج اختبار التحسس الجرثومي أو
- * يهدف إلى الوقاية من إنتان مؤكد في شروط محددة (التهاب الشغاف، الجراحة، التهاب السحايا بالمكورات السحائية . . .)

■ إقرار الحاجة إلى وصف الصادات

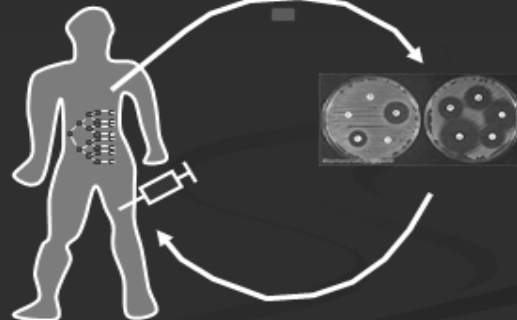
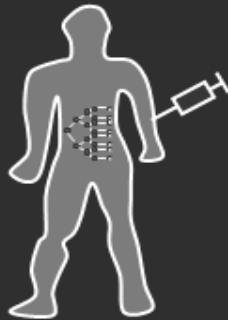
تذكر الإحصائيات أن أكثر من 50 % من الحالات التي توصف فيها الصادات ليست بحاجة إلى الصادات فيؤدي استعمالها إلى حدوث التأثيرات غير المرغوبة إضافة إلى تأسيس المقاومة الجرثومية المكتسبة

39

استعمال الصادات

معالجة التغطية

المعالجة هادفة



40

كيف يتم اختيار المضادات الحيوية المناسبة للحالة الإنتانية ؟

41

القواعد الرئيسية لوصف المضادات الحيوية

■ عزل الجرثوم ، لا يتم بشكل روتيني ولكنه ضروري في الحالات الآتية :

* الإنتانات الخطرة

* تعدد العوامل الممرضة (إختبار تحسسها للمضادات غير معروف) في التهاب
الشغاف والتهاب السحايا والخراجات وعند المرضى ذوي المناعة المثبطة وفي
السل وإنتانات المشافي بالجرثيم المقيمة وفي حال وجود أجسام أجنبية

■ خيار المضادة

- العامل الممرض : بعض المضادات ذات فعالية مضادة للجرثيم اللاهوائية

β lactamine , imidazoles) عدا CG1 و lincosanides, aztreonam
(macrolides , cyclines

بعض المضادات تؤثر على الجرثيم داخل الخلايا

(lincosanides,macrolides,fluoroquinolones,cyclines)

42

القواعد الرئيسية لوصف المضادات الحيوية

- موقع الإنتان :

- * أهمية انتشار الصادة إلى موقع الإنتان
- * تناقص اللقيحة كما هو الحال في الخراجات (تفريغ جراحي أو شعاعي)
- * العمل على زيادة الفعالية وتناقص خطر الانتقاء الجرثومي للمقاومة

- المريض :

- * استعمال الصادات المبيدة ذات الطيف الواسع أو مشاركة أكثر من مضاد حيوي لتوسيع طيف التأثير عند المرضى ذوي المناعة المثبطة
- * الوزن والعمر
- * الألبرجيا
- * الوظيفة الكلوية والكبدية
- * الحمل
- * التداخلات الدوائية

43

Bacteria by Site of Infection

Mouth

Peptococcus
Peptostreptococcus
Actinomyces

Skin/Soft Tissue

S. aureus
S. pyogenes
S. epidermidis
Pasteurella

Bone and Joint

S. aureus
S. epidermidis
Streptococci
N. gonorrhoeae
Gram-negative rods

Abdomen

E. coli, *Proteus*
Klebsiella
Enterococcus
Bacteroides sp.

Urinary Tract

E. coli, *Proteus*
Klebsiella
Enterococcus
Staph. saprophyticus

Upper Respiratory

S. pneumoniae
H. influenzae
M. catarrhalis
S. pyogenes

Lower Respiratory

Community
S. pneumoniae
H. influenzae
K. pneumoniae
Legionella pneumophila
Mycoplasma Chlamydia

Lower Respiratory

Hospital
K. pneumoniae
P. aeruginosa
Enterobacter sp.
Serratia sp.
S. aureus

Meningitis

S. pneumoniae
N. meningitidis
H. influenzae
Group B Strep
E. coli
Listeria

44

المضادات الحيوية والحمل

المضاد الحيوي	الثالث الأول	الثالث الثاني	الثالث الثالث
Betalactamines Macrolide Lincosamides Synergistines imidazoles	نعم	نعم	نعم
Nitrofuranes	نعم	نعم	نعم عدا 2 أسبوع أخير
Tetracyclines	مضاد استعمال	مضاد استعمال	مضاد استعمال
Aminosides	يمنع (ليس مضاد استعمال)	يمنع (ليس مضاد استعمال)	يمنع (ليس مضاد استعمال)
Cotrimoxazoles	لا ينصح به	لا ينصح به	مضاد استعمال
Quinolones	مضاد استعمال نسبي	مضاد استعمال نسبي	مضاد استعمال نسبي
Rifampicine	يمكن استعماله (ضروريا)	يمكن استعماله (ضروريا)	يمكن استعماله (ضروريا)

45

القواعد الرئيسية لوصف المضادات الحيوية

- معالجة بمضاد حيوي وحيد أو أكثر
تكفي المعالجة بصادة وحيدة في أغلب الإنتانات الشائعة
- إشراك أكثر من مضاد حيوي
 - تساند التأثير ، لزيادة سرعة التأثير المبيد (aminoside + β lactamine)
في التهاب الشغاف
 - الحد من ظهور المقاومة بالطفرة الصبغية
 - كثافة كبيرة للجراثيم (خراج)
 - وجود جسم أجنبي
 - بعض الجراثيم (عنقوديات ، زوائف ، متفطرات ، بروسيللا)
 - بعض المضادات الحيوية (fusidic ac. , fosfomycine , rifampicine)
 - توسيع طيف التأثير في الإنتانات المتعددة الجراثيم والإنتانات الخطرة

46

طرق الاستعمال

- **IV** ؛ في الإنتانات الخطرة ، منعاً من عامل الامتصاص وللحصول على تراكيز عالية
- **per os** ؛ في غياب الاضطرابات الهضمية ، الإنتانات قليلة الخطورة ، جراثيم حساسة جداً و جاهزية حيوية جيدة من طريق الفم بلعاً
- **IM** ؛ عند استعمال المضادات الحيوية ذات نصف العمر الحيوي الطويل وعند المرضى الذين لا يشكون من اضطرابات في التخثر
- **الطرق الموضعية** ؛ غير مفيدة عند كفاية المعالجة الجهازية وهي ضارة في تأسيسها للمقاومة الجرثومية

47

القواعد الرئيسية لوصف المضادات الحيوية

- المقدار :

- * المقادير الكبيرة تعرض إلى التسمم
- * المقادير القليلة تعرض لعدم الفعالية و لظهور المقاومة

- فترة الاستعمال :

- * ذات علاقة بالعامل الممرض
- * = بتوضع العامل الممرض
- * ذات علاقة بالعضوية

إطالة المعالجة تعرض إلى ظهور المقاومة

48

كيف تتابع المعالجة بالمضادات الحيوية؟

49

مراقبة المعالجة بالمضادات الحيوية

■ يجب إعادة تقويم المعالجة بالمضادات الحيوية بعد 48 – 72 ساعة من بدء العلاج

* الفعالية : - الفعالية السريرية

“ الترفع الحروري، يتحسن منحنى الحرارة بشكل واضح
خلال 48 ساعة إذا كان العلاج موافقاً
“ العلامات البؤرية والعامة

التحسن السريري يسمح بالمرور إلى طريق الفم بلعاً و إلى المعالجة
الوحيدة بجزئية ذات طيف محدود يتناسب مع التحسس الجرثومي

■ التأكد من ضبط توقيت الجرعة والفاصلة بين الجرعات وفترة الاستعمال
* معايير المضادات الحيوية البلاسمية

50

فشل المعالجة بالمضادات الحيوية

■ تحديد الفشل : يمكن تحديد فشل المعالجة بالصادات وفقاً للآتي :

- دوام العلامات البورية والعامة للإنتان بعد 48 - 72 ساعة
- ظهور بؤرة جديدة إنتانية
- توسع الإنتان الموضعي أو العام (صمامة إنتانية)
- استمرار الجرثوم أو الجراثيم نفسها رغمًا عن المعالجة بالمضاد الحيوي أو المضادات الحيوية الموافقة بدنياً

■ الإجراءات اللازمة : يجب العمل على توثيق الفشل

- يوقف العلاج البدني خلال 48 ساعة إذا لم يكن هناك داعٍ إسعافي
- محاولة عزل الجرثوم المسؤول بأخذ العينة من موقع الخمج
- تبديل المضاد الحيوي وذلك بتغيير المجموعة وفق الخيارات المطروحة
- يجب عدم نسيان إفتراض السبب الفيروسي للإنتان (سبب هام في الفشل) أو غير الإنتاني للأعراض

51

أسباب فشل المعالجة بالمضادات الحيوية

خطأ تشخيصي	خطأ جرثومي	خطأ فارماكولوجي	خطأ استراتيجي في البؤرة	المريض
إنتان غير جرثومي تشخيص غير إنتاني: البرجيا ، التهاب وريد	- جرثوم متحسس للمضاد الحيوي في الزجاج مواجهة خطأ في الفعل المبيد (اختبار التحسس لا يقوم سوى الفعل المثبط) جرثوم أصبح مقاوم سلالة مختلفة	طريق الفم : خطأ في التقيد بطريقة الاستعمال ، سوء امتصاص تداخل دوائي مقدار غير كاف ، فاصلة طويلة انتشار سيء لمنطقة الإنتان	مجمع قحي : تفريغ المواد : استئصال حاجز : نزاع بؤرة ثانوية	مناعة مثبطة

52

الانتكاس والنكس

■ **الانتكاس :** هو عودة ظهور المتلازمة الإنتانية (بالجرثومة نفسها) بعد وقف العلاج

■ **النكس :** هو عودة ظهور المتلازمة الإنتانية (بجرثومة مختلفة) بعد وقف العلاج

غياب الانتكاس هو أكبر دليل على الشفاء من الإنتان

■ **أسباب الانتكاس :**

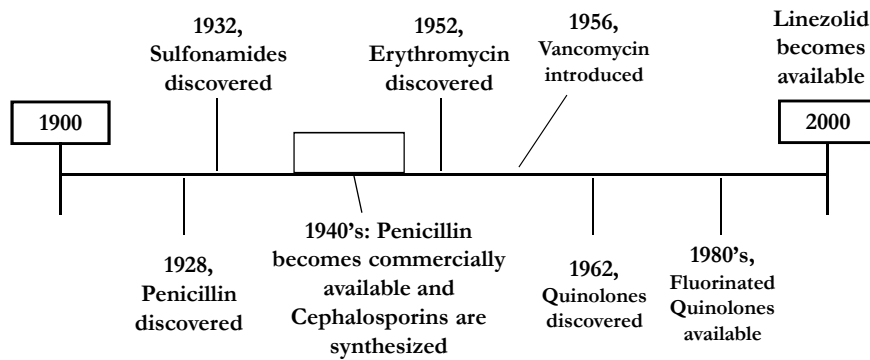
- باكر ، ظهور بؤرة قححية ، انتقاء سلالة مقاومة
- متأخر ، وجود ظروف موضعية منعت من التعقيم الكامل للإنتان
(أداة ، شظية عظمية) ، معالجة مبيدة غير كافية ،
فترة معالجة غير كافية ، استمرار بؤرة إنتانية صعب
الوصول إليها ، نقص أو تثبيط المناعة

53

المجموعات الرئيسة للمضادات الحيوية

54

تاريخ المضادات الحيوية



55

Antibiotic Classes

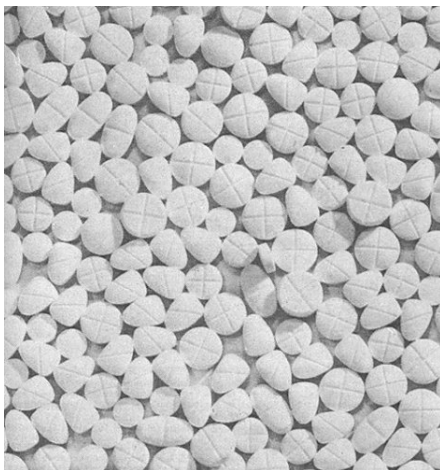
- Penicillins
- Cephalosporins
- Carbapenems
- Monobactams
- Vancomycin
- Oxalodinones
- Aminoglycosides
- Macrolides
- Clindamycin
- Fluoroquinolones
- Tetracyclines
- Trimethoprim/sulfa
- Metronidazole

56

Principles of Antibiotic Use

M	Microbiology guides therapy wherever possible (tests or resistance patterns)
I	Indications should be evidence-based; only where benefit has been demonstrated
N	Narrowest spectrum required; choose based on likely organism
D	Dosage appropriate to site and type of infection
M	Minimise duration of therapy; ideally less than 7 days
E	Ensure monotherapy in most situations

مثبطات اصطناع الجدار الجرثومي



Beta Lactams

Penicillins (PCN)

Cephalosporins

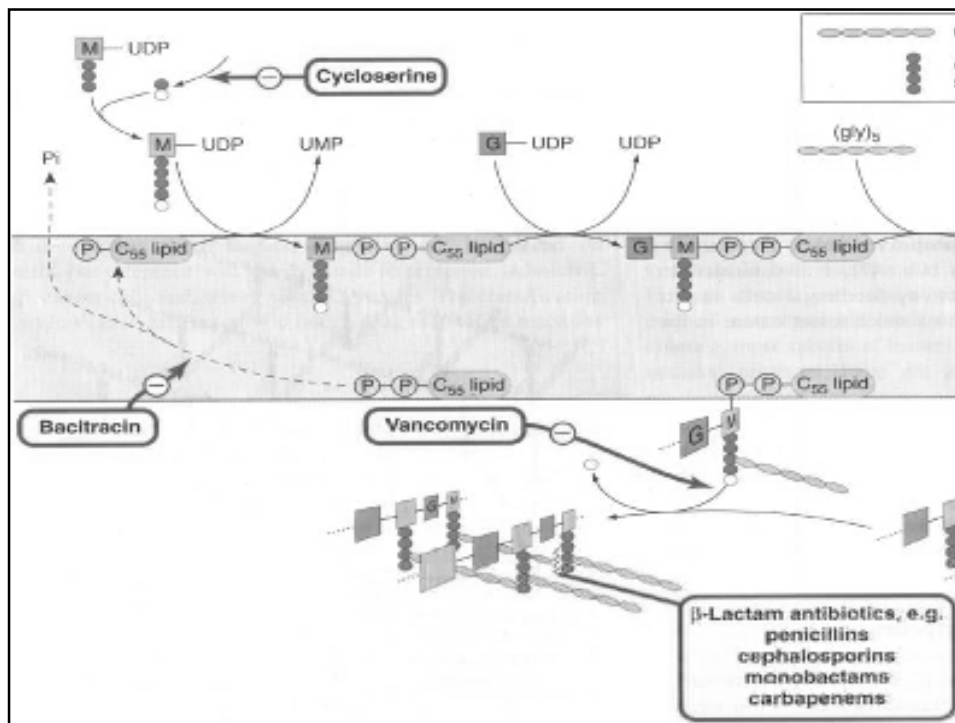
Carbapenems

Monobactams

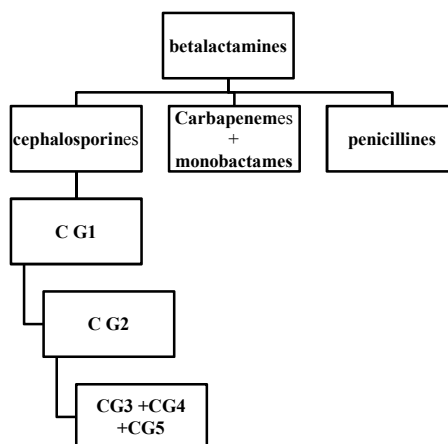
Vancomycin

Bacitracin

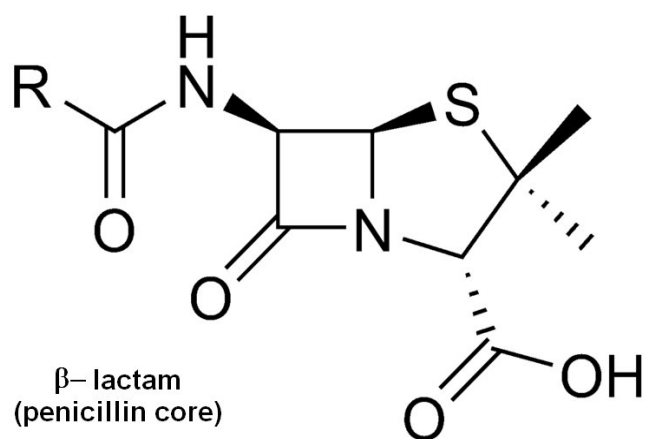
Polymyxin



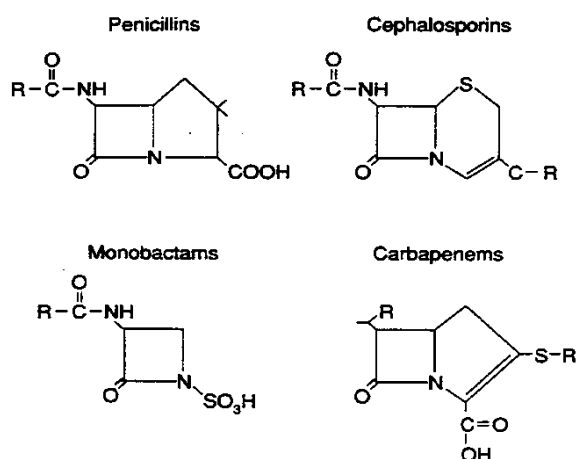
مجموعة الـ Betalactamins



Beta-Lactam Antibiotics



Beta-Lactam Structure



الخصائص المشتركة للـ Betalactams

آلية التأثير	تثبيط اصطناع الجدار الجرثومي بالتثبيت على الـ PLP مبيدة للجرثوم معتمدة على الزمن (carbapenemes معتمدة على التركيز) مشاركة تساندية مع aminosides وإضافية أو غير مختلفة مع fluoroquinolones
آليات المقاومة	تبديل في البروتينات الهدف PLPs وبخاصة للـ C G+ (الرنويات والعنقوديات) إنتاج أنزيمات : الـ betalactamases ولاسيما للـ B G- إنقاص النفوذية للغشاء الخارجي للـ B G-
الحرائك الفارماكولوجية	الامتصاص الهضمي ضعيف (كثير من الجزيئات غير متوفرة إلا بأشكال خلالية) انتشار جيد باستثناء السائل الدماغي الشوكي والعين والبروستات (عدا C G3) قليلة الانتشار لداخل الخلايا وذات إطراح كلوي مسيطر
التحمل	تظاهرات مناعية أليرجيائية (البنسيلينات < السفالوسبورينات) بواسطة الـ IgE أو خلوية أو مناعية (95 % من الحالات)

63

Beta-lactamases

- أنزيمات تنتج من بعض الجراثيم تعمل على تخريب beta-lactams
- يوجد عدة نماذج :
- Penicillinases, cephalosporinases, carbapenemases

64

β-Lactams

التأثيرات غير المرغوبة

■ فرط تحسس 3 – 10 %

- كثير التواتر بعد الحقن الخلالي أو الأشكال التي تحتوي على procaine
- تتراوح الارتكاسات من متوسطة إلى شديدة (طفح —تأق وموت)
- إنتاج أجسام ضدية تجاه penicillin نفسه أو المستحضر
- ارتكاسات تصالبية بين جميع البنسلينات وبقية الـ β -lactams
- إمكانية حدوث نزع تحسس (Desensitization)

■ عصبية ولاسيما مع الـ penicillins والـ carbapenems

- عند المرضى بعد استعمال مقادير كبيرة بوجود قصور كلوي
- تهيج ، حركات رقص ، تشوش ونوبات

■ دموية

- نقص الكريات البيض ، نقص المعتدلات ونقص في الصفائح الدموية
- (استعمال مطول < 2 أسبوع)

65

β-Lactams

التأثيرات غير المرغوبة

■ معدية معوية

- غثيان ، إقياء ، إسهال ، التهاب غشاء الكولون الكاذب (*C. difficile* diarrhea)

■ التهاب الكلية الخلالي Interstitial Nephritis

- يمكن أن يؤدي إلى قصور كلوي

- مع الـ methicillin أو الـ nafcillin

Cephalosporin

- cefoperazone, moxalactam cefotetan, cefmetazole, cefamandole

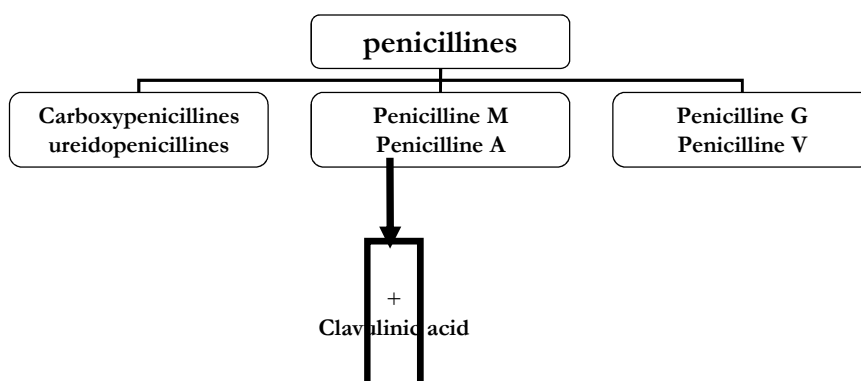
- تناقص بروترومبين الدم (تناقص الفيتامين ك المنتج من الفلورا المعوية bacteria

- عدم تحمل الكحول

- التهاب وريد ، نقص في بوتاسيوم الدم ، زيادة الحمولة الصودية

66

Betalactamines (تابع)



67

penicillines

نوع البنسيلين	طيف التأثير	الحرائك الفارماكولوجية
Penicilline G , V	C+ : العقديات ، الرنويات (peni S) C- : السحاتيات B+ : الوتديات الخنافية الليسترية المستوحدة الملتويات البنية والبريميات والبوريلات والمطثيات	يتخرب الـ peni G بالحموضة المعدية لذلك يستعمل فقط بالطريق الخلالي ، بينما يستعمل الـ peni V من طريق الفم (جاهزية ضعيفة)
Penicilline A	نفس طيف الـ peni G + أحياناً الجراثيم المعوية	امتصاص هضمي 40% ampicilline 80% amoxicilline
Penicilline M	طيف الـ peni G + العققوديات الذهبية oxaS	امتصاص هضمي 70-40 %
carboxypenicillines	طيف الـ peni A + الزوانف الزنجارية والمعويات المفرزة للسيفالوسبوريناز	تستعمل فقط من طريق الخلالي وحسراً في المشافي
ureidopenicillines	طيف الـ carboxypenicillines + المعويات	تستعمل بالطريق الخلالي وتنتشر بسهولة للسحايا وبشكل ممتاز للصفراء
Carbapenemes	واسع جداً تقاومها العققوديات oxa R	تعطى بالطريق الخلالي فقط وتشترك بالـ cilastatine (مثبط تعطيلها في الكلية)
Monobactames	العصيات سلبية الغرام الهوائية فقط	فقط في الطريق الخلالي

68

Penicillins

تحتوي البنسلينات على حلقة البيتاكتام فتعمل على تثبيط تشكيل الببتيدوغليكان في الجدار الجرثومي (إيجابيات الغرام خاصة) بعض المواد

Penicillin G (IV), Penicillin V (oral) ■

Antistaphylococcal

nafcillin, oxacillin, dicloxacillin ■

Extended spectrum

ampicillin, amoxicillin ■

ticarcillin, piperacillin ■

■ الاستعمالات السريرية

■ التهاب البلعوم بالعقديات Streptococcal pharyngitis

■ (nafcillin) MSSA

■ (ampicillin) E.coli, Proteus

■ (piperacillin) Pseudomonas

69

Penicillins

■ **آلية التأثير**

■ تثبيط اصطناع الجدار الجرثومي

■ الارتباط مع البروتينات الرابطة للبنسلين

■ مبيدة للجراثيم

■ **آلية المقاومة الجرثومية**

■ تلف في البروتينات الرابطة للبنسلين (PBPs)

■ الجراثيم المقاومة MRSA, Strep. Pneumo

■ انتاج أنزيمات البيتاكتاماز (penicillinases)

■ تناقص دخول / تزايد خروج (pseudomonas)

70

Antistaphylococcus penicillins

- *Methicillin, nafcillin, oxacillin, cloxacillin and dicloxacillin.*
- تقاوم التخرّب بالـ penicillinase
- تستعمل في معالجة الإنتان بالـ *S. aureus*
- لا تضيف أي فائدة في معالجة *Strep. species.*
- نادراً ما يستعمل نظراً لسميته *Methicillin*
- *Dicloxacillin* يصل إلى تراكيز عالية في البلازما عندما يستعمل من طريق الفم بلعاً
- *Nafcillin* يفضل استعماله من طريق الخلال
- *Flucloxacillin* مقاوم للحموضة يستعمل من طريق الفم بلعاً أو من طريق الخلال مقاوم للبيتاكتاماز طيف تأثيره محدود في معالجة الإنتانات بـ *Staphylococcus aureus*
- *Azlocillin* يتأثر بالحموضة ويستعمل فقط من طريق الخلال، حساس للـ b-lactamase
- وذو طيف تأثير واسع يتناول *Pseudomonas aeruginosa* والـ *Proteus species*
- يستعمل من طريق الوريد في معالجة الإنتانات التي تهدد الحياة عند المرضى ذوي المناعة المثبطة مشكراً مع صادة تتبع مجموعة الـ aminoglycosides

71

الاستعمالات السريرية للبنسيلينات

- إنتانات العقديات : التهاب البلعوم ، الحمى القرمزية peni V
- إنتانات الطرق التنفسية العليا، التهاب الجيوب، التهاب القصبات amoxicilline, ampicilline
- التهاب الجلد والأنسجة الرخوة flucloxacilline
- التهاب الأذن الوسطى amoxicilline , ampicilline
- الإنتان بالزوائد piperacilline
- الجمرة والإفرنجي والموت الغازي peni G
- التيفية ampicilline
- إنتانات العظم والمفاصل flucloxacilline
- داء Lyme amoxicilline

72

مثبطات أنزيمات البيتالاكتاماز clavulanic acid , sulbactam , tazobactam

آلية التأثير	هي من البيتالاكتامينات ذات فعالية صادة ضعيفة عندما تشترك مع بعض البيتالاكتامينات تتسائد في التأثير فتزداد فعاليتها عن طريق تثبيط أنزيمات البيتالاكتاماز
طيف التأثير	العنقوديات oxa S ، اللاهوائيات ، المكورات البنية ، المستدميات النزلية ، المعويات ليس لها تأثير على الرنويات ذات التحسس المتناقص للبنتسيلين والعنقوديات oxa R لأن الآلية في المقاومة ليست أنزيمات البيتالاكتاماز وإنما نتيجة تبديل في الهدف PLP
التأثيرات غير المرغوبة	هي نفسها بالنسبة للبيتالاكتامينات + اضطرابات هضمية : غثيات وإقياءات ، إسهال وداء الفطار بالمبيضات البيضاء
المستحضرات المتوفرة	clavulanic acid + amoxicilline sulbactam + ampicilline

73

Beta-lactamase Inhibitors

- Clavulanate
 - With amoxicillin (*Augmentin*)
 - With ticarcillin (*Timentin*)
- Sulbactam
 - With ampicillin (*Unasyn*)
- Tazobactam
 - With piperacillin (*Zosyn*)

74

Carbapenems

- هي الأوسع طيفاً من جميع الصادات المعروفة
- تتناول في فعاليتها الجراثيم إيجابية الغرام وسلبية الغرام الهوائية واللاهوائية
- الجراثيم التي لا تتناولها في طيف تأثيرها MRSA staph coagulase-negative
- *C. difficile*, *S. maltophilia*, *Nocardia*
- أهم المواد ، تعطى من طريق الوريد فقط وهي ذات طيف تأثير واسع
- *Imipenem* مع الـ *cilastin* (Primaxin)
- *Meropenem* (Merrem)
- *Ertapenem* (Invanz)
- *Doripenem* (Doribax)

75

Carbapenems

- الاستعمالات السريرية
- الإنتانات البطنية
- الإنتانات متعددة العوامل الممرضة
- *Pseudomonas aeruginosa*
- حمى نقص المعتدلات
- آلية التأثير
- تثبيط اصطناع الجدار الجرثومي
- مبيدة للجراثيم
- التأثيرات غير المرغوبة
- غثيان وإقياء
- أليرجيا تتصلب مع الـ *pencillin*
- نوبات

76

بعض النصائح الإرشادية أثناء المعالجة بالـ penicillins

- * الـ V , G penicilline العلاج المختار للخنق اللوزي الحاد بالعقديات المقيحة ولمدة 10 أيام
 - * الـ M penicilline العلاج المختار للإنتانات بالعنقوديات
 - * الـ A penicilline في علاج الإنتانات بالأيشرشيا الكولونية ، المستدميات النزلية ، الإنتانات التنفسية السفلية ، إنتانات الأذن والأنف والحجرة ، إنتانات البول (عدا إنتانات البروستات)
 - * يتناقص امتصاص الـ ampicilline الهضمي بوجود الطعام
 - * الـ amoxicilline + clavulinic acid في معالجة الإنتانات بالجراثيم المقاومة للـ amoxicilline والإنتانات متعددة العوامل الجرثومية (الجراثيم اللاهوائية)
- التأثيرات الأليرجيائية :**
- تحدث عند 0,7 – 1 % من المرضى (طفح، تأق، التهاب نسيج كلية خلالي)
 - إسهال بعد amoxicillin/clavulanate (augmentin)
 - طفح بعد ampicillin وزيادة في الحمولة الصودية بعد ticarcillin
 - نوبات بعد تناول مقادير كبيرة وعند المصابين بقصور في الكلية

77

ارتكاسات فرط التحسس

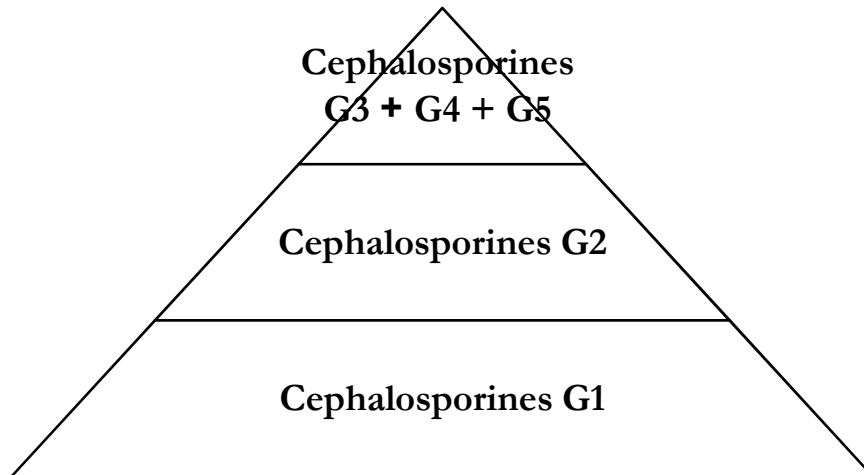
يتطور عند 5 % من المرضى ارتكاسات فرط تحسس (penicilloic acid)

- الطفح هو الارتكاس الأكثر حدوثاً و 50% من المرضى لا يشكون من عودة الطفح
- الطفح عند 50-100% من المرضى الذين يستعملون الـ Ampicillin يترافق مع الـ mononucleosis
- 1\1000 من المرضى يصابون بحوادث تأقية
 - وذمة وعائية، زكام، ربو وتأق
 - 10% نسبة الوفيات
 - يمكن حدوث التأق بعد اختبار الجلد السلبي
 - يمكن إجراء نزع التحسس إذا لابد من استعمال الـ penicillin
- يجب منع جميع أفراد الـ B-lactams الأخرى



78

Cephalosporines



79

Cephalosporins

- 1st generation – *cefazolin*
- 2nd generation - *cefuroxime*
- 3rd generation - *ceftriaxone*
- 4th generation - *cefepime*
- 5th generation – *ceftobiprole*

■ تختلف فيما بينها بطيف التأثير ومقاومتها للـ *beta lactamases* ودخولها للـ *CNS*

■ تعطى من طريق الفم بلعاً الأجيال 1st, 2nd, 3rd وبقية الأجيال حقناً في الوريد أو العضل

80

Cephalosporins

- مركبات نصف صناعية مشتقة من البيتا لاکتامينات
- أكثر مقاومة للـ β -lactamases عامة
- مبيدة للجراثيم
- تعتبر بدائل جيدة للـ penicillins عندما تتطلب المعالجة طيف تأثير واسع
- يجب أن لا تستعمل كخيار علاجي أولي إلا إذا كانت الجراثيم معروفة التحسس لها

81

Cephalosporines

C G1: العقديات، العنقوديات oxa S، المستدميات النزلية غير المفرزة للبيتا لاکتاماز، سلالات المعويات غير المفرزة للسيفالوسبوريناز (أيشيريشيا القولونية والميريبيلية) C G2: زيادة الفعالية على الجراثيم المعوية وزيادة الفعالية على اللاهوانيات (cephamycine) C G3 / الفم: زيادة الفعالية على الجراثيم - الغرام وتناقصها على المكورات + الغرام C G3 / الخلل: فعالة على الرئويات ذات التحسس المتناقص للبنسيلين (PDSP) CG4 فعالة على العديد من سلبيات الغرام وبعضها فعال على الزوائف CG5 ceftobiprole جميع السيفالوسبورينات عازلة على الليستريا والمكورات المعوية والعنقوديات oxa R والجراثيم داخل الخلايا	طيف التأثير
لا ينتشر الجيل الأول والثاني إلى السائل الدماغي الشوكي يتصف الجيل الثالث الفموي بجاهزية سينة أقل من جاهزية الجيل الأول يتصف الجيل الثالث الخلالي بانتشار جيد وبخاصة للسحايا إطراح السيفالوسبورينات من طريق الكلية (عدا ceftriaxone) يتصف ceftriaxone لوحده بنصف عمر حيوي طويل مما يسمح باستعماله مرة واحدة / اليوم	الحرانك الفارماكولوجية

82

Cephalosporins

الاستعمالات السريرية

- التهاب الهلل (Cellulitis) (*cephalexin*)
- الوقاية في الجراحة (*cefotetan*)
- التهاب السحايا (*ceftriaxone*)

آلية التأثير

- تثبيط اصطناع الجدار الجرثومي
- مبيدة للجراثيم

آليات المقاومة الجرثومية

- تخريب β -lactamases (cephalosporinases)
- تلف الألفة بين cephalosporins وال (PBPs)
- تدفق الـ cephalosporins من الجرثوم

83

Cephalosporins التأثيرات غير المرغوبة

- ارتكاسات أليرجيائية $\approx 10\%$ تتصالب مع الـ penicillins
- ركودة صفراوية باستعمال مقادير كبيرة من الـ ceftriaxone
- اضطرابات دموية وظاهرة الـ disulfiram بعد استعمال الـ cefotetan
- إنتان بالـ *Clostridium difficile*
- التهاب كلية وقصور كلوي
- خمج إضافي
- انزعاج هضمي عندما تستعمل من طريق الفم بلعاً

84

• cephalosporines

- * تختلف الأجيال بطيف تأثيرها ومقدار CMI
- * لا تستعمل أفراد الجيل الأول والثاني في معالجة التهاب السحايا المؤكد والمثبت (انتشارها ضئيل للمسافات تحت العنكبوتية)
- * تستعمل أفراد الجيل الثالث والرابع في معالجة الإنتانات المكتسبة في المشافي ولاسيما الأمعانيات المتعددة المقاومة (إجراء اختبار التحسس)
- * تتناقص فعالية السيفالوسبورينات المضادة للعنقوديات من الجيل الأول إلى الأجيال التالية، بينما تزداد فعاليتها المضادة للعضويات سلبية الغرام
- * تستعمل الأشكال الفموية في الإنتانات قليلة الخطورة

مركبات monobactams ذات طيف تأثير محدود يتناول الهوائيات سلبية الغرام

85

Glycopeptides

آلية التأثير	تثبيط اصطناع الجدار الجرثومي في مراحله الأولى تأثير مبيد للجرثوم بطيء معتمد على الزمن
طيف التأثير	تأثير أساسي في الإنتانات بالعنقوديات OXA R. تؤثر فقط في الجراثيم إيجابية الغرام (العنقوديات، العقديات، الرنويات، المعويات، اللستريا، المطثيات الصعبة) لا تؤثر في سلبيات الغرام واللاهوائيات السلبية والجراثيم داخل الخلايا
آلية المقاومة	نادرة الحدوث حتى الآن وتطال العنقوديات والمعويات (يجب الحد من الاستعمال)
الحرانك الفارماكولوجية	لا تمتص من السبيل الهضمي . تطرح من طريق الكلية (teicoplanine $t_{1/2}$ طويل)
التأثيرات غير المرغوبة	تسمم كلوي ، تسمم سمعي ، التهاب وريد وفرط تحسس
التحذيرات	تستعمل غالباً بالمشاركة للحد من اتساع المقاومة . يعطى vancomycin فقط من طريق الوريد ويبطئ . teicoplanine من طريق الوريد أو من طريق العضل (طول نصف عمره الحيوي)
المواد المتوفرة	Teicoplanine , vancomycin

86

Vancomycin

آلية التأثير والمقاومة

- تثبيط اصطناع الجدار الجرثومي في موقع مختلف عن الـ beta-lactams
- تثبيط اصطناع وتركيب المرحلة الثانية من الـ peptidoglycan polymers
- يرتبط بدقة مع الجزء الطليعي من الجدار الخلوي الـ D-alanyl-D-alanine
- مبيد للجراثيم باستثناء الـ Enterococcus

المقاومة الجرثومية

- يؤدي الاستعمال المطول والعشوائي إلى نشوء المقاومة الجرثومية
- تنتج المقاومة عن تبديل في موقع ارتباط الـ D-alanyl-D-alanine على الـ peptidoglycan

- تستبدل نهاية الـ D-alanine بالـ D-lactate
- تناقص الارتباط وبالتالي الفعالية الفارماكولوجية
- إنتاج مركبات خلوية جديدة لا يمكن للـ vancomycin تثبيطها

87

Vancomycin

طيف التأثير

Gram-positive bacteria

- Methicillin-Susceptible AND Methicillin-Resistant *S. aureus* and coagulase-negative staphylococci
- *Streptococcus pneumoniae* (including PRSP), viridans streptococcus, Group streptococcus
- *Enterococcus* sp.
- *Corynebacterium*, *Bacillus*, *Listeria*, *Actinomyces*
- *Clostridium* sp. (including *C. difficile*), *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*

لا يملك فعالية ضد سلبيات الغرام الهوائية واللاهوائية

88

Vancomycin

التأثيرات غير المرغوبة

- . تتشابه سميته مع الـ aminoglycoside لذلك يجب مراقبة تراكيزه البلاسمية
- . السمية الكلوية والسمعية
 - نادرة الحدوث عندما يستعمل لوحده وكثيرة الحدوث عندما يشترك مع أدوية سامة للكلية والسمع
 - من عوامل الخطورة التلف الكلوي والمعالجة المطولة والمقادير الكبيرة والمشاركة بأدوية سامة
- . الجلدية – الطفح
- . الدموية – نقص الكريات البيضاء، الصفائح والمعدلات إثر المعالجة المطولة
- . التهاب الوريد الخثري

متلازمة الرجل الأحمر

- احمرار، حكة، حمى، طفح على الوجه وأعلى الصدر
- ينتج من سرعة تسريبه في الوريد (يجب تسريبه على الأقل خلال 60 دقيقة) يمكن إطالة التسريب (2-3 ساعة) أو معالجة مسبقة بـ antihistamines في بعض الحالات

89

Vancomycin

الاستعمالات السريرية

- . الإنتانات الناجمة عن العقوديات المقاومة للـ bacteremia, methicillin endocarditis, peritonitis, pneumonia, skin and soft tissue infections, osteomyelitis
- . إنتانات إيجابية الغرام الخطرة عند المرضى المتحسين للـ β -lactam
- . الإنتانات الناجمة عن عدة عوامل جرثومية مقاومة
- . التهاب الشغاف أو في الوقاية الجراحية في الحالات المنتقات
- . يستعمل الـ vancomycin من طريق الفم بلعاً في معالجة الحالات المتعصية من الـ refractory *C. difficile* colitis

90

(AG) Aminoglycosides

المواد	طيف التأثير الجرثومي	الحالات السريرية
Amikacine Dibekacine Gentamicine Isepamycine Netilmicine Spectinomycine Streptomycine Tobramycine	-فعالة :الجراثيم سلبية الغرام ، العنقوديات المقاومة على الـ oxacilline ، المكورات سلبية الغرام ، اللبستيريا -غير فعالة :العقديات ،المكورات المعوية ،المكورات الرئوية ، اللاهوانيات ،الجراثيم داخل الخلية، العنقوديات المقاومة للـ ox المكورات العقدية والمعوية تقاوم الأمينوزيدات مقاومة طبيعية ،إذا كانت هذه المقاومة ذات مستوى ضعيف فتشارك مع البيتا لكتامينات لتفعيلها (فعل تساندي)	- التهابات البروستات الحادة -التهابات الطرق البولية العليا -التهاب الشغاف الإنتاني -ال إنتانات الرئوية بجراثيم المشافي -التهاب البريتوان -التهاب المفصل الوحيد الحاد -التهاب السحايا بالليستريا

91

(تابع) Aminositides

آلية التأثير	تشبيط اصطناع البروتينات بالتثبيط على الريبوزومات (ما تحت الوحدة S 30) تأثير مبيد للجراثيم معتمد على التركيز تستعمل بشكل عام مشتركة مع بيتا لكتامين (تساند في التأثير) أو كينولون مفلور
الحرانك الفارماكولوجية طريقة الاستعمال	تستعمل فقط بالطريق الخلافي . حقنة واحدة / اليوم IV أو IM لتحسين الفعالية (تأثير مبيد معتمد على التركيز) وإنقاص السمية (التثبيط الكلوي قابل للإشباع) انتشار ضعيف (عدا الكلية والمشيمة) وإطراح كلوي بشكل فعال
التأثيرات غير المرغوبة	-تسمم كلوي عكوس عادة: بالمقادير الكبيرة أو بإطالة فترة الاستعمال أو لدى وجود مسبق لقصور كلوي أو في سياق التداخل الدوائي مع أدوية سامة للكلية -تسمم سمعي : إصابة دهليزية قوعي تحدث إثر استعمال مقادير كبيرة أو لفترة طويلة أو نتيجة استعمال مسبق لهذه الأدوية أو لدى وجود قصور كلوي أو إصابة سمعية . الإصابة الدهليزية عكوسة أما الإصابة القوقعية فهي غير عكوسة -خطر تسمم سمعي عند الجنين (مرور عبر المشيمة) -حوادث أليرجيانية (نادرة الحدوث) -تأثيرات سامة عضلية عصبية

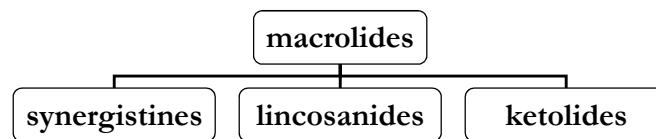
92

■ Aminosides

- * تستعمل في معالجة الإنتانات بالجراثيم سلبية الغرام الهوائية الخطرة (nosocomiales)
- * تشترك عادةً مع مجموعة البييتالاكتامين لتوسيع طيف تأثيرها فيشمل المكورات إيجابية الغرام والعنقوديات الحساسة للـ oxacilline (meticilline) والعقديات .
- * لا تنتشر للسائل الدموي الدماغى الشوكى حتى عند وجود التهاب فيها
- * لا تنتشر للنسيج الشحمى لذلك يحسب المقدار وفقاً للكتلة اللحمية
- * من أهم تأثيراتها غير المرغوبة :
 - الكلوية (10 - 25 %) وهي عكوسة . أكثرها سمية neomycine
 - الفوقعية والدهليزية (≈ 25 %) غير عكوسة ويمكن أن تؤدي إلى فقد السمع ويبدو الـ netilmicine أقلها سمية
 - حصار حاد للوحة العصبية العضلية وحدوث زلة تنفسية (نادر)
- * تستعمل حقناً (IM ، IV) ويفضل إعطاؤها بجرعة وحيدة يومية (تأثير ما بعد الصادة)
- * يستعمل neomycine موضعياً فقط نظراً لسميته

93

Macrolides ومشابهاتها



94

Macrolides ومشابهاتها (تابع)

المجموعة	طيف التأثير	الحالات السريرية
Macrolides Erythromycin, spiramycin, Josamycin, roxithromycin, Clarithromycin, azithromycin, dirithromycin	المكورات إيجابية الغرام (عدا العقديات oxa – R) المستدميات النزلية، المفطورات الرنوية ، الملويات البوابية ، الفيليكيات ، المقوسات	هي بدائل للبنسلين عند المرضى المتحسين له وهي تأتي غالباً كخيار ثان - ذات الرئة بالمفطورات - الحمى القرمزية والتهاب البلعوم - الكزاز - معالجة التوكسوبلاسما - معالجة أساسية للقرحة الهضمية
Lincosamides Lincomycin, clindamycin	العقديات والعقديات oxa – S اللاهوانيات	
Synergistines Pristinamycin, Quinupristine Dalfopristine	مشابهة للماكروليدات	
Ketolides telithromycin	مشابهة للماكروليدات	

Macrolides (تابع)

آلية التأثير	تثبيط اصطناع البروتينات الجرثومية بالتثبيط على ما تحت الوحدة الريبوزومية 50 S . ذات تأثير مثبط لنمو الجراثيم وبعضها (ketolides) ذات تأثير مبيد على الرنويات
المقاومة الجرثومية	تنتقل عن طريق البلاسميد أو نتيجة طفرة صبغية
الحرانك الفارماكولوجية وطريقة الاستعمال	- جاهزية حيوية مختلفة - ذات انتشار جيد (عدا السائل الدماغي الشوكي) - استقلاب كبدي وإطراح صفراوي .
التأثيرات غير المرغوبة	- اضطرابات هضمية وبخاصة في سياق استعمال الإريثروميسين الذي لم يعد يستعمل حالياً ، تتطلب أحياناً الاستعمال بعد الوجبة الطعامية - ارتكاسات جلدية - التهاب كبد حال للخلايا

■ Macrolides

هي صادات تستعمل كبديل للـ penicilline G ، معظم أفرادها يثبط السيتركروم P 450 (كثرة التداخلات الدوائية) . تستطيع أن تدخل بسهولة إلى الخلايا

- * تستعمل من طريق الفم بلعاً
- * لاتفيد في معالجة الإنتانات البولية والحشوية
- * لا تعتبر كخيار في معالجة الإنتانات التنفسية العليا أو في إنتانات الأذن أو الجيوب (فعالية ضئيلة على المستدميات النزلية والرنويات المقاومة)
- * تعتبر الخيار الأول في معالجة إنتانات الأسنان والإنتانات التنفسية السفلى بالمفطورات الرئوية والليجيونيللا و الكلاميديا والإنتانات بالعقديات ولا سيما عند المرضى الذين يبدون تحسناً للبنسيلينات
- * تنصف بقلّة إحداثها للتأثيرات غير المرغوبة الخطرة وبالتالي إمكانية استعمالها عند الحامل
- * يستعمل الـ spiramycine في معالجة التوكسوبلاسموز والـ clarithromycine في القضاء على الهيليوباكتر بيلوري أثناء معالجة القرحة الهضمية

97

Quinolones

الجيل الأول من الكينولونات (الكينولونات المفلورة)	الجيل الثاني من الكينولونات
Ciprofloxacin Ofloxacin Norfloxacin Enoxacin Pefloxacin Levofloxacin Sparfloxacin Moxifloxacin	Nalidixic acid Oxolinic acid Pipemidic acid Flumequine Rosoxazine

98

Quinolones (تابع)

جیل الكینولونات	طیف التأثير	الاستعمالات السريرية
أفراد الجيل الأول	الأيشيريشيا القولونية ، المتقلبات ، المعويات	مطهرات بولية
أفراد الجيل الثاني	المعويات ، العقوديات oxa-S ، المكورات السلبية الغرام ، الجراثيم داخل الخلية ، المستدميات النزلية العصبية سلبية الغرام ، العصبية إيجابية الغرام المكورات الرئوية (levofloxacin, moxifloxacin)	الالتهابات العظمية ، التهابات البروستات ، التهابات البول ، إنتان الدم والسحايا والتنفس والمفاصل والعظام

99

Quinolones (تابع)

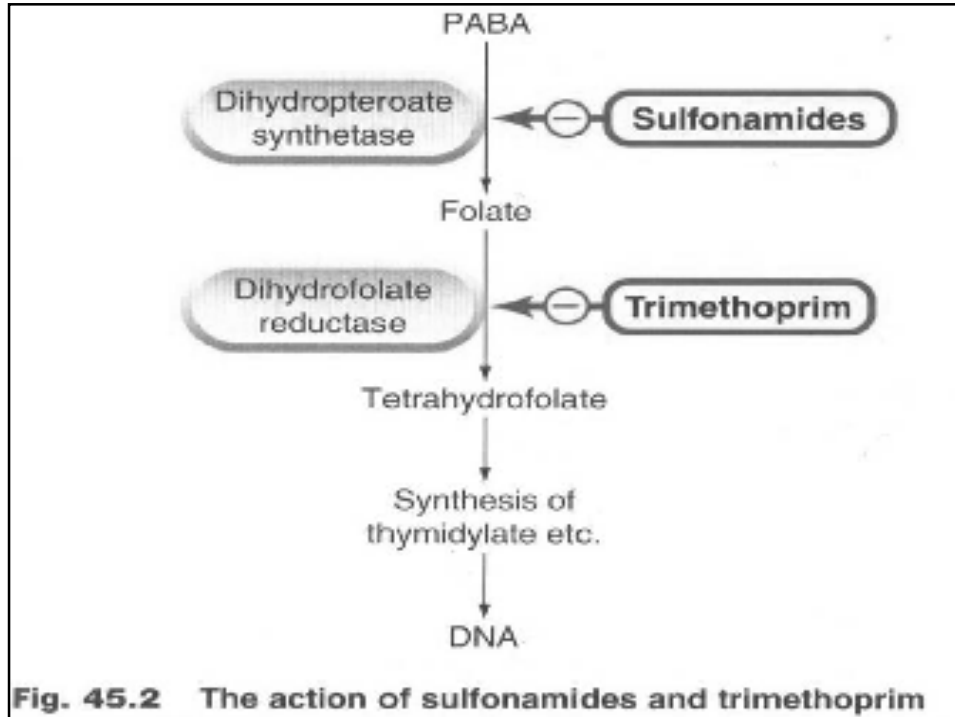
آلية التأثير	تثبيط الـ DNA gyrase الجرثومي . ذات تأثير مبيد معتمد على التركيز (B G-) ومعتمد على الزمن (C G+)
آلية المقاومة الجرثومية	دائماً بالطفرة الصبغية (لا تنتقل أبداً عن طريق البلاسميد)
الحرثك الفارماكولوجية وطريقة الاستعمال	-أفراد الجيل الأول ذات جاهزية حيوية محدودة . -أفراد الجيل الثاني ذات جاهزية حيوية ممتازة ويفضل طريق الفم بلعاً على طريق الوريد (إذا كان ممكناً) والـ ciprofloxacin ذو جاهزية تقدر بـ 70-80 % لذلك نجد مستحضراته الفموية 500 ملغ ، بينما المستحضرات الوريدية 200 ملغ . -ذات انتشار ممتاز وتطرح من الكلية بشكلها الفعال ، عدا cipro pefloxacin
التأثيرات غير المرغوبة	-هضمية -عصبية: اختلاج ، اضطرابات حسية عصبية ، توتر عضلي وتشوش -آلام مفصلية وعضلية -إمراض وتري (خاصة بعد استعمال pefloxacin) وخطر تمزق وتري ، أكثر تواتراً عند المسنين وإثر المعالجة المطولة وبعد المعالجة المطولة بالكورتيكونيدات
مضادات الاستعمال	الحمل ، الإرضاع ، الطفل في مرحلة النمو ، فرط التحسس ، عوز الـ G6 PD ، المشاركة بين الـ enoxacin والـ theophylline

100

trimethoprim + Sulfamide Cotrimoxazole

السلفاميد : يثبط الاصطناع الجرثومي لحمض الفوليك وهو ذو تأثير مثبط لنمو الجرثوم التريمثوبريم : يقاوم فعالية السلفاميد ويحدث تأثيراً مبيداً	آلية التأثير
المعويات ، الليستريا ، العنقوديات (oxa S وأحياناً oxa R) ، مضاد طفيلي تقاومه اللاهوائيات	طيف التأثير
جاهزية حيوية ممتازة ويفضل طريق الفم (إذا كان ممكناً) . انتشار جيد . استقلاب كبدي وإطراح كلوي	الحرانك الفارماكولوجية
متواترة وخاصة عند المصابين بتثبيط مناعي وتضم : -ارتكاسات فرط تحسس ، أليرجيامتصلابية مع جميع السلفاميدات -اضطرابات هضمية وإحلال كبدي -اضطرابات دموية : فقر دم انحلالي وفقر دم كبير الكريات (عوز B9) ، غياب المحببات ، نقص الصفيحات الدموية -عصبية : صداع ، دوام . -قولنجات كلوية نتيجة ترسب السلفاميدات في البول	التأثيرات غير المرغوبة
الإنذانات البولية ، الإنذانات التنفسية ، الزحار العصوي الجرثومي ، الإنذان بالكلاميديا ، إنذانات البروستات والمجاري البولية	الاستعمالات السريية
الحمل ، الوليد ، قصورات الكبد والكلية الخطرة ، البورفيريا ، التحسس للسلفاميدات وعوز G6PD	مضادات الاستعمال

101



Cyclines

آلية التأثير	تثبيط اصطناع البروتين الجرثومي بالتثبيت على ما تحت الوحدة الريبوزومية 30S مثبطة لنمو الجرثوم وأحياناً تبديد الجرثوم بتأثير معتمد على التركيز
طيف التأثير والمقاومة	ذات طيف واسع إنما تستعمل الآن في التأثير على الجراثيم داخل الخلية (عدا الليجيونيللا) ، البوريللا ، الأميبا تنتقل المقاومة بواسطة البلاسميد وتتضمن آليات العبور إلى الخلية والتعطيل الأتزمي
الحرائك الفارماكولوجية	جاهزية حيوية وانتشار جيد (عدا السائل الدماغي الشوكي) .إطراح صفراوي
التأثيرات غير المرغوبة	-اضطرابات هضمية :غثبات وإقياءات، آلام شرسوفية،تقرح مريئي، عدم توازن الفلورا المعوية وأحياناً "إسهالات خطيرة" -تحسس ضيائي -تشوهات عظمية وسنية (الطفل > 8 سنة) - أحياناً دوار
الاستعمالات السريرية	أمراض اليكتسيات ،الحمى المالطية، الكوليرا،إنتان المجاري البولية،أمراض الحوض الالتهابية ،انتانات ORL بالمستعمرات النزلية،العد(حب الشباب)
التحذيرات ومضادات الاستعمال	تؤخذ في سياق الوجبة الطعامية .يتناقص الامتصاص المعوي بوجود مضادات الحموضة والكلسيوم.وتمنع :الحمل،الإرضاع،الطفل،التعرض للشمس
المواد المتوفرة	minocycline, doxycycline, limecycline, tetracycline

103

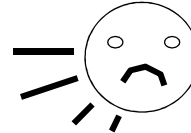
Tétracyclines

Toxicité, effets indésirables:

Coloration brune irréversible des dents en croissance (y compris sur le fœtus).
Les tétracyclines ne sont normalement pas utilisées chez la femme enceinte ou l'enfant de moins de 8 ans.

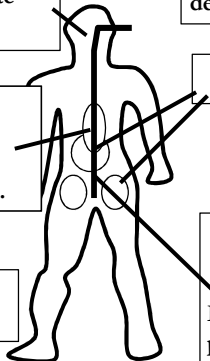
Les tétracyclines provoquent une irritation gastro-intestinale. (possibilités de brûlures, gênes, nausées, vomissements, diarrhées).

Des réaction d'hypersensibilité sont possibles.



Les tétracyclines peuvent être photosensibilisantes (1-2%) des patients sous déméclocycline.

Toxicité hépatique et rénale.



Les tétracyclines perturbent particulièrement la flore intestinale
Le développement de surinfections par des bactéries ou des levures résistantes est possible (Ex: colite pseudo-membraneuse à *Clostridium difficile*).

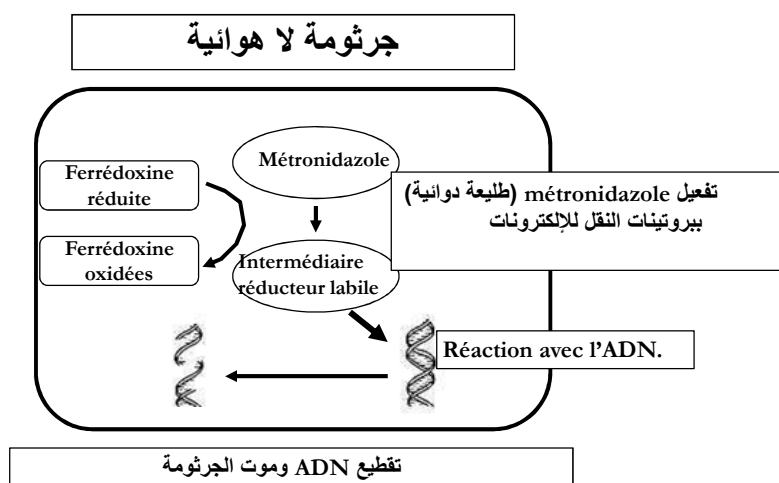
104

Imidazoles

آلية التأثير	تثبيط اصطناع الحموض النووية وهي ذات تأثير مبيد للجراثيم معتمد على التركيز
طيف التأثير	اللاهوانيات (عدا الأكتينومييسينات والجراثيم البروبيونية) ،الأوالي والأميبا
الحرائك الفارماكولوجية	جاهزية حيوية ممتازة ،انتشار جيد ،استقلاب كبدى ،إطراح كلوي
التأثيرات غير المرغوبة	-اضطرابات هضمية -تأثير أنتابوسي (مع الكحول)
الاستعمالات السريية	الانتانات بالجراثيم اللاهوائية (التهاب غشاء الكولون الكاذب بالمطثيات الصعبة) ، الانتانات السنية ،في معالجة الأميبا والمشعرات المهبلية
المواد المتوفرة	secnidazole,ornidazole,tinidazole,metronidazole,nimorazole

105

Nitro-imidazoles (métronidazole)



106

Nitro-imidazoles (métronidazole)

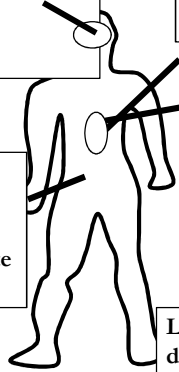
Le métronidazole peut entraîner des complications dues à une neurotoxicité (étourdissements, vertiges voir convulsions, incoordinations, paresthésies des extrémités.

Les effets secondaires les plus fréquents sont des nausées, des céphalées, un goût métallique, des vomissements, des diarrhées.

Le métronidazole est mutagène et carcinogène à forte doses chez l'animal. Son usage est déconseillé chez la femme enceinte durant le premier trimestre.

Le métronidazole à un effet antabuse et l'alcool ne doit pas être consommé durant le traitement.

Le métronidazole peu entraîner des recrudescences de candidoses.



107

fosfomycine

تنشيط اصطناع الجدار الجرثومي في مراحله الأولى تأثير مبيد معتمد على التركيز (B-G)	آلية التأثير
العنقوديات oxa S وأحياناً oxa R	طيف التأثير
يستعمل فقط من طريق الخلال ويطرح من البول بشكله الفعال	الحرانك الفارماكولوجية
-وارد صودي هام -نقص في بوتاسيوم الدم -التهاب وريد	التأثيرات غير المرغوبة
يستعمل دائماً بالمشاركة لمنع حدوث الطفرات المقاومة	التحذيرات

108

Fusidic acid

آلية التأثير	تثبيط اصطناع البروتين الجرثومي مثبط لنمو الجرثوم
طيف التأثير	العنقوديات oxa S وأحياناً oxa R
الحرانك الفارماكولوجية	جاهزية حيوية جيدة وانتشار جيد (عدا السائل الدماغي الشوكي) وإطراح صفراوي
التأثيرات غير المرغوبة	-اضطرابات هضمية -التهاب وريد -أليرجيا
التحذيرات	يستعمل دائماً بالمشاركة وذلك للحد من الطفرات المقاومة

109

Rifamycines

آلية التأثير	حصر انتساخ الـ DNA بالارتباط مع الـ RNA polymerase تأثير مبيد معتمد على الزمن
طيف التأثير	المكورات ايجابية الغرام (العنقوديات والعقديات) ، المكورات السلبية (السحانية) ، المستدميات النزلية ، العناصر داخل الخلية (المتفطرات) ، الليجيونيلا ، البروسبلا
الحرانك الفارماكولوجية	جاهزية حيوية جيدة وانتشار ممتاز . استقلاب كبدي وإطراح صفراوي
التأثيرات غير المرغوبة	-تسمم كبدي (أمراض كبدي مسبق ، كحولية ، مشاركة مع أدوية سامة للكبد) -فرط تحسس (ترفع حروري ، آلام عضلية أمراض كلوي بين الخلايا ، فقر دم انحلاي -اضطرابات هضمية -تلون البول والدمع بلون أحمر برتقالي
التحذيرات	مشاركة إجبارية للحد من الطفرات المقاومة
مضادات الاستعمال	فرط تحسس ، حمل ، طفل > شهر ، بورفيريا ، قصور كبدي ، انسداد كامل للطرق الصفراوية
المواد المتوفرة	Rifabutine , rifampicine

110

chloramphenicol

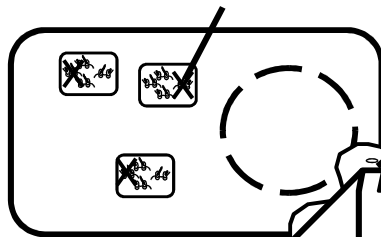
آلية التأثير	يثبط اصطناع البروتين الجرثومي بالتثبيط على ما تحت الوحدة الريبوزومية S 50 يثبط اصطناع البروتينات الريبوزومية للمتقدرات كما يثبط من اصطناع البروتينات في الكريات الحمر. مثبط لنمو الجرثوم
طيف التأثير والمقاومة	واسع الطيف فعال في سلبيات الغرام (السالمونيلا، البروسيلا ..) وامكورات إيجابية الغرام (المطثيات ..) تطور الجراثيم المقاومة باصطناع أنزيمات الاستيل ترانسفيراز أو نقص في النفوذية (البلاسميد) أو عن طريق طفرة صبغية
الحوادث الفارماكولوجية	امتصاصه الهضمي جيد وينتشر في العضوية بشكل واسع ويصل للسائل الدماغي الشوكي ويدخل الخلايا وي طرح من طريق البول والصفراء
التأثيرات غير المرغوبة	-اضطرابات هضمية -فقر دم ، نقص في الكريات البيضاء ، نقص الصفائح الدموية ، فقر دم لا مصنع -اضطراب في الرؤية وشلل في الأصابع . تناذر الطفل الرمادي عند الجنين
الاستعمالات السريرية	الحمى التيفية خيار ثان : التهاب السحايا بالمستدميات النزلية ، إنتانات الريكتسيات ، إنتانات البروسيلا

111

Chloramphénicol

Toxicités, effets indésirables:

Le chloramphénicol inhibe la synthèse des protéines de la mitochondrie. La majorité des effets secondaires sont liés à cette inhibition.



Effets rares: troubles de la vision et paresthésies digitales.

Inhibition des enzymes du cytochrome P450 qui peu augmenter la demi-vie de certain médicaments.

L'administration orale peu provoquer des nausée, des vomissements, de la diarrhée.

Effet toxique sur la moelle osseuse se traduisant par une anémie, une leucopénie ou une thrombocytopenie.

Anémie aplasique
1:30000
Risque élevé d'issue fatale.

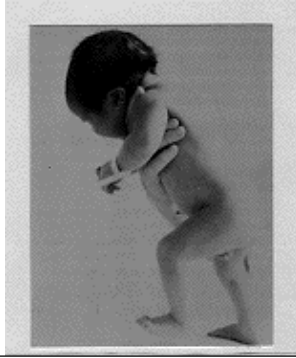
Risque de leucémie chez les patients qui guérissent.

112

Chloramphénicol

Toxicités, effets indésirables:

Une toxicité fatale peu apparaît chez les nouveaux-nés, en particulier les prématurés exposés à des doses excessives de la molécule: syndrome gris du nouveau-né, (mort dans 40% des cas). Liée à un déficit dans la métabolisation du chloramphénicol.



L'utilisation du chloramphénicol doit se limiter aux infections où l'efficacité l'emporte sur le risque de toxicité.

113

مضادات حيوية حديثة العهد

- مجموعة الـ streptogramines : dalfopristine,quinupristine هي صادات نصف صناعية يتناول طيف تأثيرها الجراثيم + الغرام متعددة المقاومة (العنقوديات المذهبة، العقديات الرئوية، العقديات المقيحة، المستمليات النزلية، المفطورات الرئوية، الكلاميديا، الليجيونيلا وبعض اللاهوانيات تثبط الاصطناع البروتيني للجراثيم بالتثبيث على ما تحت الوحدة الريبوزومية S 50 ، تبديد الجراثيم وتنصف بتأثير ما بعد الصادة . تستعمل في معالجة الانتانات الرئوية بجراثيم المشافي وإنتانات الجلد والأنسجة الرخوة والإنتان بالجراثيم المعوية تعطى بالطريق الخلالي
- مجموعة الـ oxazolidinones : linezolides تستعمل في نفس الاستعمالات السريرية السابقة وتفيد في اللانتانات المقاومة على الـ vancomycine
- مجموعة الـ lipopeptides cyclics : daptomycine تفيد في الإنتانات المقاومة على الـ vancomycine تستعمل بالطريق الخلالي وهي مبيدة للجراثيم

114

المضادات الحيوية المضادة للعنقوديات

تقويم مقاومة العنقوديات

■ 95% من السلالات تنتج أنزيمات البنسيليناز التي تعطل البنسيلين (A, V, G)، بينما الصادات التالية مقاومة لأنزيمات البنسيليناز (clavulinic, cephalosporines, peni M, cotrimoxazole, fluoroquinolones, MLS, imipeneme, acid). هناك عنقوديات حساسة للـ (oxa S) oxacilline وعنقوديات مقاومة للـ (oxa R) oxacillines. طورت العنقوديات طريقة أخرى للمقاومة بتعديل الهدف P L P وهذا طال مجموعة البيتا لاكتامين بكاملها إضافة لحمض clavulinic. العنقوديات (oxa R) هي على الغالب حساسة للـ glycopeptides والتي تشترك غالباً مع إحدى الصادات (fosfomycine, fusidic acid, rifampicine).

عنقوديات oxa S : الخيار الأول oxacilline (لاتملك السيفالوسبورينات ميزات عنه) - amoxicilline غير فعال في 95% من الحالات (عدا مشاركته مع مثبط للبيتا لاكتاماز).

عنقوديات oxa R : vancomycine مع أو بدون صادة (اختبار التحسس الجرثومي) جميع البيتا لاكتامينات غير فعالة.

115

Copyright John Frett. All Rights Reserved.

