

علم تأثير الأدوية 3

المحاضرة الخامسة

د. طلة الملي

كُنْ بَلَسَمًا إِنْ صَارَ دَهْرُكَ أَرْقَمًا
أَحْسِنْ وَإِنْ لَمْ تُجْزَ حَتَّى بِالثَّنَا
مَنْ ذَا يُكَافِي زَهْرَةً فَوَّاحَةً؟
عُدَّ الْكِرَامَ الْمُحْسِنِينَ وَقِسْهُمْ
يَا صَاحِ خُذْ عِلْمَ الْمَحَبَّةِ عَنْهُمَا
أَحِبَّ فَيَغْدُو الْكُوخُ قَصْرًا نَيْرًا
لَا تَطْلُبَنَّ مَحَبَّةً مِنْ جَاهِلٍ

وَحَلَاوَةً إِنْ صَارَ غَيْرُكَ عَلَقَمًا
أَيَّ الْجَزَاءِ الْغَيْثُ يَبْغِي إِنْ هَمَى؟
أَوْ مَنْ يُثِيبُ الْبُلْبُلَ الْمُتَرَنَّمَا؟
بِهِمَا تَجِدْ هَذَيْنِ مِنْهُمَا أَكْرَمًا
إِنِّي وَجَدْتُ الْحُبَّ عِلْمًا قِيَمًا
وَابْغَضُ فَيُمْسِي الْكَوْنُ سِجْنًا مُظْلِمًا
الْمَرْءُ لَيْسَ يُحِبُّ حَتَّى يَفْهَمَا

الكينولونات المفلورة

FLUOROQUINOLONES

الجيل الأول	الجيل الثاني	الجيل الثالث	الجيل الرابع
▪ ناليديكس أسيد Nalidixic acid	▪ سيبروفلوكساسين Ciprofloxacin ▪ نورفلوكساسين Norfloxacin ▪ أوفلوكساسين Ofloxacin	▪ ليفوفلوكساسين Levofloxacin	▪ موكسي فلوكساسين Moxifloxacin ▪ سبارفلوكساسين Sparfloxacin ▪ تروفافلوكساسين Trovafoxacin

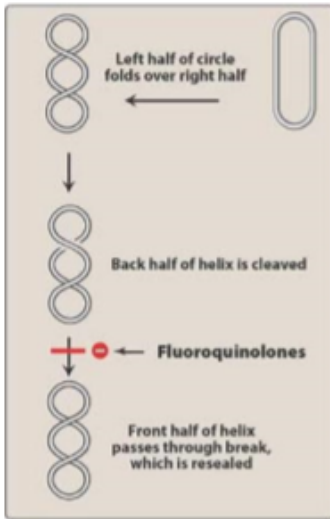
- باستثناء الجيل الأول، تنتهي جميع الكينولونات المفلورة باللاحقة (فلوكساسين floxacin).
- تعد الصنف الوحيد من مضادات الجراثيم الذي يثبط تكرّر (تنسخ) الدنا DNA.

آلية التأثير

آلية الدخول:

تدخل الكينولونات المفلورة بالانتشار **المنفعل** **passive diffusion** عبر القنوات المائية ذات الطبيعة البروتينية (porins) في الغشاء الخارجي أي أن موقع عملها داخل الخلية بل حتى داخل النواة.

آلية العمل:



تثبط الكينولونات تناسخ الدنا (DNA) بآليتين:

(1) تثبط أنزيم جيراز الدنا (DNA gyrase (topoisomerase II المسؤول عن انفكك وفرط التفاف Supercoiling الـ DNA.

(2) تثبط أنزيم Topoisomerase IV المسؤول عن:

ارتقاء التفاف دائرة الدنا DNA مما يسمح بفصل الصبغي المضاعف خلال انقسام الخلية.

فيديو عن آلية عمل الكينولونات المفلورة

https://www.youtube.com/watch?v=IkKZ_gxAOXI

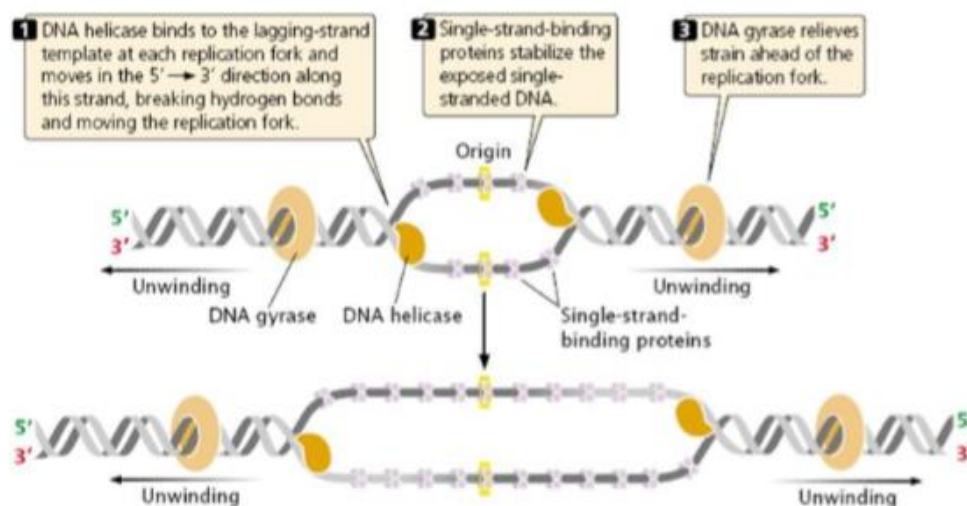
يشرح الفيديو :

آلية انتساخ الدنا :

من ابتعاد طاقى الدنا عن بعضهما بواسطة فك الروابط الهيدروجينية بأنزيمات الـ Helicase ثم تثبيت الطاقين المفصولين ومنعهما من العودة وتشكيل شوكة التضاعف، ثم مسير أنزيمات الـ DNA polymerase على كل من طاقى الدنا مصطنعة طاقين جديدين مكملين للسابقين.

عند الوصول إلى نهاية شوكة التضاعف لمتابعة النسخ يجب فك القسم التالي من الدنا والذي يعاني من فرط التفاف، يقوم بهذه المهمة أنزيم جيراز الدنا.

بعد نهاية العملية نكون حصلنا على قطعتي دنا دائريتين (حلقيتين) متماثلتين ولكنهما غير منفصلتين بعد، والأنزيم الذي سيقوم بفصلهما هو Topoisomerase IV للحصول في النهاية على خليتين توأمين.



آلية عمل الصادات:

يرتبط الصاد مع مركب (أنزيم الدنا جيراز+ الدنا) ما يثبط انتساخ الدنا ويعيق عملية التكاثر كما يمكن أن يؤدي إلى انحلال الخلية.

وبآلية أخرى يرتبط الصاد بأنزيم الـ Topoisomerase IV مؤدياً إلى ذات النتيجة وهي انحلال الخلية.

المقاومة

تبديل الهدف:

نشأت طفرات على الأنزيمين DNA gyrase and topoisomerase IV مما أدى إلى تنافس الألفا نحو الكينولونات المغلورة.

- **Nalidixic acid** الدواء الأول المتوافر بكونه فعالاً للمسلك البولي.
- **Ciprofloxacin** بالإضافة إلى الاستعمالات السابقة فهو فعال ضد عدوى الزوائف الزنجارية (Pseudomonas aeruginosa infections) والسل المقاوم resistant tuberculosis + لعلاج الجمرة anthrax.
- **Norfloxacin** لمعالجة عدوى السبيل البولي UTIs + التهاب البروستات prostatitis.
- **Levofloxacin** لمعالجة:
 - ✓ التهاب البروستات الناجم عن الايشريشيا القولونية treatment of prostatitis due to E. coli.
 - ✓ الأمراض الجنسية sexually transmitted diseases.
 - ✓ العدوى الجلدية skin infections.
 - ✓ التهاب الجيوب الحاد acute sinusitis.
 - ✓ التهاب القصبات المزمن chronic bronchitis.
 - ✓ ذات الرئة pneumonia.
 - ✓ عدوى السبيل التنفسي الناجمة عن المكورات الرئوية.
 - ✓ ضد المكورات الايجابية واللاهوائيات
 - ✓ Aerobic gram- negative.

الحرك الدوائية

- يتداخل امتصاص الكينولونات المفلورة مع مضادات الحموضة الحاوية على: Al, Mg - السكرالفات sucrafate (أيضاً أحد الأدوية التي تستعمل للمعدة) - المتممات الغذائية الحاوية على الحديد او الزنك - الكالسيوم والكاتيونات الأخرى فلا نشاركها معها.

- **levofloxacin and moxifloxacin** ذات نصف عمر طويل تعطى جرعة يومية.
- توزعها جيد في كل الأنسجة والسوائل.
- تتراكم في الخلايا البالغة وعديدات النوى من الكريات البيض، فعالة ضد المكروبات داخل الخلية.

التأثيرات الجانبية

غثيان nausea ☒

إقياء vomiting ☒

إسهال diarrhea ☒

صداع light-headedness ☒

دوخة dizziness ☒

سمية ضيائية Phototoxicity: يجب اجتناب ضوء الشمس المفرط. ☒

Patients taking fluoroquinolones are advised to avoid excessive sunlight

☒ يجب اجتنابها أثناء الحمل والإرضاع وللأطفال: لأنها تسبب تآكل غضروفي مفصلي عند الحيوانات.

☒ مضاد استقلاب لمرضى اضطراب نظم القلب arrhythmias.

Diarrhea



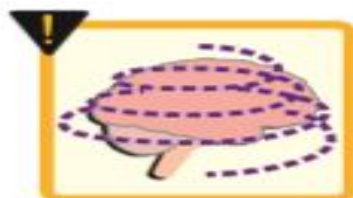
Nausea



Headache



Dizziness



Tendon rupture



Figure 40.5
Some adverse reactions to
fluoroquinolones.

مضادات الفولات

Folate antagonists

السلفاميثوكسازول Sulfamethoxazole	التريميثوبريم Trimethoprim	كوتريموكسازول Cotrimoxazole	السلفيسوكسازول Sulfisoxazole
سلفاديازين Sulfadiazine	سلفابيريدين Sulfapyridine	سلفاسالازين Sulfasalazine	سلفاسيتاميد Sulfacetamide

- حمض الفوليك فيتامين رئيسي عند البشر لاصطناع الكريات الحمر لا تصنعه ولكن نأخذه بشكل خارجي. تعمل هذه الصادات على تخريب اصطناعه عند الجراثيم.
- تعمل هذه الصادات على موقعين فقط، حيث يختلف عمل التريميثوبريم والكوتريموكسازول عن السلفوناميدات.

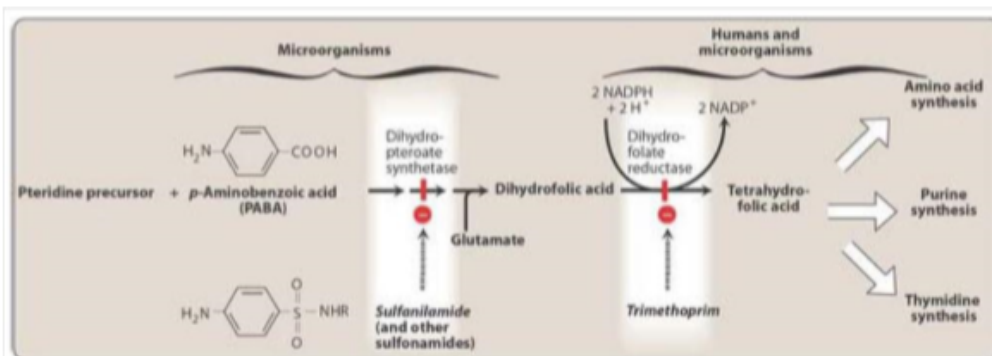
1- السلفوناميدات Sulfonamides

- لا تستطيع الجراثيم أن تمتص حمض الفوليك. بل يجب أن تصنعه اعتباراً من:

PABA (حمض البار-أمينوبنزويك) P-aminobenzoic acid (المادة الرئيسية)
+ البتيريدين pteridine + الغلوتامات Glutamate.

- بالنسبة للبشر يعد حمض الفوليك فيتاميناً ولا نستطيع تخليقه.
- السلفوناميدات Sulfonamides والتريميثوبريم Trimethoprim يشبطان تخليق الفولات في مقررين مختلفين.

آلية التأثير



آلية الاصطناع:

سيتم تحويل حمض البارافامينوبنزويك أسيد إلى الديهيدروفوليك أسيد بوجود الغلوتامات وطلاعة البيتردين وذلك عبر أنزيم ديهيدروبتروات سينثاز dihydropteroate synthetase (الموقع الأول لهجوم الصادات).

الصادات التي تقاطع هذه المرحلة وتمنع تشكل حمض الديهيدروفوليك هي السلفوناميدات.

إذا تابع الاصطناع مجراه سيتحول الديهيدروفوليك أسيد إلى تيتراهيدروفوليك أسيد عبر أنزيم الديهيدروفولات ريدوكتاز (الموقع الثاني لهجوم الصادات). من المهم الوصول إلى التيتراهيدروفوليك أسيد لاصطناع الحموض الأمينية والبورين والـ Thymidine فإذا تم تثبيط اصطناعه يتم تثبيط اصطناع الـ DNA بشكل عام.

آلية عمل السلفوناميدات:

السلفوناميدات Sulfonamides مشابهة بنيوياً لحمض البارافامينوبنزويك PABA

تتنافس معه على الأنزيم الجرثومي ديهيدروبتروات سينثاز dihydropteroate synthetase

وبالتالي تمنع تشكل ديهيدروفوليك أسيد Dihydrofolic acid.

الطيف الجرثومي

- أدوية السلفا كلها مثبطة للجراثيم.
- فعالة ضد الجراثيم المعوية التي تصيب السبيل البولي والنوركارديا (كائنات إيجابية الغرام).
- يشارك الـ **sulfadiazine** مع الـ **pyrimethamine** لمعالجة:
✓ داء التوكسوبلاسما **toxoplasmosis**.
- ✓ الملاريا المقاومة على الكلوروكين **chloroquine-resistant malaria**.
- يستخدم السلفاسالازين لمعالجة أمراض الأمعاء الالتهابية (من الشائع رؤيته في وصفات التهاب القولون).

المقاومة

لنشا المقاومة من انتقال البلاسميد أو الطفرات العشوائية وهي عكوسة لنجم عن:

1- تبدل في أنزيم **dhhydropteroate synthetase**.

2- تناقص النفوذية الخلوية لأدوية السلفا.

3- تعزيز إنتاج الركيزة الطبيعية **PABA**.

الحرائك الدوائية:

(الامتصاص:

◀ تمتص جيداً فمويّاً **well absorbed orally**.

◀ باستثناء الـ **sulfasalazine** الذي لا يمتص فمويّاً ويحتفظ به لمعالجة التهاب القولون أو داء كرون **Crohn's disease or ulcerative colitis** حيث يملك آلية عمل خاصة، فعند وصوله إلى الأمعاء يُشطر إلى **5-aminosalicylate+sulfapyridine** ويملك الـ **5-aminosalicylate** التأثير المضاد للالتهاب.

التوزع

- تتوزع في سوائل الجسم وتنفذ إلى السائل الدماغي الشوكي حتى بغياب الالتهاب.
- تعبر الحاجز المشيمي وتدخل أنسجة الجنين.

الاطراح

- تخضع للأستلة على نحو أولي في الكبد.
- تطرح بالارتشاح الكبيبي glomerular filtration وفي حليب الأم.

التأثيرات الجانبية

☒ بيلة بلورية Crystalluria: تشكل أدوية السلفا بلورات من حمض البول أو أوكزالات الكالسيوم ويمكن للبيلة البلورية أن تتطور مع تناول الدواء إلى سمية كلوية Nephrotoxicity (تسد الكلية).

- مع أن مركبات السلفا تستخدم لمعالجة عداوى الجهاز البولي إلا أنها تسبب تشكل حصيات¹.
تُحل مشكلة البيلة البلورية بانقاص تركيز الدواء وزيادة تشرده عن طريق:
1. الإمالة الجيدة Hydration بزيادة السوائل أثناء تناول الدواء.
 2. قلونة البول alkalization of urine مما يزيد من تشرّد الدواء وطرحه مع البول.

sulfisoxazole و sulfamethoxazole أكثرها إنحلالاً في PH البول وأقل إحداثاً للبيلة البلورية.

☒ فرط الحساسية Hypersensitivity.

☒ فقر دم (نحلاي Hemolytic anemia عند المصابين بعوز أنزيم G6PD يسبب نقص المحببات Granulocytopenia - ونقص الصفيحات الدموية thrombocytopenia.

¹ مثلاً: إذا استمر مريض يتناول أدوية السلفا لسنة كاملة، ستتشكل لديه حصيات كبيرة بالكلية وتسبب استسقاء كلوياً.

✗ (البرقان النووي عند الولادة): لأن أدوية السلغا تزيج البيلوروبين (وبعض الأدوية) من مكان ارتباطه على ألبومين المصل يصبح البيلوروبين حرّاً ويعبر الـ CNS لأن الحائل الدموي الدماغى لا يكون كامل التطور.

✗ لا يعطى للولدان أو الرضع أو الحامل.

التداخلات الدوائية

☼ تعزز تأثير بعض الأدوية نتيجة انزياح ارتباطها من ألبومين المصل ممّا يزيد من الشكل الحرّ من هذه الأدوية ويسبب تخوفاً من السمية.

☼ من الأدوية التى تتداخل معها:

✓ Tolbutamide الخافض للسكر.

✓ Warfarin المضاد للتخثر.

✓ Methotrexate لأنه يزيد من تركيزه الحرّ.

☼ يمنع استعمالها مع الـ methenamine لعداوى السبيل البولي لأن السلغا تكثف الفورم ألدهيد (مركب سام يشكله methenamine).

2- التريمثوبريم Trimethoprim

× يعمل التريمثوبريم على الموقع الثانى فى اصطناع الفوليك أسيد .

× يُشارك السلغاميثوكسازول مع التريمثوبريم بمركب يسمى كوتريموكسازول cotrimoxazole : تكون المشاركة بفضل قرب نصف عمريهما وإطالة نصف العمر الكلى ولكون أحدهما يعمل على الموقع الأول من الاصطناع والآخر على الموقع الثانى.

× التريمثوبريم أكثر فعالية بـ 20-50 ضعف من السلغوناميد ، يستعمل لوحدة فى معالجة عداوى الجهاز البولى الحادة - التهاب البروستات الجرثومى - التهابات المهبل الجرثومية .

آلية التأثير

– مثبط فعال لإنزيم ديهيدروفولات ريدوكتاز a potent inhibitor of bacterial dihydrofolate reductase.

– يمنع التريميثوبريم ارجاع حمض الديهيدروفولات dihydrofolate إلى تتراهيدروفولات tetrahydrofolate عبر تثبيط أنزيم ديهيدروفولات ريدوكتاز مما يؤدي إلى تثبيط تركيب البورين والبيريميدين (طلائع DNA, RNA).

يملك التريميثوبريم ألفة منخفضة للإنزيم البشري ولكنها ليست معدومة وخاصة إذا استخدمنا الصاد لفترات طويلة.

المقاومة

🚩 تنجم عن تبدل في أنزيم ديهيدروفولات ريدوكتاز فيصبح ذي ألفة منخفضة نحو التريميثوبريم.
🚩 فرط انتاج الأنزيم يسبب تناقص نفوذية الدواء.

Overproduction of the enzyme may also lead to resistance, because this can decrease drug permeability.

التداخلات الدوائية

- ☛ يملك عمر نصفي شبيه بالسلفاميتوكسازول.
- ☛ ينفذ إلى السائل الدماغي الشوكي.
- ☛ يطرح معظمه دون تبدل في الكلية لذلك يكون أقوى من أدوية السلفا.

التأثيرات الجانبية

تأثيرات عوز حمض الفوليك: فقر دم ضخم الارومات (العرطل)، نقص الكريات البيض والمحلبات.
ويكون العلاج بتناول حمض الفوليك أثناء المعالجة لأنه لا يدخل إلى الجرثوم.

3- كوتريموكسازول Cotrimoxazole

مشاركة السلفاميثوكسازول مع التريميثوبريم تعطي مركب الـ Cotrimoxazole. السلفاميثوكسازول هو سلفاناميد يستخدم بالمشاركة مع التريميثوبريم بسبب عمريهما النصفين المتوافقين.

آلية التأثير

إن الفعالية التأخرية تنجم من تثبيط خطوتين:

⊖ يثبط الـ Sulfamethoxazole تحول الـ PABA إلى حمض ديهيدروفوليك.

⊖ يمنع التريميثوبريم ارجاع حمض ديهيدروفولات إلى تتراهيدروفولات.

الطيف المضاد للجراثيم

يملك طيفاً واسعاً أكبر من السلفا وهو فعال في معالجة عداوى الجهاز التنفسي + ذات الرئة بالمتكيس الكاريني – السالمونيلا المقاومة على الأمبيسلين والكلورامفينكول.

الحرائك الدوائية:

TMP = Trimethoprim
SMX = Sulfamethoxazole

- الـ TMP أكثر ذوباناً بالدم من الـ SMX ويملك حجم توزع أكبر.

- يعطى فموياً + وريدياً في حالة استثنائية للمصابين بذات الرئة الوخيم بالمتكيس الكاريني severe pneumonia caused by P. jiroveci.

- توزعه جيد ويتركز في سوائل البروستات والمهبل لذا يستخدم في معالجتها.

- يطرح مع مستقبلاته في البول.

التأثيرات الجانبية:

☒ فقر دم ضخم الأرومات (العرطل) Megaloblastic anemia

☒ نقص الكريات البيض leukopenia.

☒ نقص المحببات Granulocytopenia.

☒ فقر الدم الانحلالي لمرضى عوز G6PD:

Hemolytic anemia may occur in patients with glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency.

☒ تأثيرات جلدية – هضمية (غثيان – إقياء).

☒ لا يُعطى لمرضى الإيدز المصابين بذات الرئة بالمتكيس الكاريني:

لأنه يسبب أعراض حمى محرضة بالدواء وطفح واسهال.

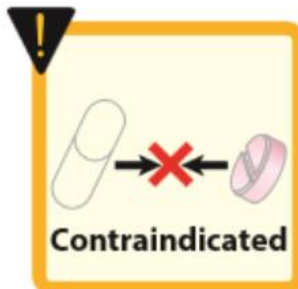
التداخلات الدوائية

☛ تطاول أزمنة البروترومبين Prolonged prothrombin times عند المعالجين بالوارفارين warfarin (تطيل من زمن التخثر أي تزيد من تأثير الوارفارين).

☛ تزداد المستويات البلاسمية للفينتوين phenytoin نتيجة تثبيط استقلابه .

☛ ترتفع مستويات الميتوتركزات Methotrexate نتيجة الانزياح من الربط مع الألبومين.

Sulfonamides



Methenamine

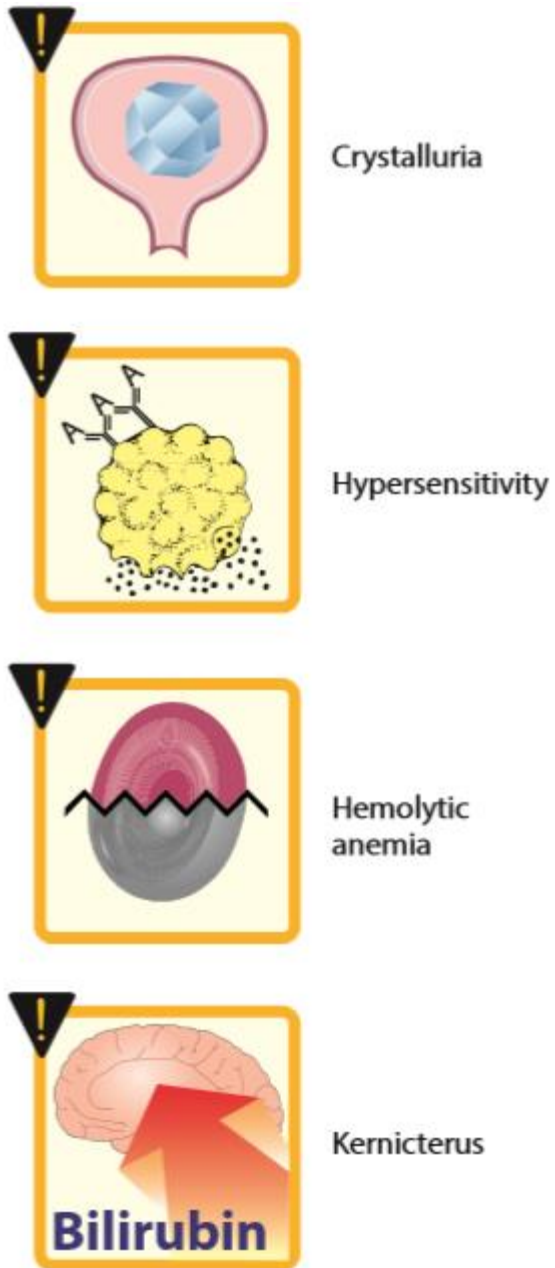


Figure 40.9
Some adverse reactions to
sulfonamides.

مطهرات/مضادات ميكروبات السبيل البولي Urinary Tract Antiseptics/Antimicrobials

العامل الممرض الأكثر شيوعاً لعدوى المسلك البولي:

(1) جراثيم الإشريشيا القولونية.

(2) المكورات العنقودية الرمية

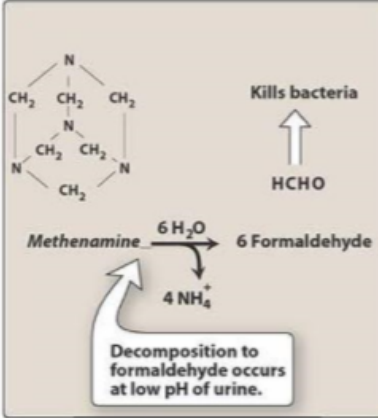
(3) الكلبسيلا الرئوية والمثقبات الإغنيادية.

تم ذكر هذه الأدوية في البول لذلك تعتمد نوعية.

مفيدة لعدوى المسلك البولي عند الحوامل والمسنين كالتهاب المثانة الحاد غير المختلط + التهاب الحويضة والكلية.

Methenamine

آلية التأثير



- يتحول الدواء إلى الفورمالدهيد السام للجراثيم (الجسم المضيف يملك دفاعات تحميه).
- يحتاج لوسط حمضي $\text{PH}=5.5$ أو أقل في البول.
- يحتاج إلى 3 ساعات لينحل 90% منه.
- لا يستعمل للمرضى الذين يستعملون القططرة البولية.
- يستعمل للمعالجة المزمنة الطويلة.

الطيف المضاد للجراثيم

- تقاومها الجراثيم الشاطرة للبولية التي تقلون البول كـ *Proteus*.
- يستعمل لعدوى السبيل البولي السفلي فقط.

التأثيرات الجانبية

- ✗ انزعاج هضمي بالجرعات العالية.
- ✗ بيلة أبومينية albuminuria.
- ✗ بيلة دموية hematuria.
- ✗ طفح جلدي rashes.
- ✗ مضاد استقلاب للمصابين بقصور كلوي renal insufficiency.

الحرائك الدوائية:

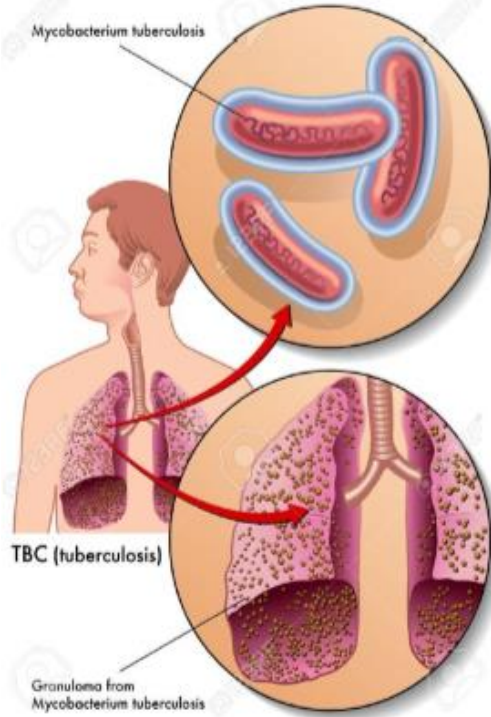
- يعطى فموياً ويطرح بالبول.
 - ينتج شاردة الأمونيوم ammonium ion في المثانة + الغورم ألدهيد formaldehyde.
 - مضاد استقلاب لمرضى قصور الكبد بسبب ارتفاع شوارد الأمونيوم بالدوران - سامة للـ CNS.
- ينتج هذا الدواء شاردة الأمونيوم التي يستقلبها الكبد بسرعة ويشكل البولة، في حالة القصور الكبدي تتراكم شوارد الأمونيوم.

Nitrofurantoin

- مثبط جرثومي bacteriostatic.
- طليعة دواء يرجعه الجرثوم إلى الشكل الفعال الذي يثبط الأنزيمات ويخرب الـ DNA.
- طيفه ضيق بسبب سميته ويفيد ضد الإيشريشيا القولونية + المكورات إيجابية الغرام.
- يسبب اضطرابات هضمية + ذات رئة حادة + مشاكل عصبية.

النالديكس أسيد والنيتروفورانتين شائعة جداً للالتهابات البولية.

Antimycobacterial drugs مضادات السل



✧ المتفطرات mycobacteria: هي جراثيم

عصوية الشكل دقيقة ذات جدار غني بالدهن وقليل التلون بملون غرام، تتميز بكونها بطيئة النمو.

✧ التدرن tuberculosis: هو الخمج الأشيع

الناجم عن المتفطرات، يحتل المرتبة الأولى في الأخماج المميتة في العالم.

✧ تسبب المتفطرات إنتانات داخل الخلايا

وتشكل آفات حبيبية بطيئة النمو slow growing granulomatous lesions مسؤولة عن تخريب الأنسجة.

✧ تسبب المتفطرات عداوى خطيرة في الرئة

والجهاز البولي التناسلي والجهاز العظمي والسحايا.

علاج التدرن:

تُقسَم الأدوية المستخدمة إلى:

✧ أدوية الخط العلاجي الأول FIRST LINE.

✧ أدوية الخط العلاجي الثاني SECOND LINE.

أدوية الخط العلاجي الأول First Line of Drugs:	أدوية الخط العلاجي الثاني Second Line of Drugs:	
1. Isoniazid (INH). 2. Rifampin (rifambutin or rifapentine). 3. Ethambutol. 4. Pyrazinamide. وتستخدم هذه الأدوية الأربعة معاً في علاج السل كخط رئيسي في المعالجة.	1. Para-amino salicylic acid. 2. Streptomycin (أمينوغليكوزيدات) 3. Ethionamide. 4. Capreomycin. 5. Cycloserine. 6. Fluroquinolones (moxifloxacin, levofloxacin). 7. Macrolides (azithromycin, clarithromycin).	تشمل:
فعالة.	أقل فعالية، مفيدة للأشخاص الذين لا يتحملون الخط الأول أو المتفطرات المقاومة للخط الأول (بديلة أو مشاركة).	الفعالية:
مقبولة السمية.	أكثر سمية.	السمية:

المشكلات العلاجية التي تواجهنا:

- ✧ يحتاج معالجة طويلة ← من 6 أشهر إلى سنتين لأن المتفطرات بطيئة النمو ومقاومة على الصادات.
- ✧ تنشأ مقاومة للمكروبات عند المرضى الذين تناولوا العلاج سابقاً ولم يلتزموا بالبروتوكول العلاجي، مما يستوجب العلاج المراقب المباشر في مراكز خاصة لعلاج السل.
- ✧ لا يُستعمل علاج مفرد بسبب تطور المقاومة السريعة له، لذا تُستعمل عدة أدوية معاً، وعلى الأقل دوائين ويُفضل أن يكون مبيد للجراثيم.

الاستراتيجية العلاجية:

✧ الكورس العلاجي القصير لمدة شهرين يشمل أربعة أدوية من الخط العلاجي الأول:

Rifampin	Isoniazid	Ethambutol	Pyrazinamide
-----------------	------------------	-------------------	---------------------

✧ ثم لمدة 4 أشهر لاحقة يعطى دوائين:

Isoniazid	Rifampin
------------------	-----------------

لا يُستخدَم في المعالجة دواء وحيد.

✧ الأدوية المضافة إلى خطة العلاج بسبب التحسس أو مقاومة الذراري:

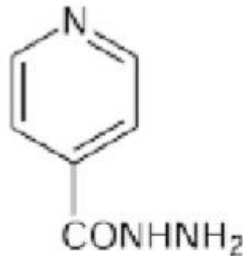
1. Aminoglycosides: streptomycin, kanamycin, amikacin.
2. Capreomycin.
3. Fluroquinolones.
4. Para-amino salicylic acid.
5. Ethionamide.
6. Cyclocerine.

Isoniazid (INH):

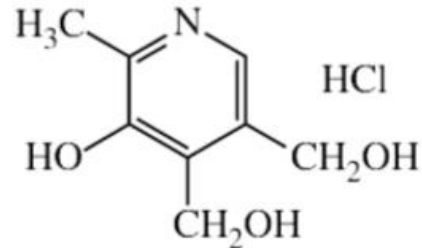
✧ أقوى أدوية التدرن فعالية.

✧ عبارة عن hydroxide of isonicotinic acid مماثل تركيبه للبيريدوكسين

pyridoxine (فيتامين B6).

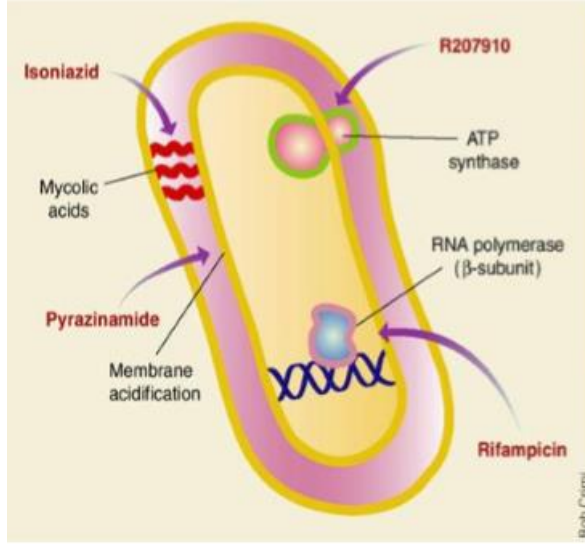


ISONIAZID



PYRIDOXINE

آلية التأثير:



✦ هو طليعة دوائية يتفعل بواسطة الأنزيم الجرثومي البيروكسيداز كاتلاز catalase -peroxidase (KatG) (أي يفعله الجرثوم).

✦ المادة الفعالة تثبط اصطناع حمض الميكوليك mycolic acid في جدار الخلية المتفطرة بارتباطها مع الأنزيمين المسؤولين عن تركيبه:

◀ البروتين الحامل للأنويل أسيل ريدوكتاز
Enoyl acyl carrier protein reductase (InhA)
◀ β -ketoacyl-ACP synthase (KasA)

الطيف المضاد للجراثيم:

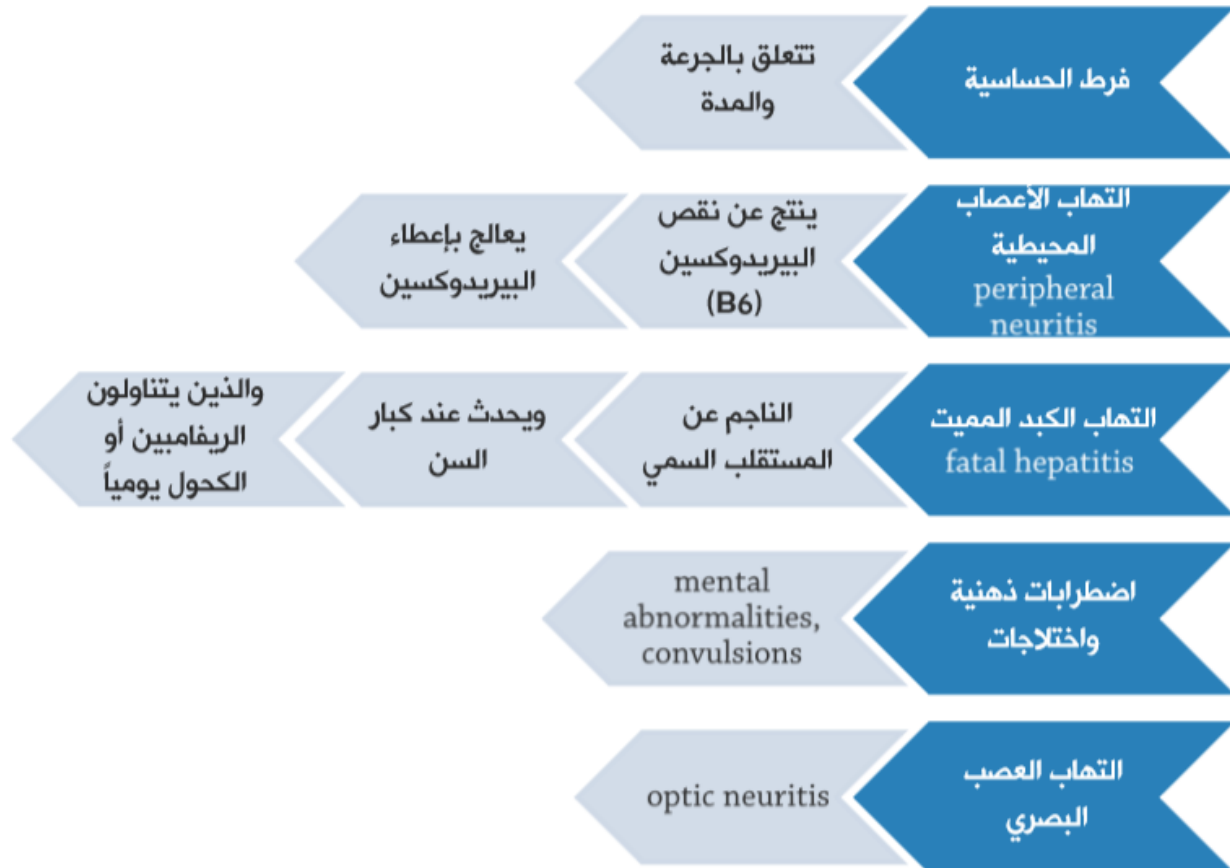
- ◀ موقف bacteriostatic لنمو العصيات في طور الثبات stationary phase.
- ◀ مبيد bactericidal للعصيات ذات الانقسام السريع .
- ◀ فعال ضد الجراثيم داخل الخلوية intracellular bacteria.
- ◀ ذو فعالية نوعية ضد المتفطرات الدرنية M.tuberculosis.

المقاومة:

تنشأ المقاومة بسرعة عندما يُستخدم لوحده.

- تنتج المقاومة نتيجة حدوث طفرات كروموزومية متعددة مثل:
- ✦ حذف KatG ينتج طفرات غير قادرة على تفعيل الدواء.
 - ✦ طفرات في البروتينات الحاملة للأسيل أو فرط إنتاج InhA.

التأثيرات الضائرة:



الحركية الدوائية:

✦ يُمتص بسهولة فمويًا، يضعف امتصاصه مع:

➤ الطعام.

➤ مضادات الحموضة الحاوية على الألمنيوم (المالوكس).

✦ يتوزع في جميع الخلايا والسوائل وينفذ إلى داخل الخلايا

← فعال ضد العصيات النامية داخل الخلايا.

✦ يُستقلب إلى مستقلبات غير فعالة بالأستلة والحلمهة.

✦ الأمراض الكبدية تُنقص من استقلاب الدواء.

✦ يُطرح عبر الارتشاح الكبيبي.

التداخلات الدوائية:

يُثبّط الاستقلاب الكبدي للفينيتوين وبالتالي يعزز التأثيرات الجانبية له نتيجة زيادة تركيزه.

Rifampin:

❖ مشتق من فطور Streptomyces العفنية.

❖ لا يُعطى أبداً كعلاج وحيد خوفاً من المقاومة.

❖ فعاليته أوسع من الإيزونيازيد broader antimicrobial activity.

آلية التأثير:

يتدخل مع الوحيدة بيتا الجراثومية، وبالتالي يحصر تناسخ الدنا الجرثومي فقط (وليس الإنساني) المعتمد على RNA polymerase، مما يمنع تركيب mRNA من خلال كبت المرحلة الأولى.

إذاً



لذلك تكون المشاركة بين الدوائين مفيدة لأنهما يعملان بآليتين مختلفتين.

المقاومة:

تنجم المقاومة عن:

- ❖ طفرة في ألفة دنا الجرثوم نحو الدواء.
- ❖ تناقص نفوذية الدواء.

الطيف المضاد للجراثيم:

- ❖ مبيد جرثومي للمتفطرات داخل الخلية وخارجها.
- ❖ فعال ضد العديد من الجراثيم ايجابية وسلبية الغرام.
- ❖ يُستخدم وقائياً للأشخاص المعرضين لالتهاب السحايا المسبب ب:
Meningococci – OR – Haemophilus influenza
- ❖ من أقوى الأدوية المعالجة للجذام antileprosy.

الحرائك الدوائية:

- ❖ امتصاصه الفموي جيد.
- ❖ يُطرح مع مستقبلاته عن طريق الصفراء والبراز والبول.
- ❖ يحقق مستويات كافية في السائل الدماغي الشوكي حتى بغياب التهاب السحايا.
- ❖ يحرّض أنزيمات الأوكسيداز الكبدية، وبالتالي ينقص نصف عمر الأدوية.

التأثيرات الجانبية:

- ❖ تلون البول والبراز بلون أحمر برتقالي.
- ❖ حمى، غثيان وقيء.
- ❖ يُستخدم بحذر عند مرضى القصور الكبدي.
- ❖ الجرعات 1 - 1.2 غ تسبب أعراض مشابهة للأنفلونزا (تعب، حمى، آلام في المفاصل والظهر).
- ❖ قد يترافق مع فشل كلوي، فقر دم انحلالي أو صدمة تأقية.

Ethambutol:

- كابح لنمو الجراثيم.
- نوعي لكل المتفطرات.

آلية التأثير:

يثبط أنزيم arabinosyl transferase المهم لاصطناع مركب arabinogalactan الذي يعد جزء من مكونات جدار الخلية.

أي أن Ethambutol يعمل على مستوى جدار الخلية الجرثومية.

الحرائك الدوائية:

- الامتصاص الفموي جيد.
- توزيعه جيد، وينفذ إلى الجملة العصبية المركزية.
- يُطرح مع مستقبلاته بالارتشاح الكبيبي والإفراز الأنبوبي.

الاستخدام السريري:

الشرط الرئيسي لاستخدامه في معالجة السل هو استخدامه **بالمشاركة** مع الأدوية الأخرى وليس كدواء وحيد.

Pyrazinamide:

- مبيد للجراثيم في حالة الانقسام الفعال.
- يُستخدم بالمشاركة مع الأدوية الثلاثة السابقة.
- فعال ضد العصيات الدرنية في البيئة الحامضية (أي يحتاج وسط حمضي حتى يؤثر بشكل واضح).

آلية التأثير:

آلية تأثيره غير معروفة بعد.

الحرائك الدوائية:

- عبارة عن طليعة دوائية يُستقلَب بالحلمة إلى حمض بيرازولييك أسيد وهو الشكل الفعّال للدواء.
- توزيعه جيد ويعبر إلى الجملة العصبية المركزية CNS.
- استقلابه شامل.

التأثيرات الجانبية:

- يسبب حدوث نوبة النقرس بسبب احتباس بولات الـ Na عند مرضى النقرس (أي لا يسبب نقرس للأشخاص السليمين ولكن يحرض حدوث النوبة عند المرضى).
- 5% من الأشخاص المعالجين بـ Isoniazid و Rifampin و Pyrazinamide يعانون من اضطراب وظائف الكبد، فيجب الانتباه إلى وظائف الكبد أثناء المعالجة.

Ethionamide:

آلية التأثير:

- مشابه تركيبياً للإيزونيازيد، لكن لا يعمل مثله.
- يثبُط أستلة الإيزونيازيد (فهو مساعد للإيزونيازيد ويزيد تركيزه).

الحرائك الدوائية:

- يتوزع وينفذ إلى الجملة العصبية المركزية.
- استقلاله واسع.
- يُطرح عن طريق البول.

التأثيرات الجانبية:

- تخريش معدي Gastric irritation.
- سمية كبدية hepatotoxicity.
- التهاب عصب بصري optic neuritis.
- اعتلال عصبي محيطي peripheral neuropathies يعالج بالبيرييدوكسين.

Streptomycin:

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

Capreomycin:

آلية التأثير والاستعمال:

- يثبّط تركيب البروتين inhibits protein synthesis.
- يُستخدم في معالجة التدرن المقاوم.

الحرائك الدوائية والتأثيرات الجانبية:

- يُعطى حقناً.

(المراقبة ضرورية لتجنب السمية الكلوية nephrotoxicity والسمية
ototoxicity)

Cycloserine:

آلية التأثير:

أحد الأدوية السامة للخلايا.
يعاكس مراحل تركيب الجدار الخلوي التي تتضمن D-alanine.

الحرائك الدوائية:

يُستقلَب ويُطرح مع مستقلبه في البول.

التأثيرات الجانبية:

- يسبب اعتلال عصبي محيطي peripheral neuropathies يُعالج بالبيريديوكسين.
- يسبب اضطرابات عصبية مركزية تفعّل النوب الصرعية

مضاد استطباب لمرضى الصرع.

