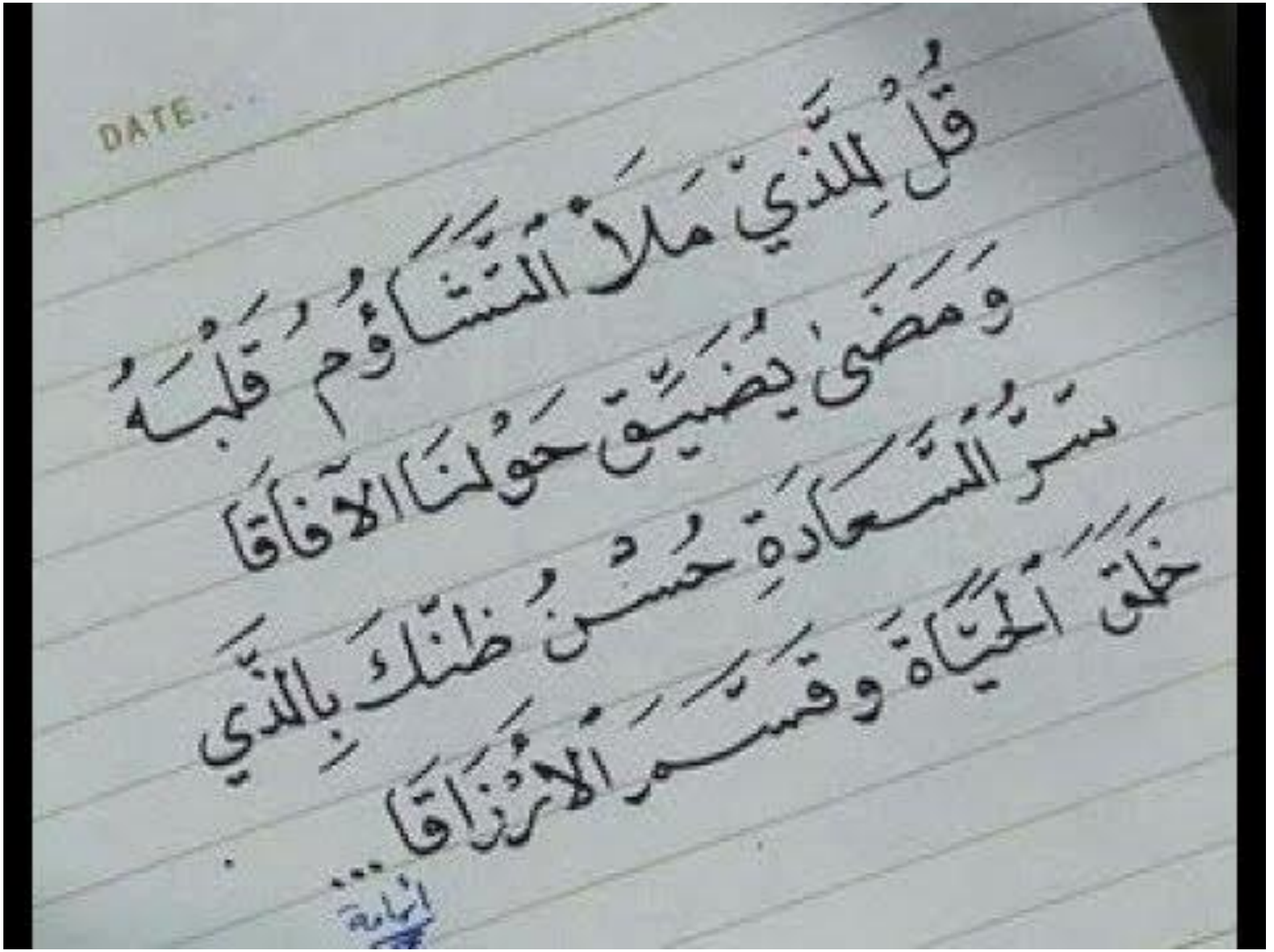

DATE...
قُلْ لِلَّذِي مَلَأَ التَّشَاؤُمُ قَلْبَهُ
وَمَضَى يُضَيِّقُ حَوْلَنَا الْآفَاقَا
سِرُّ السَّعَادَةِ حُسْنُ ظَنِّكَ بِالَّذِي
خَلَقَ الْحَيَاةَ وَقَسَّمَ الْأَرْزَاقَا

علم تأثير الأدوية ٣

المحاضرة الرابعة

د. طلة المللي

مثبطات اصطناع البروتينات
Protein synthesis inhibitors

مثبطات تركيب البروتين

تضم المجموعات التالية:

- التتراسيكلينات.
- الغليسيل سيكلينات.
- الأمينوغليكوزيدات.
- الماكروليدات.
- الكلورامفنيكول.
- الكليندااميسين.
- اللانزولايد.

Inhibitors of Protein Synthesis

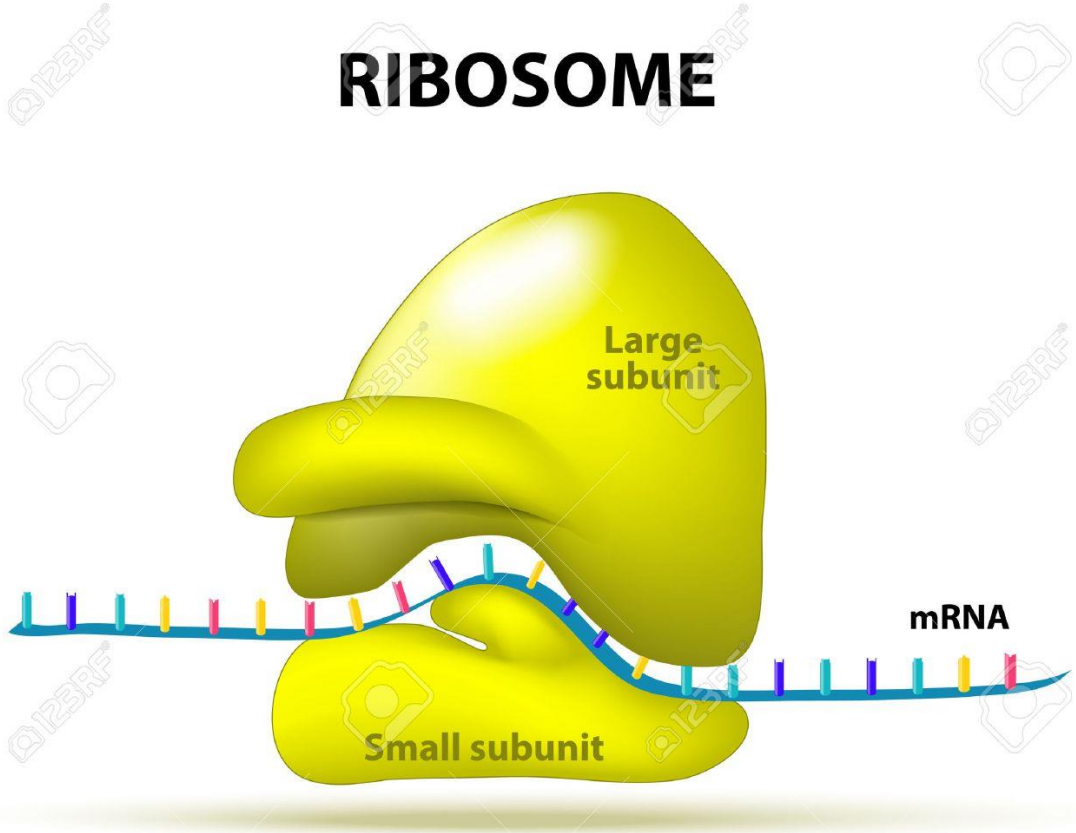
They Include:

The S 30 inhibitors

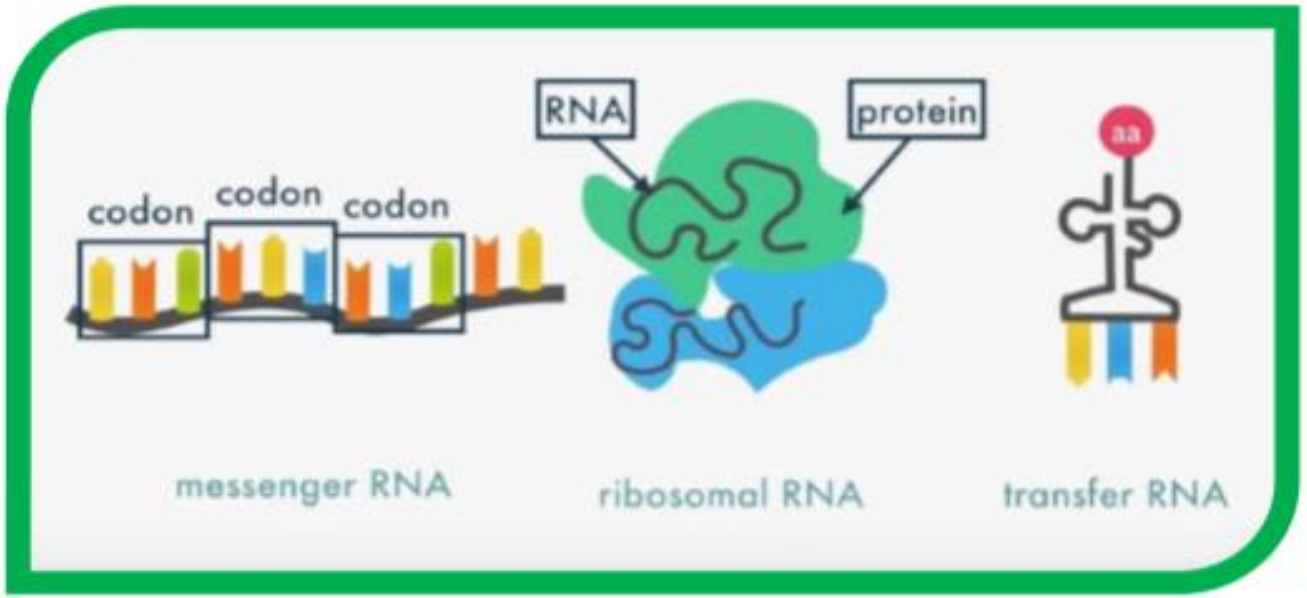
1. Aminoglycosides
2. Tetracyclines

The S 50 inhibitors

3. Macrolides
4. Clindamycin
5. Chloramphenicol



آلية اصطناع البروتينات

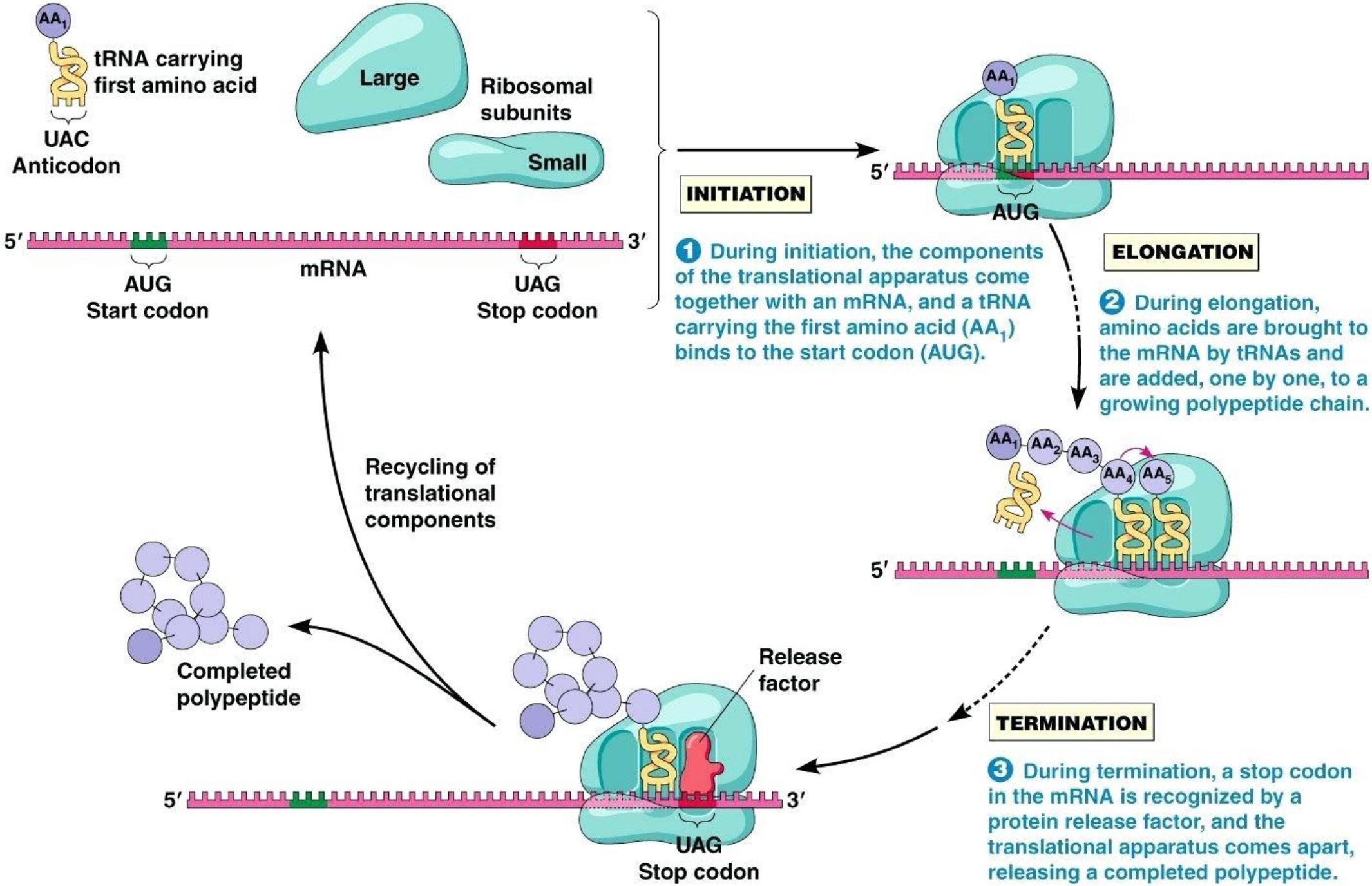


تبدأ عملية ترجمة mRNA ضمن الريبوزوم في السيتوبلازما لإنتاج الأحماض الأمينية الموافقة للكودونات المحمولة على mRNA وبتواسط tRNA.

يتكوّن الريبوزوم من تحت وحيدتين 30S, 50S، ويحوي على 3 حجرات أو مواقع:

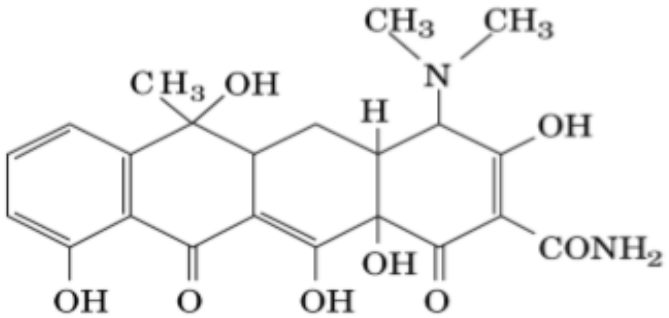
A الموقع المستقبل، P الموقع المُعطي، E موقع الخروج.

ينزل amino acyl-tRNA (**tRNA**) في الحجرة **A** حاملاً حمض أميني واحد.



© 2012 Pearson Education, Inc.

أولاً: التتراسكلينات TETRACYCLINES



Tetracycline

تتألف من أربع حلقات مرتبطة بروابط مضاعفة.

تنتهي جميعها باللاحقة (سيكلين cycline).

تضم التتراسيكلينات ستة مركبات:

- Demeclocycline
- Lymecycline
- Oxytetracycline
- Minocycline
- Doxycycline
- Tetracycline

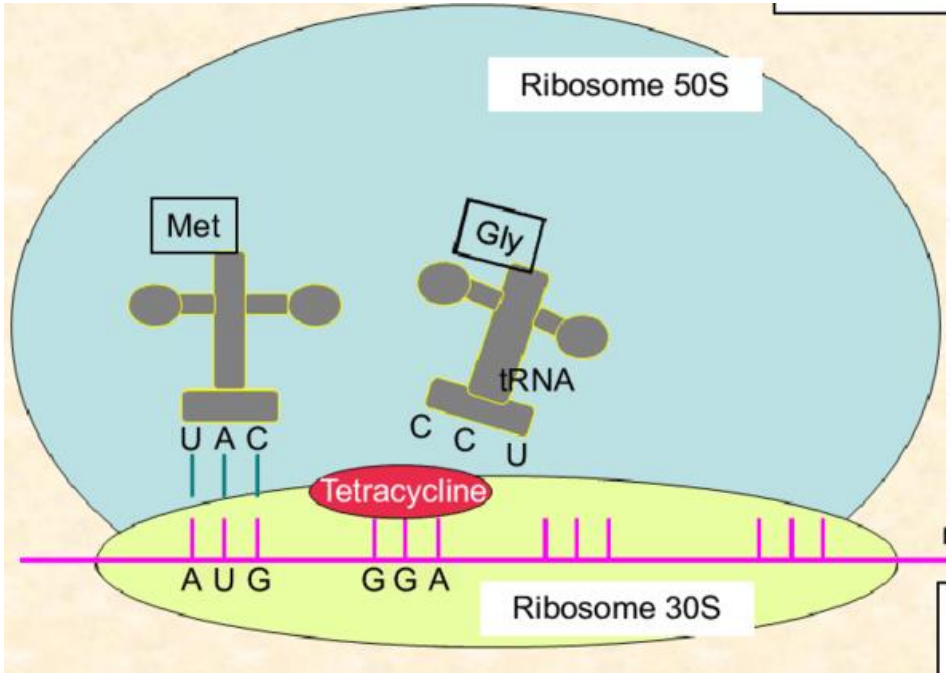
طريقة الدخول:

تتراكم التتراسكلينات داخل المتعضيات المتحسّسة عليها عن طريق:

- الانتشار المنفعل (وهي طريق أغلب الأدوية، لاتحتاج إلى طاقة أو ناقل، تتم مع مدروج التركيز أي من التركيز الأعلى للأدنى).
- جمل نقل (لاقطة) معتمدة على الطاقة موجودة في الأغشية تعمل على إدخال التتراسيكلين.

آلية العمل:

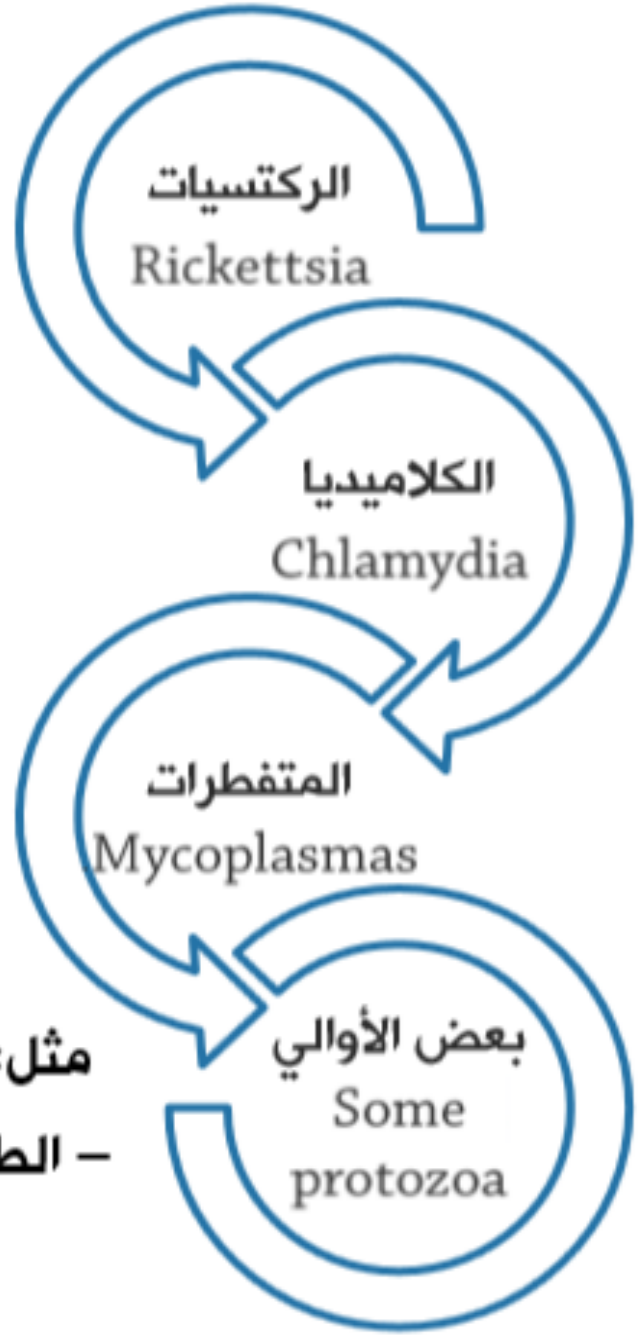
ترتبط التتراسكلينات مع الوحيدة 30S للريبوزوم الجرثومي بشكل عكوس ← ممّا يمنع ربط الـ amino acyl-tRNA إلى الموقع المقابل على المركب mRNA الريبوزومي ، وبالتالي يؤدي إلى تثبيط تركيب البروتين الجرثومي.



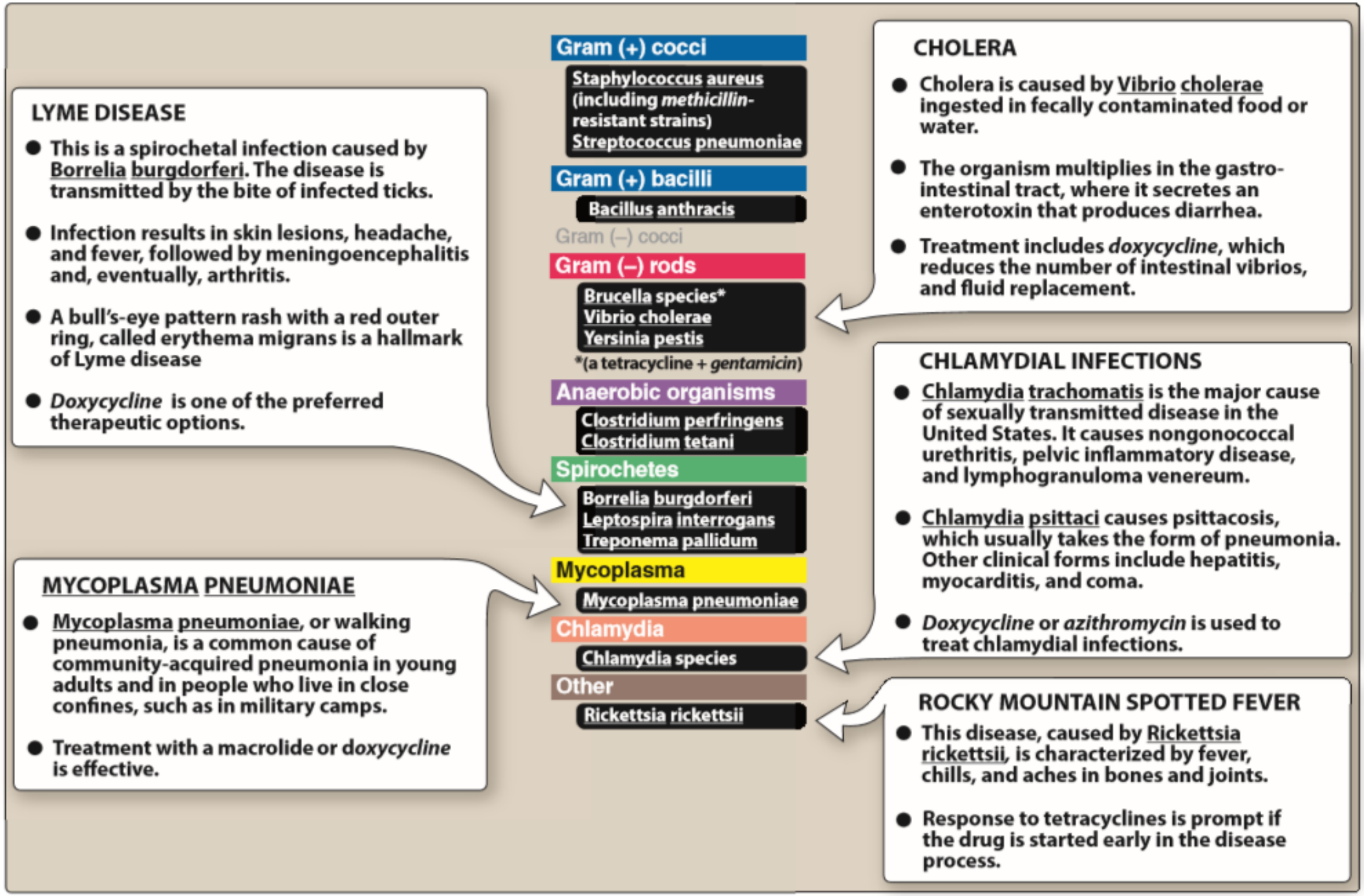
الطيف المضاد للجراثيم Antibacterial spectrum:

- تؤثر على الجراثيم سلبية وإيجابية الغرام.
- موقفة للنمو bacteriostatic.
- ذات طيف واسع Broad-spectrum antibiotics.
- تُستخدم لعلاج حب الشباب acne.
- نوعيّة في معالجة القرحة الهضمية الناجمة عن الملويات البوابية.

فعّالة ضد:



مثل: الملاريا – التكسوبلازم – الطفيليات).


Gram (+) cocci
Staphylococcus aureus (including methicillin-resistant strains)
Streptococcus pneumoniae
Gram (+) bacilli
Bacillus anthracis
Gram (–) cocci
Gram (–) rods
Brucella species*
Vibrio cholerae
Yersinia pestis
*(a tetracycline + gentamicin)
Anaerobic organisms
Clostridium perfringens
Clostridium tetani
Spirochetes
Borrelia burgdorferi
Leptospira interrogans
Treponema pallidum
Mycoplasma
Mycoplasma pneumoniae
Chlamydia
Chlamydia species
Other
Rickettsia rickettsii
LYME DISEASE
This is a spirochetal infection caused by Borrelia burgdorferi. The disease is transmitted by the bite of infected ticks.
Infection results in skin lesions, headache, and fever, followed by meningoencephalitis and, eventually, arthritis.
A bull's-eye pattern rash with a red outer ring, called erythema migrans is a hallmark of Lyme disease
Doxycycline is one of the preferred therapeutic options.
MYCOPLASMA PNEUMONIAE
Mycoplasma pneumoniae, or walking pneumonia, is a common cause of community-acquired pneumonia in young adults and in people who live in close confines, such as in military camps.
Treatment with a macrolide or doxycycline is effective.
CHOLERA
Cholera is caused by Vibrio cholerae ingested in fecally contaminated food or water.
The organism multiplies in the gastro-intestinal tract, where it secretes an enterotoxin that produces diarrhea.
Treatment includes doxycycline, which reduces the number of intestinal vibrios, and fluid replacement.
CHLAMYDIAL INFECTIONS
Chlamydia trachomatis is the major cause of sexually transmitted disease in the United States. It causes nongonococcal urethritis, pelvic inflammatory disease, and lymphogranuloma venereum.
Chlamydia psittaci causes psittacosis, which usually takes the form of pneumonia. Other clinical forms include hepatitis, myocarditis, and coma.
Doxycycline or azithromycin is used to treat chlamydial infections.
ROCKY MOUNTAIN SPOTTED FEVER
This disease, caused by Rickettsia rickettsii, is characterized by fever, chills, and aches in bones and joints.
Response to tetracyclines is prompt if the drug is started early in the disease process.

المقاومة Resistance:

- غالبية المكورات العنقودية المنتجة للبنسلينازِ مقاومة لها.
- انتشار المقاومة نحوها حد من استعمالها.
- تظهر المقاومة بـ:
  - نقص فعالية الجمل اللاقطة (التي تُدخِل الصادّ ليصل إلى موقع عمله).
  - تطوير آليات الدفع للخارج (كالمضخات).

GI disturbance

Deposition of drug in bones and teeth

Stained Teeth

Liver failure

Phototoxicity

Vertigo

Avoid in pregnancy

Figure 39.6
Some adverse effects of tetracyclines.

التأثيرات الجانبية Adverse effects:

1. تخريش مخاطية المعدة irritation of the gastric mucosa:

تؤدي إلى انزعاج معدي (Epigastric distress)،

يعالَج بتناول الدواء مع الطعام.

2. تترسب في الأسنان والعظام في مرحلة النمو:

فتسبب زوال لون الأسنان، سوء تصنُّعها، وتأخّر في النمو،

لذلك لا يُنصح باستعمالها عند الأطفال والحوامل أو المرضع.

3. السميّة الضيائية Phototoxicity:

تزداد حساسية الجلد تجاه الشمس، أي أن المريض لا يعود قادراً على تحمل حرارة الشمس بالشكل الطبيعي، وتؤدي إلى حرق شمسي وخيم Severe Sunburn.

4. سمية كبدية مميتة Fatal hepatotoxicity عند الحوامل.

5. اضطراب دهليزي Vestibular problems: (دوخة dizziness، غثيان nausea)

تظهر هذه الأعراض مع المينوسيكلين minocycline الذي يتركز في اللمف الباطن للأذن.

كما يمكن للدوكسيسيكلين أيضاً أن يسبب اضطراباً دهليزياً.

الحرائك الدوائية:

الامتصاص Absorption:

- تُمتص فموياً بشكل جزئي باستثناء الـ Doxycycline and minocycline اللذان يُمتصان بشكل كامل تقريباً.
- لا تُشارَك التتراسيكلينات مع الأطعمة الحاوية على منتجات الألبان أو الأطعمة والأدوية الحاوية على شوارد.
- لا يستفيد المريض من مضادات الحموضة في معالجة التخريش الهضمي الناجم عن التتراسيكلينات.

التوزع Distribution:

تتركز في:

الكبد – الكلية – الطحال – الجلد (تستخدم لعلاج حب الشباب) – العظام (تستخدم في الإنتانات العظمية) - الأسنان.

The Tetracyclines concentrate in the Liver, Kidney, Spleen, and Skin. And they bind to Teeth and Bones.

تعبر المشيمة وتتمركز في عظام الجنين وأسنانه:

لا تُعطى للحامل.

All Tetracyclines cross the Placental Barrier and concentrate in fetal bones and dentition.

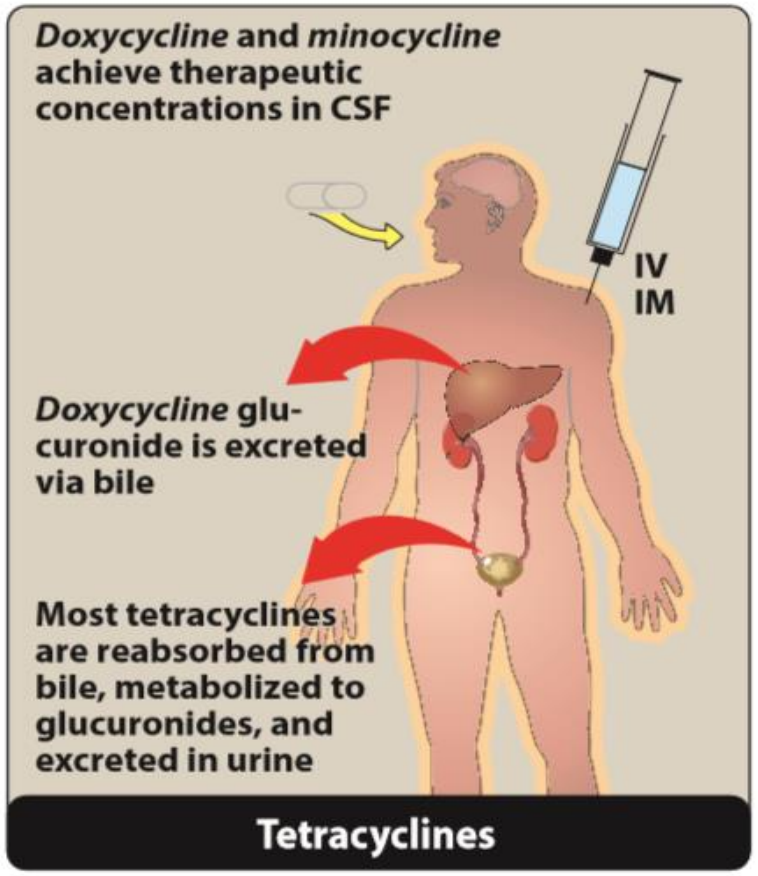


Figure 39.4
Administration and fate of tetracyclines. CSF = cerebrospinal fluid.

الإطراح Elimination:

- تُستقلب جزئياً، وتقترن مع حمض الغلوكورونيك.
- يُفرَز الدواء ومستقلَبه الغير فعّال في الصفراء.
- يُعاد امتصاص معظم التتراسيكلينات في الأمعاء عبر الدوران المعوي الكبدي، وتدخل إلى البول بالارتشاح الكبيبي، حيث تُطرح كلها باستثناء دوكسي سيكلين الذي يُطرح بالبراز.
- انسداد القناة الصفراوية وسوء وظيفة الكبد أو الكلية تزيد من العمر النصفي.
- تُطرح في حليب المرضع:

لا تُعطى للمرضع.

- العمر النصفي للمينوسيكلين والدوكسي سيكلين أطول من البقية.

أهم دوائين في هذه المجموعة Minocycline و Doxycycline وفيما يلي أهم ما يميز هذين الدوائين عن باقي التتراسيكلينات.

Doxycycline

- يُستخدم لمعالجة الأخماج عند مرضى الكلية لأن طريق إطراحه المفضل عن طريق الصفراء في البراز، كما يُستخدم لمعالجة الالتهاب عند مرضى القصور الكلوي.
- يُستخدم في الوقاية من الملاريا ولمعالجة الأميبيا.
- يُعطى حالياً بشكل حُقَن Parenteral.

Minocycline

- يدخل السائل الدماغي الشوكي والدماغ في غياب الالتهاب، كما يصل إلى الدمع واللُعاب.
- فعال ضد المكورات السحائية (أي نستخدمه لالتهاب السحايا) ولحملة المكورات، ولكنه غير فعال لعداوى أخرى في الـ CNS.

ثانياً: الغليسيل سيكلينات GLYCYLCYCLINES

- يعد Tigecycline أول مضاد حيوي جديد من مجموعة الغليسيل سيكلينات GLYCYLCYCLINES.
- مشتق من الـ Minocycline.
- تطوّر هذا الدواء للتغلب على مقاومة التتراسيكلينات.

آلية التأثير:

يثبط النمو الجرثومي Bactiriosataic.

يرتبط (ارتباطاً عكوساً) مع وحيدة الريبوزوم 30S ممّا يؤدي إلى تثبيط تركيب البروتين.

الطيف المضاد للجراثيم:

ذو طيف واسع ضد المكورات إيجابية الغرام ذات المقاومة الدوائية المتعددة، وبعض سلبية الغرام واللاهوائيات.

Tigecycline has expanded broad-spectrum activity against multidrug-resistant gram-positive pathogens, some gram- negative organisms and anaerobic organisms.

فعال ضد:	غير فعال ضد:
المكورات العنقوديّة المقاومة للميتسيللين Methicillin–Resistant Staphylococcus	جراثيم البروتيس Proteus Providencia, وأنواع الزوائف الزنجارية Pseudomonas species
المكورات العقديّة الرئويّة Streptococcus pneumoniaوأنواع أخرى من المكوّرات العقديّة.	
المكورات المعويّة المقاومة للفانكومايسين Vancomycin-resistant enterococci.	
الجراثيم السلبية المُنتِجة للبيتالاكتاماز ß lactamase producing gram-negative bacteria.	

يُستعمل لمعالجة عداوى الجلد والأنسجة الرخوة وداخل البطن.

الحرائك الدوائية:

- يتوزع الدواء بعد 30-60 دقيقة من التسريب الوريدي في البلاسما والأنسجة كل 12 ساعة (بطيء).
- استقلابه غير مهم، ولا يحرِّض السيتوكروم، وبالتالي مفيد للمشاركة (ميزة مهمة).
- يُطرح بالصفراء/البراز.
- جيد التحمل Well tolerated.

التأثيرات الجانبية:

- زوال لون الأسنان في مرحلة النمو.
- غثيان وإقياء.
- الحساسية الضوئية Photosensitivity.
- ضرر الجنين fetal harm.

التداخلات الدوائية:

- لا يتأثر بالأدوية المحرِّضة أو المثبِّطة لجملة السيتوكروم cytochrome P450 liver enzymes كون استقلابه غير مهم.
- يثبِّط تصفية الوارفارين، أي يُنقِص من إطراحه، لذلك نراقب جرعة مضادات التخثر عند استعمال Tigecycline خوفاً من حدوث نزف.
- تقل فعالية موانع الحمل الفموية عند مشاركته معها.

ثالثاً: الأمينوغليكوزيدات AMINOGLYCOSIDES

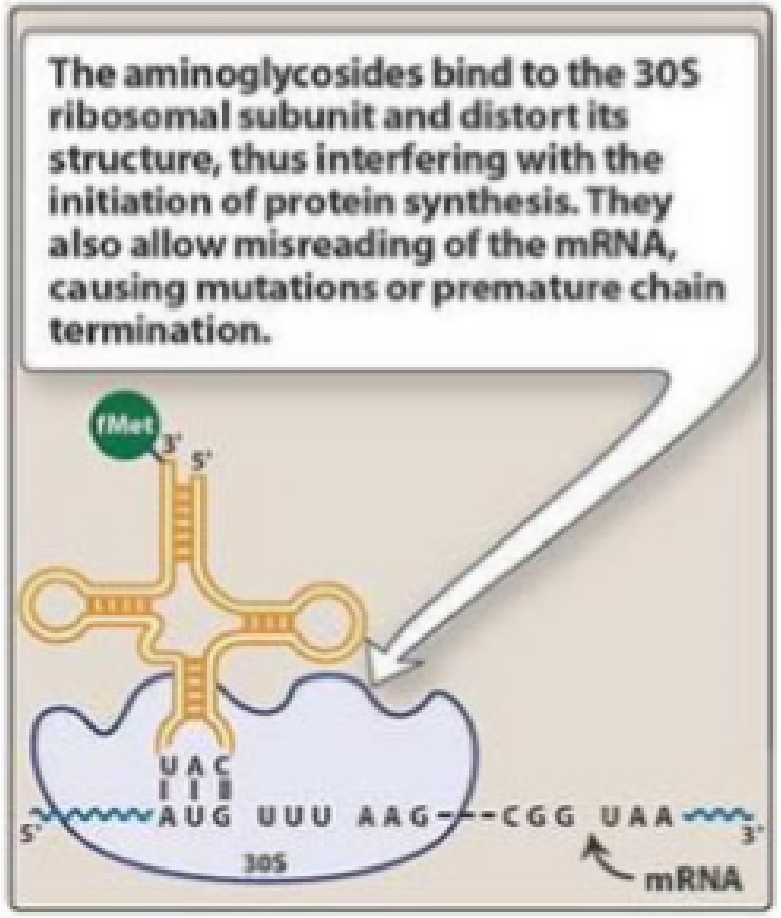
- مبيدة للجراثيم Bactericidal.
- تشتق إما من:

الـ Micromonospora	الـ Streptomyces
• وهي الأدوية التي تنتهي باللاحقة micin	• وهي الأدوية التي تنتهي باللاحقة mycin

- تعتبر مضادات حيوية رئيسية لمعالجة العداوى الناجمة عن العصيات سلبية الغرام الهوائية.
- تسبب تأثيرات سمية خطيرة لذلك تمّ استبدالها بالسيفالوسبورينات.
- وهي تشمل:

الجنتاميسين Gentamicin	التوبرامايسين Tobramycin
الكانامايسين Kanamycin	النيتلميسين Netilmicin
الستربتومايسين Streptomycin	الأميكاسين Amikacin
النيومايسين Neomycin (الأكثر سمية)	

آلية التأثير:



وهناك طريقان لدخولها:

الأوّل: تعبر الأمينوغليكوزيدات عبر القنوات المسامية للغشاء (الغلاف الخارجي لسلبيات الغرام).

الثاني: تستخدم بعض الجراثيم نظام نقل يعتمد على الأوكسجين لجلب الأمينوغليكوزيدات إلى داخل الخلية.

يرتبط الصاد بعد دخوله مع الوحيدة الريبوزومية 30S، ممّا يؤدي إلى خلل وتشويه في بنية هذه الوحيدة ← بالتالي قراءة خاطئة للشيفرة.

الطيف المضاد للجرثوم:

- تعتبر الأمينوغليكوزيدات مضادات حيوية رئيسية لمعالجة العداوى الناجمة عن:

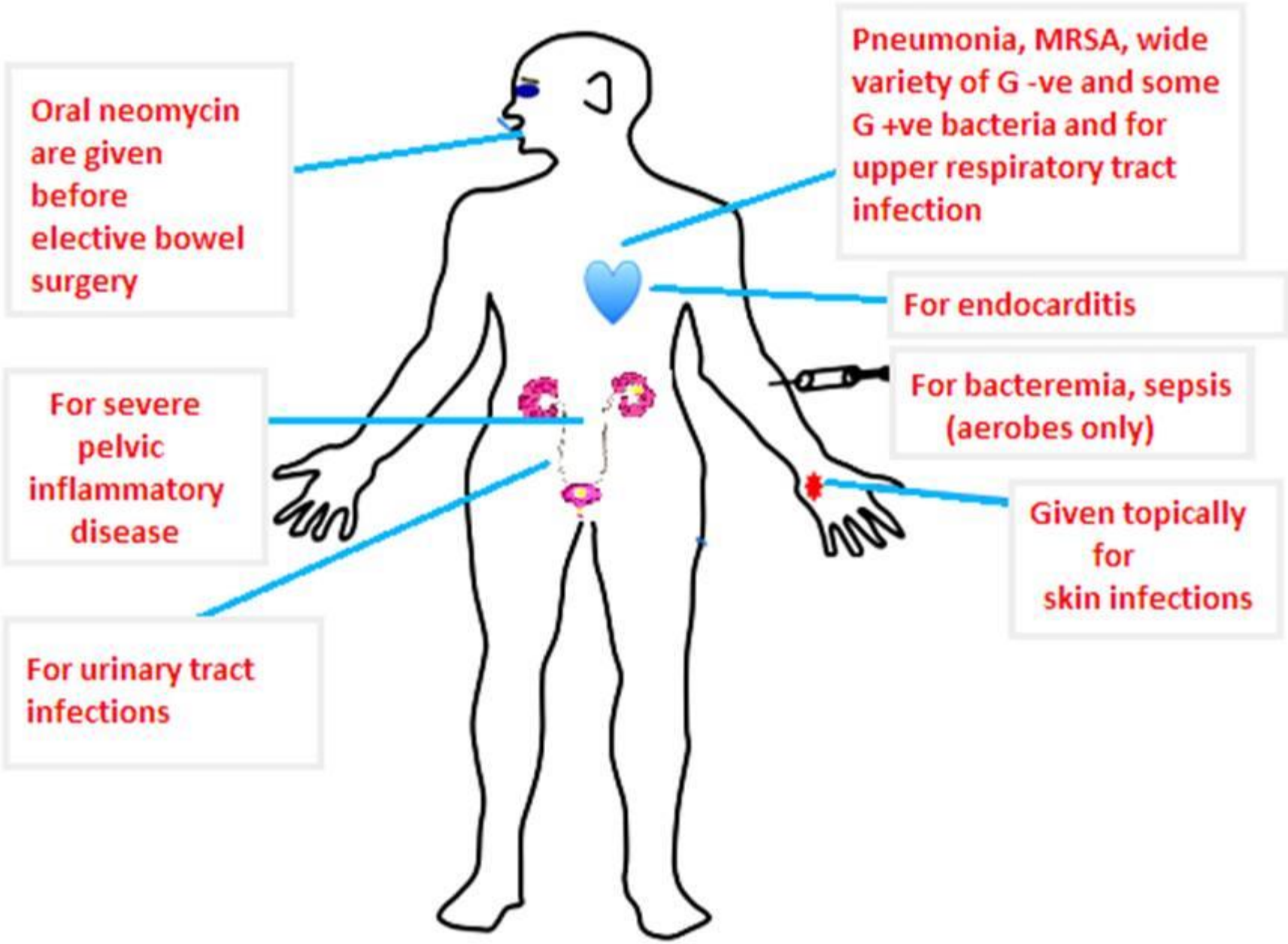
العصيات سلبية الغرام الهوائية فقط.

- مثل: الزوائف الزنجارية (العصيات الزرقاء) – الإمعائيات – الكلبسيلا – المتقلبات.

الجراثيم اللاهوائية التي لايكون الاستقلاب لديها معتمداً على الأوكسجين لا تملك مثل هذا النظام (نظام النقل المعتمد على الأوكسجين)، ولهذا فإنها مقاومة للأمينوغليكوزيدات بشكل عام.

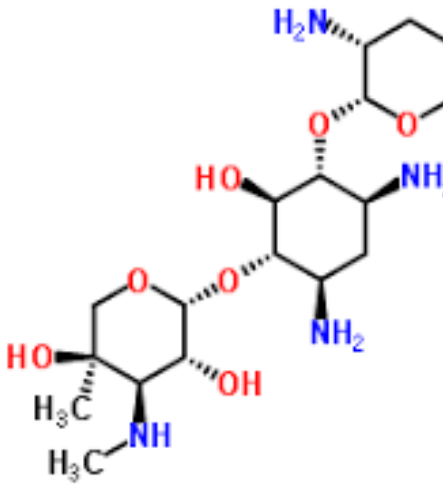
- تتآزر مع أدوية البيتالاكتام أو الفانكومايسين لأنها تساعدها على الدخول، تُشارَك بشكل حبوب أو حقن، ولكن لا تُعطى معاً بحقنة واحدة وريدياً وإنما بفاصل زمني محدد، بينما يمكن إعطاؤها فمويّاً بنفس الوقت.

Aminoglycoside Uses



- This medication is used to decrease the risk of infection after certain intestinal surgeries.

- Neomycin may also be used along with a special diet to treat a certain serious brain problem (hepatic encephalopathy). This condition is caused by too much of a certain natural substance (ammonia). Normally, the liver gets rid of ammonia, but liver disease can cause too much ammonia to build up in the body. This medication helps treat encephalopathy by killing certain intestinal bacteria that make ammonia

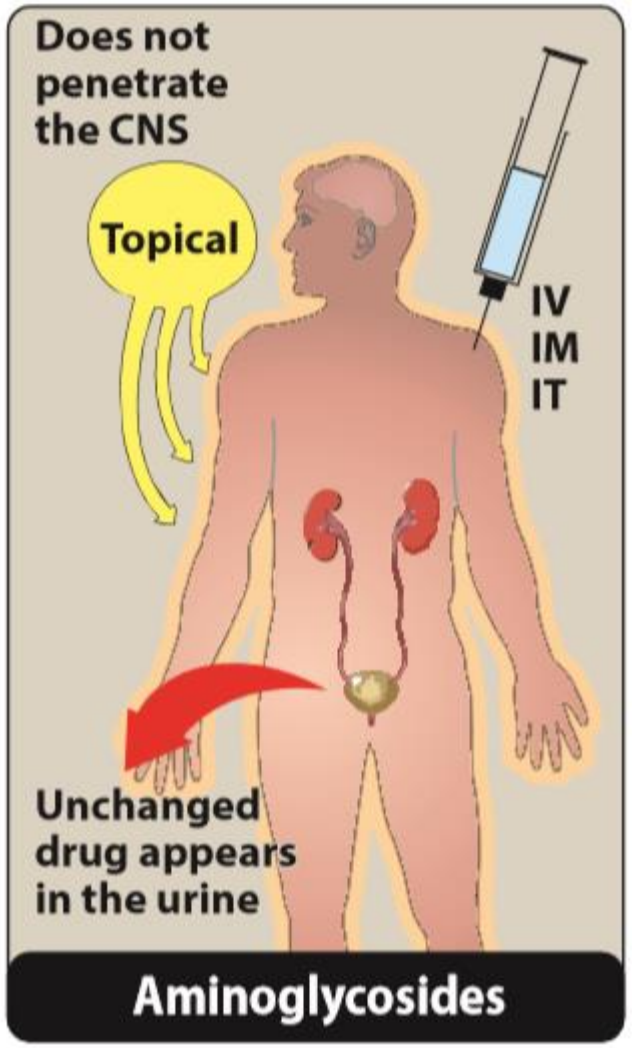


المقاومة Resistance:

تنجم المقاومة من:

- تناقص قبط الدواء بغياب جملة نقل الدواء المعتمدة على الأوكسجين أو بغياب القنوات المسامية.
- تشكيل أنزيمات معطِّلة للصاد بتوسُّط البلاسميد، وهي:

أنزيم الأستيل ترانسفيراز acetyltransferase	أنزيم الفوسفوترانسفيراز phosphotransferase	أنزيم نيكليوتيديل ترانسفيراز nucleotidyltransferase
• يحفّز على أستلة الوظائف الأمينية	• ينقل الفوسفور إلى ذرات الأوكسجين في مجموعات الهيدروكسيل على الأمينوغليكوزيدات	• ينقل مجموعات الأدنيليل إلى ذرات الأوكسجين في مجموعات الهيدروكسيل على الأمينوغليكوزيدات



الحرائك الدوائية:

الامتصاص Absorption:

- تُعطى حقناً ولا تمتص فموياً (لا تتواجد بشكل حب):

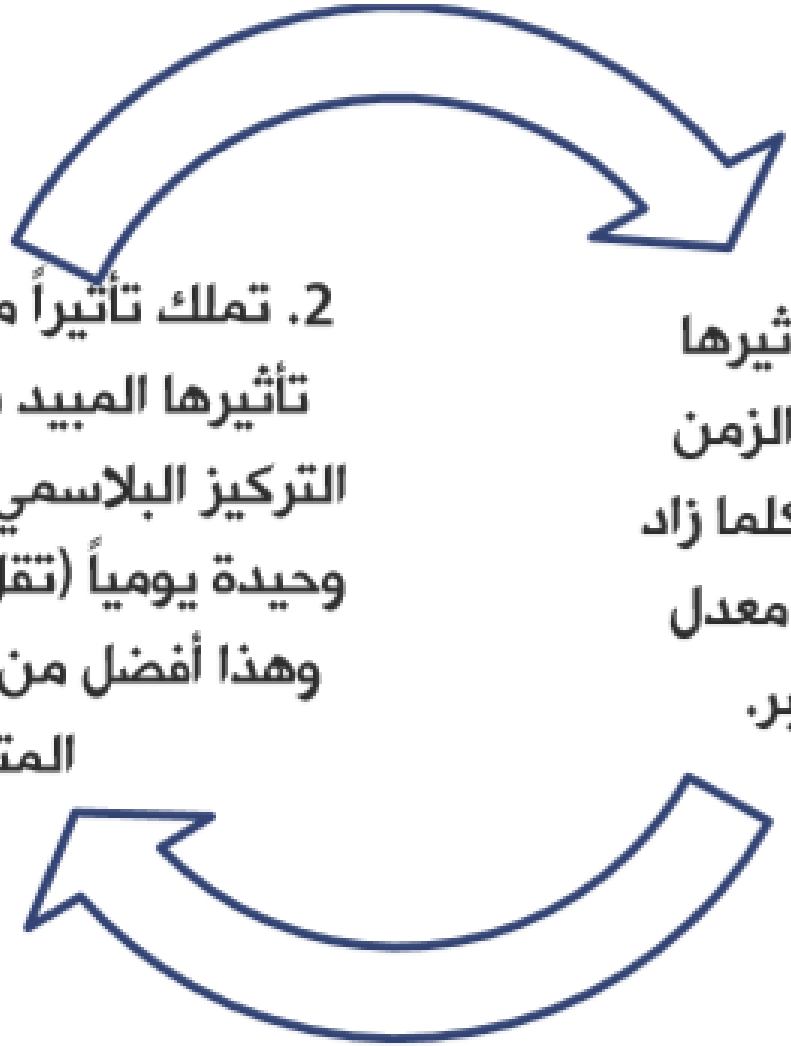
لأنها مركبات قطبية (تحوي الكثير من مجموعات OH)

- النيومايسين لا يُعطى حقناً:

تملك الأمينوغليكوزيدات خاصتين هامتين:

1. يعتمد تأثيرها المبيد على الزمن والتركيز، أي كلما زاد التركيز كان معدل القتل أكبر.

2. تملك تأثيراً متأخراً، حيث يستمر تأثيرها المبيد بالرغم من هبوط التركيز البلاسمي لذلك تُعطَى جرعة وحيدة يومياً (تقل سميتها وكلفتها) وهذا أفضل من الجرعات الصغيرة المتعددة.



التوزع Distribution:

اختراقها النسيجي محدود، وتراكيزها في السائل الدماغي الشوكي غير كافية حتى بوجود الالتهاب، ما عدا النيومايسين.

تتراكم بتراكيز عالية في قشر الكلية، ممّا يؤدي إلى احتمال حدوث سمية كلوية لذلك يجب تعديل الجرعة لمرضى الفشل الكلوي.

تتراكم بتراكيز عالية في الأذن الداخلية مما يسبب سمية أذنية.

تعبر الحاجز المشيمي وتتراكم في بلاسما الجنين والسائل الأمينوسي لذلك لا تُعطَى للحامل.

الإطراح Elimination:

- لا تُستقلَب وتُطرَح بالبول عبر الرشح الكبيبي.

التأثيرات الجانبية:

1. السمية الأذنية ototoxicity الدهليزية والقوقعية:

- نتيجة التراكيز العالية المتراكمة في اللمف الباطني والمحيطي للأذن قد تصل إلى صمم دائم غير عكوس (جزئي أو كلي).
- كما تؤثر على الأجنة، فلا تُعطَى إبر الجنتمايسين للأطفال أو الحوامل إلا في الحالات القصوى حيث لا يؤثر أي صاد آخر، وتتواجد بتراكيز (20 للرضع، 40 للأطفال، 80 للكبار) ملغ.
- يسبب الستربتومايسين دوخة وفقدان توازن من التأثير على الجهاز الدهليزي الأذني.

2. السمية الكلوية:

نتيجة احتباس الأمينوغليكوزيدات في الأنبوب الكلوي القريب، تتراوح السمية من خلل كلوي خفيف عكوس إلى تنخُّر أنبوبي كلوي حاد وخيم غير عكوس.

3. شلل عضلي عصبي:

- نتيجة الحقن المباشر لجرعات كبيرة ضمن البريتوان أو الجنب (intraperitoneal or intrapleural) وذلك لأنها تسبب تثبيط تحرر الأستيل كولين.

4. تفاعلات تحسسية جلدية من النيومايسين.

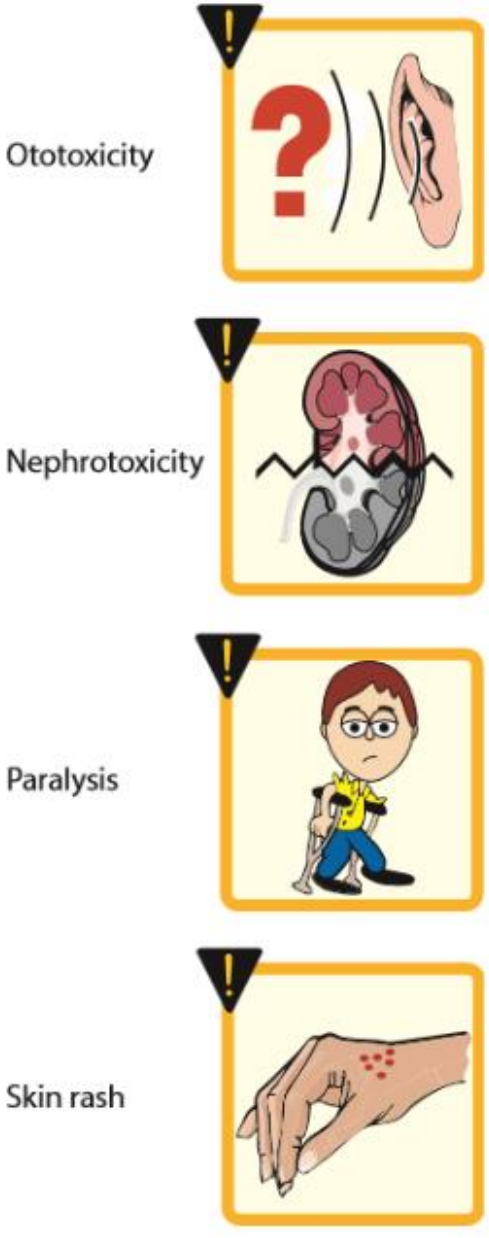


Figure 39.9
Some adverse effects of aminoglycosides.

Nephrotoxicity

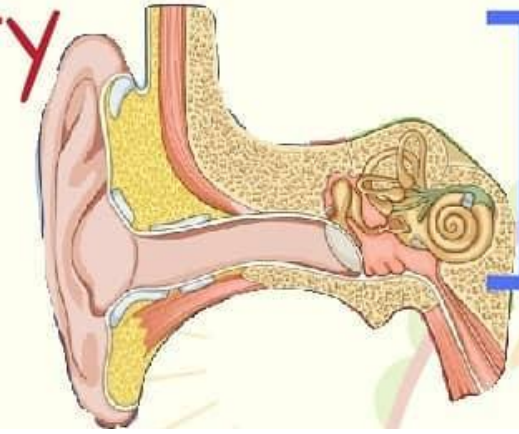
- Low g.f.r
- Nitrogen retention
- Albuminuria

Allergic reactions

Neuromuscular blockade

@Medbook210

Ototoxicity



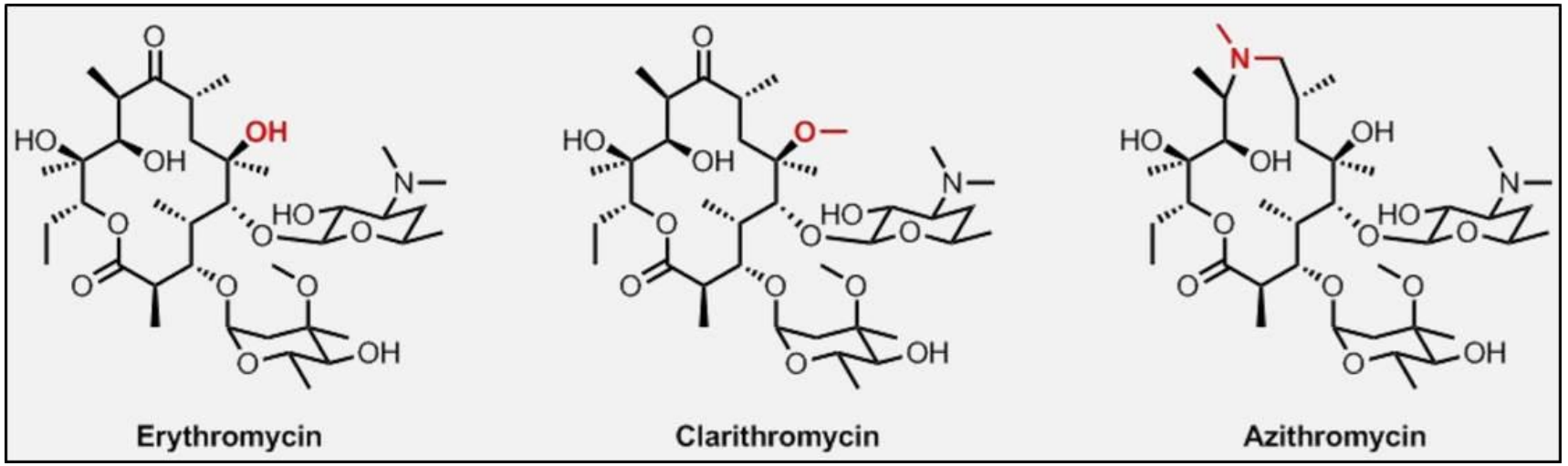
- Cochlear damage
- Vestibular damage

رابعاً: الماكروليدات MACROLIDES

بنيتها ذات حلقة لاكتونية كبيرة ملتصقة مع سكر منقوص الأكسجين بمفرده أو سكر أميني

وهي تشمل:

- ازيثروميسين Azithromycin
- اريثروميسين Erythromycin
- تيليتروماسين Telithromycin
- كلاريثروميسين Clarithromycin



آلية العمل Mechanism of action:

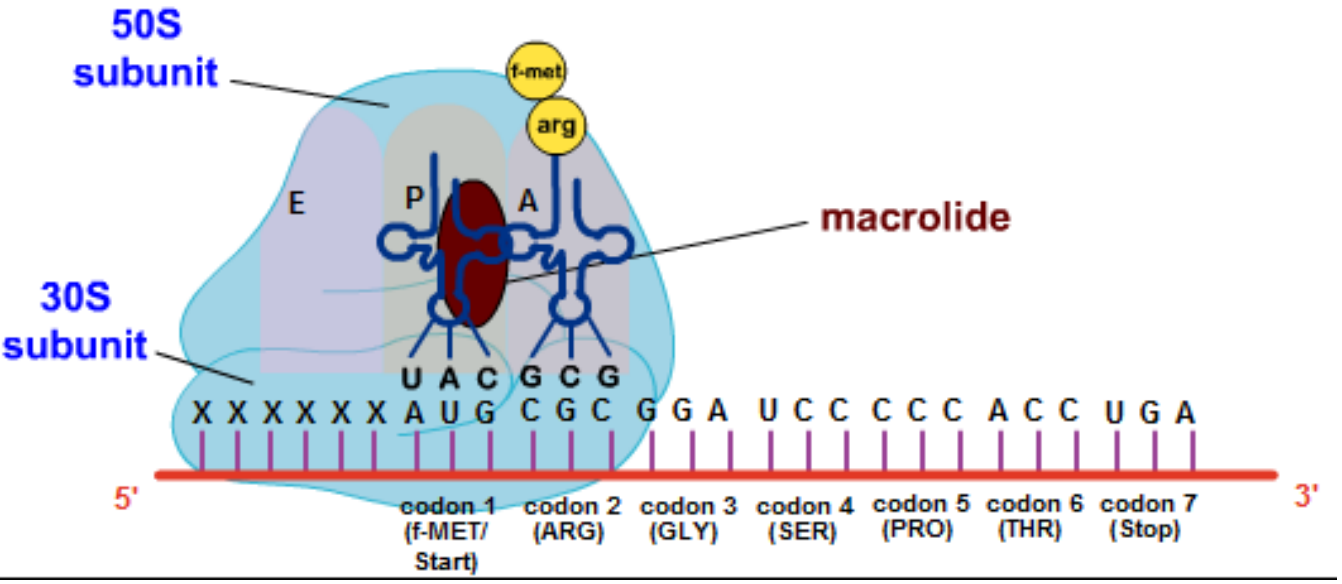
ستتغير الآلية عن المجموعتين السابقتين حيث ستعمل على الوحيدة 50S بدل 30S.

ترتبط الماكروليدات مع الوحيدة الريبوزومية 50S تثبِّط خطوة تبادل المواقع على الببتيديل tRNA من الموقع المستقبل إلى الموقع المعطي.

أي أن:

ارتباط الصاد مع الوحيدة 50S سيمنع الـ tRNA الحامل لحمض أميني الموجود على الموقع الأول (استطاع الدخول للموقع A) من الانتقال إلى الموقع الثاني (المعطي) ← وبالتالي لا يستطيع تمرير الحمض الأميني الذي يحمله، وتتعطل عملية تركيب البروتين.

أي أن الماكروليدات تشكل جدار ما بين الموقع المستقبل والموقع المعطي.



الطيف المضاد للجرثوم:

مثبّطة للجراثيم Bacteriostatic.

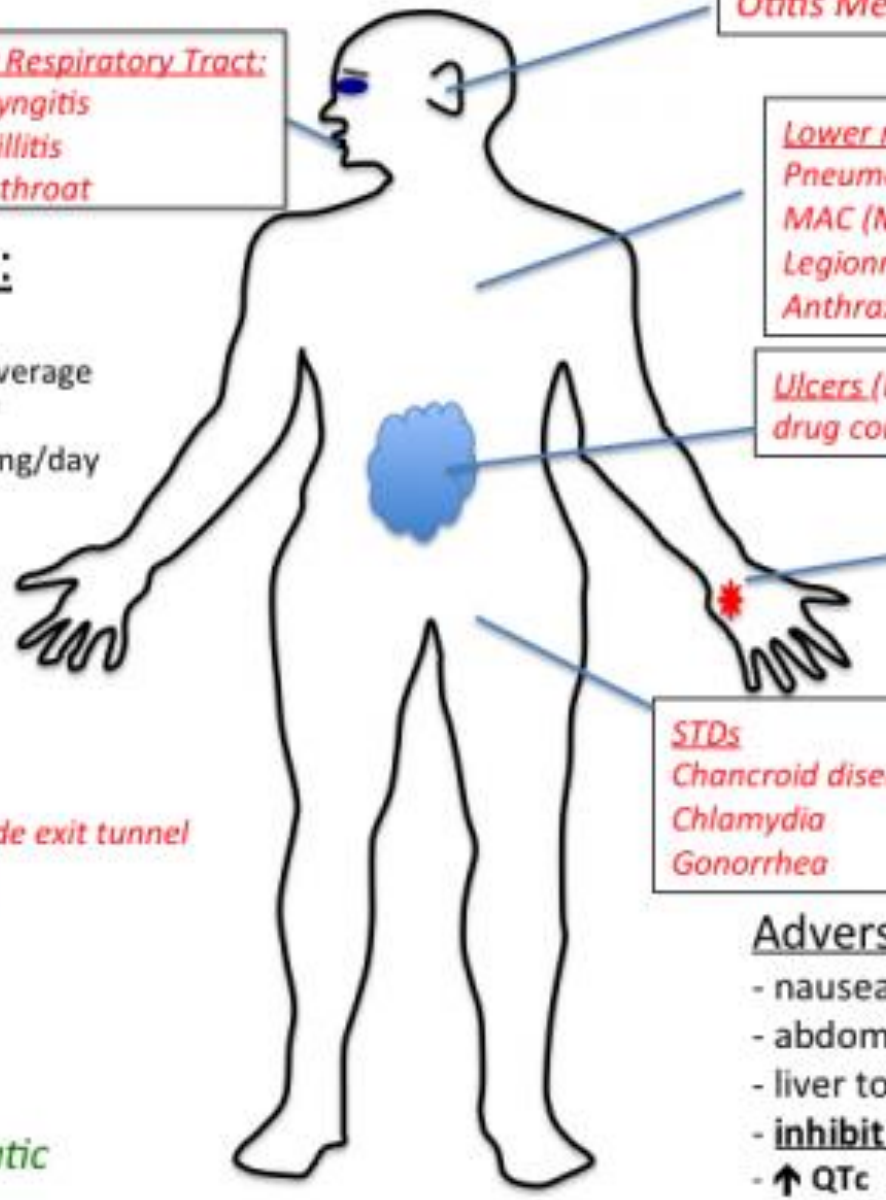
يستخدم Erythromycin لمعالجة الأخماج الناجمة عن:	• المتفطرات الرئوية – الوتديات – الكلاميديا التراخومية – البوردتيلا الشاهوقية – المكورات إيجابية الغرام كالمكورات الرئوية والعنقودية المنتجة للبيتالاكتاماز
يملك Azithromycin طيفاً مشابهاً، ولكنه أقوى ضد:	• المستدمية النزلية – الموركسيلات النزلية – المتفطرات الطيرية – النسيريات. • هو الدواء المفضل لعلاج التهاب الإحليل الناجم عن الكلاميديا التراخومية.
Clarithromycin	• فعّال ضد: الموركسيلات النزلية – الليجيونيلا • له دور وقائي وعلاجي (نوعي) في: المتفطرات الطيرية – اللولبيات البوابية Helicobacter pylori عند مرضى القرحة الهضمية.

Macrolide Uses

Routes:

Pharmacokinetics:

- Azithromycin $t_{1/2}$ =3 days
- a 1 g dose provides 7 day coverage
- common therapy consists of 500 mg loading dose & 250 mg/day for 4 more days.



Otitis Media

Upper Respiratory Tract:
- *Pharyngitis*
- *Tonsillitis*
- *Sore throat*

Lower respiratory tract infections:
Pneumonia
MAC (Mycobacterium avis complex)
Legionnaire's
Anthrax

Ulcers (H. pylori)
drug combo including Clarithromycin

Uncompliated skin infections (staph)

STDs
Chancroid disease in men
Chlamydia
Gonorrhea

Mechanism:

Bind to 50S & block polypeptide exit tunnel to prevent chain elongation

bacteriostatic

Adverse Effects:

- nausea, vomiting, diarrhea
- abdominal pain
- liver toxicity (estolate related)
- **inhibit P-450** (drug interactions)
- ↑ QTc

المقاومة:

أصبحت المقاومة نحو Erythromycin مشكلة خطيرة حيث أن معظم ذراري العنقوديات من المشافي مقاومة.

تنجم المقاومة عن:

A. تناقص قبط الدواء أو وجود مضخة الإخراج.

B. تناقص ألفة الوحيدة 50S نحو الصاد الحيوي الناجم عن أمتلة الأدينين في الريبوزوم 23S (أي حدوث تغيير في بنية الوحيدة 50s).

C. وجود أنزيم أستيراز الأريترومايسين الذي يخرب الصاد بتوسط البلاسميد.

الحرائك الدوائية:

الإعطاء Administration:

- يتخرب Erythromycin في حموضة المعدة،

لذلك يوجد بشكل مضغوطات مغلفة معوياً.

- أما الكلاريترومايسين والأزيترومايسين والتليترومايسين فهي ثابتة في الوسط الحمضي وتمتص بسهولة.

التوزع Distribution:

يتوزع Erythromycin في جميع سوائل الجسم باستثناء السائل الدماغي الشوكي	تتوزع Azithromycin, Clarithromycin, Telithromycin في أنسجة الجسم
تتركز في الكبد ويسمح الالتهاب بزيادة النفوذية	Azithromycin ذو عمر نصفي طويل (40 ساعة)

الامتصاص Absorbtion:

- تُمتَص الماكروليدات فموياً، ويتداخل الطعام في امتصاصها (يتعطل امتصاصها)،

عدا الكلاريترومايسين الذي يزداد امتصاصه مع الطعام

الاستقلاب Metabolism:

- يُستقلَب Erythromycin و Telithromycin بشدة، ويثبِّطان أكسدة العديد من الأدوية عبر تثبيط جملة السيتوكروم p450.
- يُستقلَب الـ Clarithromycin إلى مستقلب فعَّال.
- يتداخل Clarithromycin مع:
  - الـ Theophline (موسع قصبات)
  - الـ Carbamazepine (دواء مضاد للصرع).

التأثيرات الجانبية:

1. انزعاج معدي معوي Epigastric distress.
2. يرقان صفراوي ركودي Cholestatic jaundice.
3. سمية أذنية Ototoxicity:

تُحدِث الماكروليدات سميّة أذنيّة، ويسبّب Erythromycin صمم عابر (عكوس).

4. تُعطَى بحذر لمرضى الكبد والكلية.

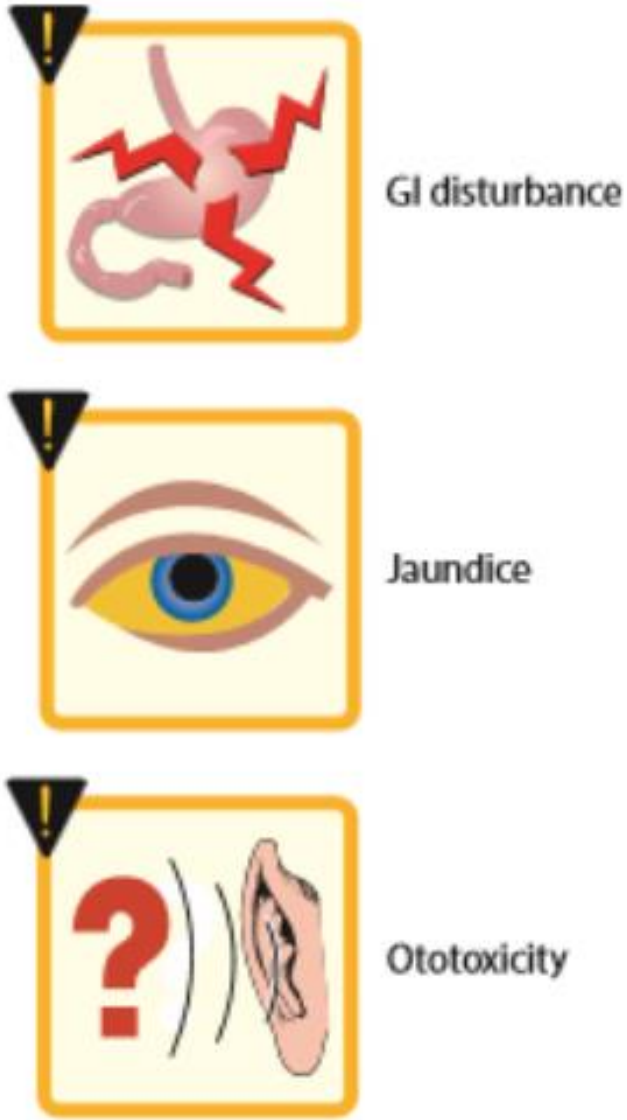


Figure 39.13
Some adverse effects of macrolide antibiotics.

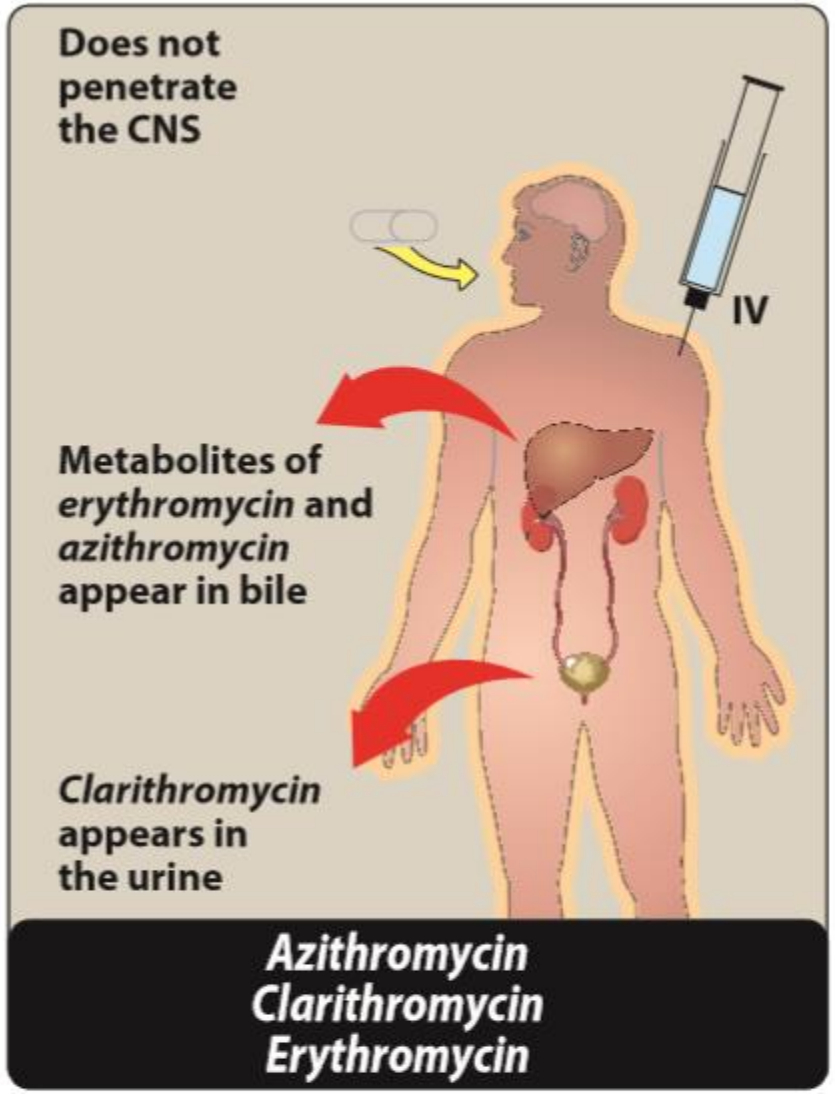


Figure 39.11
Administration and fate of the macrolide antibiotics. CNS = central nervous system.

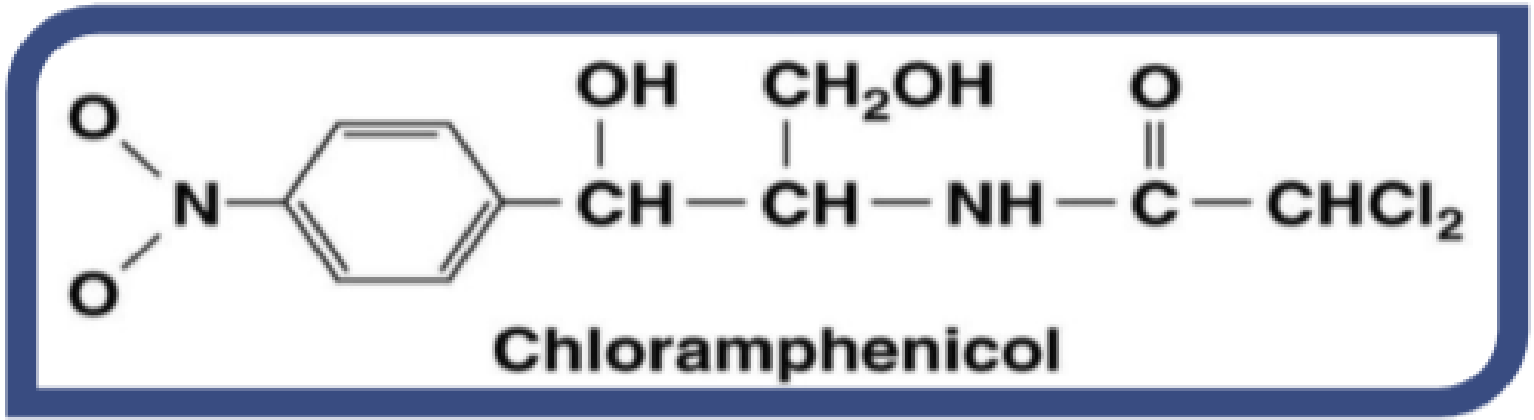
الإطراح:

ينفرغ الـ Azithromycin والـ Erythromycin في الصفراء.

تُطرَح المستقلبات العاطلة بالبول.

يُطرَح الـ Clarithromycin ومستقلَبه عبر الكلية والكبد.

خامساً: الكلورامفنيكول CHLORAMPHENICOL

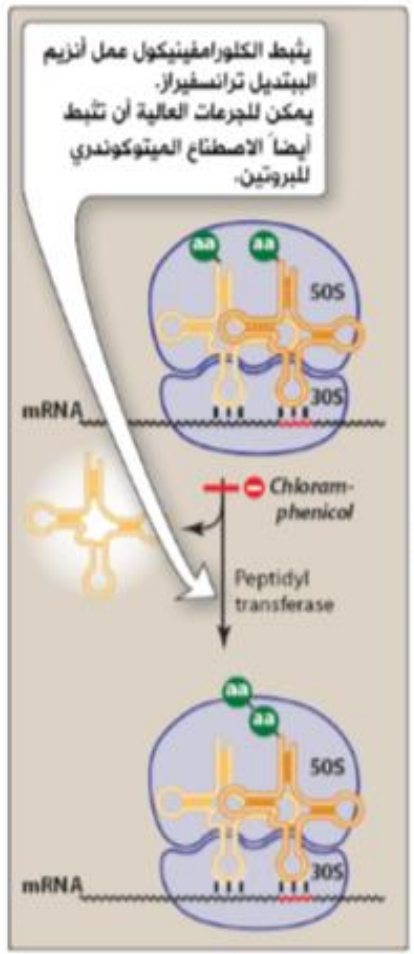


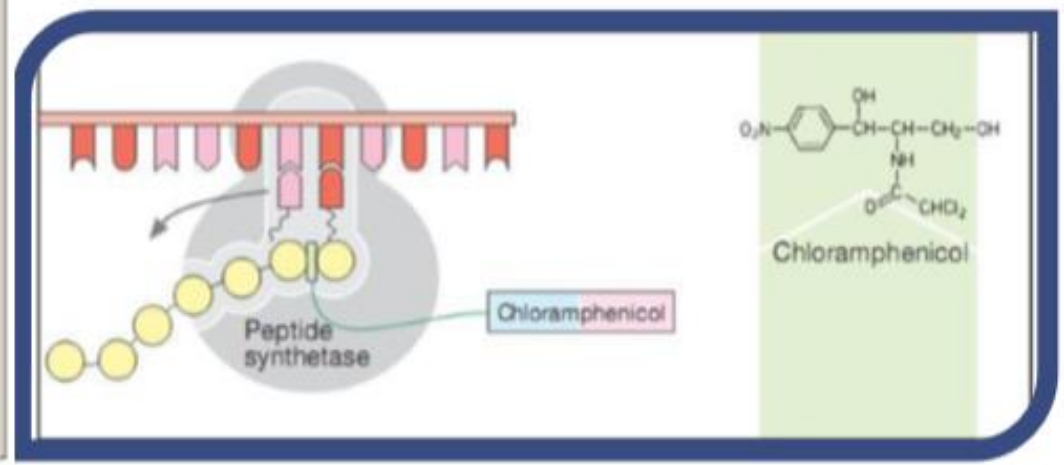
آلية التأثير:

يرتبط الكلورامفنيكول مع الوحيدة الريبوزومية 50S ← فيحصر فعل الببتديل ترانسفيراز، مما يمنع ارتباط الحموض إلى الببتيد المتكون حديثاً ← وبالتالي يثبّط تركيب البروتين.

أي أن:

الـ tRNA الحامل للحمض الأميني دخل إلى الموقع بنجاح، ولكن الكلورامفنيكول منع انتقال السلسلة الببتيدية المتشكلة إليه (السلسلة هي التي تتحرك نحو الحمض) ← وبالتالي لم تتم إضافة الحمض الأميني إلى السلسلة، وتعطّل تشكيل البروتين.





الطيف المضاد للجرثوم:

موقف للنمو Bacteriostatic

- واسع الطيف ، فعَّال ضد:

الجراثيم والمكروبات الإيجابية والسلبية الغرام- الركتسيات – اللاهوائيات.

- لا يؤثر على الزوائف الزنجارية والكلاميديا.
- قل استخدامه حالياً حيث يقتصر حالياً على القطرات العينية والأذنية (موضعي).

المقاومة:

تنجم المقاومة عن:

- تشكيل أنزيم استيل كو أنزيم A ترانسفيراز الذي يعطِّل الدواء.
- عدم نفوذية الدواء عبر الخلية الجرثومية.

التأثيرات الجانبية:

يُترَك استعمال الكلورامفينكول لمعالجة العداوى المهدِّدة للحياة بسبب تأثيراته الضارة الخطيرة والمهددة للحياة:

A. فقر دم لا تنسُّجي ذاتي التحسس idiosyncratic aplastic anemia وهو مميت عادةً.

B. فقر دم انحلالي عند مرضى عوز G6PD.

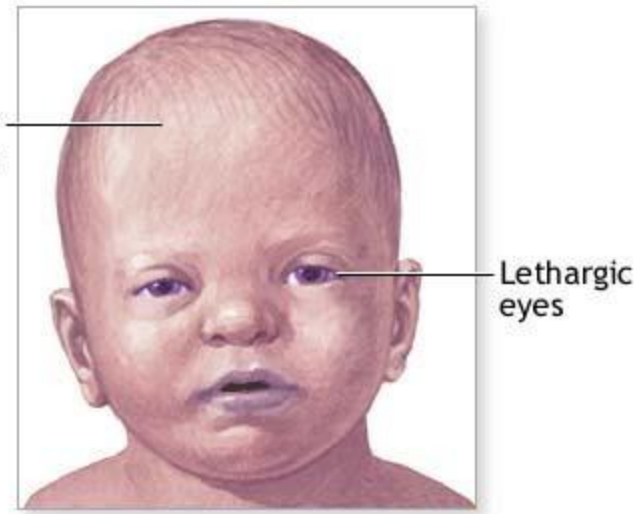
C. الانزعاج الهضمي.

D. فرط نمو المُبيضَّات البيض في الأغشية المخاطية.

E. يُحدِث سمية نقي العظام.

F. يسبب الكلورامفينكول متلازمة الطفل الرمادي Gray baby syndrome، وهي دائماً مميتة بالوهط القلبي الوعائي والازرقاق، بسبب:

- عوز أنزيم غليكورونيل ترانسفيراز الكبدي المسؤول عن إطراح الكلورامفنيكول عند الولدان والخدج.
- نقص تطور الوظيفة الكلوية.



The clinical use of chloramphenicol is **limited to life-threatening** infections because of the serious adverse effects associated with its administration.

Adverse effects	Anemia	Hemolytic anemia –less glucose 6-phosphate dehydrogenase.
		Reversible anemia- side effect , dose related
		Aplastic anemia - rare - idiosyncratic - usually fatal
	Hypersensitivity reaction	Rashes,
		fever,
		atrophic glossitis
		angioedema
	Gastrointestinal irritative effects	Nausea
		vomiting
		diarrhoea
	Gray baby syndrome	Neonates have a low capacity to glucuronylate the antibiotic, and they have underdeveloped renal function. Therefore, neonates have a decreased ability to excrete the drug, which accumulates to levels that interfere with the function of mitochondrial ribosomes. This leads to poor feeding,depressed breathing, cardiovascular collapse, cyanosis and death. Adults who have received very high doses of the drug can also exhibit this toxicity.

الحرائك الدوائية:

يمتص:	فموياً
الإعطاء:	فموياً orally أو حقن وريدي IV
التوزع:	واسع وينفذ إلى السائل النخاعي
الإطراح:	يقترن بالغلكورنيد ثم يُطرَح بالبول

- يثبِّط أنزيمات الكبد.
- يُفرَز في حليب المُرضع.

يَحصر استقلاب العديد من الأدوية فيزيد من تركيزها وتأثيرها، مثل:

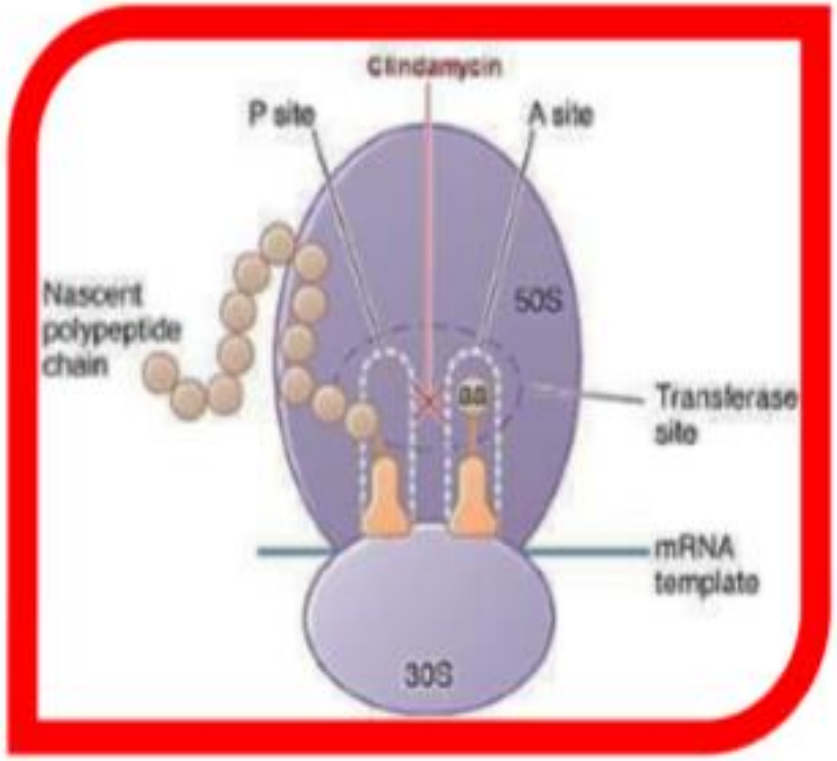
- ✓ Warfarin: مميِّع
- ✓ Tolbutamide – Chlorpropamide: خافضات سكر
- ✓ Phenytoin: أحد أدوية الصرع الرئيسية

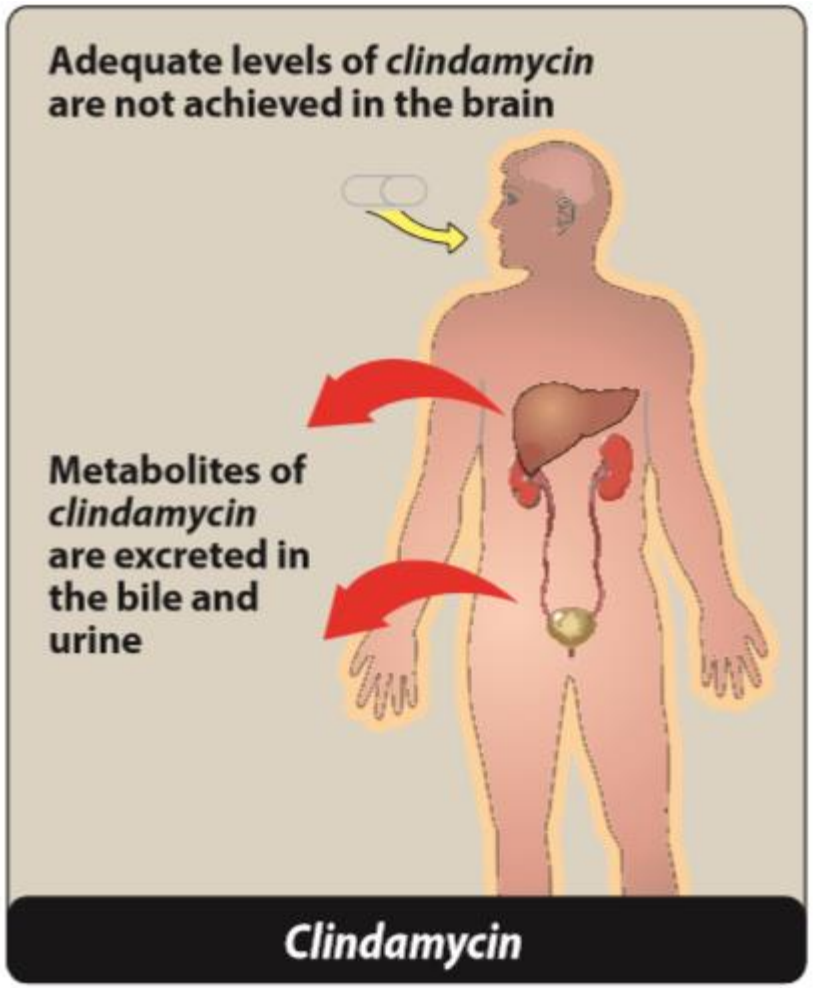
سادساً: الكليندا ميسين CLINDAMYCIN

تدعى هذه الأدوية (الكليندا ميسين واللينكوسين) أحياناً اللينكوزاميدات Lincosamides اعتماداً على بنيتها الكيميائية.

ألية عملها

الآلية المضادة للمكروبات مشابهة لآلية (الماكروليدات) حيث تعمل على نفس الموقع (الوحيدة 50S) وبنفس الآلية.





الحرائك الدوائية:

يمتص:	فموياً
التوزع:	في جميع سوائل الجسم
الاستقلاب:	يتحول إلى منتجات عاطلة
الإطراح:	في الصفراء أو البول بالارتشاح الكبيبي

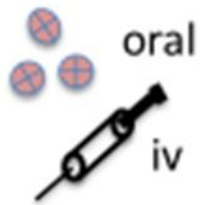
يُستَعمل للعداوى الناجمة عن الجراثيم اللاهوائية، وخاصة العصوانيات الهشة التي تسبب عداوى بطنيّة مترافقة مع الرضح (أي الرض والازرقاق وباقي الأعراض المرافقة) وضد المكورات غير المعوية.

يترافق استخدام الكليندااميسين مع التهاب القولون الغشائي الكاذب المميت Pseudomembranous الناجم عن نمو المطثيات العسيرة المقاومة التي تفرز ذيفاناً منخراً، ويعالَج بالميترونيدازول أو الفانكوميسين.

ينفذ الكليندااميسين إلى العظم حتى في غياب الالتهاب (مفيد في الالتهابات والجراحة العظمية) بعكس الدماغ حيث لا يستطيع النفاذ إليه حتى بوجود التهاب.

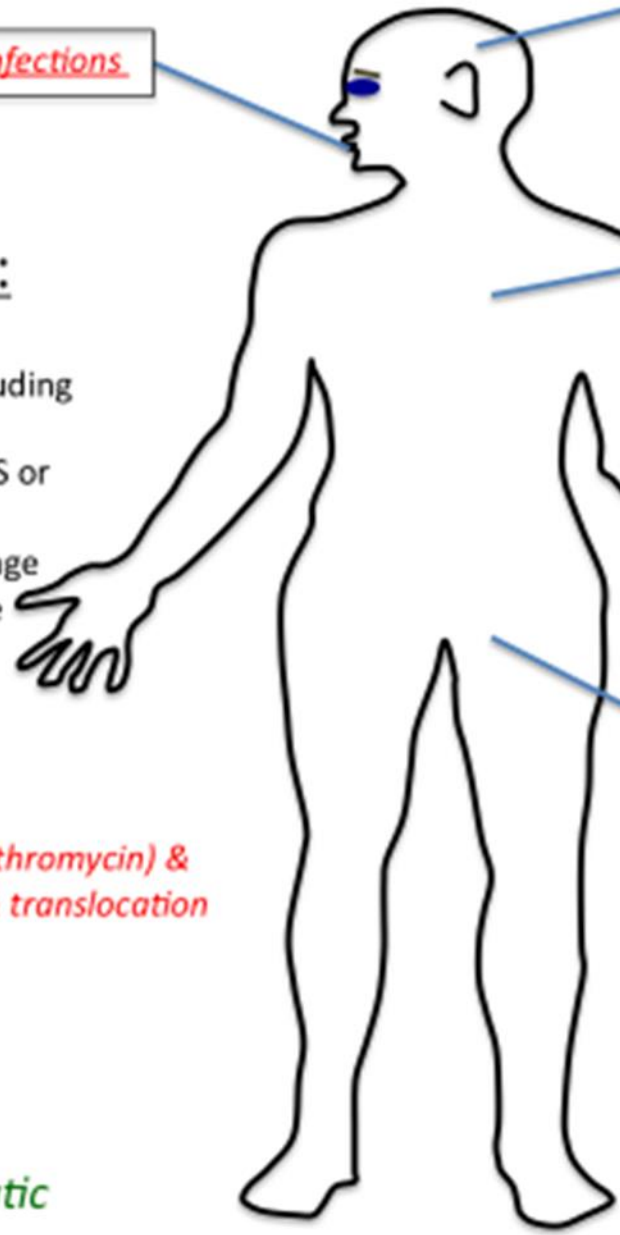
Clindamycin Therapeutics

Routes:



Pharmacokinetics:

- $t_{1/2}$ = 2.5 hrs
- penetrates most tissues including abscesses
- does NOT penetrate into CNS or intracellular
- hepatic metabolism, no dosage adjustment with renal failure



Oral infections

Combined w/ pyrimethamine for toxoplasmic encephalitis in sulfa allergy

Lung abscess & aspiration pneumonia:

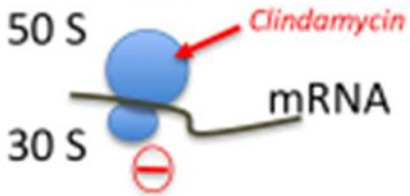
Rx: Necrotizing fasciitis & Streptococcal toxic shock

MRSA soft tissue infections

Gyn/Pelvic infections:
Pelvic Inflammatory Dx (PID)

Mechanism:

Binds to 50S (same site as erythromycin) & inhibits peptidyl transferase & translocation



bacteriostatic

Adverse Effects:

- nausea, vomiting, diarrhea
- fever, rash
- *Clostridium difficile* enterocolitis (~6%)

سابعاً: لاينزوليد LINEZOLID

دواء حديث من مجموعة الـ Oxazolidinone.

طيفه الجرثومي:

- فعال ضد المكروبات إيجابية الغرام المقاومة، مثل:

المكورات العنقودية المقاومة للميتسيلين والفانكومايسين.

- Methicillin - and Vancomycin-Resistant Staphylococcus aureus.

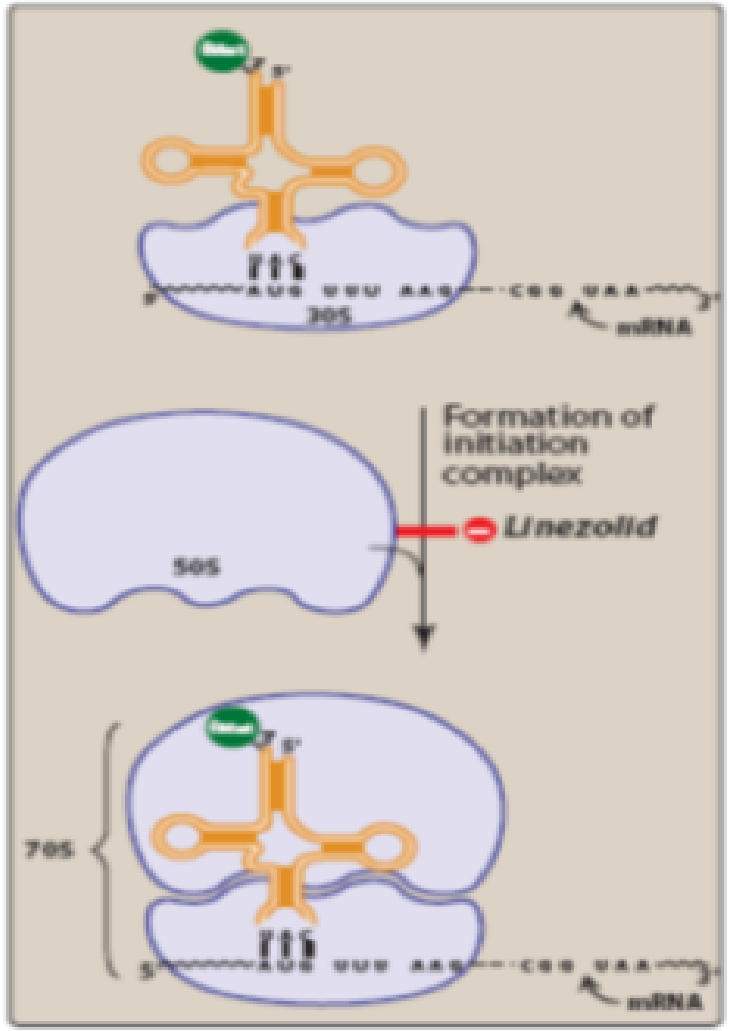
المكورات المعوية البرازية المقاومة للفانكومايسين.

- Vancomycin-Resistant E. faecium and E. faecalis.

المكورات العقدية المقاومة للبنسلين.

- Penicillin-Resistant Streptococci.

- فعّال ضد الوتديات Corynebacterium species.
- فعّال ضد الليستريا وحيدة الخلية Listeria monocytogenes.



آلية التأثير:

يرتبط مع الوحيدة الريبوزومية الجرثومية 50S فيمنع ارتباطها مع الوحيدة 30S، مما يؤدي لـ:

← تثبيط تشكّل المركب 70S.

← فيمنع تشكّل البروتين.

المقاومة:

تنتج المقاومة من تناقص ارتباط الدواء مع المقر الهدف.

الحرائك الدوائية:

- يُمتَص فموياً، ويُعطَى وريدياً.
- يتوزّع في جميع سوائل الجسم.
- يخضع للاستقلاب إلى منتجين، أحدهما فعَّال والآخر عاطل.
- يُطرَح بالطريق الكُلوي وغير الكُلوي.

التأثيرات الجانبية:

- انزعاج هضمي.
- غثيان.
- إسهال.
- صداع.
- طفح.
- يعزز من تأثيرات البسودوإفدرين (مقلِّد ودي) الرافعة للضغط.