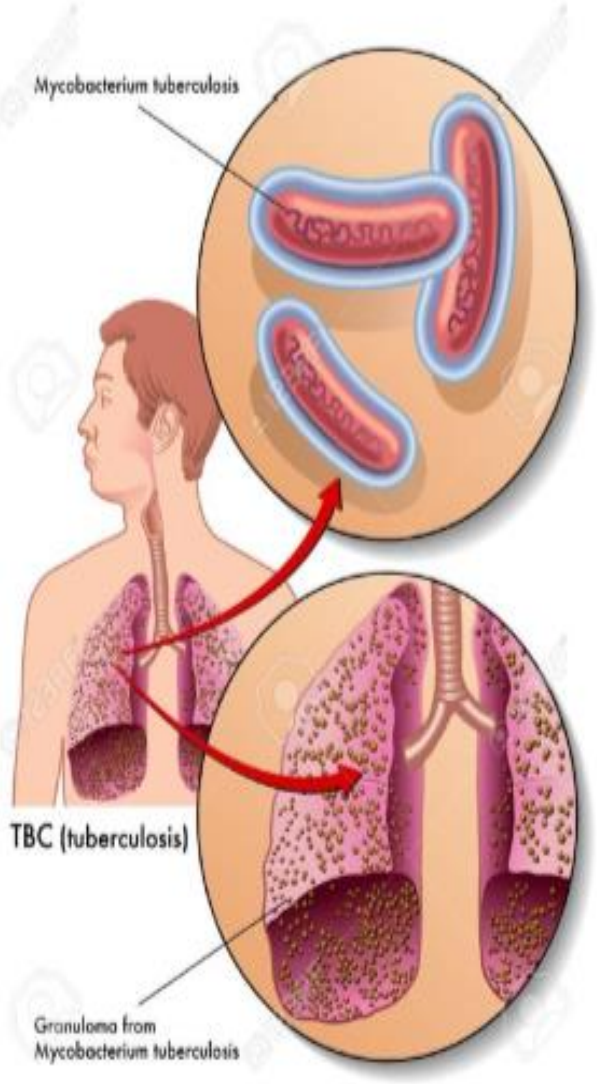
مضادات التدرن والجذام

المحاضرة السادسة

د. طلة المللي

مضادات السل Antimycobacterial drugs



- المتفطرات mycobacteria: هي جراثيم عصوية الشكل دقيقة ذات جدار غني بالدسم 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 حبيبومية بطيئة النمو slow growing granulomatous lesions مسؤولة عن تخريب الأنسجة.
- تسبب المتفطرات عداوى خطيرة في الرئة والجهاز البولي التناسلي والجهاز العظمي والسحايا.

علاج التدرن

	أدوية الخط العلاجي الأول First Line of Drugs:	أدوية الخط العلاجي الثاني Second Line of Drugs:
تشمل:	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).
الفعالية:	فعالة.	أقل فعالية، مفيدة للأشخاص الذين لا يتحملون الخط الأول أو المتفطرات المقاومة للخط الأول (بديلة أو مشاركة).
السمية:	مقبولة السمية.	أكثر سمية.

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 خاصّة لعلاج السل.
- لا يُستعمل علاج مفرد بسبب تطور المقاومة السريعة له، لذا تُستَعمل عدة أدوية معاً، وعلى الأقل دوائين ويُفضَّل 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

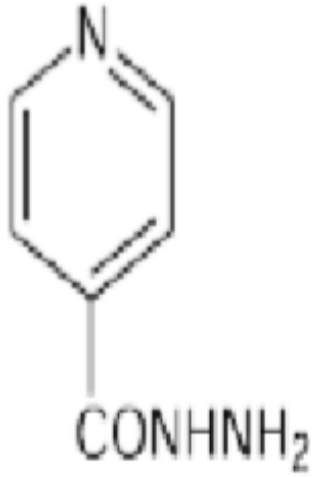
لا يُستَخدَم في المعالجة دواء وحيد.

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

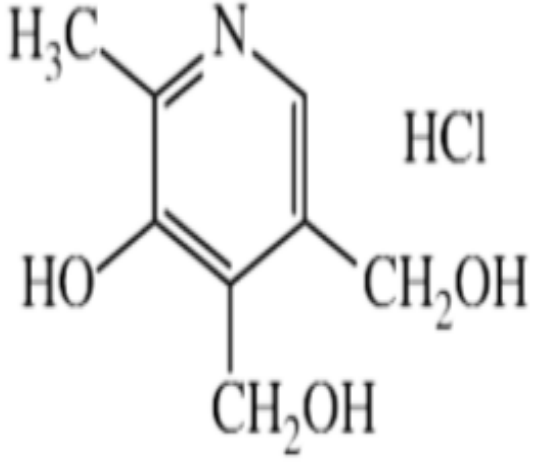
1. Aminoglycosides: streptomycin, kanamycin, amikacin.
2. Capreomycin.
3. Fluroquinolones.
4. Para-amino salicylic acid.
5. Ethionamide.
6. Cyclocerine.

Isoniazid (INH):

- أقوى أدوية التدرن فعالية.
- عبارة عن hydroxide of isonicotinic acid مماثل تركيبي للبيريدوكسين pyridoxine (فيتامين B6).

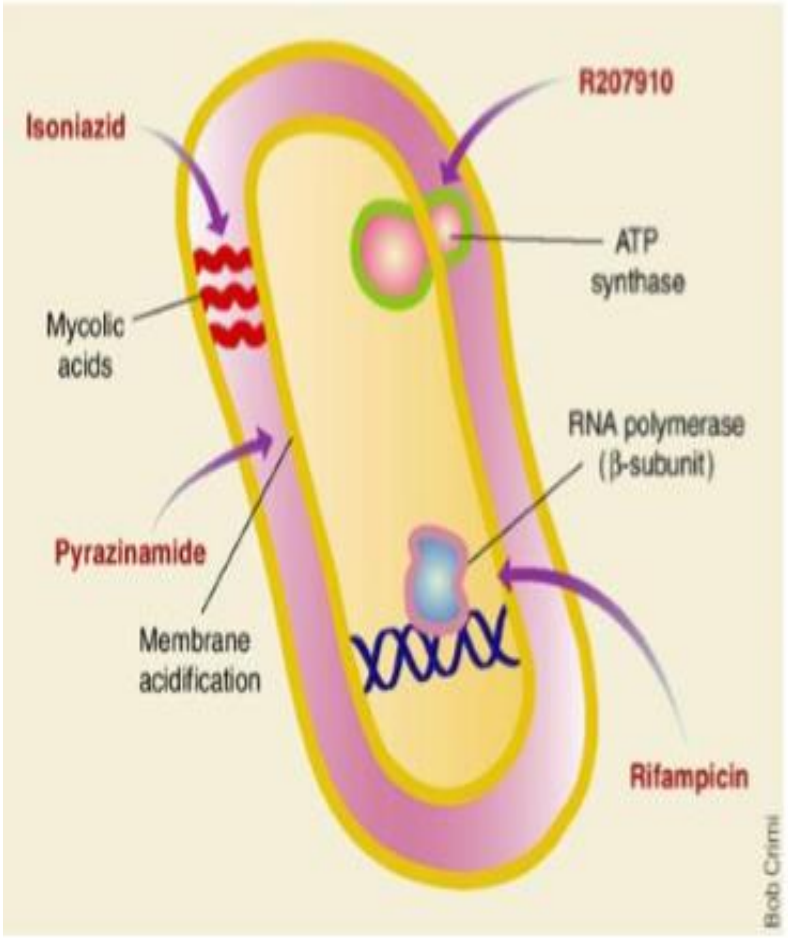


ISONIAZID



PYRIDOXINE

آلية التأثير:



- هو طليعة دوائية يتفعَّل بواسطة الأنزيم الجرثومي البيروكسيداز كاتلاز catalase -peroxidase (KatG) (أي يفعِّله الجرثوم).
- المادة الفعالة تثبِّط 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)
  - ß-ketoacyl-ACP synthase (KasA).

الطيف المضاد للجراثيم:

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

المقاومة:

تنشأ المقاومة بسرعة عندما يُستخدَم لوحده.

التأثيرات الضائرة:

- فرط الحساسية
  - تتعلق بالجرعة والمدة
- التهاب الأعصاب المحيطية peripheral neuritis
  - ينتج عن نقص البيريدوكسين (B6)
    - يعالج بإعطاء البيريدوكسين
- التهاب الكبد المميت fatal hepatitis
  - الناجم عن المستقلب السمي
    - ويحدث عند كبار السن
      - والذين يتناولون الريفامبين أو الكحول يومياً
- اضطرابات ذهنية واختلاجات
  - mental abnormalities, convulsions
- التهاب العصب البصري
  - optic neuritis

ISONIAZID (INH)

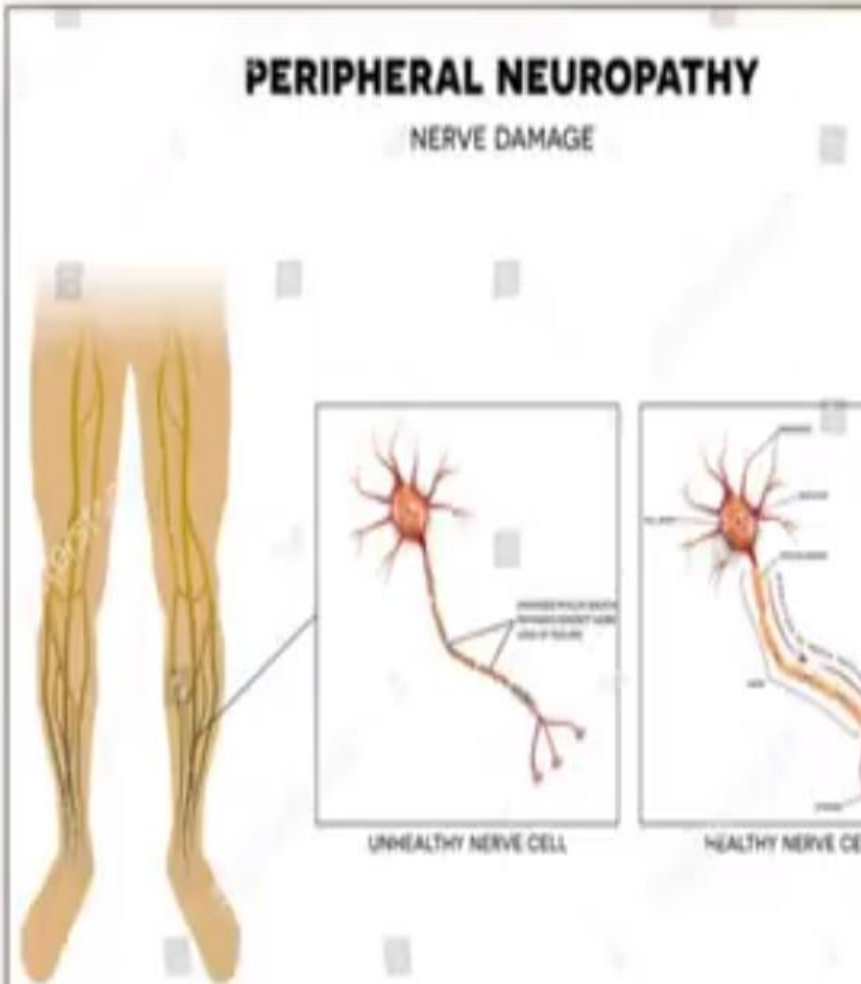
1. It Causes **Peripheral**

   Neuropathy

2. It can be prevented by

Rescue therapy where we give

Vitamin B6 or Pyridoxin



الحركية الدوائية:

- يُمتَص بسهولة فموياً، 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.

- يُستقلَب إلى مستقلبات غير فعالة بالأستلة والحلمهة.
- الأمراض الكبدية تُنقِص من استقلاب الدواء.
- يُطرَح عبر الارتشاح الكبيبي.

التداخلات الدوائية:

يُثبِّط الاستقلاب الكبدي للفينتوئين وبالتالي يعزز التأثيرات الجانبية له نتيجة زيادة تركيزه.

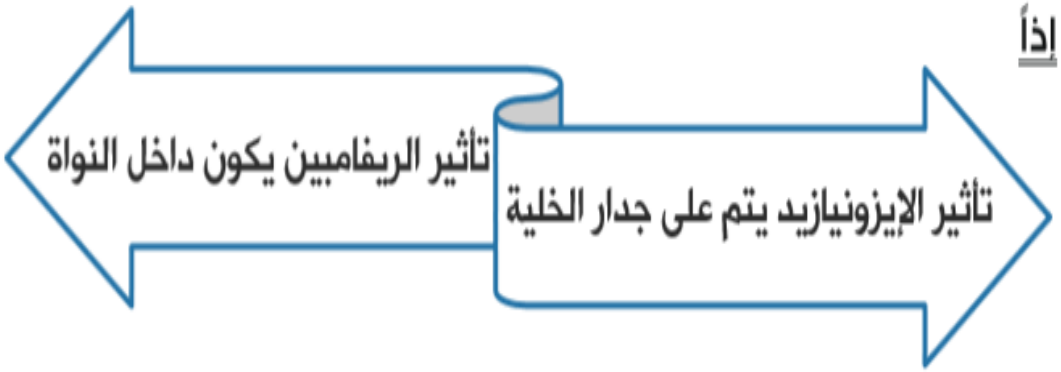
Rifampin:

- مشتق من فطور Streptomyces العفنية.
- لا يُعطَى أبداً كعلاج وحيد خوفاً من المقاومة.
- فعاليته أوسع من الإيزونيازيد broader antimicrobial activity.

آلية التأثير:

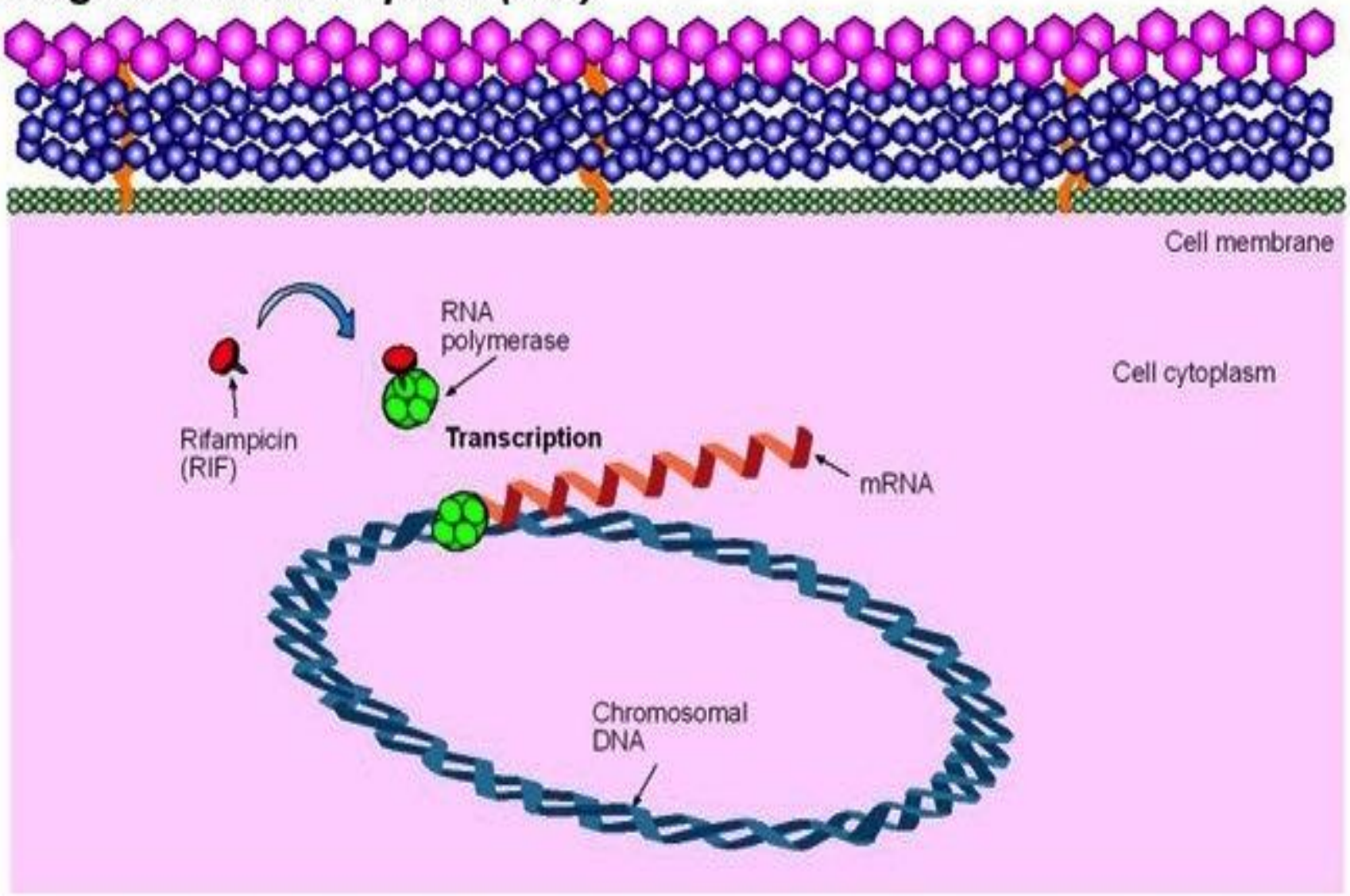
يتداخل مع الوحيدة بيتا الجرثومية، وبالتالي يحصر تناسخ الدنا الجرثومي فقط (وليس الإنساني) المعتمد على RNA polymerase، مما يمنع تركيب mRNA من خلال كبت المرحلة الأولى.

إذاً



لذلك تكون المشاركة بين الدوائين مفيدة لأنهما يعملان بآليتين مختلفتين.

Drug action: Rifampicin (RIF)



The first-line antibiotic drug rifampicin (RIF) interferes with RNA transcription in Mycobacterium tuberculosis. RIF binds to the β-subunit of the DNA-dependent RNA polymerase enzyme complex and inhibits transcription of messenger RNA (mRNA). The mRNA transcripts are essential requirements for protein synthesis (translation).

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.
- يُستَخدم وقائياً للأشخاص المعرضين لالتهاب السحايا المسبب بـ:
  Meningococci – OR – Haemophilus influenza
- من أقوى الأدوية المعالجة للجذام antileprosy.

الحرائك الدوائية:

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

التأثيرات الجانبية:

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

RIFAMPIN / RIFAMPICIN

1. Make the Body fluids such as Tears, Urine, Sweat, Saliva to turns out to **Red** or **Orange** Colour
2. Also turns Faeces to change to Red or Orange

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.

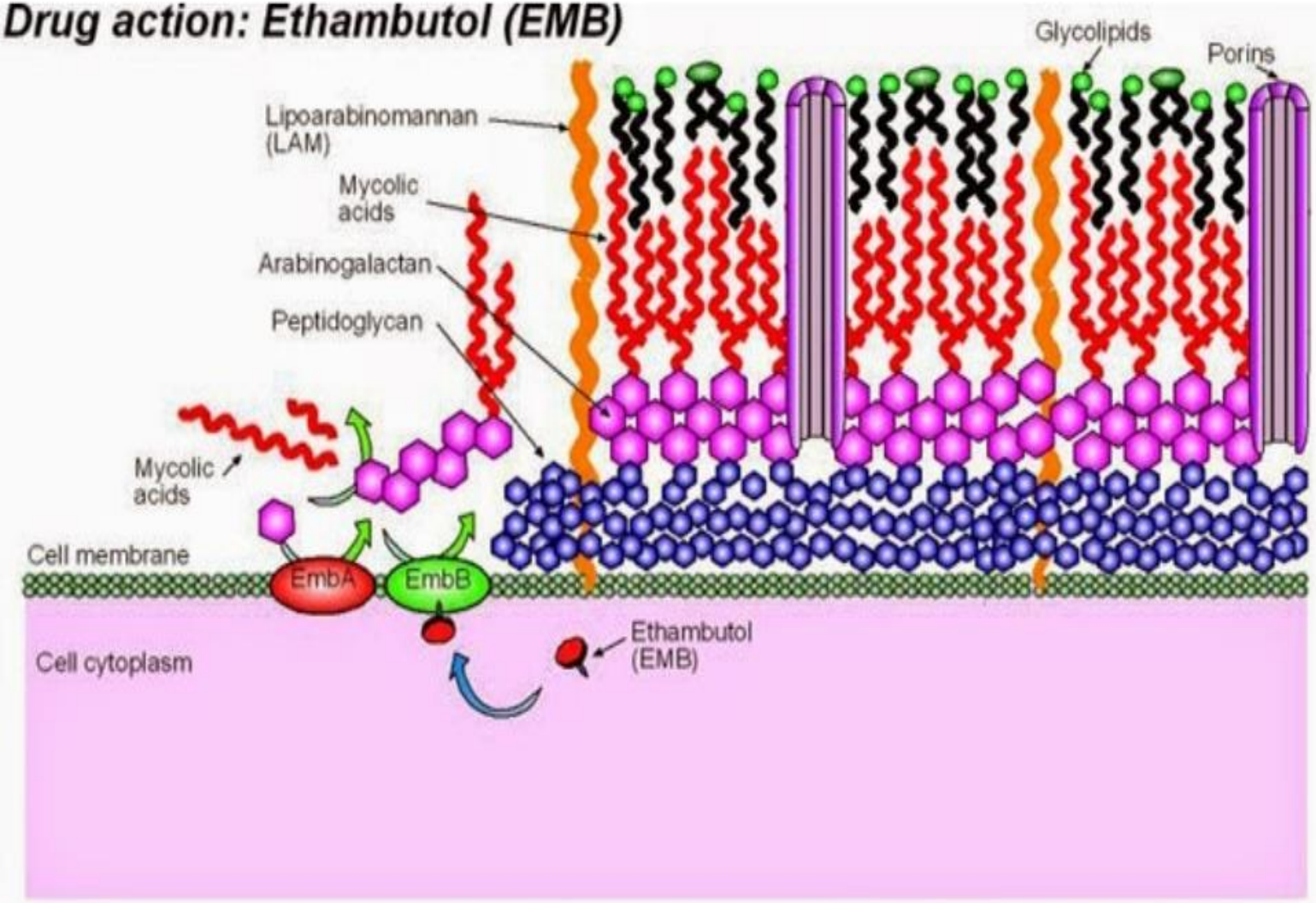
الحرائك الدوائية:

- الامتصاص الفموي جيد.
- توزعه جيد، وينفذ إلى الجملة العصبية المركزية.
- يُطرَح مع مستقلَباته بالارتشاح الكبيبي والإفراز الأنبوبي.

الاستخدام السريري:

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

Drug action: Ethambutol (EMB)



The first-line antibiotic drug ethambutol (EMB) interferes with cell wall biosynthesis in Mycobacterium tuberculosis. EMB inhibits the action of arabinosyl transferase (EmbB). EmbB is a membrane-associated enzyme involved in the synthesis of arabinogalactan. Arabinogalactan is an essential structural component of the mycobacterial cell wall

immunopaedia.org

ETHAMBUTOL

1. Causes **Red-Green** colour blindness
2. Sildenafil (PDE-V Inhibitor) Causes **Blue Green** colour

blindness

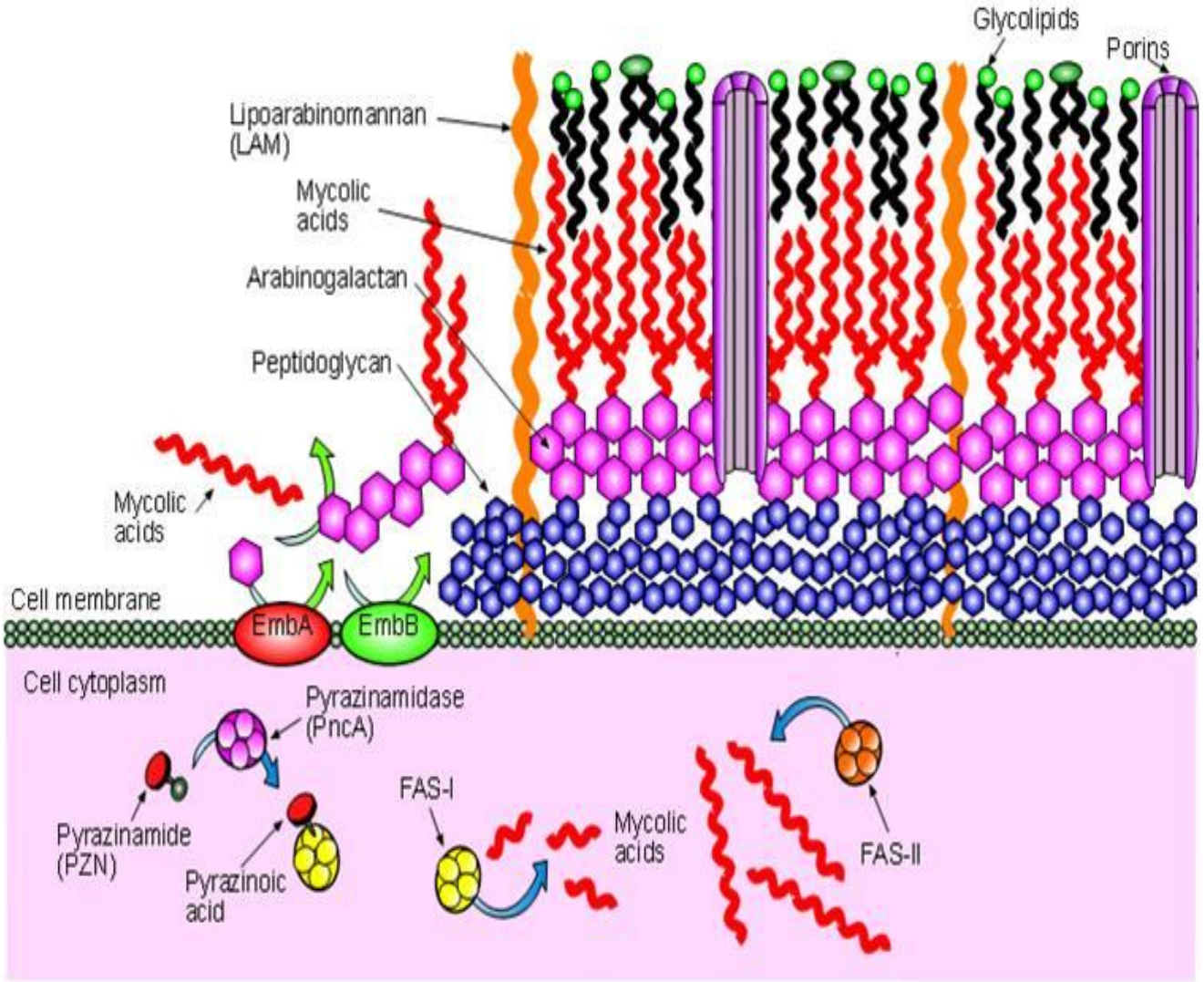
Pyrazinamide:

- 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.

Drug action: Pyrazinamide (PZN)



immunopaedia.org

الحرائك الدوائية:

- عبارة عن طليعة دوائية يُستقلَب بالحلمهة إلى حمض بيرازوليك أسيد وهو الشكل الفعّال للدواء.
- توزعه جيد ويعبر إلى الجملة العصبية المركزية CNS.
- استقلابه شامل.

التأثيرات الجانبية:

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

PYRAZINMIDE

1. Causes Hyperuricemia
2. These excess uric acid deposit at

   Joints forming uric acid crystals

   thus causing **GOUT**

All these four drugs causes

HEPATOTOXICITY

Capreomycin:

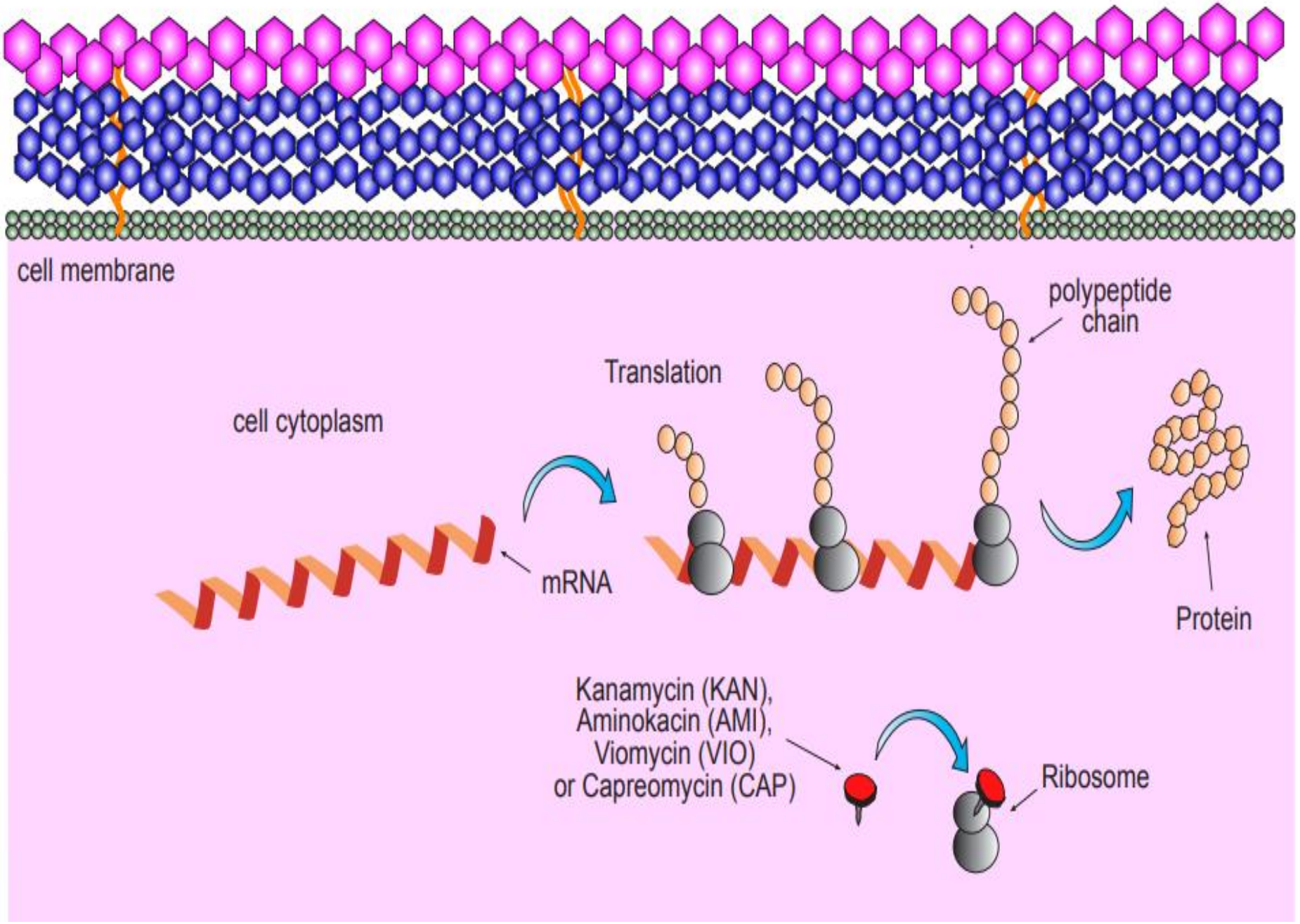
آلية التأثير والاستعمال:

- يثبِّط تركيب البروتين inhibits protein synthesis.
- يُستخدَم في معالجة التدرن المقاوم.

الحرائك الدوائية والتأثيرات الجانبية:

- يُعطَى حقناً.

المراقبة ضرورية لتجنُّب السمية الكلوية nephrotoxicity والسمعية ototoxicity


cell membrane
polypeptide chain
Translation
cell cytoplasm
mRNA
Protein
Kanamycin (KAN),
Aminokacin (AMI),
Viomycin (VIO)
or Capreomycin (CAP)
Ribosome

Cycloserine

آلية التأثير:

أحد الأدوية السامة للخلايا.

يعاكس مراحل تركيب الجدار الخلوي التي تتضمن D-alanine.

الحرائك الدوائية:

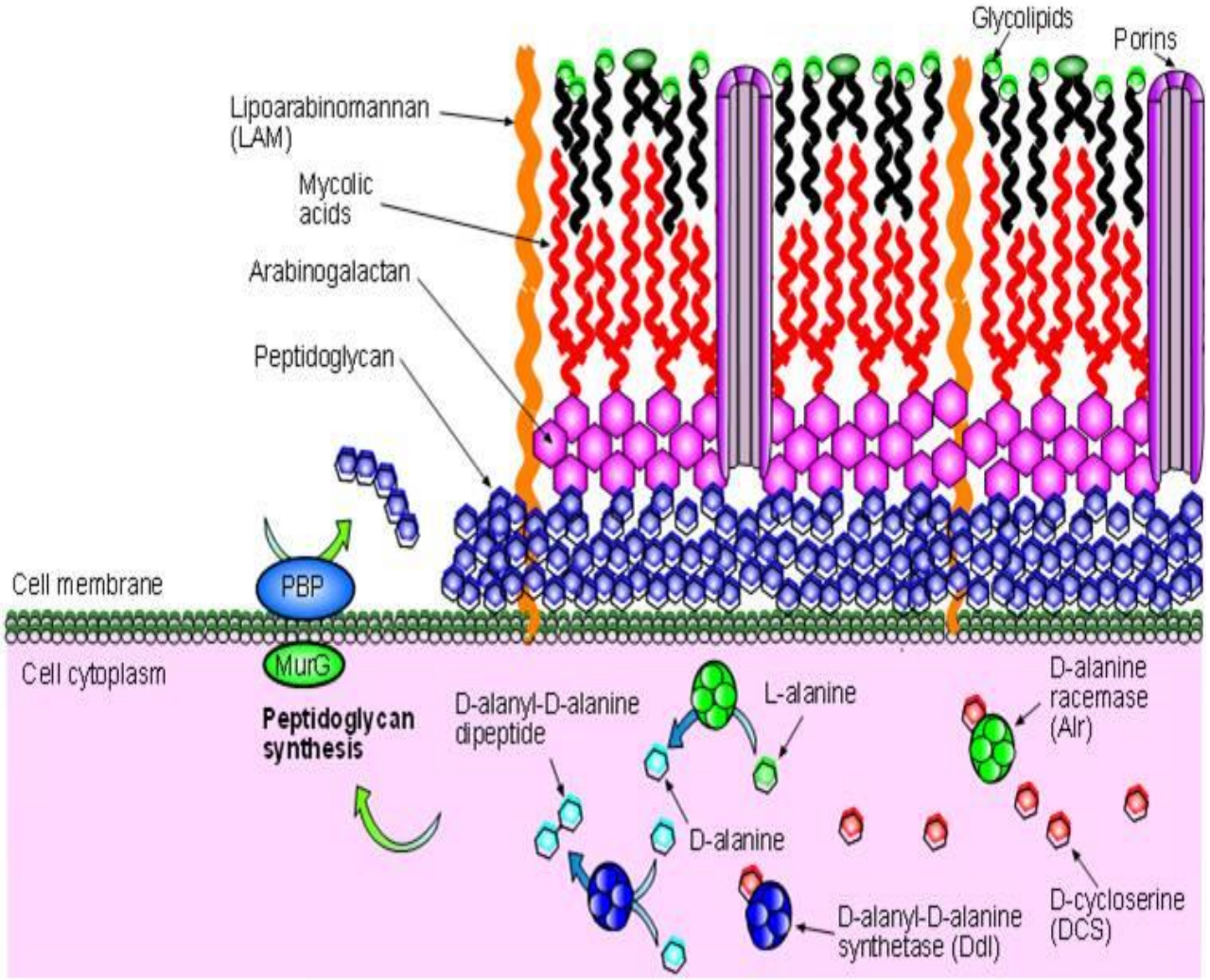
يُستقلَب ويُطرَح مع مستقلَبه في البول.

التأثيرات الجانبية:

- يسبب اعتلال عصبي محيطي peripheral neuropathies يُعالَج بالبيريدوكسين.
- يسبب اضطرابات عصبية مركزية تفعِّل النوب الصرعية

مضاد استطباب لمرضى الصرع.

Drug action: D-cycloserine (DCS)



immunopaedia.org

الجذام

- والمعروف أيضاً بمرض هانسن،
- الجذام عبارة عن عصيات تنتقل عن طريق الأفات الجلدية أو المفرزات الأنفية للمريض للأشخاص المستعدين للإنتقال لهم عن طريق الجلد أو الجهاز التنفسي،
- منظمة الصحة العالمية توصي بفترة علاج لمرض الجذام ما بين ٦ أشهر وسنتين ضمن حجر صحي خاص،

أيدي مصابة بالجذام

انتشار الجذام في تاهيتي عام 1895

يدان مصابتان بالجذام

أشخاص من التيبت مصابون بالجذام

العلاج:

Dapsone

- بنيته تشبه السلفونااميدات وله نفس الألية (مثبط لحمض الفوليك) مشابهة بنيوياً لحمض بارا-أمينوبنزوئيك PABA فتتنافس معه على الأنزيم الجرثومي ديهدروبتروات سينثاز Dihydropteroate synthase ← يمنع تشكل ديهيدروفوليك أسيد Dihydrofolic acid.

٢. الطيف المضاد للجراثيم:

- ⌘ كابح للجراثيم الجذامية المتفطرة.
- ⌘ مفيد لمعالجة ذات الرئة بالمتكيس الكاريني عند مرضى الإيدز.

٣. الحرائك الدوائية:

- امتصاصه وتوزعه جيد.
- يتراكم في الجلد.
- يتم استقلابه بالأسترة الكبدية.
- يطرح مستقلبه عن طريق البول.

٤. التأثيرات الجانبية:

- انحلال دموي عند المرضى الذين لديهم عوز بأنزيم G6PD،
- يسبب حمى مع القشعريرة،
- يسبب اعتلال الأعصاب المحيطية.

clofazimine

⊙ عبارة عن صباغ الفينازين يلون الجلد باللون البني المحمر.

آلية التأثير:

⊙ يرتبط مع ال dna ويمنع تضاعفه (يمنع انتساخ الdna).

الطيف المضاد للجراثيم:

☆ عبارة عن مبيد للمتفطرات الجذامية.

☆ فعال ضد المتفطرات الطيرية.

☆ داخل الخلايا له بعض الخواص المضادة للالتهاب التي تنمع تطور العقدة الجذامية.

الحرائك الدوائية:

- يمتص بشكل فموي.
- يتراكم في الأنسجة يعطى بشكل متقطع.
- لا يعبر السائل الدماغي الشوكي.

التأثيرات الجانبية:

- يسبب التهاب أمعاء يوروزوني (بالحماضات).
- يسبب تشكل جذور أكسجينية سامة للخلايا والجراثيم.