

المضادات الحيوية ANTIBIOTIC

تعريف الأدوية المضادة للجراثيم و الأحياء الدقيقة :

هي مجموعة كبيرة من الأدوية و المركبات التي تتميز بقدرتها المبيدة أو القاتلة Bactericidal أو التي تتمكن من إيقاف و كبح النمو Bacteriostatic لهذه الجراثيم ، والتي يهدف استخدامها في معالجة مختلف الأمراض الإنتانية أو الخمجية (infectious) .

ملاحظة : يجب التفريق بين معنيي الالتهاب و الإنتان ، وعدم الخلط بينهما أبدا ، حيث أن :

✓ الالتهاب Inflammation :

ينتج عن تحرر عوامل في الجسم والأنسجة المصابة مثل البروستاغلاندين والهيستامين والسيبتوكين ويستعمل في علاج الالتهاب الأدوية المضادة للالتهاب (الستيروئيدية و غير الستيروئيدية).

✓ الإنتان Infection :

ينتج عن مهاجمة مجموعة من العوامل الممرضة كالجراثيم والفطور والفيروسات والأوالي تؤدي إلى أعراض مختلفة كإنتان اللوزتين والمجاري البولية وغيرها وتعالج بالمضادات الجرثومية والفطرية والفيروسية.

إذن قد ينتج الالتهاب عن رض أو حادث أو حرق ويتجلى بأعراض مثل الألم والحرارة والتوذم وأحيانا القصور الوظيفي ونعطي هنا أدوية مضادة للالتهاب في حال الحاجة، أما الإنتان هو ذلك الجزء المتعلق بهجوم جرثومي أو فيروسي أو فطري أو طفيلي ونعطي عندها المضادات الجرثومية أو الفيروسية، الخ.

بما أن الحروق مثلا هي أذية التهابية، لماذا نعطي المضادات الحيوية بعد حصول الحرق؟

لأننا هنا حصل تهتك في الأنسجة الرخوة فنحن نخشى من إنتان جرثومي لاحق لذا يجب التغطية بالمضادات، وذلك طبعا حسب درجة الحرق، أي أننا في بعض الأذيات الالتهابية ممكن أن نعطي المضادات وليس في جميعها.

إذن أصبح لدي مصطلح مضاد التهاب مثل الكورتيزونات أو الإيبوروفن، ومضاد إنتان مثل البنسلين أو الأزيترومايسين وهما مختلفان تماما.

يوجد عدة زمرة مضادة للجراثيم وهي :

البنسلين – سيفالوسبورين –كاربابينيم – مونوباكتام – البيبتيدات السكرية - ماكروليد – لنكواميد – فلوروكينولون – أمينوغليكوزيد- سلفوناميد - تتراسكلين – كلورامفينيكول.

تصنف مضادات الجراثيم حسب آلية فعلها إلى صادات قاتلة للجراثيم (مبيدة) Bactericidal (مثل البنسلينات والسيفالوسبورينات) ومثبطة لنمو الجراثيم (كابحة) Bacteriostatic (مثل الماكروليد واللينكوميدين).

تقوم الأدوية الكابحة بإيقاف نمو الجراثيم وتكاثرها فهي تحد من انتشار الإنتان ليقوم الجهاز المناعي بمهاجمة و التخلص من العوامل الممرضة ، لذلك فإن وقف المعالجة قبل قيام الجهاز المناعي بالتخلص منها يسبب عودة الخمج و الانتكاس .

أما الأدوية المبيدة للجراثيم فتقوم بقتل العامل الممرض و كثيرا ما تعتمد آلية تأثيرها على تثبيط تكون الجدار الخلوي للجراثيم .

ملاحظات :

في حالة الإنتانات الحادة المهددة للحياة نبدأ العلاج عادة بمبيد و ليس بكابح .
نظرا لاعتماد الأدوية الكابحة على الجهاز المناعي للتخلص من العوامل الممرضة حيث يتمتع الطبيب عن استخدامها عند انخفاض عدد الكريات البيض عن 500 كرية / ميكروليتر ، كما الأمر عند استخدام الأدوية المضادة للسرطان .

تستهدف الصادات أحد البنى التالية لدى الجراثيم:

تشكل الجدار الخلوي – تصنيع البروتينات – تخريب بنية الـ DNA – المنتجات الاستقلابية.

المضاد الجرثومي يجب أن يؤثر على الخلية الجرثومية فقط، ولا يقوم بإيذاء خلايا جسم الإنسان، عبر التأثير على مركبات مميزة ضمن بنية الجرثوم ولا تتواجد في خلايا الجسم، مثلا خلية الجسم لا تحوي جدار خلوي، كما أن الريبوزومات المسؤولة عن ترجمة الرنا المرسال وتحويله للبروتين مختلفة بين البشر (40S-60S) والجراثيم (30S-50S).

وقد شكل دخول الصادات في العلاج ثورة في العلاج الدوائي ورفع من معدل أعمار البشر، لذلك تعتبر انتشار المقاومة الجرثومية والاستخدام السيء للصادات من الأمور المهددة لحياة البشر.

الجراثيم الشائعة حسب كل إنتان

تقسم الجراثيم بشكل عام إلى 4 زمر:

- إيجابيات الغرام (عقديات رئوية أو مقيحة، عنقوديات مذهبية ومنها نوع مقاوم MRSA).
- سلبيات الغرام (هيموفلس، موراكسيلا، اشرشيا كولي، بروتيسوس، كلبيسيلا، بسودوموناس).
- لا هوائيات.
- لا نمطيات "ليس لها جدار" (متفطرة أو ميكوبلازما، كلاميديا).

الجراثيم الشائعة حسب الإنتان:

الإنتانات التنفسية العلوية (إنتان أذن وسطي – إنتان جيوب) أو السفلية (إنتان قصبات – ذات رئة) Upper/ lower

Respiratory Tract Infections

- Positive gram (Streptococcus pneumonia) (عقدية رئوية)
- Negative gram (Haemophilus influenzae ،Moraxella)
- Atypical لانمطيات

التهاب بلعوم ولوزتين Pharyngitis and Tonsillitis

Positive gram (Streptococcus pyogenes) (عقدية مقيحة)

إنتانات المسالك البولية (إنتان مثانة، إنتان كلية وحويضة) Urinary tract infections

Negative gram (Escherichia coli, Klebsiella pneumonia, Proteus) سلبيات الغرام

إنتانات الجلد والأنسجة الرخوة

Positive gram (Staphylococcus-Streptococcus) (عقديات و عنقوديات)

في حال وجود خراجات يضاف لها اللاهوائيات

الإنتانات العظمية – العصبية – القلبية: إيجابيات الغرام (عقديات و عنقوديات).

الإنتانات داخل الفم والخراجات بمختلف أنواعها: لاهوائيات – إيجابيات غرام

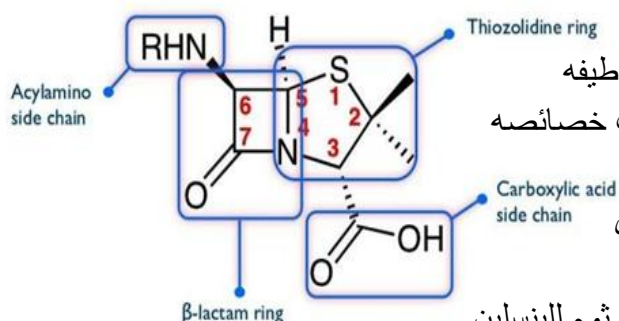
سندباد بزمرة البيتا لاكتام وهي تضم الزمر التالية: البنسلينات – السيفالوسبورينات – الكاربابينيم – المونوباكتام، وتمتلك جميعها نفس آلية العمل عبر تثبيط اصطناع الجدار الخلوي وهي صادات قاتلة للجراثيم.

زمرة البنسلينات Penicillins

هي مجموعة من المركبات المبيدة للجراثيم الحاوية على حلقة البيتا لاكتام الرباعية لذلك تدعى البنسيلينات بمركبات بيتا لاكتام .

تحتوي مركبات بيتا لاكتام :

- حلقة خماسية تحتوي على عنصر الكبريت و تسمى حلقة الثيازوليدين Thiazolidine أو الحلقة A
- حلقة بيتا لاكتام الرباعية : وهي مغلقة و تحتوي على جذر كيتون و عنصر نيتروجين ، و تدعى أيضا الحلقة B.
- سلسلة جانبية تحتوي على الجذر R تتصل بالحلقة B و يختلف نوع البنسلين بإختلاف الجذر .



- اختلاف الجذر R يؤدي لاختلاف نوع البنسلين، مما يؤثر على طيفه الجرثومي وثباتيته تجاه الحمض المعدي، أي أن البنسلين يكسب خصائصه من الجذر R.
- حلقة البيتا لاكتام هي أساسية للفعالية وإن انفتاح هذه الحلقة يؤدي لغياب الفعالية ومقاومة الجرثوم.
- زمرة الكربوكسيل ضرورية للارتباط بالمستقبل الهدف في الجرثوم للبنسلين.

ويوضح الشكل التالي اختلاف صنف البنسلين باختلاف الجذر R:

Penicillin Structure	R Group	Drug Name
<p>The diagram shows the general structure of a penicillin molecule with the R group highlighted in red. The structure includes the beta-lactam ring, thiazolidine ring, and various side chains. The R group is attached to the 6-position of the beta-lactam ring.</p>	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	penicillin G
	$\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5$	penicillin V
	$-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{C}_6\text{H}_5$	ampicillin
	$-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH}$	amoxicillin
	$\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3\text{O})-\text{CH}_3$	methicillin

تقسم البنسلينات إلى:

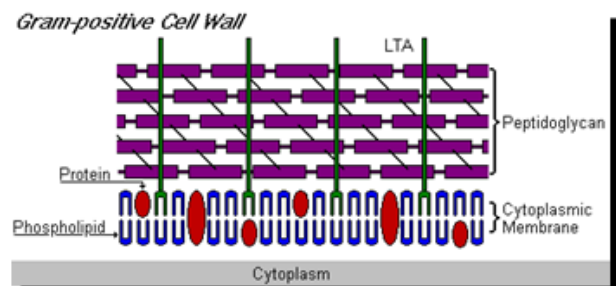
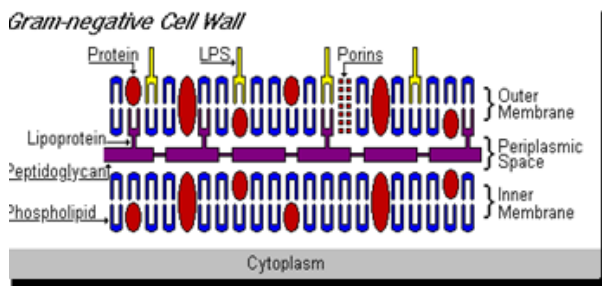
- **بنسلينات سريعة التأثير:** ويمثلها البنسلين G الصودي أو البوتاسي (بنزيل بنسلين) والبنسلين V (فينوكسي ميتيل بنسلين).
- **بنسلينات مديدة التأثير:** ويمثلها بنزاتين بنسلين Penzathin Penicilline.
- **بنسلينات مضادة لجراثيم العنقوديات** Antistaphylococcal penicillins (مقاومة لأنزيمات البنسليناز): ويمثلها ميتيسيللين Methicillin - كلوكساسيللين Cloxacillin – فلوكلوكساسيللين Flucloxacillin
- **بنسلينات واسعة الطيف** Broad-spectrum penicillins (تحتوي رابطة أمينية): ويمثلها أمبيسيللين – أموكسيسيللين – بيرياسيللين – تيكاراسيللين.
- ويضاف لهذه الزمرة كمشاركة دوائية مثبطات إنزيمات البيتالاكتاماز: كلافلانيك أسيد – سولباكتام – تازوباكتام.

آلية التأثير:

تقوم زمرة البيتالاكتام بما فيها البنسلينات بتنشيط اصطناع الجدار الخلوي الجرثومي. "لا تؤثر صادات البيتالاكتام على الجراثيم ذات الجدار مكتمل التركيب، وإنما فقط على الجراثيم التي في طور النمو أو التضاعف وتشكيل الجدار الخلوي".

يتألف الجدار الخلوي للجراثيم من طبقات متعددة من الببتيدوغليكان (عديد سكار أمينية وسلسلة عديدة الببتيد)، وهو عبارة عن تتاليات من سكار N- أستيل موراميك أسيد (N-AMA) مع N- أستيل غلوكوز أمين (N-AG) بالإضافة إلى عديد ببتيد.

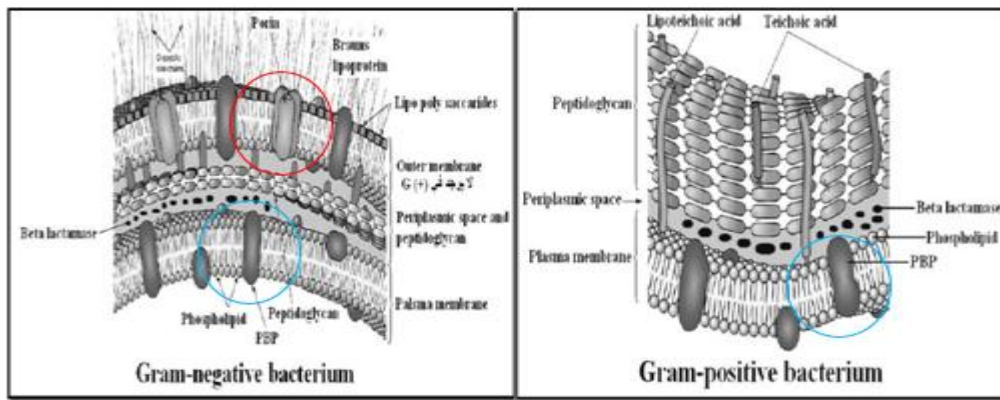
ترتبط مركبات البيتالاكتام بالبروتينات الرابطة للبنسلين PBPS في الجراثيم الهدف، وهذا يؤدي لتنشيط إنزيم ترانس ببتيداز، وهذا يضر في عملية تصنيع الببتيدوغليكان، مما يؤدي لتفعيل أنزيمات الحل الذاتي للجدار الخلوي.



يوجد فروق جوهرية بالنسبة للجدار الخلوي بين إيجابيات وسلبيات الغرام:

- جدار إيجابيات الغرام ذو طبيعة مائية لذا فإن دخول البنسلين (ذو طبيعة مائية) ووصوله إلى مكان الهدف (PBP) يكون سهل، أما في سلبيات الغرام يوجد غشاء خارجي دهني يعيق دخول البنسلينات (ذات الطبيعة المائية) لذا يجب أن يعبر البنسلين عبر قنوات البورين المحبة للماء حصراً للوصول لمكان الهدف.
- كما نلاحظ اختلاف سماكة طبقة الببتيدوغليكان بينهما والتي تكون أكبر بكثير في الإيجابيات (20-30 طبقة) مقارنة بالسلبيات (1-5 طبقة).

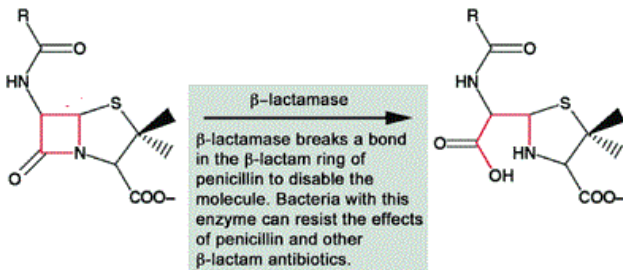
لذا بالمحصلة تأثير البنسلينات بشكل عام أفضل على الإيجابيات منه على السلبيات.



آلية المقاومة الجرثومية لصادات البيتا لاكتام بشكل عام:

تبدلات وطفرات في البروتينات الرابطة للبنسلين: وهي آلية مقاومة رئيسية لجراثيم العقديات والعنقوديات تجاه صادات البيتا لاكتام.

تناقص في نفاذية الصاد وعدم الوصول لمكان الهدف: يتم ذلك خاصة لدى سلبيات الغرام عبر تغيير في قنوات البورين، وهي آلية مقاومة رئيسية لجرثوم البسودوموناس تجاه صادات البيتا لاكتام.



إنزيمات البيتا لاكتاماز: وهي إنزيمات تفرزها العديد من جراثيم سلبيات الغرام أما من الإيجابيات فهي خاصة بجراثيم العقديات.

هذه الأنزيمات تقوم بشطر حلقة البيتا لاكتام وتؤدي لفتح الحلقة، مما يفقد صاد البيتا لاكتام فعاليته.

عام 1940 ظهر البنسلين، بعدها بـ 4 أعوام فقط ظهرت سلالات جراثيم عنقوديات أفرزت إنزيمات بيتا لاكتاماز (سمي بالبدء بنسليناز).

ظهرت البنسلينات والسيفالسبورينات واسعة الطيف بين عامي 1960 و 1980، وترافق ذلك بعد فترة ظهور أنزيمات بيتا لاكتاماز مقاومة مفرزة من مختلف أنواع سلبيات الغرام، ومتوسطة الكروموزوم أو بالبلازميد.

متواسطة بالكروموزوم أي أن الجين المشفر لهذا الأنزيم هو متأصل في شيفرة الجرثوم منذ وجوده، أما المتواسطة بالبلازميد "والذي هو حلقة منفصلة من الـ DNA" فهو جين مكتسب نتيجة تطوير مقاومة لهذا الصاد أي مقاومة مكتسبة، والخطورة أنه ينتقل بين الجراثيم، بمعنى آخر أن الجرثوم المقاوم يعلم الجرثوم غير المقاوم !

بالنسبة لأنزيمات البيتالاكتاماز BLs فهي تستطيع تخريب كافة أنواع البنسلين، والأجيال الأولى من السيفالوسبورينات. بعد فترة ظهرت سلالات جرثومية من سلبيات الغرام حصرًا (خاصة الاشرشيا كولي والكلبيلا) استطاعت تخريب جميع أجيال السيفالوسبورين وذلك لأنها استطاعت إفراز إنزيمات محدثة سميت بينالاكتاماز واسعة الطيف ESBL وهذه لا يؤثر فيها سوى زمرة الكاربامينم !

بالنسبة للبنسلينات ولحمائتها من تأثير أنزيمات BLs شائعة الوجود تم مشاركتها مع مركبات مثبطات البيتالاكتاماز (كلافولانيك أسيد – سولباكتام – تازوباكتام).

- كلافونيليك أسيد الذي يشارك مع الأموكسيسيلين .
- سولباكتام الذي يشارك مع الأميسيلين .
- تازوباكتام الذي يشارك مع البييراسيلين .

التأثيرات الجانبية للبنسلينات :

أهمها هو التحسس نتيجة تشكل استجابة مناعية لدى البعض تجاه جزيئات الدواء، وهو إما أعراض موضعية تأتبية atopy تتجلى بحساسية جلدية وحكة، أو أعراض جهازية تأقية anaphylaxis عند الحقن الخلالي تتجلى بتقبض قصبات وهبوط ضغط وتسرع قلب وهذه حالة مهددة للحياة تعالج بإعطاء الأدرينالين والكورتيزون ومضادات الهستامين مثل كلوفينيرامين.

لذلك يجب إجراء اختبار للتحسس قبل الإعطاء الخلالي للبنسلينات وذلك بحقن كمية صغيرة تحت الجلد في الأدمة ومراقبة حدوث احمرار جلدي من عدمه خلال 15-30 دقيقة.

يوجد متلازمة تسمى متلازمة ستيفن جونسون قد تسببها البنسلينات وهي حالة تحسس جلدي لاحق الأجل تكون شديدة جدا وتترافق بتنخر جلدي شديد.

أيضاً تسبب البنسلينات أعراض هضمية وأهمها الإسهال والغثيان.

قد تسبب البنسلينات بحالات نادرة كغيرها من الصادات التهاب قولون غشائي كاذب.

الاستخدام أثناء الحمل والإرضاع :

بالعموم فإن البنسلينات لها التصنيف B أثناء الحمل فهي آمنة نسبياً لكن تستخدم بالعموم عند الضرورة فقط. وبالنسبة للإرضاع فهي تستعمل بحذر.

تصنيف الأمان الحلمي حسب FDA كالتالي:

- A:** الدراسات الكافية لم تظهر أي خطورة على الجنين وخلال جميع مراحل الحمل.
- B:** الدراسات لدى الحيوانات لم تظهر أي مخاطر على الأجنة، لكن الدراسات على البشر غير كافية بعد (يستخدم بحذر).
- C:** الدراسات لدى الحيوانات أظهرت آثار جانبية على الأجنة، لكن الدراسات على البشر غير كافية بعد (ممكن استخدامه في حال كانت المنافع تفوق المضار).
- D:** الدراسات لدى البشر أظهرت تأثيرات سيئة على الأجنة.
- X:** الدراسات التي أجريت على الحيوانات أو البشر أظهرت تشوهات لدى الأجنة، ويمنع استخدامه منعاً باتاً.

الطيف الجرثومي للبنسلينات

بشكل عام تتميز البنسلينات بطيف جيد على الإيجابيات واللاهوائيات. تتميز البنسلينات واسعة الطيف بطيف إضافي على السلبيات. في حين لا تؤثر على اللانمطيات "لأن اللانمطيات ليس لها جدار لتؤثر عليها البنسلينات"

اضاءات على بعض أفراد البنسلينات

البنسلين G (بنزيل بنسلين):

- شكل حقني فقط لأنه يتخرب بحموضة المعدة، وهو بنسلين قصير التأثير يعطى 4 مرات باليوم.
- طيف جرثومي جيد على الإيجابيات بما فيها المكورات أو العصيات، ضعيف على السلبيات، جيد على معظم اللاهوائيات.
- يستخدم لعلاج عدة حالات أهمها إنتانات بجرثيم المطثيات في التسمم الوشيقي، الكزاز (بالإضافة للمصل الوقائي).
- كما هو الخط الأول في علاج السفلس أو الداء الزهري.

بنزاتين بنزيل بنسلين (بنزاتين بنسلين):

- هو بنسلين G مديد.
- شكل حقني فقط ويعطى فيالة كل 2 أسبوع أو كل 1 شهر، وقد تستمر لعدة سنوات.
- يستخدم للوقاية أو لعلاج الحمى الرثوية (أذية بالمفاصل أو بصمامات القلب) أو التهاب كيب الكلية glomerulonephritis المسببة بجرثوم العقديات المقيحة "أي تالية لالتهاب بلعوم قيحي غير معالج".
- يحدث هذا نتيجة التشابه المستضدي بين الجرثوم وجزيئات في المفاصل أو صمامات القلب، أو نتيجة ترسب معقدات ضد-مستضد في كبيبات الكلية.

بنسلين V:

- مقاوم للحمض لذلك يتواجد بشكل فموي.
- ضيق الطيف وهو خط أول في إنتانات البلعوم القيحي المسببة بالعقديات المقيحة.

أموكسيسيلين:

- مقاوم للحمض لذلك يصنع بشكل فموي أو حقني.
- يتميز بطيف جيد على الإيجابيات واللاهوائيات بالإضافة لطيف مقبول على السلبيات "بشكل أفضل من الصادات السابقة" لذا فهو واسع الطيف.
- يستخدم بشكل أساسي في الإنتانات التنفسية والإنتانات الجلدية والبولية.
- يستخدم بشكل كبير في مجال طب الأسنان نتيجة تأثيره الجيد على الإيجابيات واللاهوائيات، ويعتبر خط علاجي أول (غالبا يشارك مع الكلافولانيك أسيد).
- يستخدم كجزء من العلاج الثلاثي لعلاج القرحة العفجية المسببة بجرثوم الملتوية البوابية Helicobacter pylori.
- لا يتأثر بوجود الطعام.
- يعطى كل 8-12 ساعة.

أموكسيسيلين - فلوكلوكساسيلين:

- نفس خصائص أموكسيسيلين مع قوة أكبر تجاه جراثيم العنقوديات المفرزة للبيتا لاكتاماز.
- هذا يعطيني قوة أكبر في الإنتانات الجلدية مثلا.
- مشهور بالاسم التجاري ماكسيبين.

أموكسيسيلين - كلافلانتيك أسيد:

- هي إضافة للأموكسيسيلين لحمايته من تأثير أنزيمات البيتا لاكتاماز.
 - نفس استجابات الأموكسيسيلين مع قلة بالمقاومة بشكل ممتاز نتيجة حماية الأموكسيسيلين.
 - خط أول بمختلف الإنتانات التنفسية العلوية أو السفلية.
 - يتميز بطب الأسنان ويعتبر خط علاجي أول.
 - يعطى كل 8 أو 12 ساعة.
 - مشهور بالاسم التجاري أو غمنتين بعدة عيارات كالتالي:
- | | |
|---|--------------------------------|
| 125 ملغ (كلافلانتيك أسيد) + 500 ملغ (أموكسيسيلين) | = 625 ملغ يعطى ثلاث مرات يوميا |
| 125 ملغ (كلافلانتيك أسيد) + 875 ملغ (أموكسيسيلين) | = 1000 ملغ يعطى مرتين يوميا |
| 31.25 ملغ (كلافلانتيك أسيد) + 125 ملغ (أموكسيسيلين) | = 156.25 ملغ يعطى مرتين يوميا |
| 28.5 ملغ (كلافلانتيك أسيد) + 200 ملغ (أموكسيسيلين) | = 228.5 ملغ يعطى مرتين يوميا |
| 62.5 ملغ (كلافلانتيك أسيد) + 250 ملغ (أموكسيسيلين) | = 312.5 ملغ يعطى مرتين يوميا |
| 57 ملغ (كلافلانتيك أسيد) + 400 ملغ (أموكسيسيلين) | = 457 ملغ يعطى مرتين يوميا |

أمبيسلين:

- مقاوم للحمض لذلك يصنع بشكل فموي أو حقني.
- يماثل طيفه الأموكسيسيلين.
- يمكن أن يستخدم بنفس استجابات الأموكسيسيلين، مع افضلية للأموكسيسيلين عليه.
- يتميز الأمبيسلين في الإنتانات الهضمية بشكل أكبر من الأموكسيسيلين لأنه يطرح عبر الصفراء.
- يعد خيار أساسي بشكله الحقني في إنتانات السحايا لدى الأطفال تحت عمر الشهر أو المسنين نتيجة تأثيره الجيد على جرثوم الليستريا المستوحدة (عصيات إيجابية الغرام).
- يتناقص امتصاصه بوجود الطعام.
- يعطى كل 6 ساعة.

أمبيسلين - كلوكساسيلين:

- نفس خصائص أمبيسلين مع قوة أكبر تجاه جراثيم العنقوديات المفرزة للبيتا لاكتاماز.
- مشهور بالاسم التجاري أميلوكس.

أمبيسيلين – سولباكتام:

- هي إضافة للأمبيسيلين لحمايته من تأثير أنزيمات البييتالاكتاماز.
- نفس استطببات الأمبيسيلين مع قلة بالمقاومة بشكل ممتاز.
- سابقا كان يتوافر فقط على شكل حقني.
- حديثاً صنع منه شكل فموي باسم علمي سولتاميسيلين Sultamicillin "وهو مزيج من المركبين " بعيار 750 ملغ ويعطى كل 12 ساعة.

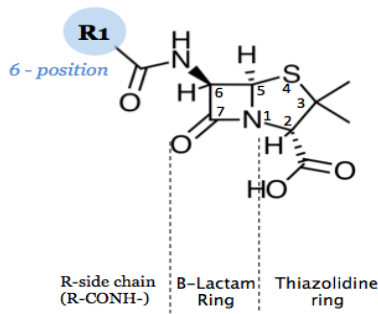
بييراسيلين – تازوباكتام:

- يتميز البييراسيلين (بالإضافة لتيكا راسيلين) بأنهما البنسلينات الوحيدة التي لها فعالية على جرثوم البسودوموناس المعند (العصيات الزرق)، وإن إضافة التازوباكتام له قوى فعاليته بشكل كبير.
- أيضاً فإن هذه المشاركة لها فعالية جيدة على الجراثيم سلبية الغرام المفرزة للإنزيمات شديدة المقاومة ESBL.
- يستطب فقط في الإنتانات الشديدة داخل المشافي والعنايات مثل ذات الرئة المشفوية والإنتانات البولية المختلطة وإنتانات داخل البطن والإنتانات الجلدية المختلطة (قدم سكرية شديدة مثلاً).
- يتوافر بشكل حقني فقط.

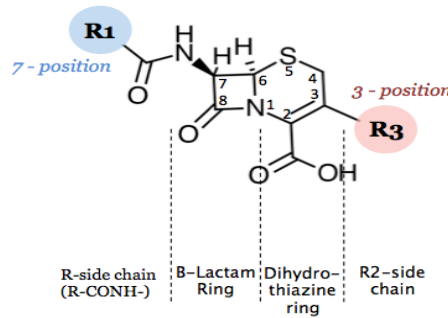
مشتقات الكلوكساسيلين:

- تستخدم بشكل حقني من أجل الإنتانات المسببة بجراثيم العنقوديات الحساسة على الميتيسيلين MSSA كما في حالات ذوات الرئة أو الإنتانات العظمية والعصبية والجلدية وإنتانات شغاف القلب.

Cephalosporin السيفالوسبورينات



Penicillins



Cephalosporins

تشابه البنسلينات بالبنية وتحتوي الحلقة الرباعية البيتا لكتام، لكن تجاورها هنا حلقة سداسية تدعى حلقة الدي هيدروتيازيد (بدلا من الحلقة الخماسية التيازوليدين في البنسلينات)، بالإضافة لوجود جذر R3 على هذه الحلقة.

أجيال السيفالوسبورينات:

السيفالوسبورينات 4 أجيال كالتالي:

جيل أول: سيفادروكسيل فموي – سيفازولين فيال.

جيل ثاني: سيفوروكسيم فموي وفيال – سيفاكلور فموي.

جيل ثالث: سيفيدوكسيم فموي – سيفيكسيم فموي – سيفدينير فموي – سيفترياكسون فيال - سيفوتاكسيم فيال - سيفتازيديم فيال.

جيل رابع: سيفيبيم فيال.

الطيف الجرثومي:

Spectrum	Generation			
	1 st	2 nd	3 rd	4 th
Gram +ve	+++	++	++	+++
Gram -ve	+	++	+++	+++
Anaerobes	0	+	0	++

طيف السيفالوسبورين يشمل بشكل عام إيجابيات الغرام والسلبيات وكلما ارتفعنا بالجيل تزيد القدرة على سلبيات الغرام وتقل على الإيجابيات، عدا الجيل الرابع يمتلك قوة الجيل الأول على الإيجابيات والثالث على السلبيات. قليل من السيفالوسبورينات يؤثر على اللاهوائيات (سيفوروكسيم – سيفاكلور – سيفيبيم)، في حين لا تؤثر على اللانمطيات "لأن اللانمطيات ليس لها جدار لتؤثر عليها السيفالوسبورينات".

- بالنسبة لجرثوم البسودوموناس المعند فقط السيفيبيم يؤثر عليه بالإضافة للسيفتازيديم.
- بالنسبة لجرثوم MRSA المعند، لا يوجد أي سيفالوسبورين له فعالية عليه.
- بالنسبة لجرثوم المطثيات أو اللستريا فلا تؤثر عليها السيفالوسبورينات.

الآثار الجانبية

تعد الاعراض الهضمية وخاصة الإسهال من أشيع الآثار الجانبية للسيفالوسبورين وتختلف نسبيا بين أفرادها حيث يعد السيفاكلور الأقل تسببا.

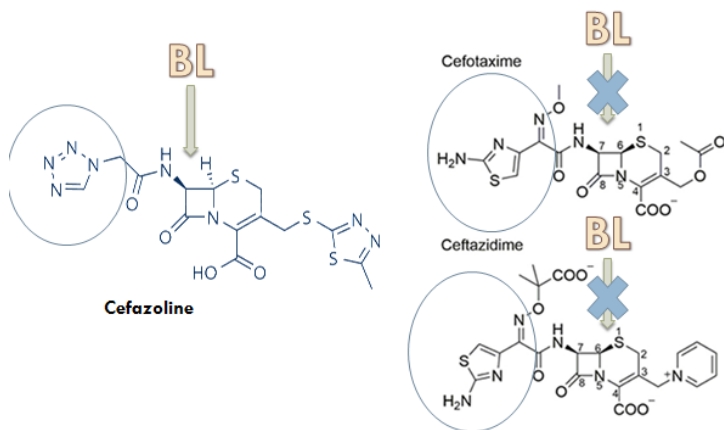
قد تسبب السيفالوسبورينات بحالات نادرة كغيرها من الصادات التهاب قولون غشائي كاذب.

تسبب السيفالوسبورين أيضا تفاعلات تحسسية، وكان يعتقد سابقا أن نسبة التحسس المتصالب بين البنسلين والسيفالوسبورين تصل حتى 10%، لكن تبين حديثا أن التحسس المتصالب مع البنسلين لا يزيد عن 1% بالنسبة للسيفوركسيم من الجيل الثاني وأفراد الجيل الثالث والرابع، بمعنى أنه لا مشكلة من اعطاء السيفالوسبورين ج3، ج4 بالإضافة للسيفوركسيم لدى مرضى يتحسسون على البنسلين، إلا في حالات حساسية شديدة (تآق وانخفاض ضغط أو حساسية جلدية شديدة جدا مثل متلازمة ستيفن جونسون).
أما أفراد الجيل الأول من السيفالوسبورينات والسيفاكلور من الجيل الثاني فقد يكون هناك تحسس متصالب لتمثال السلاسل الجانبية فيها مع البنسلينات.

ملاحظات عامة

- آلية تأثير السيفالوسبورينات مماثلة لعمل البنسلينات.
- كل السيفالوسبورينات آمنة بالحمل (تصنيف B) والإرضاع.
- كل السيفالوسبورينات لا تعدل بالقصور الكبدي.
- السيفالوسبورينات خاصة أفراد الجيل الثاني والثالث والرابع مقاومة للتخرب بإنزيمات البييتالاكتاماز.

ما الفرق بين أفراد الجيل الأول والجيل الثالث تجاه أنزيمات البييتالاكتاماز ؟



الفرق في حجم الحلقة الأولى "R1" المجاور

لحقة البييتالاكتام "محاط بدائرة".

في السيفازولين "جيل أول" نلاحظ بساطة تركيب

هذه الحلقة مقارنة بتركيبها المعقد بشكل أكبر في أفراد

الجيل الثالث "حلقة أوكسي إيمينو oxyimino"، وهذا

يشكل إعاقة فراغية لإنزيم البييتالاكتاماز فلا يستطيع

الوصول لحلقة البييتالاكتام وشطرها.

اضاءات على بعض أفراد السيفالوسبورينات

سيفادروكسيل:

يستطب في:

- التهاب البلعوم واللوزتين
- إنتانات الجلد والانسجة الرخوة
- إنتانات المسالك البولية

- طيف جرثومي قوي على إيجابيات الغرام مما يعطيني فعالية عالية في الإنتانات الجلدية وإنتان البلعوم القيحي المسبب بالعقديات المقيحة.
- يعطى جرعتين باليوم، وأشارت بعض الدراسات إمكانية إعطائه كجرعة وحيدة باليوم.
- أكثر سيفالوسبورين فموي أماناً يعطى ابتداءً من عمر الشهر الأول من الحياة.

سيفاكلور:

يستطب في:

- إنتانات المسالك التنفسية العلوية (بلعوم ولوزتين – أذن وسطى – جيوب)
- إنتانات المسالك التنفسية السفلية (إنتان قصبات وذات رئة)
- إنتانات المسالك البولية
- إنتانات الجلد والانسجة الرخوة

- طيف متوازن بين إيجابيات وسلبيات الغرام والقليل من اللاهوائيات.
- يعطى بجرعتين أو ثلاث جرعة يوميا.
- أكثر سيفالوسبورين فموي أماناً يعطى ابتداءً من عمر الشهر الأول من الحياة.
- أقل سيفالوسبورين فموي إحداثاً للإسهال 3% فقط، وهذا يؤمن لي أفضل مطاوعة

سيفوروكسيم:

يستطب في:

- إنتانات المسالك التنفسية العلوية (بلعوم ولوزتين – أذن وسطى – جيوب)
- إنتانات المسالك التنفسية السفلية (إنتان قصبات وذات رئة)
- إنتانات المسالك البولية
- إنتانات الجلد والانسجة الرخوة

- طيف جرثومي واسع ومتوازن يشمل الإيجابيات والسلبيات واللاهوائيات.
- يعطى مرتين باليوم.
- يتميز ببنية فراغية مميزة مما يؤمن له ثباتية عالية تجاه الحمهة بأنزيمات البيبتالاكتاماز.
- يعطى ابتداء من عمر الشهر الثالث من الحياة.
- امتصاصه وتوافره الحيوي يتحسن بوجود الطعام حيث أنها تبلغ بدون طعام 37% في حين أنها تصل حتى 52% مع الطعام.
- يتميز بطيفه المتوازن بين الإيجابيات و السلبيات مما يعطيني فعالية عالية في الإنتانات التنفسية التي تكون المسببات لها إيجابيات و سلبيات الغرام بشكل متساو تقريبا.
- خيار جيد بعد العمليات القيصرية نتيجة تغطيته الجرثومية التي تشمل الإيجابيات والسلبيات واللاهوائيات.
- قد ن فكر فيه في الأسنان نتيجة طيفه الذي يشمل الإيجابيات وبعض اللاهوائيات (لكن أضعف من الأوغمنتين على اللاهوائيات).
- يشتهر تجاريا باسم زدناد، و عياراته 250 و 500 ملغ للبالغين – 125 و 250 ملغ للأطفال.

سيفبودوكسيم:

يستطب في:

- إنتانات المسالك التنفسية العلوية (بلعوم ولوزتين – أذن وسطى – جيوب)
- إنتانات المسالك التنفسية السفلية (إنتان قصبات وذات رئة)
- إنتانات المسالك البولية
- إنتانات الجلد والانسجة الرخوة

- يعطى مرتين باليوم.
- يتميز ببنية فراغية مميزة مما يؤمن له ثباتية عالية تجاه الحمهة بأنزيمات البيبتالاكتاماز
- يعطى ابتداءً من عمر الشهر الثاني من الحياة.
- يتحسن امتصاصه بوجود الطعام.

- يتميز بطيفه القوي على السلبيات وهي المسببات الأساسية للإنتانات البولية وهذا يؤمن لي فعالية عالية في الإنتانات البولية.
- حسب مرجع BNFC هو السيفالوسبورين المفضل للإنتانات التنفسية الشديدة و التي لا تستجيب لغيره من الصادات.
- يتميز بكونه أكثر سيفالوسبورين فموي اختراقا للأنسجة خاصة للأنسجة التنفسية حيث أن نسبة ارتباطه بالبروتين هي الأقل حيث أنها تبلغ فقط 18-23%.
- يمتلك فعالية عالية لعلاج التهاب البلعوم و اللوزتين وذلك لكورس علاجي يتراوح بين 5 يوم حتى 10 يوم و هو السيفالوسبورين الوحيد الحاصل على FDA في خمس أيام علاج كافي لاستئصال جرثومي كامل.
- هو أنسب صاد للتكملة الفموية بعد اعطاء السفترياكسون بعد عمليات جراحية أو بعد إنتانات شديدة لقرب تغطيته الجرثومي من السفترياكسون (روس).
- نحتاج لجرعة مضاعفة في الإنتانات الجلدية نظرا لضعف أفراد الجيل الثالث على الإيجابيات.
- يشتهر تجاريا باسم أورالوكس، ويتوفر بعيارات 100 و 200 بالغين – 50 و 100 أطفال.

سيفكسيم:

يستطب في:

- إنتانات المسالك التنفسية العلوية (بلعوم ولوزتين – أذن وسطى – جيوب)
 - إنتانات المسالك التنفسية السفلية (إنتان قصبات وذات رئة)
 - إنتانات المسالك البولية
 - السيلان البني
 - الحمى التيفية
- يعطى كجرعة وحيدة أو كجرعتين، أي هو السيفالوسبورين الفموي الوحيد الذي يمكن أن يعطى مرة وحيدة باليوم مما يؤمن لي أفضل مطاوعة للمريض.
 - يعطى منذ الشهر السادس من الحياة.
 - يتميز بطيفه القوي على السلبيات وهي المسببات الأساسية للإنتانات البولية وهذا يؤمن لي فعالية عالية في الإنتانات البولية وهو خط أول في الإنتانات البولية غير المختلطة.
 - السيفالوسبورين الفموي الوحيد الذي يستخدم في علاج الحمى التيفية وجرعة مضاعفة ولمدة 14 يوم.
 - فعالية عالية لعلاج النيسيريا البنية وداء السيلان : 400 ملغ جرعة وحيدة مع الأزيثرومايسين.
 - العنقوديات ليست من طيفه، لذلك لا يستخدم في الإنتانات الجلدية.

سيفترياكسون:

يستطب في:

- إنتانات المسالك التنفسية العلوية (بلعوم ولوزتين – أذن وسطى – جيوب)
- إنتانات المسالك التنفسية السفلية (إنتان قصبات وذات رئة)
- إنتانات المسالك البولية وداء السيلان
- الحمى التيفية
- إنتانات الجلد والانسجة الرخوة
- إنتانات داخل البطن
- انتانات الطرق الصفراوية
- التهاب السحايا (يعبر الحاجز الدماغي الشوكي)
- ذات العظم والنقي
- إنتان الدم
- وقائي قبل العمليات الجراحية

- طيف جرثومي واسع مع تغطية لأغلب الإنتانات الشائعة
- جرعة وحيدة باليوم ومطووعة للمريض
- قلة في التداخلات الدوائية
- آمن، لا يوجد تعديل في القصور الكلوي أو الكبدي.
- آمن منذ بدء الشهر الثاني للأطفال، (لأنه قد يفاقم اليرقان عند الولادة لذا يستخدم السيفوتاكسيم عوضا عنه منذ الولادة).
- من الخطوط العلاجية الأولى في: الإنتانات التنفسية، البولية التناسلية، الجلدية، داخل البطن، عظام ومفاصل، سحايا، حمى تيفية، شيغلا، وقاية قبل العمليات الجراحية.
- يوجد له مشاركة مع سولباكتام تؤمن حماية إضافية للسيفترياكسون من تأثيرات أنزيمات البيبتالاكتاماز الجرثومية.
- يشتهر تجاريا باسم الروس (250-500-1000 ملغ)، أما كمشاركة مع السولباكتام فتشتهر تجاريا باسم روزاكتام.

الماكروليدات Macrolides

أهم أفراد الماكروليد:

إريثرومايسين – كلاريثرومايسين – أزيثرومايسين – سبيرومايسين - روكسيثرومايسين.

الآلية الدوائية :

مركبات مثبطة للنمو الجرثومي حيث تثبط اصطناع البروتين الجرثومي عبر الارتباط بتحت الوحدة 50S للريبوزم والقراءة الخاطئة للماسنجر RNA.

تمتلك الماكروليدات تأثيراً مضاداً للالتهاب عبر تثبيط تحرر الاستوكينات من الخلايا المناعية، مما قد يفيد في التخفيف من الاستثارة المناعية الزائدة التي قد تضر أحياناً بالجسم (تقدم إفادة في الربو والإنذانات التنفسية السفلية).

الطيف الجرثومي:

يشمل إيجابيات الغرام بشكل أساسي وبعض السلبيات بالإضافة للانمطيات.

الاستطابات:

- ✓ الإنتانات التنفسية (غالباً كبديل عند التحسس على البنسلينات) أو للإنذانات التنفسية المسببة بالانمطيات.
- ✓ القرحة العفجية حيث تؤثر على المتوية البوابية (الكلاريثرومايسين).
- ✓ الحمى التيفية (الأزيثرومايسين).
- ✓ الإنتانات البولية اللانوعية بالانمطيات وداء السيلان.
- ✓ الإنتانات الجلدية.
- ✓ إنتانات الفم والأسنان (سبيرومايسين)، وعادة ينصح بها كبديل عن البنسلينات عند التحسس.
- ✓ داء المقوسات لدى الحوامل (سبيرومايسين).

الجرعة وطريقة الإعطاء:

- ✓ يعطى الإريثرومايسين كل 6-12 ساعة.
- ✓ يعطى الكلاريثرومايسين والسبيرومايسين كل 12 ساعة ولمدة 7 يوم غالباً.
- ✓ يعطى الأزيثرومايسين كل 24 ساعة ولمدة 3-5 يوم فقط نتيجة طول نصف عمره حوالي 60 ساعة كما أن فعله مستديم حيث أنه يبقى بالأنسجة على الرغم من انخفاض تراكيزه بالدم، أما في الحمى التيفية فيعطى لمدة 7 يوم.

التداخلات الدوائية:

يعتبر الإریترومایسین والکلاریترومایسین مثبطات قوية لأنزيم السیتوکروم CYP3A4 وهو الأنزيم الكبدي الذي تستقلب عبره الكثير من الأدوية، وإن تثبيطه قد يزيد تأثير هذه الأدوية وتحدث تأثيرات سمية، لذا ينبغي الحذر من هذا التداخل الدوائي الهام.

الحمل والإرضاع:

- ✓ التصنيف الحولي للأزيترومايسين والإريترومايسين هو B (أي يستخدم عند الضرورة).
- ✓ التصنيف الحولي للكلاريترومايسين والسبيراميسين C.
- ✓ بالإرضاع تستخدم بحذر.

الاستخدام لدى الأطفال:

تستخدم لدى الأطفال عادة من فوق عمر الستة أشهر.

ماكروبيدات مهمة في طب الأسنان**السبيراميسين:**

- يتميز بإطراحه عبر الغدد اللعابية لذلك يستخدم في إنتانات اللثة والفم، كما يستخدم في علاج داء المقوسات لدى الحوامل، بالإضافة للإنتانات التنفسية والجلدية.
- يعطى مقسماً على جرعتين يومياً.
- متواجد بعيارات 75000 وحدة – 150000 وحدة – 300000 وحدة.
- يشتهر باسم روفاميسين.

السبيراميسين + ميترونيدازول:

- يشارك عادة السبيراميسين مع الميترونيدازول الذي يؤمن طيف ممتاز إضافي على اللاهوائيات.
- يغطي السبيراميسين الإيجابيات والميترونيدازول اللاهوائيات.
- مما يجعل هذه المشاركة خياراً أساسياً في علاج إنتانات اللثة والفم وكوقائي عند العمليات الجراحية في الأسنان.
- مشهور باسم سبيرازول وسبيرازول فورت.
- موجود عادة بالعيارات التالية:

metronidazole 125mg+spiramycin 750000i.u

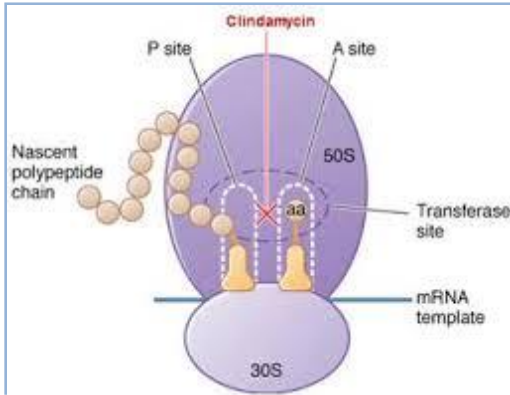
metronidazole 250mg+spiramycin 1500000i.u

- يعطى قرص واحد 2-3 مرة يومياً.
- يفضل تجنبه أثناء الحمل والإرضاع (يفرز في حليب الثدي).
- يوجد بعض التحذيرات حول تأثيرات مولدة للأورام لدى حيوانات التجربة للميترونيدازول.

اللينكوأمينات LincoAmine

تشمل هذه المجموعة اللينكومايسين (حقني) والكلندامايسين (فموي وحقني ومستحضرات جلدية).

الآلية الدوائية :



مركبات مثبطة للنمو الجرثومي حيث تثبط اصطناع البروتين الجرثومي عبر الارتباط بتحت الوحدة 50S للريبوزم والقراءة الخاطئة للماسنجر RNA.

الطيف الجرثومي:

يشمل إيجابيات الغرام بالإضافة للاهوائيات وبشكل قوي.

الاستطابات:

- ✓ الإنتانات التنفسية (بلعوم وأذن وسطى وجيوب وخراجات رئة وذات رئة إنشاقية).
- ✓ الإنتانات النسائية (التهاب المهبل الجرثومي، خراجات المبيض، التهاب بطانة الرحم).
- ✓ إنتانات الجلد والأنسجة الرخوة (جروح العض، قدم سكرية، حب شباب).
- ✓ الإنتانات العظمية والكسور.
- ✓ إنتانات الفم والأسنان والخراجات.

بالنسبة لاستطابات الكلندامايسين في مجال طب الأسنان:

- 1- الخراجات السنية (الحادة والمزمنة والمعدة على البنسلينات)
- 2- انتان العظم الفيحي وانتان العظم والنقي
- 3- التهاب السنخ الجاف والرطب
- 4- التغطية بعد وقبل العمل الجراحي
- 5- خراجات اللثة والجيوب اللثوية
- 6- الوقاية من التهاب شغاف القلب قبل الاجراءات السنية

ملاحظات:

- يتميز الكلندامايسين بشكل كبير في إنتانات العظم والأسنان والفم، حيث أن طيفه الجرثومي يشمل الإيجابيات واللاهوائيات، كما أنه يصل بتركيز علاجية للعظم وفي اللعاب، وقد يكون خيارا مثاليا لعلاج الخراجات، وهو الخط الأول في إنتانات الفم والأسنان حسب الجمعية الكندية لأطباء الأسنان، كما أنه يستطب للوقاية من إنتان شغاف القلب بالعقديات المخضرة التالية للجراحة الفموية (600 ملغ قبل نصف إلى ساعة من الاجراء).
- "تشكل العقديات المخضرة جزء كبير من الفلورا الطبيعية داخل الفم، وفي ظل ظروف مواتية تسبب المرض"
- يمتلك الكلندامايسين فعالية ممتازة في الإنتانات الجلدية مثل القدم السكرية وحب الشباب (ممكن استخدام الشكل الموضعي في حب الشباب).
- يستخدم اللنكومايسين بشكل أساسي في علاج إنتان البلعوم القيحي المسبب بالعقديات المقيحة "المعند".

الجرعة وطريقة الإعطاء:

- يتوافر الكلندامايسين بعيارات 150-300 ملغ على شكل كبسول و 300 ملغ أمبول.
- يعطى الكلندامايسين بجرعة فموية 150-450 ملغ كل 6 ساعة أما جرعة الأطفال 8-40 ملغ/كغ/اليوم مقسمة كل 6-8 ساعة.
- يعطى اللنكومايسين الحقني أمبولة كل 12-24 ساعة، ويتواجد بعياري 300-600 ملغ.

الآثار الجانبية:

- من أهم الأعراض الجانبية لهذه الزمرة التهاب القولون الغشائي الكاذب.
- يتطور المرض بسبب أن القولون يحوي فلورا طبيعية جرثومية ومن ضمنها جراثيم المطثيات الصعبة *Clostridium difficile*، فعند استخدام الصاد بشكل عام فإنه سيقتل هذه الفلورا الطبيعية، مما قد يؤمن الظروف المناسب للمطثيات بالتكاثر وإفراز ذيفاناتها مما يؤدي لحالة إسهال شديدة قد تؤدي لانثقاب القولون والوفاة (يببدو القولون بالتنظير كأن عليه غشاء).
- جميع الصادات متهمة بإحداث هذا المرض لكن يعتقد أن زمرة اللينكوأמידات هي الأكثر تسببا.
- أشارت دراسات حديثة إلى أن معتقد أن زمرة اللينكوأמידات هي أكثر زمرة تسبب التهاب قولون غشائي كاذب هو اعتقاد غير دقيق، وأن هذا الخطر يكون مع مرضى المشافي والأمراض المزمنة، وليس في عيادات طب الأسنان، حيث لم يترافق استخدامه في مجال طب الأسنان مع حالات التهاب قولون غشائي كاذب أكثر من غيره مقارنة ببقية الصادات.

- تعالج هذه الحالة باستخدام الميترونيدازول أو الفانكوميسين الفموي حصراً، أما الشكل الحقني من الفانكوميسين لا يصل بتركيز علاجية للقولون ومن الخطئ استخدامه.
- "يستخدم الشكل الحقني من الفانكوميسين لعلاج الإنتانات المسببة بجراثيم MRSA وهي العنقوديات المعنّدة على الميتسليين، أما الشكل الفموي فقط لالتهاب القولون الغشائي الكاذب لأنه لا يمتص لخارج القولون، والفانكوميسين من زمرة الببتيدات السكرية يثبط اضطناع الجدار الخلوي ويؤثر على إيجابيات الغرام".
- مع ملاحظة أنه ليست كل حالة إسهال مسببة بالصاد هي التهاب قولون غشائي كاذب.

الحمل والإرضاع:

تستخدم عند الضرورة فقط أثناء الحمل، كما أنها تفرز في حليب الثدي لذا يفضل عدم استخدامها أثناء الإرضاع.

الاستخدام لدى الأطفال:

آمنة لدى الأطفال من فوق عمر الشهر.

الكينولونات

الآلية الدوائية :

مركبات قاتلة جرثومية عبر تثبيط أنزيمين لدى الجراثيم (DNA gyrase و topoisomerase IV) الضروريين للنفك وإصلاح الـ DNA أثناء عمليات التضاعف والانقسام الخلوي، وهما نوعيان لأنزيمات الجراثيم دون البشر.

الكينولونات أربعة أجيال:

- الجيل الأول: هو كينولون غير مفلور "لا يحوي فلور" ومثاله الناليدكسيك "نادراً ما يستخدم هذا الجيل"
 - الجيل الثاني: أبرز ما فيه سيبرفلوكساسين ونورفلوكساسين.
 - الجيل الثالث: ليفوفلوكساسين.
 - الجيل الرابع: موكسيفلوكساسين.
- جميع هذه الأجيال عدا الأول تحوي الفلور في تركيبها لذا تسمى فلوروكينولونات.

الطيف الجرثومي:

- كلما ارتفعنا بجيل الفلوروكينولون كلما زاد التأثير على إيجابيات الغرام ونقص على السلبيات.
- الجيل الثاني أقوى على السلبيات من البقية " لذا نتوقع قوته بالإنتانات البولية"

- الجيل الثالث أقوى على الايجابيات "أقوى إنتانات جلدية" وبالإضافة إلى أنه يؤثر على اللانمطيات "كلاميديا ميكوبلازما" وهذا يهمني خاصة بالإنتانات التنفسية وبدرجة أقل بالإنتانات البولية باللانمطيات.
- الجيل الرابع مماثل للثالث بالقوة مع زيادة تأثير على اللاهوائيات التي نجدها بإنتانات داخل البطن، (الجيل الثالث يجب مشاركته مع الميترونيدازول لتغطية اللاهوائيات في إنتانات داخل البطن)، لكن ما يعيب الجيل الرابع أنه لا يؤثر بالإنتانات البولية.
- يتميز سيبروفلوكساسين و ليفوفلوكساسين على البقية بتأثير جيد على جرثوم البسودوموناس المعند.

الاستطابات:

- الإنتانات البولية المختلطة والبروستات (عدا الموكسيفلوكساسين)
- الإنتانات التنفسية خاصة التهاب الجيوب وذات الرئة (الليفوفلوكساسين والموكسيفلوكساسين)
- الإنتانات الجلدية (مثل القدم السكرية)
- الإنتانات الهضمية مثل الحمى التيفية (السيبروفلوكساسين)
- إنتانات داخل البطن

الجرعة وطريقة الإعطاء:

يتوفر منها أشكال فموية وحقنية وقطرات عينية.
يعطى سيبروفلوكساسين ونورفلوكساسين كل 12 ساعة، أما الليفوفلوكساسين والموكسيفلوكساسين كل 24 ساعة.

الآثار الجانبية:

تمتلك هذه المركبات ملفا سيئا من حيث تسببها بالأعراض الجانبية، حيث قد تسبب أذيات كبدية، سمية عصبية وأرق وهلوسة ونوبات، واعتلال عصبي محيطي، وحساسية ضوئية عند التعرض لأشعة الشمس (تفضل ليلا في حال كانت وحيدة الجرعة)، التهاب أو تمزق أوتار.

الحمل والإرضاع:

تصنيفها الحمل C ويفضل تجنب استخدامها، كما يفضل عدم استخدامها أثناء الإرضاع.

الاستخدام لدى الأطفال:

يفضل عدم استخدامها لدى الأطفال لأنها قد تسبب تثبيط نمو غضاريف تحت 18 سنة، لكن ممكن استخدامها في الإنتانات التنفسية أو البولية غير المستجيبة لبقية الصادات.

التتراسكليينات Tetracyclines

- ✓ تشمل هذه الزمرة مينوسكلين، دوكسيسيكلين، تتراسكلين.
- ✓ مركبات مثبطة للنمو الجرثومي حيث تثبط اصطناع البروتين الجرثومي عبر الارتباط بتحت الوحدة 30S للريبوزم والقراءة الخاطئة للماسنجر RNA.
- ✓ تستخدم بشكل رئيسي في الإنتانات الجلدية خاصة حب الشباب ذو المنشأ الالتهابي، كما تستخدم لعلاج الحمى المالطية لمدة 6 أسابيع (بالمشاركة مع الريفامبين وفي حالات أشد يشارك أيضاً مع أمينوغليكوزيد (ستربتومايسين)).
- ✓ يصل بتراكيز علاجية مرتفعة للميزاب اللثوي.
- ✓ تراجع استخدامها بشكل عام.
- ✓ لا تستخدم لدى الأطفال تحت الثمان سنوات.
- ✓ تمنع منعاً باتاً في الحمل وكذلك الإرضاع.
- ✓ يسبب استخدامها لدى الأطفال تصبغ دائم في الأسنان بلون بني مصفر نتيجة تراكمها فيها (لذا لا تستخدم تحت 8 سنة)، كما أنها قد تسبب تصبغ في الرحي الثالثة في حال كان يستخدم الدواء مع بزوغه (خاصة عند استخدام الدواء لفترات طويلة مثل حالات علاج حب الشباب).
- ✓ تسبب منتجات الحليب (شوارد الكالسيوم والمغنسيوم) وكذلك شوارد الحديد إلى إنقاص امتصاص التتراسكليينات نتيجة تشكل معقدات غير ممتصة لذا يجب عدم تناولها معاً.

ميترونيدازول Metronidazole

الزمرة الدوائية:

مضاد جراثيم لاهوائية & مضاد أوالي وطفيليات (أميبيا، جيارديا ومشعرة)

آلية التأثير:

يقوم الميترونيدازول بالتداخل مع الـ DNA ويؤدي لفقدان البنية الحلزونية لـ DNA وتكسير في السلسلة، مما يؤدي لموت الخلية في العضية المستهدفة.

الاستطباب:

- إنتانات الجراثيم اللاهوائية، مثل التهاب المهبل الجرثومي أو للتحضير والتغطية الوقائية قبل العمليات.
- داء الأميبات المعوي (الزحار الأميبي أو الزنطارية)

- داء الجيارديا
- الإنتانات الناجمة عن المشعرات المهبلية
- عامل مساعد في استئصال جرثوم الهليوباكتري في القرحة العفجية
- التهاب القولون الغشائي الكاذب الخفيف للمتوسط (خط بديل للفانكوميسين الفموي)
- التهاب دواعم السن والتهابات اللثة

الجرعة بشكل عام :

بالغين: 500 ملغ كل 8 ساعة.
 أطفال: 15-50/كغ/يوم مقسمة على 3 جرعات.
 يتوافر الحب بعيارين 250 و 500 ملغ أما الشراب بعيارين 125 و 200، كما يوجد شكل حقني للتسريب الوريدي للتجهيز قبل العمليات (لتغطية الجراثيم اللاهوائية).

الآثار الجانبية:

يعتبر الميترونيدازول جيد التحمل، أكثر التأثيرات الجانبية ظهوراً هي أعراض معدية معوية من غثيان وإقياء وإسهال، بالإضافة لطعم معدني في الفم.

الحمل والإرضاع:

- لا يحبذ أثناء الحمل خاصة للثلث الأول من الحمل.
- يدخل حليب الثدي، غير محبذ أثناء الإرضاع.

ملاحظات:

- يشتهر باسم فلاجيل.
- يتواجد بتركيز عالية في الميزاب اللثوي.
- كما ذكرنا سابقاً يتواجد منه مشاركة مع السبيراميسين باسم السبيرازول من أجل إنتانات الفم والأسنان.
- قد يشارك مع الأموكسيسيلين في عيادة الأسنان، مما يزيد تغطية اللاهوائيات للأموكسيسيلين وذلك عند الحاجة.
- يوجد بعض التحذيرات حول تأثيرات مولدة للأورام لدى حيوانات التجربة للميترونيدازول.

ملاحظات جوهرية حول الصادات

الإعطاء العشوائي للصادات يؤدي لانتشار المقاومة الجرثومية وهذا يضر المجتمع ككل، ولا يقتصر الضرر على الإنسان المخطئ فقط.

لا نعطي صادات دون وجود إنتان جرثومي، أو خشية تطور إنتان جرثومي لاحق لإنتان فيروسي في حالات خاصة ولدى أشخاص مؤهبن لذلك (مثل إنتان فيروسي أدى لتراكم مخاط ضمن القصبات لذا نعطي مضاد جرثومي منعاً لتطور إنتان جرثومي لاحق بسبب ذات رئة مثلاً).

كل صاد له طيف جرثومي خاص به وله أنسجة محددة يخترقها ويؤثر بها، فلا يوجد صاد وحيد يستخدم لكل الإنتانات.

كل إنتان يمكن أن يعالج بعدة خيارات من الصادات، لذا يوجد بروتوكولات علاجية عالمية تحدث سنوياً توضح الخط العلاجي الأول ثم الثاني وهكذا، وأشهرها بروتوكولات الجمعية الأمريكية للأمراض الإنتانية IDSA.

في بعض الإنتانات الشديدة يفضل مشاركة عدة صادات لتوسيع الطيف الجرثومي وتقليل احتمالية تطوير المقاومة الجرثومية، مثلاً نشارك صادات البيتا لكتام مع : أمينوغليكوزيد أو ماکروليد أو فلوروكينولون، في حين لا نشارك صادين من نفس الزمرة سوياً، مثلاً بنسلين مع سيفالسبورين.

مثال عملي:

✓ ذات رئة مكتسبة ضمن المشفى: نفكر بإيجابيات الغرام والسلبيات بما فيها البسودوموناس وجراثيم MRSA واللانمطيات، لذا نشارك سيفالسبورين يؤثر على البسودوموناس مثل السيفيبيم (من أجل الإيجابيات والسلبيات والبسودوموناس) + فلوروكينولون (من أجل اللانمطيات وزيادة تأثير على الإيجابيات والسلبيات والبسودوموناس) + فانكوميسين (من أجل جراثيم MRSA).

✓ خراج رئة: نفكر بإيجابيات الغرام والسلبيات واللاهوائيات، لذا نشارك سيفترياكسون (من أجل الإيجابيات والسلبيات) + كلنداميسين (من أجل اللاهوائيات).

نحدد أحياناً فعالية الصاد بإجراء اختبار زرع جرثومي داخل الأطباق ومن ثم تختبر أقرص تحسس يمثل كل منها أحد الصادات، ونختبر أي صاد أوقف النمو الجرثومي بشكل أكبر ونختاره، لكن: في حال أعطى الزرع الجرثومي أن أفضل صاد هو الصاد X، لكن الإنتان الذي لدينا هو إنتان بولي، والصاد X لا يصل بتراكيز علاجية للمسالك البولية، فهل نختار الصاد X؟ طبعاً لا، فالعبرة بالفعالية والاختراقية سوياً، فما الفائدة من صاد فعال خارج الجسم لكنه لا يصل لمكان الإنتان!!

في حال أتى مريض بإنتان بولي وطلب الطبيب له زرع جرثومي، ومن المعلوم أن نتيجة الزرع تأخذ يومين تقريباً، فهل نبقي المريض دون دواء ريثما تصدر النتيجة؟

الجواب قطعاً لا، نعطيه أقرب دواء "نعتقد" أنه سيعطي فعالية وهذا قد يكون مستمداً من البروتوكولات العلاجية العالمية، وهذا يسمى علاج تخبري Empiric therapy، وبعد صدور نتائج الزرع إما أن نستمر على نفس الدواء في حال أظهرت نتائج الزرع فعاليته أو نغيره في حال فشله.

ما هي أسباب فشل العلاج بالصادات ؟

- قد تكون الحالة التي نعالجها مسببة بإنتان فيروسي وليس جرثومي مثل التهاب البلعوم الفيروسي (زكام – انفلونزا).
- قد نكون اخترنا صادًا لا يمتلك اختراقية كافية لمكان الإنتان، مثلًا الجيل الأول سيفالوسبورين لا يعبر الحاجز الدماغي الشوكي ولا يستخدم في إنتان السحايا.
- قد نكون اخترنا صادًا طيفه لا يتضمن الجرثوم المسبب.
- عدم التزام المريض بالكورس العلاجي خاصة عدد أيام العلاج، فيقطع المريض الدواء بمجرد تحسن الأعراض (تحسن سريري) لكن الجرثوم ما زال موجود (لم يحدث استئصال جرثومي كامل) وهذا يؤدي لنكس جرثومي لاحق بعد فترة وجيزة كما يؤهب لمقاومة جرثومية (في المجتمع ككل).
- هذا الجرثوم أصبح مقاومًا للصاد.

ملخص عام حول الصادات المستخدمة في إنتانات الفم والأسنان

- ✓ بشكل عام الخط الأول هو البنسلينات و على رأسها الأموكسيسيلين – كلافلانينك أسيد.
- ✓ تتميز المشاركة سبيراميسين – ميترونيدازول بأنها تطرح عبر اللعاب ولها طيف جرثومي متكامل يشمل الإيجابيات واللاهوائيات، وتتميز في الإنتانات اللثوية.
- ✓ الكلنداميسين خيار مميز في إنتانات العظم والأسنان، حيث أن طيفه الجرثومي يشمل الإيجابيات واللاهوائيات، كما أنه يصل بتراكيز علاجية للعظم وفي اللعاب، وقد يكون خيارًا مثاليًا لعلاج الخراجات، وهو الخط الأول في إنتانات الفم والأسنان حسب الجمعية الكندية لأطباء الأسنان، كما أنه يستطب للوقاية من إنتان شغاف القلب بالعقديات المخضرة التالية للجراحة الفموية.

مضادات الفيروسات

من أشهر المضادات الفيروسية المتواجدة حاليًا هي مضادات لفيروس الانفلونزا (أوسيلتاميفير) ولفيروس التهاب الكبد B (مثل أديفوفير ولاميفودين)، ولفيروس الحلاّ البسيط (أسيكلوفير)، وسنتكلم عن أوسيلتاميفير والأسيكلوفير.

أوسيلتاميفير Oseltamivir

الانفلونزا مرضٌ معدٍ يسبب عدوى موسمية تؤدي إلى موت آلاف كبار السن والأطفال كل عام وينتشر الفيروس على شكل أوبئة.

تقع الفيروسات المسببة للإنفلونزا ضمن عدة أجناس :

- فيروس إنفلونزا A
- فيروس إنفلونزا B
- فيروس إنفلونزا C

فيروس إنفلونزا A

يمتلك هذا النوع من الفيروسات القدرة على إصابة البشر والحيوانات. ويعتبر فيروس A الأشد فتكاً للإنسان من بين الأنواع الأخرى من فيروسات الإنفلونزا بسبب تغيرها وتكرار حدوث الطفرات لديها.

فيروس إنفلونزا B

يصيب الفيروس B الإنسان فقط، وهو أقل انتشاراً من الفيروس A. وفيروس B يتعرض لطفرات بمعدل أقل بـ 2-3 مرات من فيروس A. وبسبب البطء في تغير المستضدات نتيجة الطفرات فإنه عادة ما يكتسب الإنسان المناعة ضد الفيروس في مرحلة مبكرة من العمر. ونتيجة لهذا فإن احتمالية انتشار وباء عالمي بسبب الفيروس B تكون شبه معدومة.

فيروس إنفلونزا C

فيروس C هو الأقل انتشاراً مقارنة بالأنواع الأخرى ويسبب أعراضاً بسيطة عادة في الأطفال، وأحياناً يسبب وباءً محدوداً في منطقة صغيرة.

البنية العامة للفيروس

- تتشابه فيروسات الإنفلونزا A, B, C بالتركيب العام.
- هي من النوع RNA viruses فجميعهم يحتون على نواة مركزية تحتوي على 7 أو 8 جزيئات من RNA مغلفة بغطاء من البروتينات السكرية.
- طبقة البروتينات السكرية تحتوي بروتينات تلعب دوراً مهماً في قدرة الفيروس على الإصابة بالعدوى.
- أهم هذه البروتينات: الراصة الدموية Hemagglutinin ونيورامينيداز Neuraminidase
- الراصة الدموية تسهل عملية ارتباط الفيروس بخلايا الجسم وحقن RNA إلى داخل الخلية.
- النيورامينيداز يقوم بإطلاق الفيروسات المكونة حديثاً داخل الخلية.
- يتم تصنيف الفيروسات حسب أنواع الراصة الدموية (H) والنيورامينيداز (N) وهناك 16 نوع من H و 9 من N ولكن بشكل عام الأنواع H1 و H2 و H3 و N1 و N2 هي الأكثر شيوعاً في الفيروسات التي تصيب الإنسان.

أوسيلتاميفير:

الأوسيلتاميفير Oseltamivir من مثبّطات النيورامينيداز Neuraminidase Inhibitors، يَعْمَل كَمُضادٍ لفيروسات الإنفلونزا وهو حاصل على الـ FDA ويستخدم للوقاية من الإنفلونزا أو العلاج منها.

الأوسيلتاميفير هو المنصوح به في حالات الوقاية والعلاج من إنفلونزا الخنازير H1N1 حسب منظمة Disease Control and Prevention (CDC) في أمريكا نظراً لقلّة مقاومتها حالياً وتمتلك فعالية على فيروسات الإنفلونزا من النمطين A, B.

يستطب أوسيلتاميفير:

- لعلاج الانفلونزا خلال 48 ساعة من ظهور الأعراض ويعطى كل 12 ساعة.
- للوقاية من الانفلونزا بعد التعرض للفيروس خلال 48 ساعة ويعطى كل 24 ساعة.
- يمكن إعطاؤه للأطفال منذ الولادة.
- يمكن إعطاؤه للحوامل.

ما هي الحالات التي ينصح فيها بالعلاج أو الوقاية من الانفلونزا بعد الاشتباه بالتعرض للفيروس حسب توصيات منظمة CDC ؟

- مرضى يعانون من أعراض شديدة للمرض.
- مرضى بالمشافي.
- أطفال أصغر من سنتين أو مسنين فوق 65 عام.
- أشخاص ذوي أمراض تنفسية مزمنة أو أمراض قلبية وعائية.
- أشخاص مصابين بالسكري، أمراض كلوية، أمراض كبدية، فقر الدم المنجلي.
- مرضى مضعفين مناعياً.
- مرضى الأذيات بالحبلى الشوكي والصرع.
- الحوامل أو بعد الولادة بأقل من أسبوعين.
- أشخاص يعملون في المجال الصحي غير ملقحين بعد الاشتباه بتعرضهم للفيروس.

أسيكلوفير Acyclovir

بالبدء سنتكلم عن فيروسات الهربس التي تصيب الإنسان.

تشمل عائلة الهربس 8 فيروسات مختلفة ، قد تؤثر على البشر . تعرف هذه الفيروسات بالأرقام، كفيروس الهربس البشري من 1 إلى 8. (HHV1 – HHV8)

أولا فيروس الهربس البشري 1

فيروس الهربس البشري 1 (HHV1) ، و الذي يعرف أيضا باسم فيروس الهربس البسيط 1 (HSV1) وهو عادة ما يسبب القروح الباردة حول الفم . هذا الفيروس يمكن أن يؤدي أيضا إلى الإصابة في منطقة الأعضاء التناسلية عن طريق الاتصال الجنسي عن طريق الفم.

ثانيا فيروس الهربس البشري 2

يسمى فيروس الهربس البشري 2 (HHV2) أيضا بفيروس الهربس البسيط 2 (HSV2) و عادة ما يسبب الهربس التناسلي، وهو عدوى منقولة جنسيا . ومع ذلك ، فإنه يمكن أيضا أن يسبب القروح الباردة في منطقة الوجه .

ثالثا: فيروس الهربس البشري 3

فيروس الهربس البشري 3 (HHV3) ويسمى فيروس الحمق النطاقي، وهو الفيروس الذي يسبب جدري الماء . و يمكن أيضا أن يسبب تكرار العدوى الفيروسية مع تقدم العمر ويسبب الحمق النطاقي أو زنار النار (الهربس النطاقي)، ويصيب مسار الألياف العصبية في نمط يشبه حزام على جانب واحد من الجسم، و غالبا ما تكون مصحوبة بالحكة ، و خز، أو حتى ألم شديد.

الشفاء عادة ما يحدث خلال 2 إلى 4 أسابيع ، و يمكن أن تبقى الندوب ويمكن أن يستمر الألم العصبي المرتبط بالعدوى لعدة أشهر و حتى سنوات .

رابعاً: فيروس الهربس البشري 4

يعرف فيروس الهربس البشري 4 (HHV4) أيضا ، بفيروس إبشتاين- بار . هذا هو السبب الرئيسي لمرض وحيدات النوى – “مرض التقبيل” . و هي عدوى معدية تنتقل عن طريق اللعاب، السعال ، العطس ، أو تقاسم أواني الأكل مع شخص مصاب.

خامساً: فيروس الهربس البشري 5

فيروس الهربس البشري 5 (HHV5) ، يعرف أيضا بالفيروس المضخم للخلايا . (CMV) . في الأشخاص الذين يعانون من أجهزة المناعة السليمة، قد لا يسبب الفيروس أي أعراض . لكنه يسبب أعراض وخيمة لدى المرضى ناقصي المناعة أو ممكن أن يسبب الضرر للجنين في حال كان الإصابة أثناء الحمل للمرة الأولى.

آلية التأثير العلاجية للأسيكلوفير:

مضاد للفيروسات فعال ضد فيروس الحلا البسيط (الهربس البسيط 1- 2) وفيروس النطاقي الحمائي (HHV3). يعمل عبر فسفرة داخلية عبر أنزيمات الكيناز تحوله إلى أسيكلوفير ثلاثي الفوسفات، وبالتالي يتداخل مع اصطناع الدنا الفيروسي عبر التنافس مع الأسس الأزوتية المكونة لـ DNA ويؤدي لتصنيع دنا فيروسي خاطئ.

الاستطبيات:

- علاج الحلا (الهربس) الفموي والمريئي الناكس أو المنتشر (يحدث لدى المرضى منقوصي المناعة بشكل خاص)
- علاج الحلا التناسلي
- علاج التهاب القرنية والعين الناجم عن الحلا
- علاج الأشكال الشديدة من الحلا النطاقي.

ملاحظات:

- يوجد بشكل حبوب (200-400-800ملغ) وشراب (200ملغ) وشكل حقني وكريمات جلدية ومراهم عينية.
- الحب يؤخذ من 3 مرات حتى 5 مرات باليوم حسب الحالة.
- مثلا الحلا البسيط 400 ملغ 3 مرات باليوم قد تزداد حتى 800 ملغ 5 مرات باليوم بحالات مثل زنار النار.
- أما الحالات الأخف شدة فتعالج بالعلاج الموضعي 5-6 مرات يوميا.
- تصنيفه الحلمي B أي آمن يعطى عند الحاجة فقط، أما في الإرضاع فيؤخذ بحذر.