

كلية الطب البشري

السنة الخامسة

02

S.P

540

18

الصادات الحيوية 2

a



مدققة

د. محمود الجوبي

02

محتوى مجاني غير مخصص للبيع التجاري

21/10/2021

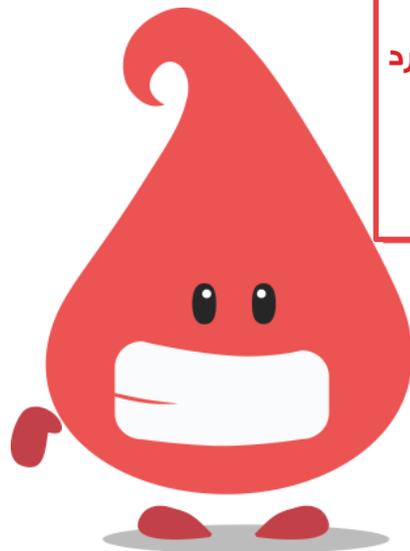
RB Medicine

المداواة السريرية | Clinical Pharmacology

السلام عليكم ورحمة الله وبركاته

سنبدأ في هذه المحاضرة الحديث عن زمر الصادات بالتفصيل
راجين من الله إيصالها بالشكل الأمثل ...

المحتويات	رقم الصفحة
Beta-Lactams	4
Penicillins	6
Carbapenems	11
Cephalosporins	12
Glycopeptides	15



تنويه هام:
الجرعات أينما ترد
غير مهمة

مقدمة¹

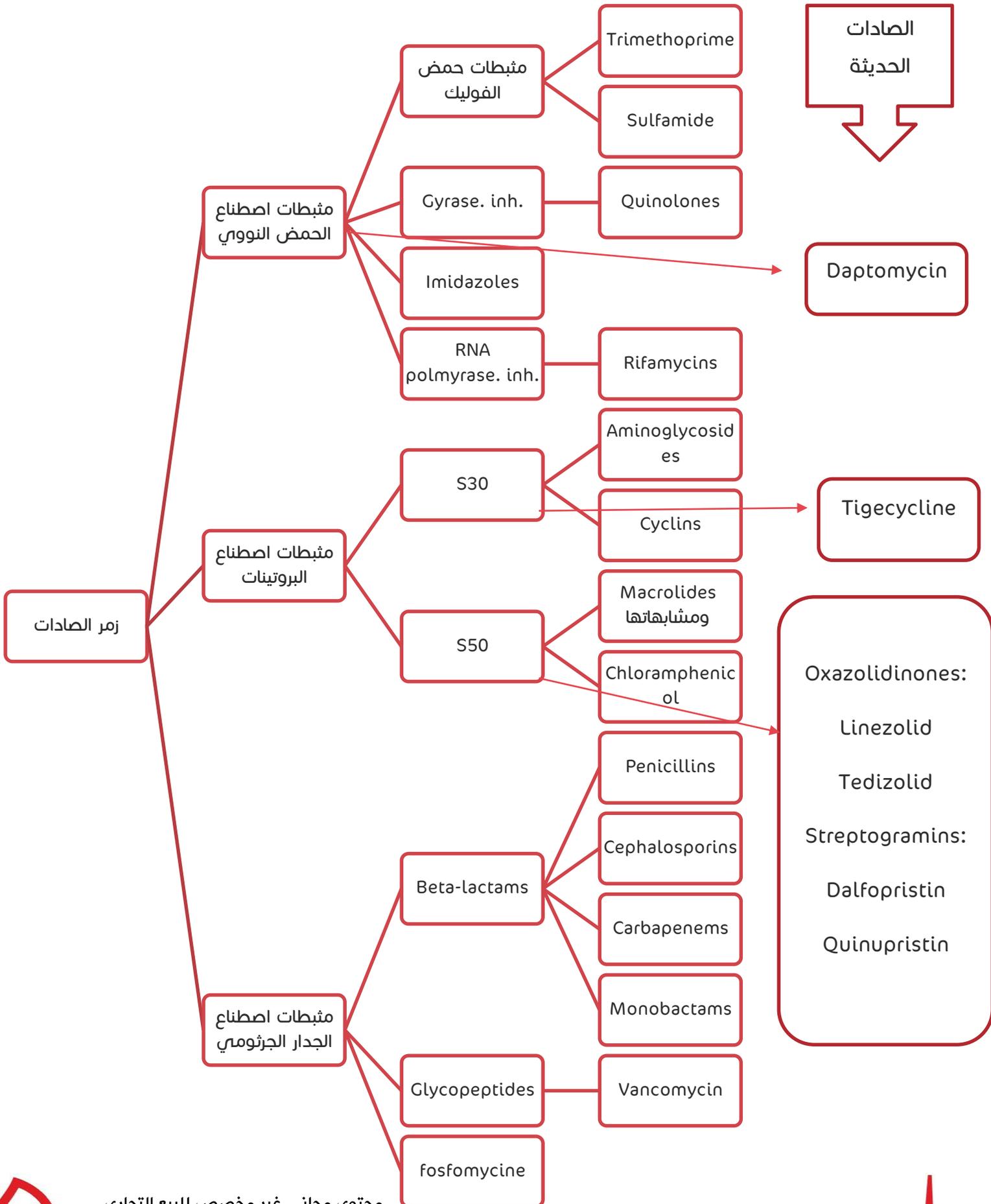
✦ يتكون الجرثوم من حمض نووي، وبروتينات تركيبها الريبوزيمات، وغشاء خلوي، وتحاط بجدار جرثومي هو عبارة عن LPS بالنسبة لسلبيات الغرام وبروتيني بالنسبة لإيجابيات الغرام، أما الجراثيم داخل الخلية لا تحوي جدار فقط تتوقف عند الغشاء.

✦ تعمل الصادات على أحد هذه الأهداف:

1. إزالة الجدار أو تخريبه سيؤدي إلى انتباج الخلية وموتها وبالتالي الصادات التي تعمل بهذه الآلية لها تأثير مبيد، وهذه الصادات لا تؤثر في الجراثيم التي لا تملك جدار جرثومي.
 2. كذلك توقف اصطناع الحمض النووي وغالباً يكون تأثيرها مبيداً.
 3. توقف اصطناع البروتينات ليس بالضرورة أن يكون مبيداً بل غالباً سيكون مثبطاً إلا إن كانت البروتينات أساسية لحياة الجرثوم.
- ✦ هناك سبيلان للاستقلاب أحدهما هوائي بالنسبة للجراثيم الهوائية، والآخر لا هوائي، كما أن الجراثيم المحاطة بجدار مقاومة للبيئة (الحموض والقلويات) أكثر من الجراثيم داخل الخلية.
- ✦ يجب وضع هذه الأشياء بالاعتبار عند معالجة إنتان في مكان ما في الجسم (هل يدخله هواء أم لا - هل يوجد فيه عوامل مقاومة طبيعية أو لا).
- ✦ مع الأخذ بعين الاعتبار الجراثيم الشائعة في كل مكان من الجسم (الجدول في المحاضرة السابقة).
- ✦ تذكر أن معظم الأدوية استقلابها كبدي وإطراحها كلوي إلا بعض الأدوية الخاصة بإطراحها كبدي
- ✦ عند استعمال كلمة خلالي (تعني أي طريق غير الهضمي سواء عضلي أو وريدي أو تحت الجلد) أما عند استخدام وريدي حصراً فتكون هي الطريقة الوحيدة للإعطاء.
- ✦ الصادات المشتقة من مواد طبيعية من الأرجح أنها تسبب تأثيرات جانبية تحسسية، كما من المهم تذكر التأثيرات الجانبية الواضحة والشهيرة فقط.
- ✦ سنستعرض الأدوية بدءاً من زمرها (للحفظ) وآلية عملها، طريقة الإعطاء، الاستعمالات السريرية، التأثيرات الجانبية ومضادات الاستطباب.

¹ خارجية للمساعدة على الفهم.

ولتسهيل التفريق بينها إليكم هذا المخطط العام



مثبطات اصطناع الجدار الجرثومي

تشمّل الزمر التالية:

1. Beta-Lactams : Penicillin (PCN) - Cephalosporins - Carbapenems – Monobactams
 2. Vancomycin
 3. Bacitracin
 4. Polymyxin
- والآن لنبدأ ببعض الزمر الدوائية الهامة: (اربطها مع المخطط ص3)

أولاً: Beta Lactams

الخصائص المشتركة للبيتالاكتام:

آلية التأثير:

- **تثبيط اصطناع الجدار الجرثومي** بالتثبت على البروتينات الرابطة للبنسلينات PLP.
- مبيدة للجراثيم (عدا الإمعائيات) وهي **معتمدة على الزمن** (عدا الـ Carbapenems معتمدة على التركيز).
- يمكن مشاركتها مشاركة **تساندية** مع الـ Aminoglycosides **إضافية أو غير مختلفة** مع الـ Fluoroquinolones.

آليات المقاومة الجرثومية:

- **تبديل البروتينات الهدف PLPs** وبخاصة للمكورات إيجابية الغرام +G (الرئويات والعنقوديات).
- **انقاص نفوذية** الغشاء الخارجي للعصيات سلبية الغرام.
- **إنتاج أنزيمات Beta lactamases** التي تقوم بتخريب البييتالاكتام وبخاصة العصيات سلبية الغرام.

أحد الآليات الرئيسية لظهور المقاومة الجرثومية هي أنزيمات تنتج من بعض الجراثيم تعمل على تخريب Beta-Lactams ويوجد عدة نماذج لها:
(Penicillinases - Cephalosporinases - Carbapenemases).

الحرائك الفارماكولوجية:

- **الامتصاص الهضمي ضعيف** (كثير من الجزيئات غير متوفرة إلا بأشكال خلالية) والجاهزية الحيوية وسط أو معدومة.
- انتشار جيد **باستثناء** السائل الدماغي الشوكي والعين والبروستات (عدا السيفالوسبورينات G3 -أي سيفالوسبورينات الجيل الثالث- التي تعبر بشكل جيد إلى السائل الدماغي الشوكي).
- **قليلة الانتشار لداخل الخلايا** وذات إطرار كلوي مسيطر.

التحمل والتظاهرات المناعية:

- **تظاهرات مناعية أليرجيائية** (البنسلينات < السيفالوسبورينات)، إذا كان المريض يعاني من حساسية للبنسلينات يزداد احتمال تحسسه للسيفالوسبورينات. (نسبة تفاقم التحسس 10%).

التأثيرات غير المرغوبة للبيبتالاكتام بشكل عام:

- **فرط تحسس 3-10%:**
 - كثيرة التواتر بعد الحقن الخلالي أو الأشكال التي تحتوي على Procaine.
 - تتراوح الارتكاسات من متوسطة إلى شديدة (طفح ثم تأق وموت).
 - إنتاج أجسام ضدية تجاه البنسلين نفسه أو المستحضر.
 - ارتكاسات تصالبيه بين جميع البنسلينات وبقية البيبتالاكتامات.
 - إمكانية حدوث نزع تحسس Desensitization أي: علاج التحسس بتعريض المريض لكميات ضئيلة من المادة الدوائية ليفقد تحسسه تجاهها.²
 - قبل كل إعطاء للبنسلين يجب إجراء اختبار تحسس.

تأثيرات عصبية:

- لا سيما Penicillin و Carbapenem.
- تحدث عند المرضى بعد استعمال مقادير كبيرة بوجود قصور كلوي.
- تهيج، حركات رقص، تشوش ونوبات.



تأثيرات دموية:

- انخفاض WBCs (المعتدلات) والصفائح (عند الاستعمال المطول < أسبوعين).

معدية معوية:

- غثيان، إقياء، إسهال، التهاب كولون غشائي كاذب.

² المدرسة الفرنسية بعالج الربو اذا بتذكروها ☺

■ التهاب الكلية الخلالي Interstitial Nephritis:

■ يمكن أن يؤدي إلى قصور كلوي بشكل خاص مع Methicillin أو Nafcillin.



بينما من أهم التأثيرات غير المرغوبة لبعض الـ Cephalosporins:

- تناقص بروتومبين الدم (تناقص الفيتامين K المنتج من الفلورا المعوية).
- نقص بوتاسيوم الدم.
- عدم تحمل الكحول ظاهرة Disulfiram مع بعض المركبات وخاصة الـ Cefotetan.
- التهاب وريد خثري.
- زيادة الحمولة الصودية.

👉 لنبدأ الآن بدراسة كل نوع من أنواع البييتلاكلام...

A. البنسلينات

أنواع البنسلينات وطرق استعمالها³:

- ❖ الـ Penicillin G: يستعمل بالطرق الخلالية فقط.
- ❖ الـ Penicillin V: يستعمل عن طريق الفم.
- ❖ الـ Penicillins A (Aminopenicillins): الـ Ampicillin, Amoxicillin وتستعمل عن طريق الفم أو بالطرق الخلالية.
- ❖ الـ Penicillins M: Oxacillin, Cloxacillin وتستعمل عن طريق الفم أو بالطرق الخلالية.
- ❖ الـ Carboxypenicillins: Ticarcillin ويستعمل بالطرق الخلالية فقط.
- ❖ الـ Ureidopenicillin: الـ Piperacillin, Mezlocillin تستعمل بالطرق الخلالية فقط.



³ البنزاتين بينسلين هو الشكل العظلي ويعطى في الحمى الرثوية.

❖ يظهر الجدول التالي أنواع البنسلينات المختلفة وخصائص كل منها طيف التأثير: (قليل الأهمية)

نوع البنسلين	طيف التأثير	الحرائك الفارماكولوجية
Penicillin G, V	+C ⁴ : العقديات، الرئويات (peni S) -C: السحائيات. +B: الودديات الخناقية، الليسترية المستوحدة، الملتويات البنية، البريميات، البوريلات، المطثيات	يتخرب Pen G بالحموضة المعدية، لذلك يستعمل فقط بالطريق الخلالي (حقناً عضلياً أو بالتسريب الوريدي). بينما يستعمل Peni V بالطريق الفموي (جاهزية ضعيفة).
Penicillin A	نفس طيف Pen G + أحياناً الجراثيم المعوية	امتصاص هضمي ampicillin 40% amoxicillin 80% ⁵
Penicillin M	طيف Pen G + العنقوديات الذهبية Oxa S	امتصاص هضمي 40-70%
Carboxypenicillins	طيف Pen A + الزوائف الزنجارية والمعويات المفرزة للسيفالوسبوريناز	تستعمل فقط بالطريق الخلالي وحصراً في المشافي
Ureidopenicillins	طيف + carboxy penicillins المعويات	تستعمل بالطريق الخلالي وتنتشر بسهولة للسحايا وبشكل ممتاز للصفراء
Carbapenems	واسع جداً تقاومها العنقوديات Oxa R ⁶	تعطى بالطريق الخلالي فقط وتشرك بـ cilastatin (يثبط تعطيلها في الكلية)
Monobactams	العصيات سلبية الغرام الهوائية فقط	فقط بالطريق الخلالية

⁴ يعني المكورات إيجابية الغرام

⁵ Amoxicillin has great Oral bioavailability

⁶ oxacillin resistant

آلية التأثير:

- ❖ **تثبيط اصطناع الجدار الجرثومي**، فالبنسلينات تحوي على حلقة البييتالاكتام وهي تعمل على تثبيط تشكيل الببتيدوغليكان في الجدار الجرثومي (إيجابيات الغرام خاصة).
- ❖ **الارتباط مع البروتينات الرابطة للبنسلين⁷ PBP_s** (أنزيمات جرثومية موجودة على الغشاء الخلوي، تساهم في اصطناع الجدار الخلوي للجرثوم) وتعطيل وظيفتها في اصطناع الجدار الخلوي.
- ❖ **مبيدة للجراثيم.**

من الأمثلة عليها:

1. Penicillin G (IV)
2. Penicillin V (oral)
3. البنسلينات المضادة للعنقوديات: Nafcillin, Oxacillin, Dicloxacillin.
4. البنسلينات واسعة الطيف Amoxicillin, Ampicillin :Extended Spectrum, Piperacillin, Ticarcillin.

آلية المقاومة الجرثومية:

- ❖ تلف في البروتينات الرابطة للبنسلين PBP_s: الجراثيم المقاومة بهذه الآلية هي الرئويات Pneumo والعقديات Strep والعنقوديات مقاومة للميتيسلين MRSA.
- ❖ إنتاج أنزيمات البييتالاكتاماز (Penicillinases).
- ❖ تناقص دخول/تزايد خروج البنسلينات (أي النفودية): في Pseudomonas بشكل خاص.

البنسلينات المضادة للإنتان بالمكورات العنقودية:

- **تتضمن Penicillins M**: Methicillin, Nafcillin, Oxacillin, Cloxacillin and Dicloxacillin.
- **تقاوم** التخرب بالـ Penicillinase.
- تستعمل في معالجة الإنتان العنقوديات المذهبة **S. aureus**.
- **لا تضيف** أي فائدة في معالجة العقديات Strep. Species.
- **Methicillin**: نادراً ما يستعمل نظراً لسميته.

⁷ ترمز Penicillin Binding Proteins أو نستخدم أيضاً PLPs : Penicillin linking Proteins.

- **Dicloxacillin**: يصل لتركيز عالية في البلازما عند استعماله عبر الفم بلعاً.
- **Nafcillin**: يفضل استعماله بالطريق الخلالي.
- **Flucloxacillin**: مقاوم للحموضة يُعطى عبر الفم بلعاً أو بالطريق الخلالي، مقاوم للبيتالاكتاماز، تأثيره محدود في معالجة الإنتانات بالعنقوديات المذهبة.
- **Azlocillin**: يتأثر بالحموضة ويعطى فقط بالطريق الخلالي، حساس للبيتالاكتاماز⁸ وله طيف تأثير واسع يتناول الزوائف الزنجارية والإنتان بالمتقلبات، ويستعمل بالطريق الوريدي في معالجة الإنتانات التي تهدد الحياة عند المرضى ذوي المناعة المثبطة مشرماً مع مضاد حيوية تتبع مجموعة الأمينوزيدات.

الاستعمالات السريرية للبنسلينات حسب الحالة المرضية: (هام نسبياً)

المضاد الحيوي المستخدم	الحالة
Penicillin V	إنتانات العقديات: التهاب البلعوم، الحمى القرمزية
Ampicillin, Amoxicillin	إنتانات الطرق التنفسية العليا، التهاب الجيوب، التهاب القصبات
Ampicillin, Amoxicillin	التهاب الأذن الوسطى
Ampicillin	التيفية ⁹
Ampicillin	الإنتان بال E.Coli و المتقلبات
Amoxicillin	داء Lyme
Nafcillin	الإنتان بال MSSA (العنقوديات المذهبة الحساسة للمتسلين)
Piperacillin	الإنتان بالزوائف
Penicillin G	الجمرة، الإفرنجي، الموات الغازي
Flucloxacillin	التهاب الجلد والأنسجة الرخوة
Flucloxacillin	إنتانات العظم والمفاصل

⁸ ورد هنا، يصف مع البنسلينات واسعة الطيف من زمرة Ureidopenicillin كال Piperacillin الذي يستعمل مع مثبط للبيتالاكتاماز (Tazobactam)

⁹ سيمر معنا لاحقاً أيضاً الكلورامفينكول لكن الأميسلين أكثر أماناً سريرياً.

بعض الملاحظات حول المعالجة بالبنسلينات:

➔ **Penicillin G, V**: العلاج المختار **للخناق اللوزي الحاد بالعقديات** المقيحة ولمدة 10 أيام.

➔ **Penicillin M**: هي العلاج المختار للإنتان **بالعنقوديات**.

➔ **Penicillin A** تستعمل في علاج:

1. الإنتانات بالأيشريشيا الكولونية.
2. الإنتانات بالمستدميات النزلية.
3. الإنتانات التنفسية السفلية.
4. إنتانات الأذن والأنف والحنجرة.
5. الإنتانات البولية (عدا إنتانات البروستات).

➔ **Amoxicillin + Clavulanic acid** يستعمل في علاج:

1. الإنتان بالجراثيم المقاومة للأموكسيسيلين.
 2. الإنتانات متعددة العوامل الجرثومية (بالجراثيم اللاهوائية).
- ➔ **Ampicillin**: يتناقص امتصاص الأمبيسلين عن طريق الفم بوجود الطعام (لذلك يفضل أن يؤخذ بفواصل عن الوجبات الطعامية).¹⁰

مثبطات أنزيمات بيتالاكتاماز

Tazobactam .3

Sulbactam .2

Clavulanic Acid .1

آلية التأثير:

- هي بيتالاكتامات ذات فعالية مضادة حيوية ضعيفة **وتشرك غالباً مع البنسلينات**.
- عندما تشرك مع بعض البييتالاكتامات تتساند في التأثير فتزداد فعاليتها عن طريق تثبيط أنزيمات البييتالاكتاماز.

طيف التأثير: (سلايد)

- تؤثر على العنقوديات S الحساسة لل Oxa، اللاهوائيات، المكورات البنية، المستدميات النزلية، المعويات.
- **ليس لها تأثير** على الرئويات ذات التحسس المتناقص للبنسلين والعنقوديات Oxa R لأن الآلية في المقاومة ليست أنزيمات البييتالاكتاماز وإنما نتيجة تبديل في الهدف PLP.

¹⁰ تذكر: توافره الحيوي 40٪ فقط أما الأموكسيسيلين 80٪.

التأثيرات غير المرغوبة: (سلايد)

- هي نفسها بالنسبة للبيتالاكتامات + اضطرابات هضمية: غثيانات وإقياءات، إسهال وداء الفطار بالمبيضات البيض.



المستحضرات المتوفرة:

- .Clavulanic Acid (Clavulanate) + Amoxicillin = (**Augmentin**, Ciblor)
- .Clavulanate + Ticarcillin = (Timentin, Claventin)
- .Sulbactam + Ampicillin = (Unasyn, Unacim)
- .Tazobactam + Piperacillin = (Zosyn, Tazocilline)

مشروع سؤال عن الفقرة السابقة:

تتوافر البيتالاكتاماز مع كل من البنسيلينات الآتية ما عدا..

Carbapenems .B

آلية التأثير:

❖ تثبيط اصطناع الجدار الجرثومي، ومبيدة للجراثيم.

طيف التأثير:

- ❖ هي **الأوسع طيفاً** بين المضادات الحيوية المعروفة.
- ❖ تتناول في فعاليتها الجراثيم إيجابية الغرام وسلبية الغرام الهوائية واللاهوائية.

ليس لها تأثير على: العنقوديات سلبية الـ Coagulase، MRSA، المطثيات الصعبة، النوكاردية النجمية، S. Maltophilia.

طريقة الإعطاء:

❖ تعطى بالطريق **الوريدي فقط**، وهي ذات طيف تأثير واسع وتضم:

1. Imipenem مع الـ cilastin (*Primaxin)
2. Meropenem (Merrem*)
3. Ertapenem. (*Invanz)
4. Doripenem (Doribax*)

الاستعمالات السريرية:

1. الإنتانات البطنية
2. الإنتانات بالزوائد الزنجارية.
3. الإنتانات متعددة العوامل الممرضة.
4. حمى نقص العدلات.

التأثيرات غير المرغوبة: (سلايد)

1. غثيان وإقياء.
2. أليرجيا تتصالب مع الـ Pencillins.
3. نوبات صرعية.

C. السيفالوسبورينات Cephalosporins

- مركبات **نصف صناعية** مشتقة من الـ β -lactams أكثر مقاومةً للـ β -lactamases عامةً.
- **مبيدة** للجراثيم.
- تعتبر بدائل جيدة للـ Penicillins عندما تتطلب المعالجة طيف تأثير واسع.
- **يجب أن لا تستعمل كخيار علاجي أولي إلا إذا كانت الجراثيم معروفة التحسس لها.**

ملاحظات:

- أدوية الجيلين 1 و2 فموية، أما 3 فموية وخلالية، أما 4 و5 خلالية حصراً.
- السيفالوسبورينات تسبب نقص تعداد الدم عند الاستعمال المديد (أكثر من أسبوعين).

❖ تقسم هذه الأدوية لخمسة أجيال تختلف فيما بينها بـ: هـااااا

- A. طيف التأثير B. المقاومة للـ β -lactamases C. عبور الحاجز الدموي الدماغي.

الجيل	طريق الإعطاء	الأدوية
1 st generation	فموي	Cefazolin, Cefalexin, Cefadroxil
2 nd generation	فموي	Cefuroxime, Cefaclor, Cefbrozil, Cefoxitin
3 rd generation	فموي + خلالي	Cefotaxime, Ceftriaxone (خلالي فقط) Cefixime, Cefdinir (فموي) Ceftazidime, Ceftizoxime
4 th generation	وريدي أو عضلي	Cefepime
5 th generation	وريدي أو عضلي	Ceftobiprole

Generations	First	Second	Third
Drugs	Cephalexin (O)	Cefaclor (o)	Cefixime (o)
	Cefadroxil (O)	Cefuroxime (o)	Ceftriaxone (o)
	Cefazolin (im, iv)	Cefoxatin (im, iv)	Cefotaxime (im, iv)
	Cephalothin (o,im)	Cefotetan (im)	Cefoperazone
Antibacterial Spectrum			
G+Ve	+++	++	+
G-Ve	+	++	+++
اللاهوائيات	Effective against B.Fragalis	Very effective (Cefotetan & Cefoxitin)	Effective (Cefoperazone)
Pseudomonas	--	-	Effective
Salmonella	-	-	Effective
Betalactamase	Resistant to staphylococcal	H, resistant to G-ve	Highly resistant
BBB	-	Only cefuroxime	Most drugs

الجيل الرابع	الجيل الثالث	الجيل الثاني	الجيل الأول	
+++	+	++	+++	الجراثيم إيجابية الغرام
++++	+++	++	+	الجراثيم سلبية الغرام
فعال	فعالة Cefoperazone	فعالة جداً (Cefotetan, Cefoxitin)	فعالة ضد العصوانية الهشة	اللاهوائيات
فعالة جداً	فعال السيفتازيديم	--	--	الزائفة
	فعال	-	--	السالمونيلا
تخترق	معظم الأدوية تخترق	فقط السيפורكسيم	لا يخترق	الحاجز الوعائي الدماغي



طيف التأثير: (لم يركز الدكتور على التفاصيل)

- ❖ **الجيل الأول:** العقديات، العنقوديات الحساسة للأوكزاسيلين، المستدميات النزلية غير المفرزة للبيتالاكتاماز، سلالات المعويات غير المفرزة للسيفالوسبوريناز (الإيشيريشيا القولونية والميراييلية (Proteus Mirabilis).
- ❖ **الجيل الثاني:** زيادة فعالية على الجراثيم المعوية وزيادة فعالية على اللاهوائيات (Cephamyacin).
- ❖ **الجيل الثالث (فموي):** زيادة الفعالية على الجراثيم G-، وتناقصها على المكورات G+.
- ❖ **الجيل الثالث (خلالي):** فعالة على الرئويات ذات التحسس المتناقص للبنسيلين PDSP¹¹.
- ❖ **الجيل الرابع:** فعالة على العديد من سلبيات الغرام وبعضها فعال على الزوائف.
- ❖ **الجيل الخامس Cefetobiprole:** (خارجي: فعال على سلبيات وإيجابيات الغرام المقاومة).

جميع السيفالوسبورينات لا تؤثر على الليستريا والمكورات المعوية والعنقوديات المقاومة للأوكزاسيلين والجراثيم داخل الخلايا.



الحرائك الفارماكولوجية:

- ❖ **لا ينتشر الجيل الأول والثاني** إلى السائل الدماغي الشوكي.
- ❖ يتصف الجيل الثالث الفموي **بجاهزية سيئة** أقل من جاهزية الجيل الأول.
- ❖ يتصف الجيل الثالث الخلالي **بانتشار جيد** وبخاصة للسحايا.
- ❖ **إطراح السيفالوسبورينات عن طريق الكلية، عدا الـ Ceftriaxone فإن إطراحه صفراوي.**
- ❖ يتصف الـ Ceftriaxone لوحده بنصف عمر حيوي طويل مما يسمح باستعماله **مرة واحدة باليوم.**

الاستعمالات السريرية:

- ❖ **Cephalexin:** التهاب الهل Cellulitis.
- ❖ **Cefotetan:** الوقاية في الجراحة.
- ❖ **Ceftriaxone:** التهاب السحايا (بسبب انتشاره الجيد للسائل الدماغي الشوكي).

آلية التأثير:

- ❖ تثبيط اصطناع الجدار الجرثومي.
- ❖ **مبيدة للجراثيم.**

¹¹ Pneumococci with diminished susceptibility to Penicillin

آليات المقاومة الجرثومية:

- ❖ **تخريب بأنزيمات** (Beta-lactamases (Cephalosporinases).
- ❖ **نقص الألفة** بين الـ Cephalosporins والبروتينات الرابطة للبنسلينات PBP.
- ❖ **تدفق الـ Cephalosporins** من داخل الجرثوم إلى خارجه.

التأثيرات غير المرغوبة للـ Cephalosporins:

- ❖ **ارتكاسات أليرجيائية** (~ 10%) تتصالب مع التحسس للـ Penicillins.
- ❖ **ركودة صفراوية** باستعمال مقادير كبيرة من الـ Ceftriaxone (ذو استقلاب وإطراح كبدي).
- ❖ **اضطرابات دموية** نتيجة اضطراب اصطناع **الفيتامين K** من قبل الجراثيم المعوية.
- ❖ **ظاهرة الـ Disulfiram**: نقص تحمل الكحول بعد استعمال الـ Cefotetan.
- ❖ إنتان بالـ Clostridium Difficile.
- ❖ التهاب كلية وقصور كلوي.
- ❖ خمج إضافي.
- ❖ انزعاج هضمي عندما تستعمل فمويًا.

ملاحظات عامة حول الـ Cephalosporins:

- تختلف الأجيال بطيف تأثيرها ومقاومتها لأنزيمات الـ Cephalosporinase وقدرتها على عبور الحاجز الدماغي الدموي BBB وMIC.
- **تتناقص** فعالية السيفالوسبورينات المضادة للعنقوديات (للإيجابيات الغرام) من الجيل الأول إلى الأجيال التالية، بينما **تزداد** فعاليتها المضادة للعضويات سلبية الغرام.
- **لا تستعمل** أفراد الجيل الأول والثاني في معالجة التهاب السحايا المؤكد والمثبت (انتشارها ضئيل للمسافات تحت العنكبوتية).
- **تستعمل** أفراد الجيل الثالث والرابع في معالجة الإنتانات المكتسبة في المشافي ولاسيما الإمعائيات المتعددة المقاومة (إجراء اختبار التحسس).
- **تستعمل** الأشكال الفموية في الإنتانات قليلة الخطورة.

D. مركبات (Aztreonam) Monobactams (سلايد)

- ❖ صادات ذات طيف تأثير محدود للهوائيات سلبية الغرام. تشترك عادة مع زمر أخرى من الصادات.

ثانياً: Glycopeptides

تتضمن مركبين هما: الفانكوميسين Vancomycin والتيكوبلانين Teicoplanin.

آلية التأثير:

- ❖ **تثبيط اصطناع الجدار الجرثومي** في مرحلته الأولى.
- ❖ تأثير **مبيد**، بطيء معتمد على الزمن.

طيف التأثير:

- ❖ تأثير أساسي في الإنتانات بالعنقوديات المقاومة للأوكزاسيلين¹² ORSA.
- ❖ **تؤثر فقط في الجراثيم إيجابية الغرام** (العنقوديات، المعويات، العقديات، الرئويات، الليستريا، المطثيات الصعبة)، ولا تؤثر في سلبيات الغرام واللاهوائيات السلبية والجراثيم داخل الخلايا.

آلية المقاومة:

- ❖ **نادرة** الحدوث حتى الآن وتطال العنقوديات والمعويات (يجب الحد من الاستعمال).

الحرائك الفارماكولوجية:

- ❖ **لا تمتص من السبيل الهضمي**، فطريق الاستعمال الوحيد هو الطرق الخلالية.
- ❖ يعطى الـ Vancomycin فقط عن طريق الوريد وببطء.
- ❖ يعطى الـ Teicoplanin عن طريق الوريد أو العضل (طول عمره الحيوي).
- ❖ تطرح عن طريق **الكلية** (عمر النصف للـ Teicoplanin طويل).

التأثيرات غير المرغوبة:

1. تسمم كلوي.
2. تسمم سمعي.
3. التهاب وريد.
4. فرط تحسس.

التحذيرات:

- ❖ تستعمل غالباً بالمشاركة للحد من اتساع المقاومة.

¹² العنقوديات المقاومة للمتسللين زمرة أشمل قليلاً من المقاومة للأوكزاسيلين لكن كما نعلم لم يعد يستخدم المتسللين سريراً لسميته العالية.

Vancomycin

آلية التأثير:

- ❖ **تثبيط اصطناع الجدار** الجرثومي في موقع مختلف عن الـ Beta-lactams.
- ❖ تثبيط اصطناع وتركيب المرحلة الثانية من الـ Peptidoglycan polymers.
- ❖ يرتبط بدقة مع الجزء الطبيعي من الجدار الخلوي D-alanyl-D-alanine.
- ❖ مييد للجراثيم **باستثناء الـ Enterococcus¹³**.

المقاومة الجرثومية:

- ❖ يؤدي الاستعمال المطول والعشوائي إلى **نشوء المقاومة الجرثومية**.
- ❖ تنتج المقاومة عن تبديل بموقع ارتباط الـ D-alanyl-D-alanine على الـ Peptidoglycan:
 - ❖ تستبدل نهاية الـ D-alanine بالـ D-lactate.
 - ❖ تناقص الارتباط وبالتالي الفعالية الفارماكولوجية.
 - ❖ إنتاج مركبات خلوية جديدة لا يمكن للـ vancomycin تثبيطها.

طيف التأثير:

❖ **إيجابيات الغرام:**

- ❖ العنقوديات المذهبة سواء الحساسة منها للميتسلين أو المقاومة MRSA.
- ❖ العنقوديات سلبية المخثران، العقديات الرئوية متضمنة PRSP، العقديات المخضرة، المكورات المعوية، Group streptococcus.
- ❖ Corynebacterium, Bacillus Listeria, Actinomyces
- ❖ Clostridium sp (including C. difficile), Peptococcus,
- ❖ Peptostreptococcus

لا يملك فعالية ضد سلبيات الغرام الهوائية واللاهوائية.

¹³ تذكر وجود المعويات المقاومة للفاونكوميسين أيضاً VRE، والتي تعالج بـ Linezolid.

الاستعمالات السريرية لـ Vancomycin:

❖ يستخدم في الإنتانات الناجمة عن العنقوديات المقاومة لـ Methicillin:

1. إنتان الدم
2. ذات الرئة Pneumonia.
3. التهاب البريتوان
4. التهاب الشغاف
5. انتانات الجلد والنسج
6. التهاب العظم والنقي
- Endocarditis
- Osteomyelitis
- Bacteremia
- الرخوة.
- Peritonitis

❖ إنتانات إيجابية الغرام الخطرة عند المرضى المتحسسين لـ β -lactams.

❖ الإنتانات الناجمة عن عدة عوامل جرثومية مقاومة.

❖ يستخدم للوقاية الجراحية في الحالات المنتقاة.

التأثيرات غير المرغوبة لـ Vancomycin:

❖ تشابه سميته مع الـ Aminoglycosides لذلك يجب مراقبة تراكيزه البلاسمية.

1. السمية الكلوية والسمعية: نادرة الحدوث عندما يستعمل لوحده، وكثيرة الحدوث عندما

يشرك مع أدوية سامة للكلية والسمع، ومن عوامل الخطورة:

- | | | | |
|---------|------------|------------|---------------------|
| x التلف | x المعالجة | x المقادير | x المشاركة مع أدوية |
| الكلوي. | المطولة. | الكبيرة. | سامة. |

2. الجلدية: الطفح.

3. الدموية: نقص الكريات البيضاء، نقص الصفائح إثر المعالجة المطولة، التهاب الوريد الخثري.

4. متلازمة الرجل الأحمر:

x احمرار، حكة، حُمامي، طفح على الوجه وأعلى الصدر.

x ينتج من سرعة تسريبه في الوريد، إذ يجب تسريبه على

الأقل خلال 60 دقيقة.

x يمكن إطالة التسريب (2-3 سا) أو المعالجة مسبقة

بمضادات الهيستامين H1 في بعض الحالات.

نهاية
المحاضرة
يتبع...

