

الصادات الحيوية (Antibiotic):

(1) هي مركبات تصنع بواسطة بعض الأحياء الدقيقة (الجراثيم – الفطريات) و التي تعمل على كبت نمو أو قتل أحياء مجهرية أخرى ، و هي على نوعين :

(2) قاتل للجراثيم أو الفطريات **Bactericidal or Fungicidal** .

(3) مثبط لنمو الجراثيم أو الفطريات **Bacteriostatic or Fungi static** .

أنواع الصادات الحيوية :

الأدوية المضادة للجراثيم Antibacterial agents .

الأدوية المضادة للفطور Antifungal agents .

الأدوية المضادة للفيروسات Antiviral agents .

المعالجة الكيميائية بالأدوية المضادة للجراثيم:

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 إلى 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) ، و لا تستعمل لعلاج الصادات .

✓ الإنتان Infection:

مجموعة من الأعراض تنتج عن وجود عوامل ممرضة كإنتان اللوزتان يستعمل لعلاج الصادات .

تصنيف الأدوية المضادة للأحياء الدقيقة :

حسب المصدر :

○ صادات ذات مصدر كيميائي : مثل السلفوناميدات ، السلفونات ، نetroفرانتوين .

○ صادات ذات مصدر حيوي : مثل البنسيلينات ، تتراسيكلين ، ستربتومايسين ، كلورامفينيكول .

تصنف الأدوية المضادة للجراثيم إلى كاجحة أو مبيدة للجراثيم .

❖ تقوم الأدوية الكاجحة بإيقاف نمو الجراثيم وتكاثرها فهي تحد من انتشار الإنتان ليقوم الجهاز المناعي بمهاجمة و

التخلص من العوامل المرضية ، لذلك فإن وقف المعالجة قبل قيام الجهاز المناعي بالتخلص منها يسبب عودة الحمى و الانتكاس.

❖ أما الأدوية المبيدة للجراثيم فتقوم بقتل العامل المرض و كثيرا ما تعتمد آلية تأثيرها على تثبيط تكون الجدار

[الخلوي للجراثيم . \..\..mp4_1\(360P\)_How Antibiotics Work](#)

ملاحظات :

في حالة الإنتانات الحادة المهددة للحياة نبدأ العلاج عادة بمبيد و ليس بكاجح .

نظرا لاعتماد الأدوية الكاجحة على الجهاز المناعي للتخلص من العوامل المرضية يحجم الطبيب عن استخدامها عند انخفاض عدد الكريات البيض عن 500 كرية / ميكروليتر ، كما الأمر عند استخدام الأدوية المضادة للسرطان .

حسب الطيف الجرثومي :

صادات ضيقة الطيف Narrow Spectrum Antibiotic :

تقوم بكبح أو إبادة عدد محدود من الجراثيم مثل : بنسيلين G ، فانكوميسين ، ستربتومايسين .

صادات واسعة الطيف Wide Broad Spectrum Antibiotic :

تشمل طيفا أوسع من الجراثيم كالأمبيسيلين ، السيفالوسبورينات

تعريف السمية الاصطفائية Selective Toxicity :

هي قدرة الأدوية المضادة للجراثيم و الأحياء الدقيقة على قتل العوامل المرضية فقط مع احترامها للأنسجة المضيفة (مع الانتباه إلى أن هذا التعريف لا ينفي وجود التأثيرات الجانبية لهذه الأدوية ، فهي كأى دواء آخر لها تأثيرات جانبية ، تفاعلات تحسسية ، جرعات سمية ، و محاذير يجب أخذها بعين الاعتبار عند استعمال هذه الأدوية في الحمل و الإرضاع ، مثل الأمينوغليكوزيدات التي تحترم الأنسجة المضيفة لكنها بالجرعات العالية تسبب سمية عصبية مركزية فهي لا تعطى أثناء الحمل).

تعتبر ظاهرة تجمع الجسيمات الريبية ببيئة Polyribosomes ظاهرة عامة عند جميع أنواع الخلايا تقريبا ، و يمكن عزلها بواسطة التثفيل الفائق كأصغر عضوية في الخلية .

تتألف هذه الريبوزومات من 3 جزيئات من الحمض الربي النووي الريبوزومي rRNA متحدة مع 52 بروتين وتنظم جزيئات rRNA و البروتينات البنائية للجسيم الربي في تحت وحدتين sub-units مثبتتين بواسطة شوارد المغنيزيوم. نرمر لوحدة التثفيل الفائق بالرمز (S) .

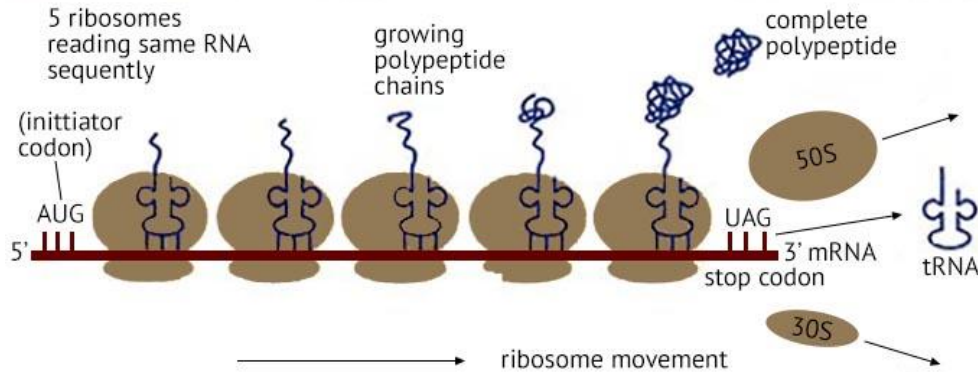
و يعتبر ثابت الترسيب في الخلايا البشرية و الجرثومية 100S و لكن مع استمرار التثفيل نحصل على تحت الوحدتين سابقتي الذكر والتي تساوي كل منهما 70S بالنسبة للخلايا الجرثومية غير حقيقية النواة ، و 80S بالنسبة للخلايا البشرية (الثديية) حقيقية النواة .

كل 70S تعطي 50S + 30S

كل 80S تعطي 40S + 60S

الأمينوغليكوزيدات و التتراسيكلين تثبط اصطناع البروتين الحيوي في الجرثوم و ذلك بالارتباط مع تحت الوحدة 30S في الريبوزوم .

أما الإريثرومايسين و اللينكومايسين و الكلورامفينيكول فترتبط مع تحت الوحدة 50S في الريبوزوم .



التآزر الدوائي للأدوية المضادة للجراثيم و الأحياء الدقيقة (الصادات أو المرديات) :

عند استخدام التآزر الدوائي فإنه يجب استخدام صادين حيويين لهما نفس آلية العمل و ذلك للحصول على إبادة لأكبر عدد ممكن من الجراثيم .

أي إما أن يكون كلاهما مبيدا للجراثيم Bactericidal مثل :

● بنسيلين + ستربتومايسين .

● كاناماييسين + جنتاميسين .

أو أن يكون كلاهما موقفا لنمو الجراثيم Bacteriostatic مثل :

● كلورامفينيكول + تتراسيكلين .

● كليندامايسين + لينكومايسين .

ينبغي الانتباه إلى عدم مشاركة مردين حيويين يعملان بآليتين مختلفتين مثل :

البنسيلين + التتراسيكلين ، لأن ذلك يؤدي إلى إنقاص الفعالية الدوائية لكل منهما .

تآزر خاص :

في بعض الحالات الاستثنائية الخاصة جدا كإنتان السحايا يعطى صاد حيوي مبيد للجراثيم (أمبيسلين) مشاركة مع صاد حيوي موقف لنمو الجراثيم (كلورامفينيكول) كالتالي :

✓ نعطي الدواء القاتل (المبيد) للجراثيم بهدف التخلص من كل الجراثيم ذات الغشاء الخلوي ، حيث يقوم الأمبيسلين بتثبيط تشكل الغلاف الخلوي لها .

✓ نعطي الدواء الموقف (الكابح) لنمو الجراثيم بعد 4-6 ساعات من الإعطاء السابق .

✓ نلاحظ أنه عند إعطاء الدواء الموقف لنمو الجراثيم أولا سيثبط نمو الهيولى المسؤولة عن تشكيل الجدار الخلوي للجراثيم مما ينفي الحاجة لإعطاء الدواء القاتل للجراثيم حينذاك و كذلك ستزداد نسبة و تركيز الدواء القاتل و بالتالي ظهور تأثيراته السمية ...

✓ أهم الأسباب الداعية إلى إجراء التآزر الدوائي :

- معالجة الإنتانات المختلفة التي يشترك في إحداثها عاملان جرثوميان ممرضان و يتحسس كل منهما إلى مرد معين .
- للحد و الإقلال من حدوث المقاومة الجرثومية المكتسبة التي يمكن أن تظهر بشكل طفرات أثناء المعالجة بصاد كيميائي وحيد .
- للحصول على صاد حيوي A قادر على تدعيم و مؤازرة تأثير صاد حيوي آخر B و ذلك أثناء معالجة حالة مرضية لعامل ممرض مثل :

○ عصيات السل : إيزونيازيد + ستربتومايسين أو إيزونيازيد + ريفامبيسين .

○ المكورات العقدية الخضراء : والتي تسبب إنتان شغاف القلب تحت الحاد .

__ للتقليل و التخفيف من حدوث الأعراض الجانبية و السمية لأحد الصادات الذي له تأثيرات سمية بجرعته العلاجية عندما يستخدم وحيدا مثل : التوبرامايسين (الذي له تأثيرات سمية عصبية و كلوية) و الكاربينسيلين (الذي له تأثيرات سمية كلوية) ، ففي حالة الإصابة بعصيات الزوائف (على سبيل المثال) فإننا نحتاج إلى استخدام جرعة عالية من التوبرامايسين مما يؤدي إلى ظهور تأثيرات سمية خطيرة ، و لكن عند المشاركة مع الكاربينسيلين فإننا سنحصل على تأثير دوائي أكثر فعالية لكل منهما و بجرعة أقل من الجرعة التي تستخدم للعلاج بدواء وحيد ، مما يؤدي إلى التخفيف من ظهور التأثيرات السمية .

أسباب و آليات المقاومة الجرثومية (Bacterial resistance) :

تتلخص أسباب و آليات المقاومة الدوائية في النقاط التالية :

- حدوث طفرات Mutations في الكروموسومات الجرثومية .
- إفراز إنزيمات ذات قدرة على تحطيم فعل المرديات و المركبات الكيميائية المضادة للجراثيم كإنزيمات الأستلة و الفسفرة .
- فقدان أو تغير موضع أحد الحموض الأمينية في الريبوزوم أو تبديل طبيعة البناء الخلوي تجاه أحد الصادات
- تبديل و تغيير طرق استقلال بعض الصادات .
- تشكل الأبواغ أو البذيرات .
- التمحفظ .

حدوث طفرات Mutations في الكروموسومات الجرثومية :

و تعلق هذه الطفرات بحدوث :

خلل في تكاثر الجراثيم و أيضا بسبب وجود عناصر وراثية أخرى تسمى الكروموسومات الخارجية أو الإضافية و تدعى البلاسميدات فالبلاسميدات هي عناصر وراثية تتوافر خارج الصبغيات أو الكروموسومات الأصلية ، ويتألف بناؤها من شريط مضاعف حلقي الشكل من الحمض النووي DNA .

يمكن للبلاسميد أن يعود و يندمج مع الكروموسومات الأصلية ، و بالتالي يساهم في تكاثر الجرثوم ، كما يمكن له أيضا أن ينقل عامل المقاومة الجرثومية RF ، و عند حدوث طفرة كروموسومية فإن الصاد الحيوي لا يعود قادرا على الارتباط مع الكروموسومات ، و بالتالي يصبح الصاد الحيوي غير فعال بالنسبة للجرثوم الجديد .

تتميز بعض الجراثيم بقدرتها على إفراز خمائر أو إنزيمات لها القدرة على أن تحطم و تخرب فعل الصادات و المركبات الكيميائية المضادة للجراثيم كإفراز إنزيم يدعى البنسيليناز أو β -لاكتاماز ، من قبل بعض أنواع الجراثيم ، كالمكورات العنقودية المذهبة Staphylococcus aureus ، العصيات الكولونية Escherichia coli ، الكليسيلا Klebsiella ، الموركسيلا النزلية Moraxella Catarrhatis ، المكورات البنية ، و مستدميات الانفلونزا .

وظيفة هذا الإنزيم فتح و تحطيم حلقة β -لاكتام في بناء البنسيلين فينتج حمض البنسيلينويك غير الفعال . و قد تمكن الباحثون من التغلب على هذه الظاهرة بإيجاد مركبات مثبطة لإفراز البنسيليناز و هذه المركبات هي السولباكتام Sulbactame ، حمض الكلافونيليك ، تازوباكتام ، و تتم المشاركة لهذه المثبطات مع الصادات كما يلي :

● سولباكتام + أمبيسلين

● تازوباكتام + بيبراسيلين

● كلافونيليك أسيد + أموكسيسيلين

فقدان أو تغير موضع أحد الحموض الأمينية في الريبوزوم

تتمكن بعض الجراثيم من أن تبدل طبيعة بنائها الخلوي تجاه أحد الصادات مثل البنسيلين فتصبح مقاومة له ، حيث تأخذ الشكل اللامي L-form ، و نذكر من الجراثيم التي تتحول إلى الشكل اللامي

● عصيات الجمرة الخبيثة .

● عصيات الكلوستريديا (المطثيات) .

● عصيات الإشريشيات الكولونية .

● التحول إلى الشكل اللامي L-form :

تتمكن بعض الجراثيم من التحول إلى الشكل اللامي L-form (و خاصة في الأوساط مفرطة التوتر مع انخفاض درجة حرارة الوسط) الذي يتميز بعدم احتوائه على الجدار الخلوي ، وحيث أن الجدار الخلوي هو مكان تأثير البنسلينات ، فإن هذه البنسلينات تفقد فعاليتها .

يمكن في بعض الحالات انتشار إنتانات جرثومية مقاومة لفعل الصادات داخل المشافي و تدعى هذه الإنتانات بإنتانات المشافي (Nosocomial Infections) و أهم الجراثيم التي تسبب إنتانات المشافي

● الزوائف الزنجارية المقيحة الزرقاء

● العصيات الكولونية E.coli

● المكورات العنقودية المذهبة

● المتقلبات Proteus .

هناك بعض الجراثيم تشكل حولها محفظة لتصبح مقاومة لفعل الصادات الحيوية المختلفة . و تتألف هذه المحفظة من مركبات عديدة الببتيد مع مركبات عديدة السكاكر مثل الديكستران و حمض الهيالورونيك و السيللوز .
تتمكن بعض الجراثيم من تشكيل الأبواغ أو البذيرات كالعصيات إيجابية الغرام .

المقاومة المتصالبة Cross Resistance :

تحدث هذه المقاومة في حالتين :

في حالة وجود مقاومة متصالبة من قبل الخلايا الجرثومية تجاه صادين حيويين و كلاهما من فئة واحدة مع وجود تشابه في البناء الكيميائي ، تتمكن بعض الجراثيم من مقاومة النيومايسين و الكاناميسين .
تظهر المقاومة المتصالبة من قبل الخلية الجرثومية تجاه صادين حيويين مختلفين في التركيب الكيميائي و كل منهما ينتمي لفئة مختلفة عن الأخرى و كأمثلة :

○ المقاومة التي تبديها بعض الجراثيم تجاه الإريثرومايسين و اللينكومايسين .

○ المقاومة التي تبديها بعض الجراثيم تجاه الكلورامفينيكول و التتراسيكلين .

ينبغي تحديد و تعيين المستوى الفعال من الصاد الحيوي و المناسب مع شدة الحالة المرضية الإنتانية ، و يدعى هذا الاختبار بـ

الحد الأدنى المثبط للجراثيم **MIC = Minimum Inhibitory Concentration** ،

الحد الأدنى القاتل للجراثيم **MBC = Minimum Bacterial Concentration** .

يجب مراقبة ظهور أي أعراض تحسسية :

فورية : كالصدمة التأقية التي تتظاهر بـ : هبوط الضغط ، اندفاعات جلدية ، زلة تنفسية ، زرقة ، انهيار قلبي وعائي .
متأخرة : حيث يجب مراقبة حالة المريض لعدة أيام لاحتمال ظهور تأثيرات تحسسية بعد عدة أيام و أحيانا بعد أسبوع أو أكثر .

من الأدوية التي تتمتع بسمية كلوية : الأمينوغليكوزيدات و مركبات التتراسيكلين .

من الأدوية ذات التأثيرات السمية على الكبد الازونيازيد .

من الأدوية ذات التأثيرات السمية العصبية الستربتومايسين .

تحديد مدة العلاج :

يجب تحديد مدة العلاج بالأدوية المضادة للأحياء الدقيقة ، لأن المعالجة المديدة بالصادات تؤدي إلى

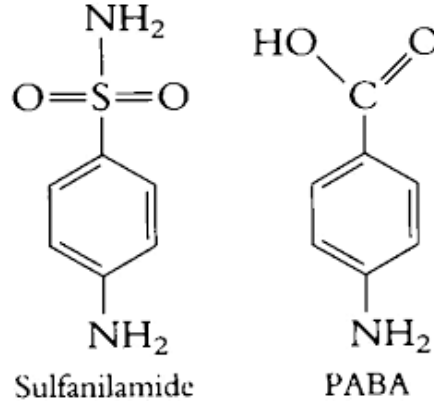
- ظهور التأثيرات السمية من جهة .

- إبادة الفلورا الجرثومية المعوية الطبيعية .

مركبات السلفوناميدات : Sulfonamides

التعريف : السلفوناميدات هي مجموعة من المركبات التي تنتمي لفئة المركبات الكيماوية المضادة للأحياء الدقيقة و الكابحة لنمو الجراثيم .

يعتبر مركب السلفانيل أميد البناء الكيميائي الأساسي لمركبات السلفوناميدات .



آلية التأثير :

تعتمد على آلية التضاد التنافسي ما بين مركبات السلفوناميدات و المركب PABA (الذي يعتبر الأساس في اصطناع حمض الفوليك) بسبب التشابه الكيميائي بين السلفوناميدات (التي تعرف بمضادات حمض الفوليك) و PABA. و عليه فإن مركبات السلفوناميدات تحتل المستقبلات الخاصة بـ PABA داخل الجراثيم ، وبالتالي تمنع الاصطناع الحيوي الداخلي لحمض الفوليك ، وهذا الحمض ضروري لاصطناع الأسس البورينية و البيريميدينية في الخلية الجرثومية، مما يؤدي إلى توقف اصطناع الحموض النووية DNA و RNA و بالتالي كبح التكاثر الجرثومي .

هناك مشاركة دوائية تعرف باسم باكتريم بين المركبين : سلفاميثوكسازول Sulfamethoxazol + تريميثوبريم (Trimethoprim) (septrin)

المشاركة دائما بنسبة (1-5) أي مثل واحد لمركب تريميثوبريم و خمسة أمثال لمركب سلفاميثوكسازول .

إن الطيف الجرثومي الذي يمكن وقف نموه بالسلفوناميدات يشمل الجراثيم التالية :

○ جراثيم إيجابية الغرام .

○ جراثيم سلبية الغرام .

تصنيف السلفوناميدات :

تصنف السلفوناميدات إلى الفئات الست الموضحة في الجدول التالي :

الأفراد	الفئة
Sulfadiazine سلفاديازين	السلفوناميدات سريعة التأثير القابلة للانحلال
Sulfamethazine سلفاميرازين	
Sulfamethazine سلفاميثازين	
Sulfamethazole سلفاميثازول	
Sulfaforazole سلفافورازول	
Sulfasomidine سلفاسوميدين	السلفوناميدات مديدة التأثير
Sulfamethoxy Pyridazine سلفاميتوكسي بيريدازين	
Sulfadimethoxine سلفا داي ميتوكسين	
Sulfamethoxazole سلفاميتوكسازول	
Sulfaphenazole سلفافينازول	السلفوناميدات ضئيلة الامتصاص ذات التأثير الموضعي في الأمعاء
Sulfaguanidine سلفاغوانيدين	
Sulfasoxysidine (سكسينيل سلفاثيازول)	
Scenyl Sulfathiazole	
Sulfathiazole (فثاليل سلفاثيازول)	
pthalile Sulfathiazole	ساليسيل آزوسلفابيريدين
Salicyl Azo Sulfapyridine	

Sulfacetamide سلفاسيتاميد	مركبات السلفوناميدات ذات التأثير الموضعي على سطح الجلد و الأغشية المخاطية
Sulfamylon سلفاميلون	
Silver سلفر سلفاديازين (سلفاديازين الفضي) Sulfadiazine	
كوتريماكسازول	مركبات السلفوناميدات ذات الطيف الواسع
أستيازولاميد	مشتقات السلفوناميدات التي تحوي مجموعة السلفا و ليس لها تأثيرات مضادة للإنذانات
مركبات السلفونيل يوريا (تولبوتاميد ، غليكيلازيد ، غليمبيراييد، غليبيكلاميد ، غليبيزاييد)	

A. السلفوناميدات سريعة التأثير القابلة للانحلال :

- سلفاديازين Sulfadiazine .
- سلفاميثازين Sulfamethazine .
- سلفاسوميدين Sulfasomidine .
- مركبات السلفا الثلاثية (تري سلفايريميدين) .
- سلفا فورازول Sulfaforazole .

تستخدم مركبات السلفا الثلاثية في معالجة المقوسات الغوندية التي تحصل عند الجنسين بسبب تناول اللحم النيئ الملوث، و يسبب هذا المرض عند الأم الحامل الإجهاض .

B. السلفوناميدات مديدة التأثير :

- سلفاميتوكسي بيريدازين Sulfamethoxy Pyridazine .
- سلفا داي ميتوكسين Sulfadimethoxine .
- سلفاميثوكسازول Sulfamethoxazole .

السلفا ميثوكسازول :

الجرعة الدوائية :

للبالغين : يعطى بجرعة أولية 2 غ ثم 1 غ كل 12 ساعة .
للأطفال : الجرعة الأولية 33 ملغ/كغ من وزن الطفل ، ثم 16.5 ملغ / كغ من وزن الطفل كل 12 ساعة .

كوتريماكسا زول :

و هي مشاركة بين مركبين أحدهما مركب سلفوناميدي مديد التأثير (سلفاميثوكسازول) و الآخر مركب مضاد للملاريا بآلية مضادة لحمض الفوليك و هي تريمتوبريم .

آلية تأثيره :

- التريمتوبريم مضاد لحمض الفوليك و ذلك بتثبيط التفاعل في المرحلة الثالثة (DHF → THF) ، بينما السلفاميثوكسازول يقوم بتثبيط تكون حمض الفوليك في المرحلة الأولى .
- و بهذه المشاركة تصبح هذه المركبات ذات طيف جرثومي واسع ، وهو ذو فعالية كبيرة و مديد التأثير
- و نسبة المشاركة ثابتة و هي (5:1)(5) أضعاف سلفاميثوكسازول إلى ضعف واحد تريمتوبريم) .
- بسبب الفعالية العالية لهذا المركب تم اعتباره حديثا كمركب قاتل للجراثيم Bactericidal .

تعطى بشكل :

- أقراص (40 ملغ تريمتوبريم + 200 ملغ سلفاميثوكسازول) .
- أقراص (80 ملغ تريمتوبريم + 400 ملغ سلفاميثوكسازول) .

الجرعة :

يعطى جرعة كل 12 ساعة لأنه مديد التأثير :

الأقراص للبالغين قرصين جرعة أولية (أي قرصين صباحا وقرصين مساء) في اليوم الأول ، ثم قرص صباحا و قرص مساء لمدة 7-15 يوم حسب شدة الحالة المرضية الإنتانية .

المحاضرة الخامسة

الشراب : يعطى 5 مل كل 12 ساعة عند الأطفال الذين تتراوح أعمارهم بين 6-12 سنة ، حيث أن كل 5 مل تحتوي 40 ملغ تريمتوبريم + 200 ملغ سلفاميثوكسازول .

C. مركبات السلفوناميدات ذات التأثير الموضعي في الأمعاء :

- سلفاغوانيديين Sulfaguanidine .
- سلفاسوكسيدين Sccenyl Sulfathiazole .
- سلفاثاليدين phthalile Sulfathiazole .
- ساليسيل آزوسلفابيريدين Salicyl Azo Sulfapyridine : سلفاسلازين Sulfasalazine .

ساليسيل آزوسلفابيريدين

ينتمي هذا المركب إلى فئة 5 أمينوساليسيليك أسيد 5-ASA (و التي تستخدم في معالجة التهاب القولون القرصي) ومن المركبات التي تنتمي لهذه الفئة :

- ميسالامين Mesalamine أوميسالازين (الاسم التجاري ميزاكول)
- أولسالازين Olsalazine .
- بالسلازيد Balsalazide .

و تتفكك هذه المركبات بالنبيت الجرثومي (الفلورا المعوية) في الأمعاء بتفاعل إرجاع معطيا مكونين هامين :

- 5 أمينوساليسيليك أسيد: يثبط تحرر البروستاغلاندينات و هي ($\text{PGF}_2\alpha$, PGE_1 , PGE_2 , $\text{PGF}_1\alpha$).
- سلفابيريدين : كايح لنمو الجراثيم .

D. مركبات السلفوناميدات ذات التأثير الموضعي على سطح الجلد و الأغشية المخاطية :

- سلفاسيتاميد Sulfacetamide .
- سلفاميلون Sulfamylon .
- سلفر سلفاديازين (سلفاديازين الفضي) Silver Sulfadiazine .

E. مشتقات السلفوناميدات التي تحوي مجموعة السلفا و ليس لها تأثيرات مضادة للإنثانات

أستازولاميد :

بالتالي يثبط اصطناع حمض الكاربونيك .

يستخدم في :

معالجة الزرق العيني (الغلوكوما) .

مدر بولي .

مضاد للصرع الكبير .

متلازمة تسلق الجبال الحاد .

مركبات السلفونيل يوريا (خافضات السكر الفموية) و منها :

(تولبوتاميد ، غليكيزلازيد ، غليمبرايد ، غليبيكلاميد ، غليبيزايد) تستخدم في معالجة داء السكري من النمط الثاني

الحرائك الدوائية للسلفوناميدات سريعة الانحلال :

الاستقلاب : إن الطريق الوحيد لاستقلاب السلفوناميدات هو الأستلة في الكبد .

الإطراح : تصبح السلفوناميدات مبيدة للجراثيم بسبب انطراحها بتركيز عالية في المجاري البولية .

يبلغ تركيزه في البول نحو 100-200 ملغ/ 100 مل بول ، لذلك يستفاد منه في معالجة إنتان المجاري البولية .

و لتجنب تشكل حصيات سلفوناميدية نراعي ما يلي :

✓ إعطاء بيكربونات الصوديوم .

✓ تنبيه المريض إلى ضرورة تناول كميات كبيرة من الماء (السوائل) خاصة في حال كون مركبات السلفوناميدات

قابلة للانحلال مما يسهل طرح هذه المركبات و يزيد من نسبة انطراحها

الحرائك الدوائية للسلفوناميدات ذات التأثير المديد :

ترتبط مع بروتينات البلازما بنسبة كبيرة جدا 85-95% و بسبب ارتباطها مع البروتينات بقوة لا يسمح هذا بانطراحها

عن طريق الترشيح الكبيبي .

✓ تتمكن مركبات السلفوناميدات من اجتياز الحواجز الوعائية الدماغية .

✓ و تتمكن السلفوناميدات كذلك من عبور الحاجز المشيمي .

✓ و تتمكن من الوصول بالتركيز الفعال إلى الخلط المائي في البيت الأمامي من العين .

المقاومة الجرثومية للسلفوناميدات :

تتم المقاومة من خلال عدة اليات :

✓ **الآلية الأولى:** افراز كميات زائدة من PABA نتيجة حدوث طفرات تتمكن من خلالها الجراثيم و بآلية

التضاد التنافسي من مقاومة السلفوناميدات

✓ **الآلية الثانية:** قدرة بعض الجراثيم على تمثيل حمض الفوليك الجاهز مباشرة دون الحاجة للاصطناع الداخلي لحمض الفوليك.

✓ **الآلية الثالثة:** نقص في تركيز وتراكم السلفوناميدات داخل الخلية بسبب نقص النفوذية عبر الجدار الخلوي

✓ **الآلية الرابعة:** نقص في حساسية أنزيم دايهيدرو بنزويك أسيد سينثيتاز نحو السلفوناميدات

التأثيرات الجانبية للسلفوناميدات :

وتشمل هذه الأعراض الجانبية التحسسية ما يلي :

شرى ، تحسس نحو الضياء ، الحمى الدوائية ، غثيان ، إقياء ، إسهال ، التهاب الغشاء المخاطي لجوف الفم ، التهاب الملتحمة ، التهاب المفاصل ، التهاب الكبد ، التهاب الجلد التوسفي .

أهم المتلازمات التي تسببها السلفوناميدات هي :

متلازمة ستيفين جونسون Stevens Johnson:

و تشمل :

✓ التهاب الجلد الاحمراري عديد الأشكال .

✓ تقرح الغشاء المخاطي للفم .

✓ تقرح الغشاء المخاطي للملتحمة .

✓ تقرح الغشاء المخاطي للجهاز التناسلي .

المعالجة : ايقاف الدواء فوراً واعطاء الستيروئيدات القشرية

من الأدوية الأخرى التي تسبب هذه المتلازمة : الباربيتورات والبنسيلينات واللاموتريجين والمدرات التيازيدية



المحاضرة الخامسة

التأثيرات السمية للسلفوناميدات :

على الجهاز البولي :

يمكن للسلفوناميدات أن تسبب ظهور بيلة بلورية و آحينية (ألبومينية) و بيلة دموية في فحص البول . و قد تحدث هذه التأثيرات شح بول و أحيانا انقطاع بول .
و لتجنب حدوث هذه التأثيرات السمية الكلوية ينبغي :
○ تناول كميات كبيرة من الماء .

○ تحويل بيئة البول الحامضية و جعلها قلوية بإعطاء المريض جرعة كبيرة من بيكربونات الصوديوم 5-15 غرام يوميا.

على الجهاز الدموي :

يمكن لمركبات السلفوناميدات أن تحدث :

- فقر دم انحلالي .
- نقص عدد الكريات البيض المحببة .
- نقص في عدد الصفائح الدموية .

كما يمكن لمركبات السلفوناميدات (وهي عوامل مؤكسدة) تحويل الهيموغلوبين إلى شكل غير طبيعي ، وهو الشكل المؤكسد الذي يسمى بالميتهموغلوبين و فيه يتحول الحديد ثنائي التكافؤ إلى حديد ثلاثي التكافؤ . و يترافق ذلك بصداع ودوار و إقياء و زرقة و سرعة تنفس ، و زلة تنفسية و فرط تهوية و خفقان القلب ، و الإغماء و الموت في الحالات الشديدة .

المعالجة :

تعتمد على وصف أحد المركبات المرجعة مثل حمض الأسكوربيك (فيتامين C) بجرعة 500-1000 مغ حقنا في الوريد ، أو أزرق الميثيلين بعد إيقاف الدواء المسبب .

و يحدث فقر دم انحلالي وخاصة عند المرضى المصابين بنقص نشاط إنزيم G-6-PD و هذه الحالة تتظاهر بعلامتين:

- نزوف دموية و بيلة دموية .
- رعاف .
- إن وصف السلفوناميدات للحوامل في الأشهر الأخيرة من الحمل يسبب اليرقان النووي .

و يجب الانتباه إلى عدم وصف السلفوناميدات للمولودين حديثا لأن وظائف الكبد لم تكتمل بعد .

التدخلات الدوائية للسلفوناميدات :

السلفوناميدات + الوارفارين (مميع دم فموي) :

يمكن السلفوناميد الشديد أو متوسط الارتباط من زحزة مركب الوارفارين من أماكن تثبته على بروتينات البلازما و زيادة فعالية الوارفارين مما يؤهب لحدوث نزوف دموية .

السلفوناميدات + مشتقات السلفونيل يوريا (خافضات سكر الدم الفموية مثل تولبوتاميد) :

يمكن مركب السلفوناميد مثل السلفاديازين أو السلفافينازول من زحزة المركبات الخافضة لسكر الدم من أماكن تثبتها على بروتينات البلازما مما يؤدي لهجمة حادة من نقص سكر الدم .

السلفوناميدات + المخدرات الموضعية مثل البروكائين (وهو من مشتقات بارا أمينو بنزويك أسيد) و

كذلك الديدوكائين و السينكوكائين بنسبة أقل :

تعاكس المخدرات الموضعية فعالية السلفوناميدات تجاه تأثيرها الكابح لنمو الجراثيم بآلية التضاد التنافسي مع حمض PABA ، وهذا يؤدي إلى نقص فعالية السلفوناميدات .

السلفوناميدات (ذات تفاعل حمضي) + مضادات الحموضة (ذات تفاعل قلوي) :

نقص فعالية السلفوناميدات لأن مضادات الحموضة قلوية التفاعل تعمل على زيادة تشرذ السلفوناميدات حامضية التفاعل و بالتالي نقص امتصاص السلفوناميدات في مستوى الأمعاء .

السلفوناميدات + طارحات حمض البول Uricosuric (مثل البروبنسيد Probencide –

سلفينبيرازون Sulfonpyrazon – بنزبرومارون Benzpromarone) :

يزحزح السلفينبيرازون مركبات السلفوناميدات من أماكن تثبتها على البروتينات مما يؤدي إلى زيادة مستوى الجزيئات الحرة منها .

السلفوناميدات + ميتوتركسات (مضاد سرطان) :

ترزح السلفوناميدات الميتوتركسات من أماكن تثبتها على البروتينات و يزداد بالتالي التركيز الحر للميتوتركسات ، وبالتالي تزداد التأثيرات السمية النقية وما تحدثه من فقر دم لا تصنع (يعالج بنقل الدم).

الاستعمالات السريرية للسلفوناميدات :

تغطي السلفوناميدات طيفا واسعا من الجراثيم إيجابية و سلبية الغرام ك :

○ المتفطرات الشعية :

○ جراثيم الكلاميديا .

المحاضرة الخامسة

○ المكورات البنية .

○ العصيات الكولونية : للسلفوناميدات بعض التأثيرات على الشيغلا و ليس لها تأثير كابح للزوائف

تستخدم السلفوناميدات :

- في معالجة الهجمة الأولى من الإنتانات البولية (تستخدم السلفوناميدات سريعة التأثير ، سريعة الانطراح)

- في معالجة إنتان المجاري البولية و الإنتان بالمكورات العنقودية (تستخدم السلفوناميدات مديدة التأثير و بطيئة

الانطراح)

- في معالجة الإنتانات المعوية و البولية .

- في معالجة الإنتانات المعوية و الكولونية و الإسهالات المختلفة الناجمة عنها (السلفوناميدات غير القابلة للامتصاص

و ذات التأثير الموضعي) .

- يستخدم مركب السلفاسالازين في معالجة التهاب الكولون القرصي .

من أجل داء المقوسات :

IgM أكثر من 1/64 و IgG أكثر من 1/1000

■ السلفاديازين 200 ملغ + السلفاديميدين 100 مغ + السلفاميرازين 200 مغ (الجرعة اليومية 4-6 غ)

■ السلفاديازين 167 مغ + السلفاميثازين 167 مغ + السلفاميرازين 167 مغ (و الجرعة اليومية منه 4-6 مغ

يومياً) .

○ السلفاسيتاميد : و الذي يحضر بشكل قطرة عينية .

○ السلفاميلون أسيتات : ويحضر بشكل مرهم للتقيحات الجلدية.

○ سلفرسلفاديازين : و يستخدم في معالجة الحروق من الدرجة الأولى و الثانية .

السلفونات

هي مجموعة من المركبات التي تستخدم في معالجة داء الجذام Leprosy و التي تشتق من السلفوناميدات .

مرض الجذام :



هو مرض إنتاني معد و مزمن يهاجم النسيج السطحية و لا سيما الجلد و مكوناته العصبية ، و يهاجم أيضا خلايا غمد شوان الموجودة في الأعصاب المحيطية ، و كذلك يهاجم الأغشية المخاطية في الأنف و الأنسجة الغضروفية في الأنف و الأذن ، أما العامل المسبب لمرض الجذام فهو المتفطرة الجذامية Mycobacterium Lepae أو متفطرات هانسن .

يتميز مرض الجذام بحدوث الأعراض و العلامات التالية :

- يفقد المريض الشعور بحس الألم بسبب تخرب النهايات العصبية الحسية .
- تتعرض العظام و الغضاريف للارتشاف و خصوصا في السلاميات .
- تتهتك و تنهدم النسيج الغضروفية للأنف و الأذن .

تشخيص و معالجة مرض الجذام :

- يعتمد تشخيص المرض على كشف متفطرات الجذام في اللطاخات أو الشرائح أو الخزع المأخوذة من الجلد و الغشاء المخاطي للأنف .
- تتم المعالجة في مستشفيات خاصة (لأن المرض معد) و تتطلب المعالجة عدة سنوات (2-3) سنة أو أكثر .

علاج الجذام	
4-4 - دي أمينو دي فينيل سلفون 4-4-Di و يرمز له بـ D.D.S .	السلفونات
Na Sulfoxaone سلفوكسون الصوديوم	
Solapstone سولابسون	
Refampicine ريفامبيسين	المركبات البديلة
Thalidomide الثاليدوميد	
مشتقات ثيوسيميكاربازون	
مشتقات دي فينيل ثيوپوريا	
مشتقات فينازيمين هو كلوفازيمين	
زيت الشولموكرا أو زيت الهيدنوكاربوس	

للسلفونات تأثيرات جانبية دموية أهمها :

✗ فقر دم انحلاي .

✗ فقدان الكريات البيض المحبة .

✗ تشكل الميتهيموغلوبين .

المركبات البديلة المستخدمة لعلاج الجذام :

▪ ريفامبيسين Rifampicin .

▪ الثاليدوميد Thalidomide

المراجع :

علم الأدوية د. أحمد مانعي

Lippincott's illustrated Reviews