

كلية الصيدلة
السنة الرابعة

نظري

28

50

مثبتات تركيب البروتين

أ.م.د. شذا اللحام

علم تأثير الأدوية 3

20/10/2015

RB Pharmac

فريق الكليات الحمراء النطوحي

مرحبا أصدقائي ☺ نكمل معكم تصنيف الصادات الحيوية حيث وصلنا إلى:

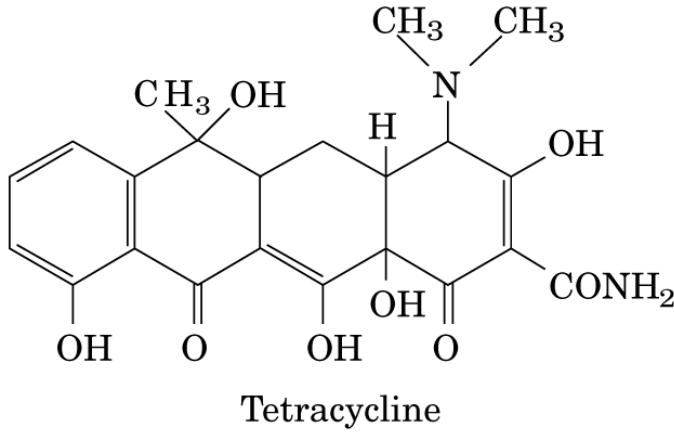
مثبتات تركيب البروتين

Protein synthesis inhibitors

- تستهدف هذه الصادات الريبوزوم الجرثومي، نتذكر أن الريبوزوم الجرثومي (70S) الذي يتألف من الوحيدتين 50S، 30S يكون أصغر من الريبوزوم الثديي (80S) الذي يتألف من الوحيدتين 60S، 40S.
- تضم الصادات المثبطة لتركيب البروتين المجموعات التالية:
 1. التتراسيكلينات.
 2. الغليسيل سيكلينات.
 3. الأمينوغليكوزيدات.
 4. الماكروليدات.
 5. الكلورامفينيكول.
 6. الكلينداميسين.
 7. اللانزولايد.

أولاً: التتراسكليتات

TETRACYCLINES



× تتألف من أربع حلقات مرتبطة بروابط مضاعفة.

× تنتهي جميعها باللاحقة (سيكلي
(cycine).

تضم التتراسكليتات ست مركبات:

∞ Demeclocycline

∞ Doxycycline

∞ Minocycline

∞ Oxytetracycline

∞ Tetracycline

∞ Lymecycline

تذكرة:

آلية اصطفا البروتين: <https://www.youtube.com/watch?v=lkq9AcBcohA>

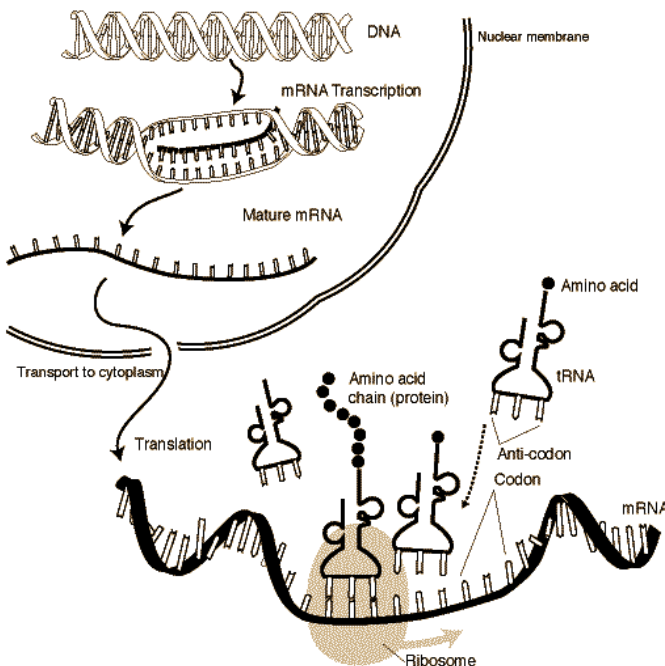
تتطلب عملية اصطفا البروتين:

1- الريبوزومات.

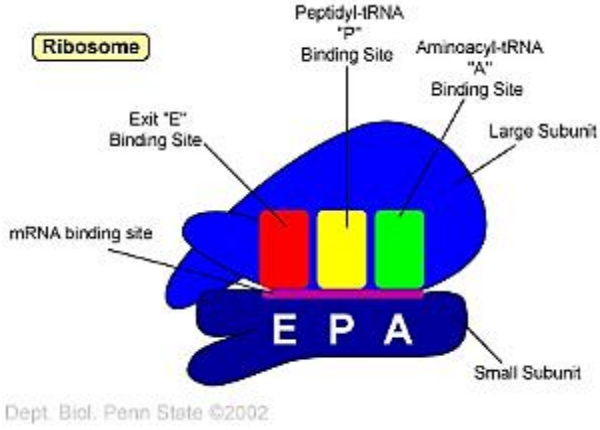
2- mRNA (المرسال) الذي سيدخل ضمن الوحيدة 30 وستتم عليه عملية التركيب.

3- tRNA (الناقل).

4- الأحماض الأمينية التي ستكون البروتين.



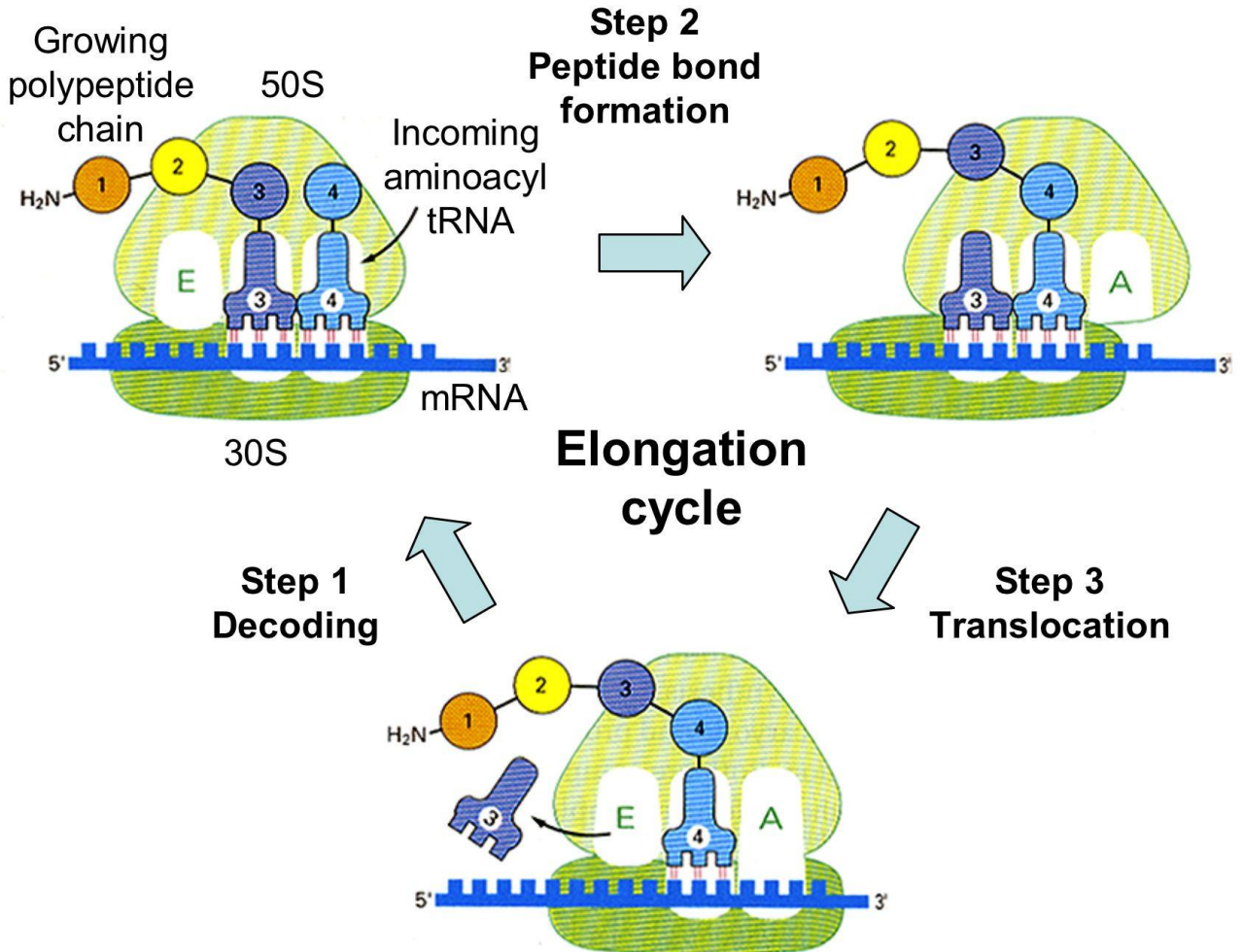
تملك الحموض الأمينية (المحمولة على الـ RNA الناقل) مواقع معينة تتجه إليها لتدخل في عملية تركيب البروتين.



حيث يتجه الـ tRNA نحو الموقع الأول ويدعى بالموقع المنقلب (A) ثم يتابع إلى الموقع الثاني الذي يسمى بالموقع المطعبي (P) حيث يتم تمرير الحمض الأميني للسلسلة المتشكلة.

يتبعه الانتقال إلى الموقع الثالث (E) الذي يخرج منه الـ tRNA بعد ترك الحمض الأميني الذي يحمله في الموقع الثاني.

ستشكل الحموض الأمينية المضافة تباعاً سلسلة هي أساس البروتين.



آلية التأثير Mechanism of action:

- يهمننا عند دراسة أي صائد معرفة فكرتين بشكل أساسي وهما:

↪ آلية دخول الصائد للجراثيم

↪ وآلية عمله بعد الوصول إلى موقعه.

آلية الدخول:

تتراكم التتراسكليينات داخل المتعضيات المتحسسة عليها عن طريق:

- الانتشار المنفعل (وهي طريق أغلب الأدوية، لا تحتاج إلى طاقة أو ناقل، تتم مع مدرج التركيز أي من التركيز الأعلى للأدنى).
- جمل نقل معتمدة على الطاقة موجودة في الأغشية.

آلية العمل:

ترتبط التتراسكليينات مع الوحيدة 30S للريبوزوم الجرثومي بشكل عكوس مما يغلق ربط amino acyl-tRNA¹ إلى الموقع المتقبل على المركب mRNA الريبوزومي²، وبالتالي يؤدي إلى تثبيط تركيب البروتين الجرثومي.

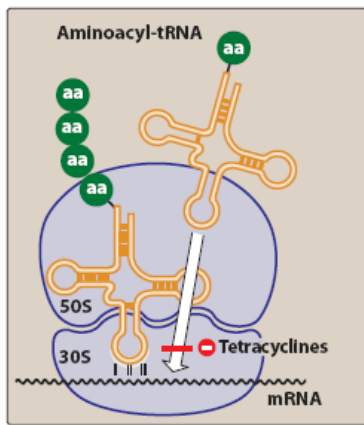
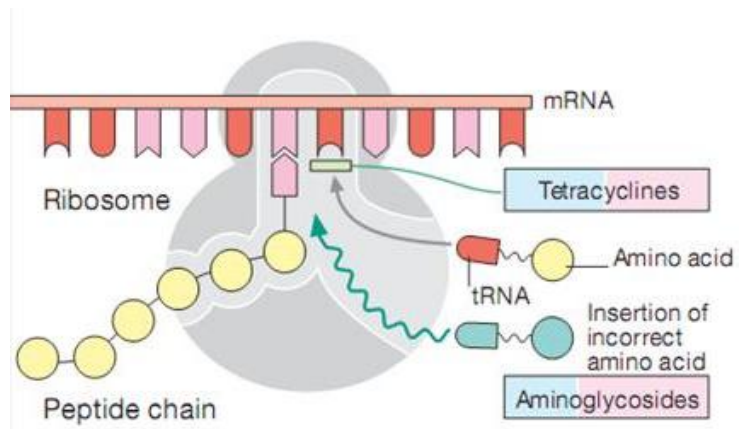


Figure 32.2
Tetracyclines bind to the 30S ribosomal subunit, thus preventing the binding of aminoacyl-tRNA to the ribosome. aa = amino acid.



¹ amino acyl-tRNA: الـ tRNA الحامل لحمض أميني.
² المركب mRNA الريبوزومي: mRNA-ribosome complex.



الطيف المضاد للجراثيم Antibacterial spectrum:

- تؤثر على الجراثيم سلبية وإيجابية الغرام.

The tetracyclines are effective against gram-positive and gram-negative bacteria.

- موقفة للنمو، ذات طيف واسع Broad-spectrum bacteriostatic antibiotics.
- فعالة ضد:

✓ الـ Rickettsia الركتسيات

✓ الكلاميديا Chlamydia

✓ المتفطرات Mycoplasmas

✓ بعض الأولي Some protozoa مثل Vibrio cholera: المسببة للملاريا.

- تستخدم لحب الشباب acne.

المقاومة Resistance:

✚ غالبية المكوّنات العنقودية المنتجة للبنسليناز مقاومة لها.

✚ تظهر المقاومة:

⇐ بنقص فعالية الجمل اللاقطة (التي تُدخل الصاد ليصل إلى موقع عمله).

⇐ تطوير آليات الدفع للخارج (كالمضخات).

✚ انتشار المقاومة نحوها حد من استعمالها.





التأثيرات الجانبية Adverse effects:

1. تخريش مخاطية (المعدة irritation of the gastric mucosa):
تؤدي إلى انزعاج معدي (Epigastric distress) يعالج بتناول الدواء مع الطعام.
2. تترسب في الأسنان والعظام في مرحلة النمو:
فتسبب زوال لون الأسنان وسوء تصنيعها وتأخر في النمو لذلك لا ينصح باستعمالها عند الأطفال والحوامل أو المرضع.
3. (السمية الضيائية Phototoxicity):
تزداد حساسية الجلد تجاه الشمس أي أن المريض لا يعود قادراً على تحمل حرارة الشمس بالشكل الطبيعي، تؤدي إلى حرق شمسي وخيم severe sunburn.
4. سمية كبدية مميتة عند (الحوامل):
Fatal hepatotoxicity: occurs in pregnant women.
5. اضطراب دهليزي Vestibular problems:
(دوخة أو فقدان توازن، غثيان، إقياء dizziness, nausea, and vomiting)
تظهر هذه الأعراض مع المينوسيكليد minocycline الذي يتركز في اللف الباطن للأذن. كما يمكنه للدوكسيسيكليد أيضاً أن يسبب اضطراباً دهليزياً.

الحرائك الدوائية

الامتصاص Absorption:

تتمص فموياً بشكل جزئي باستثناء الـ Doxycycline and minocycline اللذان يمتصان بشكل كامل تقريباً.

لا تشارك التراسيكلينات مع الأطعمة الحاوية على منتجات الألبان

لأنها تعمل عمل خلّابات تقبض الشوارد وتشكل معها مركباً خاملاً (عاطلاً).





لا يستفيد المريض من مضادات الحموضة في معالجة التخريش الهضمي الناجم عن التتراسيكلينات.

لأن التتراسيكلينات تشكل خلاصات غير قابلة للامتصاص مع أيونات الكالسيوم أو مع الألمنيوم AL والمغنزيوم Mg (من مضادات الحموضة) أو مستحضرات الحديد مما ينقص من امتصاصها.

التوزع Distribution

- تتركز في الكبد والكلى والطحال والجلد والعظام.

The tetracyclines concentrate in the liver, kidney, spleen, and skin, and they bind to teeth and bones.

تعبير المشيمة وتتركز في عظام الجنين وأسنانها.

All tetracyclines cross the placental barrier and concentrate in fetal bones and dentition.

الإطراح Elimination:

- تستقلب جزئياً وتقترب مع حمض الغلوكورونيك.

All the tetracyclines are, in part, metabolized and conjugated to form soluble glucuronides.

- يفرز الدواء ومستقلبه في الصفراء.

The parent drug and/or its metabolites are secreted into the bile.

- يعاد امتصاص معظم التتراسيكلينات في الأمعاء عبر الدوران المعوي الكبدي وتدخل إلى البول بالارتشاح الكبيبي glomerular filtration (أي مخرج طريق إخراج: كلوي وصغراوي).

- انسداد القناة الصفراوية وسوء وظيفة الكبد أو الكلى تزيد من العمر النصفية.

- تخرج في حليب الارضاع.

.Tetracyclines are also excreted in breast milk





Doxycycline

- يستخدم لمعالجة الأخماج عند مرضى الكلية لأن طريق اطراحه المفضل عن طريق الصفراء في البراز.
- يعطى حالياً بشكل حقن Parenteral.

Minocycline

- يدخل السائل الدماغى الشوكى والدماغ فى غياب الالتهاب كما يصل إلى الدمع واللّعب.
- فعال ضد المكورات السحائية (أي نستخدمه لالتهاب السحايا) ولكنه غير فعال لعداوى الـ CNS.

ثانياً: الغليسيل سيكلينات

GLYCYLCYCLINES

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

آلية التأثير

- يثبط النمو الجرثومي Bactiriosataic.
- يرتبط (ارتباطاً عكوساً) مع وحيدة الريبوزوم 30S مما يؤدي إلى تثبيط تركيب البروتين.





الطيف المضاد للجراثيم

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

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

- ✓ المكورات العنقودية المقاومة للميتسيلين.

Methicillin-resistant Staphylococcus

- ✓ المكورات العقدية الرئوية streptococcus pneumonia وأنواع أخرى من المكورات العقدية.

Vancomycin-resistant enterococci ✓ المكورات المعوية المقاومة للفاينكوميسين

- ✓ الجراثيم السلبية المنتجة للبيتالاكتاماز.

- غير فعال ضد جراثيم البرونيس Proteus, Providencia وأنواع الزوائف الزنجارية Pseudomonas species.

- يستعمل لمعالجة عداوى الجلد والأنسجة الرخوة وداخل البطن.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics:

❖ يتوزع الدواء بعد 30-60 دقيقة من التسريب الوريدي في البلازما والأنسجة.

❖ استقلابه غير مهم (ميزة مهمة).

❖ يطرح بالصفراء/البراز.

❖ جيد التحمل Well tolerated.





التأثيرات الجانبية Adverse effects:

☒ زوال لون الأسنان في مرحلة النمو.

☒ غثيان وإقياء.

☒ الحساسية (الضوئية) Photosensitivity.

☒ ضرر الجنين.

التداخلات الدوائية Drug interactions

☼ لا يتأثر بالأدوية المحرضة أو المثبطة لجملة السيوكروم cytochrome P450 liver enzymes كون استقلابه غير مهم.

☼ يثبط تصفية الوارفارين أي يمنع من إطراره، لذلك نراقب جرعة مضادات التخثر عند استعمال التتراسكلين خوفاً من حدوث نزف.

☼ تقل فعالية موانع الحمل الفعوية عند مشاركتها معها.

ثالثاً: الأمينوغليكوزيدات

AMINOGLYCOSIDES

× تلك التي تشق من ال Streptomyces تنتهي باللاحقة mycin.

والتي تشق من ال Micromonospora لها اللاحقة micin.

× تعتبر مضادات حيوية رئيسية لمعالجة العدوى الناجمة عن العصيات سلبية الغرام الهوائية.

× تسبب تأثيرات سمية خطيرة لذلك تم استبدالها بالسيفالوسبورينات.

× مبيدة للجراثيم Bactericidal.





الأمينوغليكوزيدات

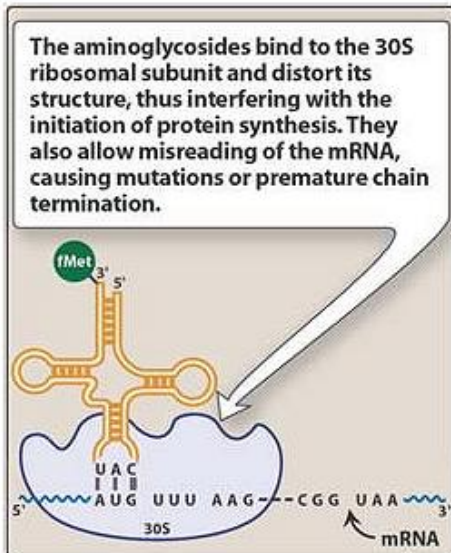
التوبراميسين Tobramycin	الجنتاميسين Gentamycin
النيوميسين Neomycin	الكاناميسين Kanamycin
الأميكاسين Amikacin	الستربتوميسين Streptomycin
	النيتللميسين Netilmicin

آلية التأثير

آلية الدخول:

- تعبر الأمينوغليكوزيدات عبر القنوات المسامية للغشاء (الغلاف الخارجي لسليبات الغرام).
- تستخدم بعض الجراثيم نظام نقل يعتمد على الأوكسجين لجلب الأمينوغليكوزيدات إلى داخل الخلية.

آلية العمل:



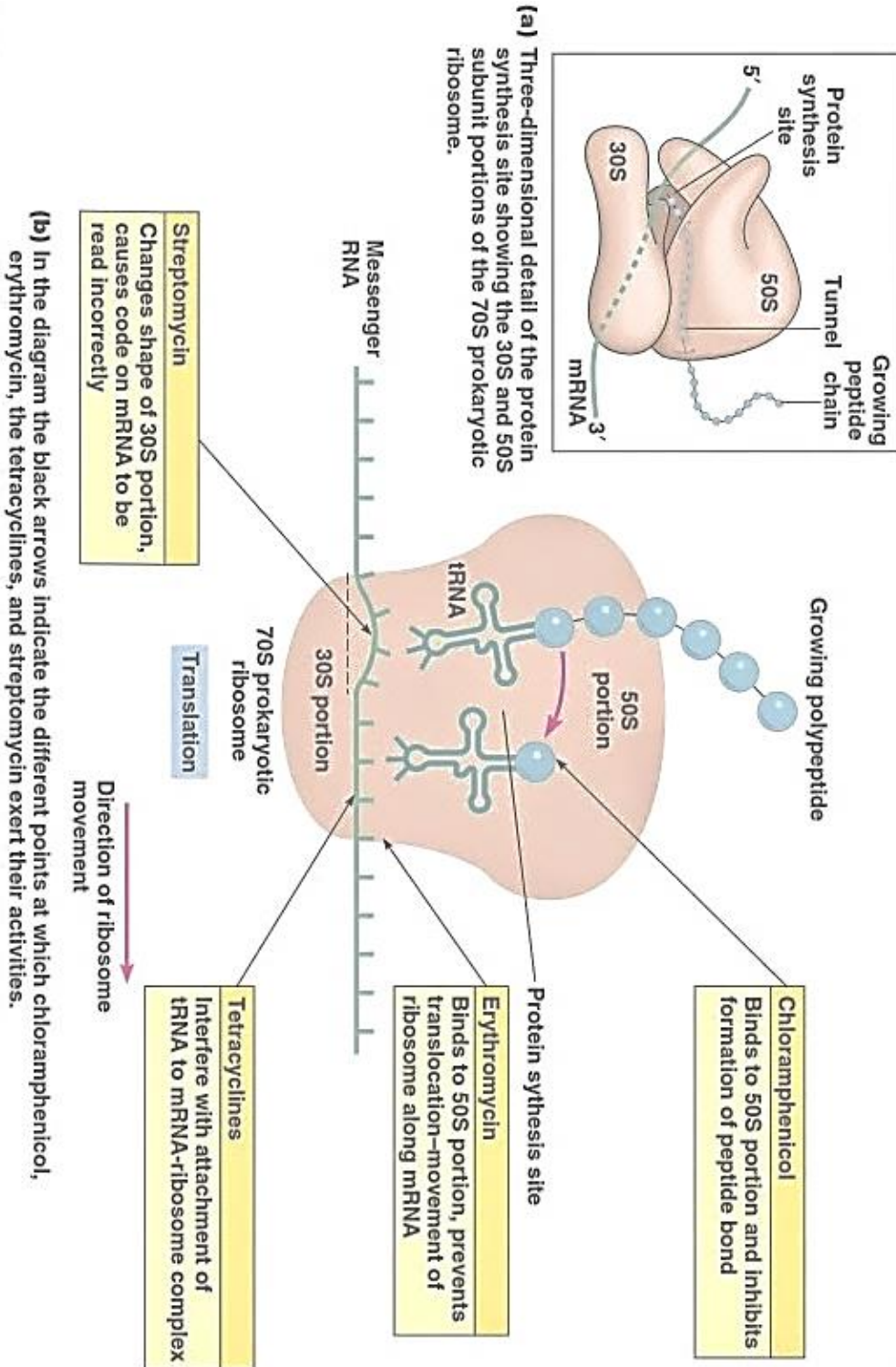
يرتبط الصاد مع الوحيدة الريبوزومية 30S مما يؤدي إلى خلل في البنية بالتالي قراءة خاطئة للشيفرة.



المخطط التالي سيوضح آليات ومواقع العمل المختلفة لأربعة مجموعات من الصادات المثبطة لتركيب البروتين:

الكلورامفينيكول، التتراسيكلينات، الماكروليدات (الاريثروميسين)، والأمينوغليكوزيدات (الستربتوميسين).

The inhibition of protein synthesis by Antibiotics



الطيف المضاد للجراثيم Antibacterial spectrum:

- تعتبر الأمينوغليكوزيدات مضادات حيوية رئيسية لمعالجة العدوى الناجمة عن العصيات سلبية الغرام الهوائية فقط.
- مثل الزوائف الزنجارية (العصيات الزرق) - الإمعائيات - الكلبسيلا - المتقلبات.
- الجراثيم اللاهوائية التي لا يكون الاستقلاب لديها معتمداً على الأوكسجين لاتملك مثل هذا النظام (نظام النقل المعتمد على الأوكسجين)، ولهذا فإنها مقاومة للأمينوغليكوزيدات بشكل عام.
- تتأزر مع أدوية البيتالكتام أو الغانكوفاسين لأنها تساعد على الدخول.

المقاومة Resistance:

تنجم المقاومة من:

- A. تناقص قبط الدواء، بغياب جملة نقل الدواء المعتمدة على الأوكسجين أو بغياب القنوات المسامية.
- B. تشكيل أنزيمات معطلة بتوسط البلاسميد :
 1. أنزيم الأستيل ترانسفيراز acetyltransferases الذي يحفز على أستلة الوظائف الأمينية.
 2. أنزيم الفوسفوترانسفيراز phosphotransferases الذي ينقل الفوسفور إلى ذرات الأوكسجين في مجموعات الهيدروكسيل على الأمينوغليكوزيدات.
 3. أنزيم نيكليوتيديل ترانسفيراز nucleotidyltransferases الذي ينقل مجموعات الأدنيليل إلى ذرات الأوكسجين في مجموعات الهيدروكسيل على الأمينوغليكوزيدات.



الحرائك الدوائية Pharmacokinetics

الامتصاص Absorption:

◀ مركبات **قطبية** وبالتالي فهي لا تمتص فمويًا وتعطى حقنًا.

◀ **النيومايسين** لا يعطى حقنًا بسبب سميته (يسبب سمية عصبية شديدة بسبب عبوره إلى السائل الدماغي الشوكي) لذلك يطبق موضعياً.

تملك الأمينوغليكوزيدات خاصتين هامتين:

1. يعتمد تأثيرها المبيد على الزمن والتركيز أي كلما زاد التركيز كان معدل القتل أكبر.
2. تملك تأثيراً متأخراً حيث يستمر تأثيرها المبيد بالرغم من هبوط التركيز البلاسمي لذلك تعطى جرعة وحيدة يومياً (تقل سميتها وكلفتها).

التوزع Distribution:

- ✓ اختراقها النسيجي محدود وتتراكمها في السائل الدماغي الشوكي غير كافية حتى بوجود الالتهاب، ما عدا **النيومايسين**.
- ✓ يتراكم بتراكيز عالية في قشر الكلية والأذن الداخلية مما يؤدي إلى احتمال حدوث **سمية كلوية** وأذنية و وجوب تعديل الجرعة لمرضى الفشل الكلوي.
- ✓ تعبر الحاجز المشعبي وتتراكم في بلاسما الجنين والسائل الأمينوسي.

الإخراج Elimination:

لا تستقلب وتطرح بالبول عبر الرشح الكبي.



التأثيرات الجانبية

1) السمية (الأذنية ototoxicity) والدهليزية (القوقعية):

نتيجة التراكيز العالية المتراكمة في اللف الباطني والمحيطي للأذن قد تصل إلى صمم غير عكوس كما تؤثر على الأجنة فلا تُعطى إبر الجنتمايسين للأطفال أو الحوامل إلا في الحالات القصوى.

✍ لا تحدث السمية من جرعة/إبرة واحدة بل بعد تراكم الجرعات.

✍ اللذين يتعرضون لسمية الأمينوغليكوزيدات الأذنية يكون فقدهم للسمع بشكل جزئي حيث لا يعودون قادرين على سماع ترددات معينة أثناء اختبار السمع.

يسبب الستربتومايسين دوخة وفقدان توازن من التأثير على الجهاز الدهليزي الأذني ونراه في الطب البيطري أكثر من البشري.

2) السمية (الكلوية):

نتيجة احتباس الأمينوغليكوزيدات في الأنبوب البولي القريب تتراوح من خلل كلوي خفيف عكوس إلى تنخر أنبوبي كلوي حاد وخيم غير عكوس.

3) شلل عضلي عصبي:

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

ويعالج بإعطاء غلبونات الكالسيوم (تؤدي إلى التقلص) أو النيوستغمين (مثبط للأنزيم المخرب للأستيل كولين) calcium gluconate or neostigmine.

4) تفاعلات تحسسية جلدية من (النيومايسين).

رابعاً: الماكروليدات

MACROLIDES

× بنيتها ذات حلقة لاكثونية كبيرة ملتصقة مع السكراز.

× وهي تشمل:

✓ ازيثروميسين Azithromycin.

✓ كلاريثروميسين Clarithromycin.

✓ اريثروميسين Erythromycin

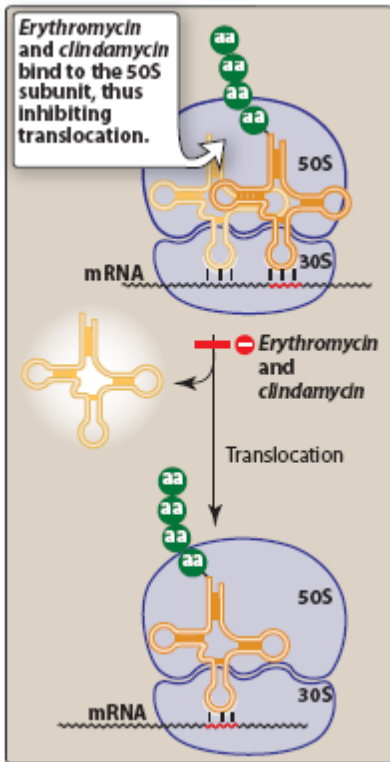
✓ تيليثرومايسين Telithromycin

آلية العمل Mechanism of action:

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

ترتبط الماكروليدات مع الوحدة الريبوزومية 50S ← تثبط خطوة تبادل المواقع على الببتيديل tRNA من الموقع المتقبل إلى الموقع المعطي.

أي أن ارتباط الصاد مع الوحدة 50S سيمنع الـ tRNA الحامل لحمض أميني الموجود على الموقع الأول (استطاع الدخول للموقع A) من الانتقال إلى الموقع الثاني (المعطي) وبالتالي لا يستطيع تحرير الحمض الأميني الذي يحمله وتتدخل عملية تركيب البروتين.





تجدون آلية العمل والمقاومة للماكروليدات على الرابط :

<https://www.youtube.com/watch?v=oC21vLFtsjo>

الطيف المضاد للجراثيم:

- مثبطة للجراثيم Bacteriostatic.

- يستخدم الأزيثرومايسين لمعالجة الأخماج الناجمة عن:

المتفطرات الرئوية – الوتديات – الكلاميديا التراخومية – البوردتيلا الشاهوقية – المكورات
إيجابية الغرام كالمكورات الرئوية والعنقودية المنتجة للبيتالاكتاماز.

- يملك الأزيثرومايسين طيفاً مشابهاً ولكنه أقوى ضد:

المستدمية النزلية – الموركسيلات النزلية – المتفطرات الطيرية – النسيريات.

الأزيثرومايسين الآن هو الدواء المفضل لعلاج التهاب الإحليل الناجم عن الكلاميديا
التراخومية.

- الكلاريثرومايسين فعال ضد:

الموركسيلات النزلية - الليجيونيلا.

- الكلاريثرومايسين له دور وقائي وعلاجي في:

المتفطرات الطيرية – اللولبيات البوابية Helicobacter pylori عند مرضى القرحة الهضمية.





المقاومة:

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

تنجم المقاومة عن:

- تناقص قبط الدواء أو لوجود مضخة الاخراج.
- تناقص ألفة الوحيدة 50S نحو المضاد الحيوي الناجم عن أمتلة الأدينين في الريبوزوم 23S (أي حدوث تغيير في البنية).
- وجود أنزيم أستيراز الأريترومايسين بتوسط البلاسميد.

تظهر الماكروليدات مقاومة متصالبة مع بعضها.

الحرائك الدوائية:

الإعطاء Administration:

يتخرب الارثرومايسين في حموضة المعدة، لذلك يوجد بشكل مضغوطات مغلفة معويًا، أما الكلاريثرومايسين والأزيترومايسين والتليثرومايسين فهي ثابتة في الوسط الحمضي وتمتص بسهولة.

الامتصاص Absorbption:

تمتص الماكروليدات فمويًا ويتداخل الطعام في امتصاصها (يتعطل امتصاصها) عدا الكلاريثرومايسين الذي يزداد امتصاصه مع الطعام.

التوزيع Distribution:

- يتوزع الاريترومايسين في جميع سوائل الجسم باستثناء السائل الدماغي الشوكي.
- تتوزع Azithromycin, Clarithromycin, Telithromycin في أنسجة الجسم.





- تتركز في الكبد ويسمح الالتهاب بزيادة النغوبة.
- الأزيترومايسين ذو عمر نصفي طويل (40 ساعة).

الاستقلاب Metabolism:

- يستقلب الاريترومايسين والتيليترومايسين بشدة ويثبطان أكسدة العديد من الأدوية عبر تثبيط جملة السيتوكروم p450.

تتداخل مع الـ Theophylline (دواء للسعال) والـ Carbamazepine.

- يستقلب الـ Clarithromycin إلى مستقلب فعال.

الإطراح:

- ينفرغ الـ Azithromycin والـ Erythromycin في الصفراء.
- تطرح المستقبلات العاطلة بالبول.
- يطرح الـ Clarithromycin ومستقلبه عبر الكلية والكبد.

التأثيرات الجانبية:

✗ انزعاج معدي معوي Epigastric distress.

✗ يرقان صفراوي ركودي Cholestatic jaundice.

✗ سمية أذنية Ototoxicity:

صمم عابر يحدث مع الاريترومايسين.

✗ تعطى بحذر لمرضى الكبد والكلية.



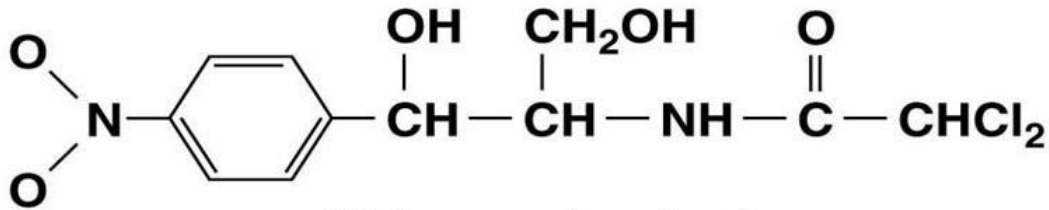


Telithromycin	Clarithromycin	Azithromycin	Erythromycin
	فعال ضد: - الموركسيالات النزلية - الليجيونيلا دور وقائي وعلاجي في: - المتفطرات الطيرية - اللولبيات البوابية	+ أقوى ضد: - المستدمية النزلية - الموركسيالات النزلية - المتفطرات الطيرية - النسيريات. * الدواء المفضل لعلاج التهاب الإحليل الناجم عن الكلاميديا التراخومية.	- المتفطرات الرئوية - الوتديات - الكلاميديا التراخومية - البوردتيلا الشاهوقية - المكورات إيجابية الغرام كالمكورات الرئوية والعنقودية المنتجة للبيتالاكتاماز.
ثابتة في الوسط الحمضي			يتخرب في حموضة المعدة
تمتص الماكروليدات فموياً			
	يزداد امتصاصه مع الطعام	يتداخل الطعام في امتصاصها	
تتوزع في أنسجة الجسم تتركز في الكبد ويسمح الالتهاب بزيادة النفوذية			يتوزع في جميع سوائل الجسم باستثناء CSF
* يستقلب بشدة * يثبط جملة السيتوكروم P450	مستقلب فعال		* يستقلب بشدة * يثبط جملة السيتوكروم P450
	يطرح ومستقلبه عبر الكلية والكبد	تنفرغ في الصفراء	
		ذو عمر نصفي طويل (40 ساعة)	يسبب صمم عابر



خامساً: الكلورامفينيكول

CHLORAMPHENICOL



Chloramphenicol

آلية التأثير:

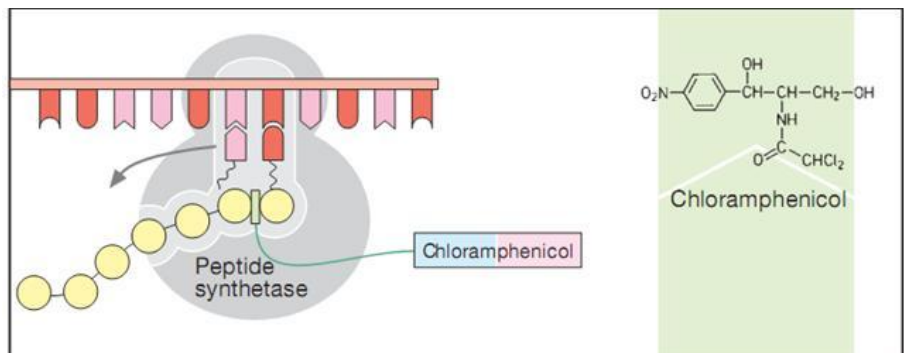
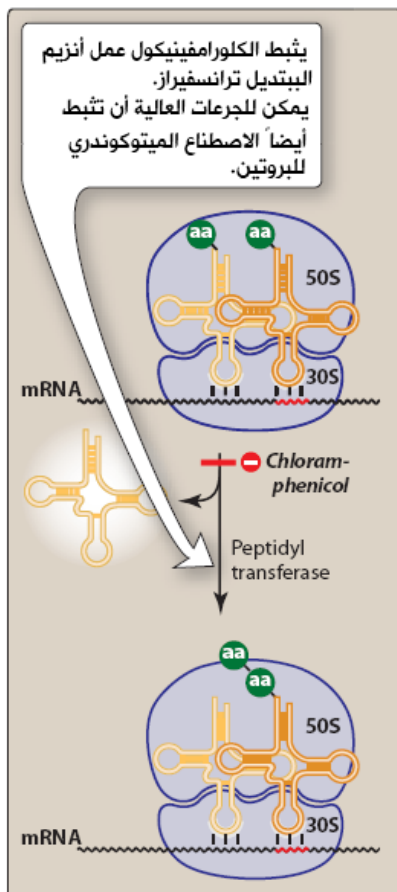
• يرتبط الكلورامفينيكول مع الوحدة الريبوزومية 50S

← فيحصر فعل الببتيد ترانسفيراز.

← مما يمنع ارتباط الحموض إلى الببتيد المتكون حديثاً.

← وبالتالي يثبط تركيب البروتين.

أي أن الـ tRNA الحامل للحمض الأميني دخل إلى الموقع بنجاح ولكن الكلورامفينيكول منع انتقال السلسلة الببتيدية المتشكلة إليه (السلسلة هي التي تتحرك نحو الحمض) وبالتالي لم تتم إضافة الحمض الأميني إلى السلسلة وتعطل تشكيل البروتين.





الطيف المضاد للجراثيم:

- موقوف للنمو Bacteriostatic.
- واسع الطيف، فعال ضد الجراثيم والمكروبات الإيجابية والسلبية الغرام - الركتسيات - اللاهوائيات.
- لا يؤثر على الزوائف الزنجارية والكلاميديا.
- كان يستعمل كحبوب و بعد نوعياً لإلتهابات الأمعاء ولكنه لم يعد يستخدم الآن.

المقاومة:

تنجم المقاومة عن:

- ✚ تشكيل أنزيم استيل كوانزيم A ترانسفيراز الذي يعطل الدواء.
- ✚ عدم نفوذية الدواء.

التأثيرات الجانبية:

يترك استعمال الكلورامفينكول لمعالجة العدوى المهددة للحياة بسبب تأثيراته الضارة الخطيرة والمهددة للحياة:

✗ فقر دم لا تنسجي ذاتي (التحسس وهو مميت عادةً).

✗ فقر دم انحلاي عند مرضى عوز G6-PD.

✗ الانزعاج الهضمي.

✗ فرط نمو المبيضات البيض في الأغشية المخاطية.



✕ يسبب الكلورامفينيكول متلازمة الطفل الرمادي Gray baby syndrome:

وهي دائماً مميتة بالوهط القلبي الوعائي والإزرقاق، بسبب:

1. عوز أنزيم غليكورونيد ترانسفيراز الكبد المسؤول عن اطراح الكلورامفينيكول عند الولدان والخدج
2. نقص تطور الوظيفة الكلوية.

✕ يحدث سمية نقي العظام.

الحرائك الدوائية

- ↔ يمتص الكلورامفينيكول فموياً.
- ↔ يُعطى فموياً أو حقناً وريدياً.
- ↔ توزعه واسع وينفذ إلى السائل النخاعي الطبيعي.
- ↔ يثبط أنزيمات الكبد.
- ↔ يعتمد اطراحه على الاقتران بالغلكورنيد ثم يطرح بالبول.
- ↔ يفرز في حليب الارضاع.

للآن درسنا فقط السيفالوسبورينات من الأدوية التي تعطى للحوامل بأمان.

↔ يحصر استقلاب العديد من الأدوية فيزيد من تركيزها وتأثيرها مثل:

✓ Warfarin.

✓ Phenytoin: أحد ادوية الصرع الرئيسية.

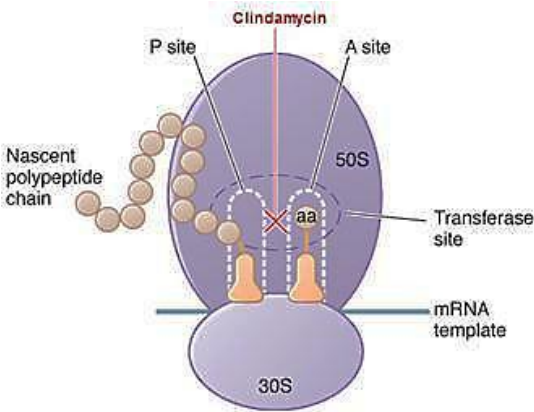
✓ Tolbutamide.

✓ Chlorpropamide.

سادساً: الكلينداميسين

CLINDAMYCIN

× تدعى هذه الأدوية (الكلينداميسين واللينكوسايدات) أحياناً اللينكوزاميدات Lincosamides اعتماداً على بنيتها الكيميائية.



× الآلية المضادة للمicrobes مشابهة لآلية الإريثروميسين (المكروبيدات) حيث تعمل على نفس الموقع (الوحيدة 50S) وبفس الآلية.

الحرائك الدوائية:

- ⇐ يمتص فموياً.
- ⇐ يتوزع في جميع سوائل الجسم.
- ⇐ يخضع للاستقلاب إلى منتجات عاطلة.
- ⇐ يطرح في الصفراء أو البول بالارتشاح الكببي.
- ⇐ ينفذ الكلينداميسين إلى العظم حتى في غياب الالتهاب (مفيد في التهابات العظمية) بعكس الـ clindamycin حيث لا يستطيع النفاذ.
- ⇐ يستعمل للعدوى الناجمة عن الجراثيم اللاهوائية خاصة العصوانيات الهشة التي تسبب عدوى بطنية مترافقة مع الرضخ (أي الرض والإزرقاق وباقي الأعراض المرافقة) ضد المكورات غير المعوية.

يترافق استخدام الكلينداميسين مع التهاب القولون الغشائي الكاذب المميت Pseudomembranous الناجم عن نمو المطثيات العسيرة المقاومة التي تسبب ذيفاناً منخراً. يعالج بالميترونيدازول أو الفانكوميسين.



سابعاً: لاينزوليد

LINEZOLID

× دواء حديث من مجموعة ال oxazolidinone.

× فعال ضد المكروبات إيجابية الغرام المقاومة مثل:

✓ المكورات العنقودية المقاومة للميتيسيلين والفانكوميسين.

methicillin- and vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*.

✓ المكورات المعوية البرازية المقاومة للفانكوميسين.

Vancomycin-resistant *E. faecium* and *E. faecalis*.

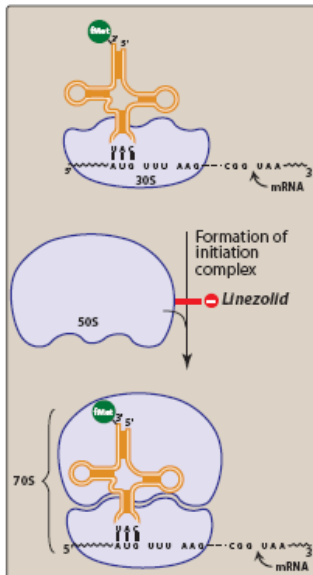
✓ المكورات العقدية المقاومة للبنسلين.

Penicillin-resistant streptococci.

× فعال ضد التدييات *Corynebacterium species*.

× فعال ضد الليستريا وحيدة الخلية *Listeria monocytogenes*.

آلية التأثير:



يرتبط مع الوحدة الريبوزومية الجرثومية 50S

فيمنع ارتباطها مع الوحدة 30S مما يؤدي لـ:

⚡ تثبيط تشكل المركب 70S.

⚡ فيمنع تشكل البروتين.





المقاومة:

من تناقص ارتباط الدواء مع المقر الهدف.

الحرائك الدوائية:

↔ يختص فموياً ويعطى وريدياً.

↔ يتوزع في جميع سوائل الجسم.

↔ يخضع للاستقلاب إلى منتجين أحدهما فعال والآخر عاطل.

↔ يطرح بالطريق الكلوي وغير الكلوي.

التأثيرات الجانبية:

☒ انزعاج هضمي.

☒ غثيان.

☒ إسهال.

☒ صداع.

☒ طفح.

☒ يعزز من تأثيرات البسودوفدرين الرافعة للضغط.



المضادات المثبطة لتركيب البروتين

