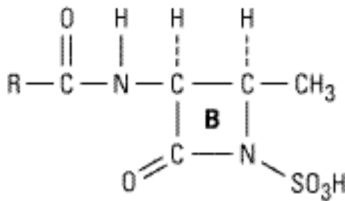
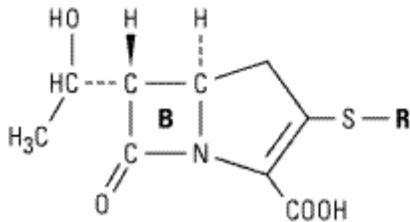


### مركبات البيتا لاكمات III

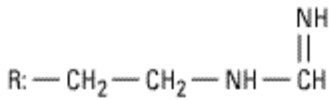


MONOBACTAM

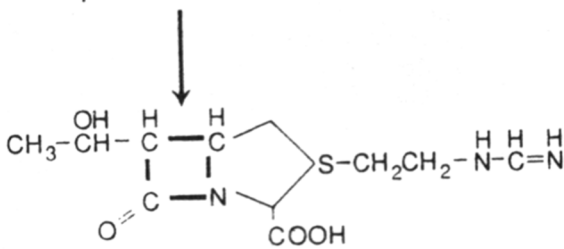
Substituted 3-amino-4-methylmonobactamic acid (aztreonam)



CARBAPENEM



Substituted 3-hydroxyethylcarbapenemic acid (imipenem)



Imipenem (a carbapenem)

- تعرف بمركبات الكاربابينيم Carbapenem ومركبات المونوباكتام Monobactam ، وهي مركبات بيتالاكتام غير نموذجية ، ليست بنسلينية ولا سيفالوسبورينية .

- تحوي في بنائها الكيميائي على حلقة بيتالاكتام الرباعية متصلة بحلقة خماسية وجذر جانبي كما في الصيغة المجاورة :

#### أولاً- مركبات الكاربابينيم :

✓ إيمي بينيم Imepenem .

✓ ميروبينيم Meropenem .

✓ إرتابينيم Ertapenem .

◆ **إيمي بينيم IMEPENEM** (هام) :

- الاسم التجاري : Premaxine .

- يشتق من أحد أنواع الفطور التي تدعى Streptomyces .

Cattleya .

- لا يمتص جيداً عن طريق المعدة أو الأمعاء بسبب تخربه بحموضة المعدة ، لذا يتم إدخاله وريدياً ، وبعد وصوله إلى مستوى الكلية والأنابيب الكلوية .

- يتعرض للإمهاء بإنزيم دي هيدروبيبتيداز هام

Dehydropeptidase (إذا كان الخيار بالامتحان فوسفو دي استراز فالجواب غلط غلط غلط ☺) ،

وبالتالي تنقص فعالية هذا المركب ٢٥ - ٣٠ % .

- وقد حاول الباحثون التغلب على هذه المشكلة وتمكنوا من اكتشاف مركب مثبط نوعي لهذا الإنزيم ، وهذا المركب هو : **سيلاستاتين Cilastatin** حيث تتم المشاركة بين الإيميبينيم والسيلاستاتين بنسبة متساوية (٥٠٠ ملغ إيميبينيم + ٥٠٠ ملغ سيلاستاتين) .

**ملاحظة هامة :** السيلاستاتين ليس من عائلة الأدوية الخافضة للشحوم (مثل برافاستاتين) .

- تبين الدراسات التجريبية أنه عند حقن ٥٠٠ ملغ إيميبينيم وريدياً بمفرده فإنه يحقق تركيزاً فعالاً في البلازما يقدر بـ ٣٣ مكغ/١ مل بلازما ، ولكن عند مشاركته مع مركب سيلاستاتين المثبط لإنزيم دي هيدروبيبتيداز فإن ذلك يؤمن فعالية ٧٠٪ من الجرعة المعطاة (أي تزداد الفعالية) والباقي ٣٠٪ ينطرح بشكل مستقلبات مختلفة ، أما في حال غياب المشاركة مع سيلاستاتين فإن ٢٥٪ فقط هي التي تبقى متوافرة من المركب الفعال والباقي ينطرح في البول .
- يقدر نصف العمر البيولوجي للإيميبينيم بـ ٤ ساعات عند ذوي الكلية السليمة والتصفية السليمة للكرياتينين .
- يقدر نصف العمر البيولوجي للإيميبينيم بـ ١٦ ساعة في حالة القصور الكلوي .
- التأثيرات الجانبية : الحقن الوريدي يسبب : غثيان ، إقياء ، اختلاجات عضلية (وخاصة في حالة الجرعات الكبيرة وقصور الكلية) .
- الاستعمالات السريرية : يستفاد منه في معالجة إنتانات الجهاز البولي والتنفسي وإنتانات الملحقات الأنثوية (نفير فالوب ، المبيضين ، أربطة الرحم) .
- إن طيفه الجرثومي واسع ويشمل : الجراثيم الهوائية واللاهوائية والمكورات العنقودية المقاومة للميثيسيللين والمكورات المعوية البرازية والليستيريا والزوائف والنيتروباكتير والأسينوباكتير والعصوانيات الهشة *Bacteroidis fragilis* (وهي من الجراثيم اللاهوائية) .
- الجرعة الدوائية : ١-٢ غ حقناً في الوريد كل ٦ ساعات .

### ◆ ميروبيينيم MEROPENEM :

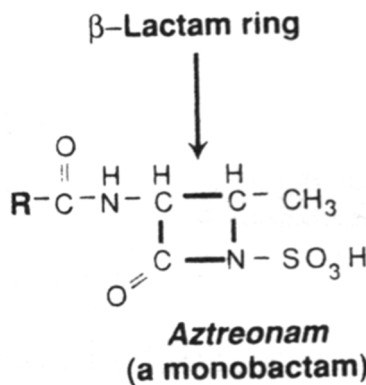
لا يحتاج للتأزر مع السيلاستاتين ، لأنه بحد ذاته مقاوم للدي هيدروبيبتيداز ، أما فعاليته المبيدة وكذلك جرعته فهي كالمركب السابق (إيميبينيم) .

### ◆ إرتابينيم ERTAPENEM :

### ثانياً- مركبات المونوباكتام Monobactam:

ويمثلها مركب وحيد هو:

### أز تريونام AZTRIONAM :



- الاسم التجاري : Azactam .

- يتميز بحلقة وحيدة (مونو) متصلة بحلقة بيتالاكتام الرباعية .

- اكتشفه الباحث سايكس Cykes عام ١٩٨١ م وذلك بعزله من فطر *Chromobacterium violaceum*
- آلية تأثيره تشبه آلية تأثير البنسلين G (مبيد للجراثيم) .
- الأزوتريونام مقاوم لإنزيم البنسليناز أو بيتالاكتاماز (الذي تفرزه عدة جراثيم سلبية الغرام) ويستفاد منه في إبادة عدة أنواع من الجراثيم سلبية وإيجابية الغرام (الزوائف والإنتيروباكترومستدميات الإنفلونزا) .
- لا يمتص بشكل جيد عن طريق المعدة والأمعاء ، لذا لا يعطى عن طريق الفم <sup>هـ</sup> وإنما يتم إعطاؤه عن طريق الحقن الوريدي أو العضلي .

- إن حقن ١ غ عضلياً يحقق تركيزاً فعالاً في البلازما قدره ٥٠ مكغ/١ مل بلازما .
- يقدر نصف العمر البيولوجي له بـ ١.٧ ساعة .
- يزداد نصف العمر البيولوجي عند المرضى المصابين بالقصور الكلوي ليصل إلى ٦ ساعات .
- تقدر جرعته في حالات الإنتانات الشديدة بـ ٢ غ كل ٦-٨ ساعات ، ولا ننسى أنه يجب خفض هذه الجرعة عند مرضى القصور الكلوي .

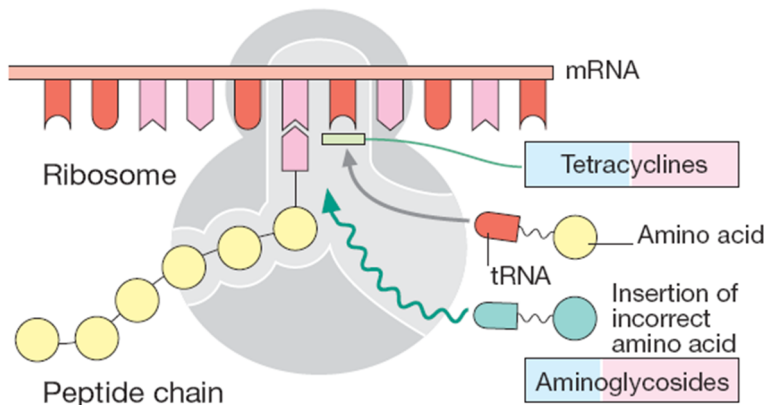
## الأمينوغليكوزيدات AMINOGLYCOSIDES

### ❁ مقدمة :

- تعرف الأمينوغليكوزيدات باسم آخر هو صادات أمينو سيكليتول Amincyclitole abtibiotic .
- وتشمل مجموعة كبيرة من الصادات الحيوية التي تتميز بخواص متشابهة ومشاركة من حيث البناء الكيميائي والفعالية المبيدة للجراثيم والسمية الكلوية والعصبية المركزية السمية والتأثيرات العضلية المحيطة (إحداث ارتخاء عضلي) <sup>هلم</sup> ، كما تشترك بآلية التأثير وحدوث المقاومة الجرثومية اتجاهها ، كما يعد الحمل مضاد استطباب لها .
- تكون هذه الصادات أكثر فعالية في الوسط القلوي منها في الوسط الحمضي .
- تبين الدراسات أن جميع الأمينوغليكوزيدات مبيدة للجراثيم ما عدا السبكتينومايسين فهو كاج للجراثيم .

### ❁ آلية تأثير مركبات الأمينوغليكوزيدات :

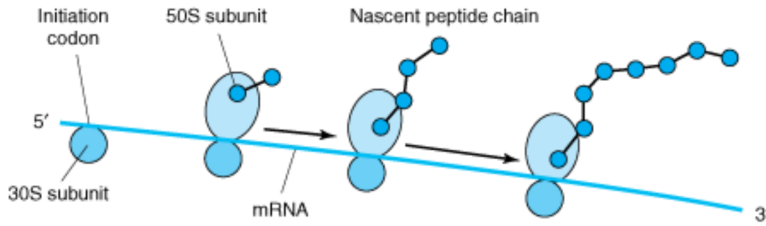
- تعلق آلية التأثير المبيدة للجراثيم بسبب قدرتها على تثبيط اصطناع البروتينات وإحداث قراءة خاطئة أو ترجمة خاطئة للرسول (أو المرسال) mRNA في مستوى الريبوزومات (أو الريباسات) .



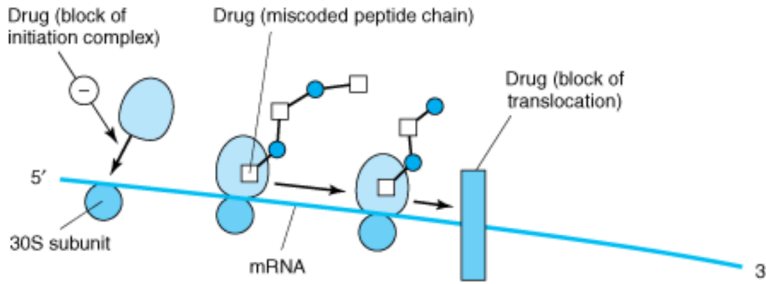
- كما تتميز هذه المركبات بأنها تعبر بسهولة وتنتشر عبر الجدار الخلوي وتصل إلى المسافة المحيطة بالهيولى ثم تعبر إلى داخل الهيولى باجتياز الغلاف الهيولى بآلية النقل بالتبادل بالالكترونات Electron Transport .
- وبعد وصولها إلى الهيولى ترتبط مع الريبوزومات وتتدخل في عملية اصطناع البروتين عن طريق إحداث قراءة خاطئة وإنهاء مبكر لترجمة المرسال أو الرسول mRNA (missreading and premature termination) مما يؤدي إلى اصطناع بروتينات غير وظيفية تدخل وتتلف داخل الجدار الخلوي مما يؤدي إلى تبدل غير طبيعي في نقوذية الجدار الخلوي ، كما يؤدي ذلك

البروتين عن طريق إحداث قراءة خاطئة وإنهاء مبكر لترجمة المرسال أو الرسول mRNA (missreading and premature termination) مما يؤدي إلى اصطناع بروتينات غير وظيفية تدخل وتتلف داخل الجدار الخلوي مما يؤدي إلى تبدل غير طبيعي في نقوذية الجدار الخلوي ، كما يؤدي ذلك

## Normal bacterial cell



## Aminoglycoside-treated bacterial cell



إلى خلل في بناء الغلاف الهولي بسبب تشكل واصطناع هذه البروتينات غير الطبيعية (غير الوظيفية) وتسرب بعض مكونات الهولي الصغيرة أو دقيقة الحجم ثم المكونات كبيرة الحجم ، ثم تسرب البروتينات مما يؤدي إلى موت الخلية الجرثومية .

- إن الموضع الرئيسي والأول لارتباط الأمينوغليكوزيدات مع الريبوزومات هو الموقع **30 S** والتي تتألف من ٢١ حمضاً أمينياً (ثم ترتبط الأمينوغليكوزيدات مع الوحدة **50 S** ثانياً وذلك بشكل أقل) .

- ترتبط الأمينوغليكوزيدات أيضاً مع جزيء واحد من الحمض الريبوي **RNA** وهو الجزيء **S16** وتتداخل في بداية انطلاق تشكل البروتين في هذا الجزيء (**S16**) وتشمل ثلاثية نيوكلوديد **AUG** أو تغير موضع أحد الحموض الأمينية (لايزين **Lysine** بدلاً عن الأسبارجين **Asparagine**) في الموضع الريبوزومي رقم (٤٢) في الريبوزوم **S12**<sup>١</sup> ، مما يؤدي لاصطناع بروتينات غير طبيعية وغير وظيفية **Abnormal nonfunctional proteins** .

## ملاحظات :

- إن القراءة الخاطئة لـ mRNA يؤدي إلى تفكك البوليزوم **Polysome** (متعدد الريباسات أو متعدد الريبوزومات) وتحويله إلى مركبات وحيدة الريبوزومات **Monoribosomes** وبالتالي تثبيط اصطناع البيبتيدات العديدة في الغلاف الخلوي لهذه الجراثيم .
- إن التتراسيكلين والكلورامفينيكول لا يستطيعان التدخل في بنية الجدار الخلوي ، لذلك فهما كاجحان وليسا مبيدين للجراثيم ، وهذا ما يميزهما عن الأمينوغليكوزيدات التي تؤثر في بنية الغلاف الخلوي .

- آلية أخرى : تعمل الفعالية الجرثومية للأمينوغليكوزيدات بأنها تقترب مع بروتين ريبوي نوعي **specific** موجود في الغلاف الخلوي للجراثيم ويدعى بروتين رقم ١٠ (**P10**) مما يؤدي إلى قراءة خاطئة للحمض الريبوي الريبوزومي **rRNA** والحمض الريبوي الناقل **tRNA** .
- يتميز السبيكتينومايسين عن الأمينوغليكوزيدات الأخرى بأنه كاجح لنمو الجراثيم (وخاصة المكورات البنية) وذلك من خلال آليتين :


<sup>١</sup> قام العلماء اليابانيون بتشفيل فائق للريبوزومات فاكتشفوا الوحدة **S12** والوحدة **S16** .

✓ الآلية الأولى : تثبيط الاصطناع الحيوي للبروتينات داخل الخلية الجرثومية بالارتباط مع البروتين النوعي رقم ٤ (P4) .

✓ الآلية الثانية : إحداث خلل واضطراب في ارتباط الراموز Codon (الدليل أو الكودون) مع مقابل الراموز .


### ✽ المقاومة الجرثومية للأمينوغليكوزيدات :

- تظهر المقاومة المكتسبة في أوساط الزرع وأنابيب الزجاج (In vitro) عند بعض أنواع الجراثيم بسرعة مثل : المكورات المعوية البرازية *Enterococcus faecalis* والعصيات السلية (عصيات كوخ) والعصيات الكولونية .
- تتصف هذه المقاومة بأنها متصالبة<sup>٢</sup> فيما بين أفراد ومركبات الأمينوغليكوزيدات ، وذات طبيعة كروموزومية ، بسبب حدوث طفرة مقاومة في الكروموزوم والتي تنتقل عن طريق البلازميدات .
- أمكن عزل العديد من السلالات الجرثومية المقاومة لصاد حيوي واحد أو أكثر (من مركبات الأمينوغليكوزيدات) ، وتكون هذه المقاومة بآلية إنزيمية (لأنها ناتجة عن احتواء هذه الجراثيم على مجموعة من الإنزيمات التي تستطيع إبطال عمل الصاد الحيوي) وتنتقل هذه المقاومة عن طريق البلازميدات التي تلعب دوراً ناقلاً للمقاومة من جراثيم تحوي هذه الإنزيمات (مقاومة) إلى جراثيم لا تحويها (متحسنة) وذلك بنقل الجين المسؤول عن تصنيع هذه الإنزيمات .
- تلاحظ هذه المقاومة عند الجراثيم إيجابية وسلبية الغرام .
- كما أمكن التعرف على ثلاثة إنزيمات تقوم بفعل المقاومة وهي <sup>هام جداً</sup> :  
 - إنزيم النيوكليوتيديل ترانسفيراز *Neocleotidil Transferase* ويدعى أيضاً أدنيل ترانسفيراز *Adenil Transferase* : وهو يقوم بنقل زمرة الأدينيل ويحولها إلى زمرة الهيدروكسيل في لبناء الكيميائي للأمينوغليكوزيدات فتفقد تأثيرها المبيد للجراثيم ، وبذلك تصبح هذه الجراثيم مقاومة لهذه الصادات .
- إنزيم فوسفوترانسفيراز *Phospho transferase* : وهو يقوم بنقل زمرة الفوسفوريل ويحولها إلى زمرة أمينية في البناء الكيميائي للأمينوغليكوزيدات وبالتالي يبطل فعاليتها .
- إنزيم N - أسيتيل ترانسفيراز *N-Acetyl Transferase* : وهو يقوم بنقل زمرة الأسيتيل إلى البناء الكيميائي للأمينوغليكوزيدات فيبطل فعاليتها . (مثال : المقاومة اتجاه الجنتاميسين) .

 **ملاحظة :** تعطل المقاومة عند بعض السلالات بفقدان بعض الحموض

### ✽ التداخلات الدوائية للأمينوغليكوزيدات :

- ☒ الأمينوغليكوزيدات + كوراريات غير مزيلة للاستقطاب (D - تيوبوكورارين) ⇐ زيادة وتدعيم وتعزيز التأثير المرخي للعضلات المحيطية ⇐ حدوث فرط الكوررة *Hypercorarism* .

 **ملاحظة هامة :** عند إدخال المريض إلى غرفة العمليات ينبغي إيقاف إعطاء الأمينوغليكوزيدات لمدة ٣ أيام على الأقل قبل إجراء العمل الجراحي .

- ✗ الأمينوغلوكوزيدات + ميثوكسي فلوران<sup>٣</sup> ⇐ تعزيز السمية الكلوية (لذلك يجب مراقبة الوظيفة الكلوية بدقة)
- ✗ الأمينوغلوكوزيدات + سيفالوسبورينات من الجيل الأول مثل سيفالوردين ⇐ زيادة السمية الكلوية .
- ✗ الأمينوغلوكوزيدات + حمض إيثاكرينيك **Ethacrinic Acid**<sup>٤</sup> ⇐ زيادة التأثيرات السمية العصبية السمعية .
- ✗ الأمينوغلوكوزيدات + مميعات الدم الفموية (مضادات فيتامين K)<sup>٥</sup> ⇐ تعزيز التأثير المميع للدم .
- (بما أن إعطاء الأمينوغلوكوزيدات عن طريق الفم يؤدي إلى إبادة الفلورا المعوية أو النبيت الجرثومي الطبيعي المسؤول عن تصنيع الفيتامين K ، فإن إعطاءها مع مضادات التخثر الفموية يؤدي إلى تعزيز التأثير المميع للدم بسبب تثبيط اصطناع فيتامين K وبالتالي في حال الاضطرار إلى هذه المشاركة ينبغي خفض جرعة مضادات التخثر الفموية ومراقبة زمن وفعالية البروثرومبين للوصول إلى النسبة المطلوبة ، وكذلك ينبغي مراقبة وظائف الكلية "بولة وكرياتينين" قبل إعطاء هذه المركبات) .

### وظائف الكلية : نصفية البولة والكرياتينين

في الحالة الطبيعية :

- تركيز البولة : ٢٠-٤٠ ملغ/١٠٠ مل بلاسما .
- تركيز الكرياتينين : ٠.٩ - ١.١ ملغ/١٠٠ مل بلاسما ، وهناك دراسات ٠.٧-١.٣ ملغ/١٠٠ مل بلاسما ، لذلك وسطياً نقول أن الكرياتينين في البلاسما ١ ملغ/١٠٠ مل .
- معدل الترشيح الكبيبي : ١٢٠-١٢٥ مل/دقيقة .
- معدل تصفية البولة : ٦٥-٧٥ مل/دقيقة .
- معدل تصفية الكرياتينين بشكل عام < ٦٠ مل/دقيقة .
- معدل تصفية الكرياتينين : ✓ ٩٠-١٤٠ مل/دقيقة عند الذكور .
- ✓ ٨٠-١٢٥ مل/دقيقة عند الإناث (أقل من الذكور بحوالي ١٥٪) .

تعتبر معايرة الكرياتينين أكثر دقة من معايرة البولة في تحديد وظائف الكلية للأسباب التالية :

- ✓ يتأثر تركيز البولة في البلازما بكل من : كمية البروتين في الغذاء ، طبيعة ونوعية الطعام ، معدل الترشيح الكبيبي .
- ✓ يعتبر تركيز الكرياتينين في البلازما أكثر ثباتاً ويعبر عن الوظيفة الحقيقية للكلية ، كما أنه لا يتأثر بما يحتويه الطعام من البروتينات ، ولا يعتمد على معدل الترشيح الكبيبي وحجم البول المنطرح .
- ✓ الكرياتينين هو المستقلب النهائي للكرياتين فوسفات في الجسم ، ويعتمد بشكل أساسي على الكتلة العضلية في الجسم (ينطرح الكرياتين في الرشاحة الكبية ولكن لا يعاد امتصاصه من الأنابيب البولية) .

<sup>٣</sup> مخدر عام استنشاقى وسائل طيار له تأثير سمي كلوي .

<sup>٤</sup> مدر بولي ذو سمية عصبية على العصب الثامن .

<sup>٥</sup> يثبط الوارفارين كل من العوامل التالية : ٢ - ٥ - ٧ - ٩ .

- تحدد تصفية الكرياتينين في الكلية بدقة وفقاً لقوانين كوكروفت وغولت Cocklofts and Gault والتي تعتمد على الوزن والعمر والجنس ، وعلى هذا الأساس فإن :

$$\text{معدل التصفية الكلوية للكرياتينين عند الذكور (مقدرة بـ مل/د وباعتبار معدل سطح الجسم 1.7 م}^2) = \frac{\text{weight (Kg)} \times (140 - \text{age (years)})}{72 \times \text{level of creatinine in plasma } (\frac{\text{mg}}{\text{dl}})}$$

$$\text{معدل التصفية الكلوية للكرياتينين عند الإناث (مقدرة بـ مل/د وباعتبار معدل سطح الجسم 1.7 م}^2) = \frac{0.85 \times \text{weight (Kg)} \times (140 - \text{age (years)})}{72 \times \text{level of creatinine in plasma } (\frac{\text{mg}}{\text{dl}})}$$

$$\text{معدل التصفية الكلوية للكرياتينين عند الأطفال الذين تقل أعمارهم عن السنة من العمر (مقدرة بـ مل/د)} = \frac{0.55 \times \text{tall (cm)}}{\text{level of creatinine in plasma } (\frac{\text{mg}}{\text{dl}})}$$

$$\text{معدل التصفية الكلوية للكرياتينين عند الأطفال الذين تزيد أعمارهم عن السنة من العمر (مقدرة بـ مل/د)} = \frac{0.45 \times \text{tall (cm)}}{\text{level of creatinine in plasma } (\frac{\text{mg}}{\text{dl}})}$$

### ❖ آلية تحديد الجرعة الدوائية عند وصف المركب الأمينوغليكوزيدي :

- عند وصف الأمينوغليكوزيدات في حالة القصور الكلوي ينبغي الاهتمام بأمريين :
  - ✓ الفاصل الزمني بين الجرعتين المتتاليتين .
  - ✓ تحديد الجرعة الدوائية .

### - ويتم تحديد الجرعة بالاعتماد على القوانين التالية :

#### ❖ قانون يحدد جرعة الأمينوغليكوزيدات في حالة القصور الكلوي :

$$\text{جرعة الصاد الحيوي في حالة القصور الكلوي} = \frac{\text{الجرعة من الصاد الحيوي عند ذوي الكلية السليمة}}{\text{مستوى الكرياتينين في البلازما مقدراً بـ (ملغ/دل)}}$$

مثال : الجنتاميسين يعطى بجرعة ٥ ملغ/كغ في الحالة الطبيعية ، أما في حالة القصور الكلوي ، وعندما يصبح مستوى الكرياتينين ٢ ملغ/١٠٠ مل بلازما ، فإن الجرعة تصبح (٥ ÷ ٢ = ٢.٥ ملغ/كغ) .

#### ❖ قانون يحدد الفاصل الزمني بين جرعتين متتاليتين من الأمينوغليكوزيدات :

- الفاصل الزمني بين جرعتين متتاليتين مقدراً بالساعات = (تركيز الكرياتينين في المصل × ٨)

مثال : ▪ تركيز الكرياتينين ١ ملغ/دل ← يجب تناول جرعة كل ٨ ساعات (٨ × ١)

- تركيز الكرياتينين ٢ ملغ/دل < يجب تناول جرعة كل ١٦ ساعة (٨×٢) .

**ملاحظة:** تحدد الجرعة الدوائية استناداً إلى معدل تصفية الكرياتينين ، فهو في الحالة الطبيعية أكبر من ٦٠ مل/دقيقة ، فإذا كان من ٣٠ - ٦٠ مل/دقيقة فإن الجرعة تخفض إلى النصف (استناداً لتركيز الكرياتينين) مع وجود فاصل زمني مناسب بين الجرعتين المتتاليتين .

#### ❖ تحديد الفاصل الزمني استناداً إلى نصف العمر البيولوجي مقدراً بالساعات :

- الفاصل الزمني بين جرعتين مقدراً بالساعات =  $3 \times \text{نصف العمر البيولوجي للمركب}$  .
  - مثال : ▪ يقدر نصف العمر البيولوجي للستربتومايسين بـ ٢.٦ ساعة .
  - يقدر نصف العمر البيولوجي للجنتامايسين والتوبرامايسين بـ ٢ ساعة .
  - وبشكل عام : عندما يكون نصف العمر البيولوجي للأمينوغليكوزيد مساوياً أو أقل من ٨-١٢ ساعة فإنه يمكن في هذه الحالة استخدام هذا المركب بالرغم من الإصابة بالقصور الكلوي ولكن مع تحديد الجرعة الدوائية بدقة .
  - أما عندما يكون نصف العمر البيولوجي أكثر من ١٢ ساعة فلا يجوز استعمال هذا الدواء أبداً .
- #### ❖ دراسة حديثة (هام) :

- تشير الدراسات الحديثة أن مركبات الأمينوغليكوزيدات تتصف بـ : استمرار التأثير المبيد للجراثيم إلى ما دون (تحت) التركيز المثبط الأدنى للجراثيم MIC . وهذا ما يسمى :
- Post Anti Biotic Effect (PAE)**
- مما يدعو إلى استعمال هذه الصادات بفاصل زمني أكبر بهدف الإقلال من التأثيرات السمية الكلوية والعصبية المركزية (العصب الثامن) وذلك استناداً إلى معدل تصفية الكرياتينين في الكلية عند المريض وفق قوانين كوكروفت وغولت المذكورة سابقاً ...
  - إن تحديد الزمن الفاصل ما بين جرعتين متتاليتين يعتمد على معدل التصفية للكرياتينين في الكلية وفق المبادئ والأسس الحديثة التالية ( هام جدا و سيأتي منها سؤال بالامتحان ) :

- ✓ **creatinine clearance** < ٦٠ مل/د فالجرعة الدوائية تعطى كل ٢٤ ساعة
- ✓ **creatinine clearance** : ٤٠ - ٥٩ مل/د فالجرعة الدوائية تعطى كل ٣٦ ساعة
- ✓ **creatinine clearance** : ٢٠ - ٣٩ مل/د فالجرعة الدوائية تعطى كل ٤٨ ساعة
- ✓ **creatinine clearance** > ٢٠ مل/د فالجرعة الدوائية تعطى كل ٦٠ ساعة

#### 📌 الخلاصة :

- إذاً ووفق الدراسة الحديثة يتم تحديد الجرعة اعتماداً على :
١. تحديد معدل التصفية للكرياتينين بالكلية وفق قوانين كوكروفت وغولت
  ٢. تحديد الفاصل الزمني بين جرعتين متتاليتين وفق الأسس الحديثة والمذكورة أعلاه .
- وسنعمد على هذه الدراسة في تحديد الجرعة كما ستجدون لاحقاً .

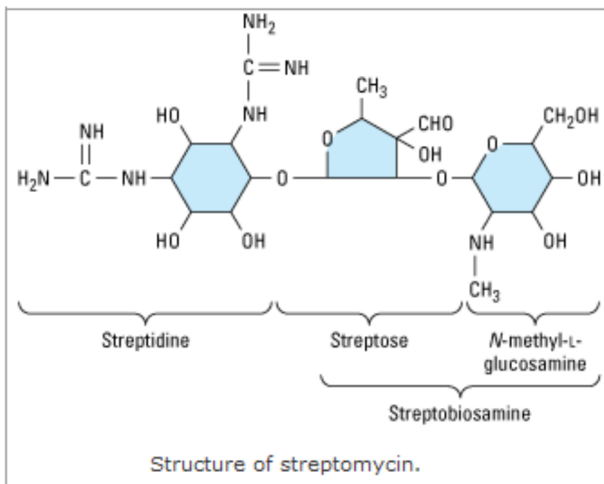
## ✳ مركبات الأهنونغليكويزيدات :

- ✓ سترتوميسين Streptomycin .
- ✓ نيوميسين Neomycin والاسم التجاري Mycifardine .
- ✓ كاناميسين Kanamycin والاسم التجاري Kantrax .
- ✓ جنتاميسين Gentamycin والاسم التجاري Garamycine .
- ✓ توبراميسين Tobramycin والاسم التجاري Tobra أو Nebcin .
- ✓ سيزوميسين Sisomycin والاسم التجاري Sisoin .
- ✓ أميكاسين Amikacin والاسم التجاري Amikin .
- ✓ نيتلميسين Nitlemycin والاسم التجاري Nitromycin .
- ✓ سبكيتنوميسين Spectinomycin والاسم التجاري Togamycin .
- ✓ باروموميسين Paromomycin والاسم التجاري Humatin .

- ولنفضل الآن :

## السترتوميسين Streptomycin

تمكن العالم واكسمان من عزل السترتوميسين عام ١٩٤٤ من أحد الفطور واسمه Streptomyces Griseus وبعد ذلك بفترة تم عزل مركب آخر هو داي هيدروسترترتوميسين Dihydrostreptomycin والمركب الأخير له سمية كبيرة على العصب السمعي تفوق السترتوميسين مما أدى إلى إيقاف استعماله .



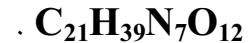
## ✳ البناء الكيميائي والخصائص الفيزيائية

- يتألف السترتوميسين من جزئين رئيسيين هما :

✓ ستريتيدين Streptidine

✓ سترتوبايوزامين Streptobiozamine

- والصيغة العامة (للاطلاع) للسترترتوميسين هي:



- يحضر السترتوميسين بشكل ملح سلفات

السترترتوميسين ، وهو ملح أبيض اللون ، منحل في الماء ، قليل الانحلال في الكحول ، ثابت في درجة حرارة ٢٥° س

، وهو أكثر فعالية في الوسط القلوي منه في الوسط الحمضي ، أما PH المفضل لانهلاله وفعالته فهو يساوي ٧.٨ .

## ✳ الحرائك الدوائية للسترترتوميسين :

- لا يمتص بشكل جيد عن طريق الأمعاء<sup>٦</sup> ← له فعالية موضعية مبيدة للجراثيم (أي ضمن الأنبوب

<sup>٦</sup> لذلك في معالجة السل نعطي السترترتوميسين حقناً عضلياً لأنه لا يمتص من الأمعاء .

- (الهضمي) ← يستعمل في العلاج الموضعي للإسهالات والإنذانات المعوية الناتجة عن كل من عصيات الشيغلا والعصيات الكولونية *E. coli*.
- يفضل إعطاؤه حقناً عضلياً أو وريدياً ← يمتص جيداً في مكان الحقن ← يصل إلى الدوران العام وإلى مختلف الأنسجة بتركيز فعال خلال ١-٢ ساعة ، ومدة تأثيره ٦-٩ ساعات .
- حقن ١ غ من الستربتومايسين يؤمن تركيزاً فعالاً في البلازما قدره ١٠ مكغ/مل بلازما ، وتسمى الرصد الدوائي أثناء العلاج .
- يتوزع في أنسجة وأخلاط الجسم بشكل واسع ولكنه لا يصل إلى السائل الدماغي الشوكي ولا إلى السوائل المصلية (حيث لا يمتلك القدرة على عبور حواجز الدم الدماغية BBB) .
- عمر النصف للستربتومايسين هو 2.6 ساعة .
- ينطرح بشكل رئيسي عن طريق البول وذلك عبر الترشيح الكبيبي ، ويصل إلى البول بتركيز فعال يقدر بـ ٥٠٠-١٠٠٠ مكغ/١ مل بول .
- يتأخر انطراحه عند المصابين بالقصور الكلوي ← زيادة سميته الكلوية واحتباس النتروجين ← ارتفاع البولة والكرياتينين ، وتراكم الستربتومايسين في النسيج الكلوي .

### ● التأثيرات الجانبية للستربتومايسين :

- تفاعلات تحسسية أرجية تتمثل في :  
✓ ترفع حروري .

✓ انبفاعات جلدية شروية (بسبب فرط التحسس) .

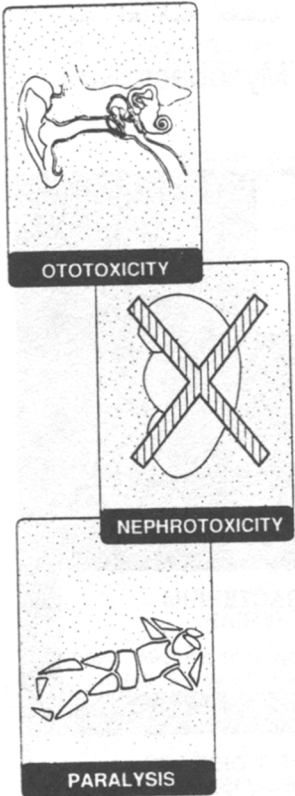
- وتحدث التفاعلات السابقة عند الاستعمال المديد للستربتومايسين وذلك في علاج السل والتدرن الرئوي وخارج الرئوي ، أو التعرض لاستنشاق مسحوق الستربتومايسين عند تحضير هذا المركب في معامل الأدوية (لذلك يتطلب العمل في معامل الأدوية استعمال أقنعة لعدم استنشاق غبار الأدوية) .

### ● التأثيرات السمية للستربتومايسين :

- ألم مكان الحقن العضلي المتكرر لذا يضاف أحد المخدرات الموضعية مثل بروكائين أو ليدوكائين وذلك بهدف تسكين الألم .
- اضطراب وظيفة جهاز التوازن الدهليزي في الأذن الداخلية ← دوار وفقدان التوازن (رنح Ataxia) ويعتمد ظهور هذا التأثير على كل من : عمر المريض ، جرعة الستربتومايسين ، تركيز الستربتومايسين في الدم ومدة العلاج .

فعندما تزيد جرعة العلاج عن ١ غ في اليوم ← اضطراب في وظيفة القنوات الهلالية أو نصف الدائرية Semicircular canals ← خلل في جهاز التوازن ← دوار ورنح .

- تأثيرات سمية عصبية تتناول العصب السمعي الثامن ← نقص أو فقدان السمع (صمم غير قابل للتراجع) ، وهذا التأثير أكثر حدوثاً عند استعمال داي هيدروستربتومايسين .



- يجتاز الحاجز المشيمي < يصل إلى الدوران المشيمي < فقدان السمع عند الجنين .
- سمية كلوية شديدة (بالتراكيز العالية) وخصوصاً عند مرضى القصور الكلوي والإنتانات الكلوية الشديدة ، لذا يجب مراقبة وظيفة الكلية قبل وأثناء وبعد العلاج بالستربتومايسين .
- تأثيرات مثبطة للعضلة القلبية .

### ◆ الاسنعمالات السريرية للستربتومايسين :

- ✗ علاج السل الرئوي وخارج الرئوي (مثل : سل الأمعاء ، سل الكليتين ، سل العظام ، داء بوت **Bott Disease** = سل الفقرات) . وهو يعتبر من أدوية الخط الأول في معالجة السل .
- كما يمكن في الحالات الحادة من السل الرئوي الدخني (المتعمم) أو إنتان السحايا الدرني مشاركة الستربتومايسين مع أحد مضادات السل من الخط الأول مثل : إيزونيازيد ، ريفامبيسين ، بيرازيناميد ، إيثامبيوتول **Ethambutol** .
- الجرعة في علاج السل :

- للبالغين : ١ غ/يوم في الحالات الشديدة استناداً إلى معدل تصفية الكرياتينين بالكلية .
- للأطفال : ٢٠-٥٠ ملغ/كغ/يوم استناداً إلى معدل تصفية الكرياتينين بالكلية
- الخطة العلاجية : تبدأ ب ١ غ/يوم لمدة ٥ أيام في الأسبوع على مدار شهرين ، ثم تخفف الجرعة إلى ١ غ/يوم لمدة يومين في الأسبوع على مدار ٢-٤ أشهر ، مع مراقبة حالة المريض ومدى تحسنه وإجراء صور شعاعية للصدر والرئتين ومراقبة التأثيرات الجانبية والسمية الكلوية والعصبية ، وتفيد الخزعة في علاج حالة المريض .
- ويتم إنقاص الجرعة العلاجية إلى النصف أي ٠.٥ غ/يوم وذلك عند كل من :
- ✓ المتقدمين في السن . ✓ الأشخاص المدنفين (النحيلين) . ✓ القصور الكلوي .
- الجرعة في علاج إنتان السحايا الدرني :
- يتم الحقن في السائل الدماغي الشوكي وذلك فوق الجافية بالجرعات التالية :
- ✓ للبالغين : ٠.٥-١ غ/يوم . ✓ للأطفال : ٢٠-٥٠ ملغ/كغ/يوم استناداً لمعدل تصفية الكرياتينين .

- ✗ علاج تجرثم الدم بالمكورات المعوية وإنتان شغاف القلب تحت الحاد (SABE)<sup>٧</sup> (الذي تسببه المكورات العقدية الخضراء) : ويفضل هنا أن يشارك الستربتومايسين مع البنسلين ولكن بشرط عدم وجود مضاد استطباب .

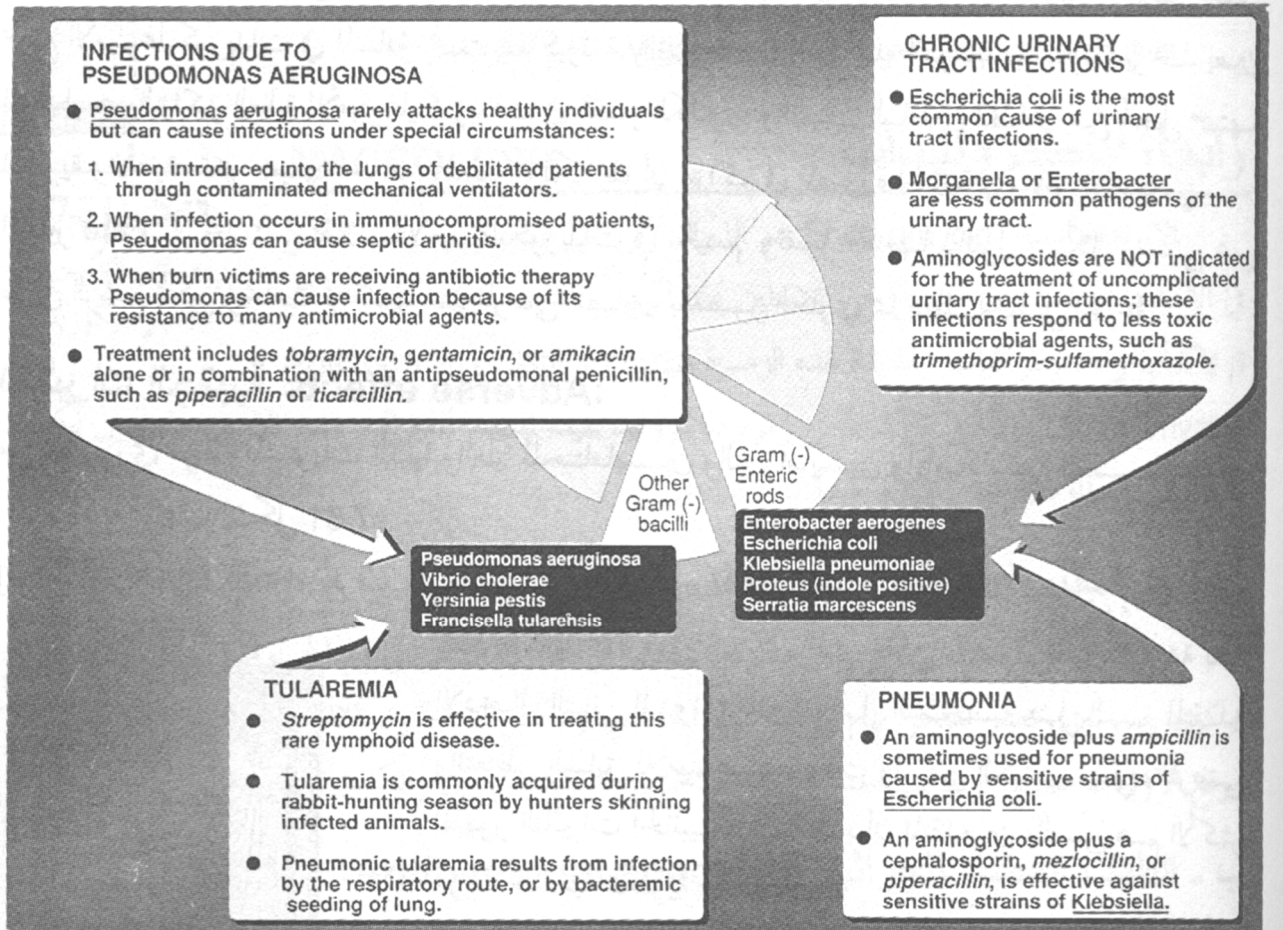
- ✗ علاج إنتان الطرق التنفسية والرئوية الناجم عن الكليسيلا ومستدميات الإنفلونزا .

- ✗ معالجة الطاعون **Plague** : وهو مرض ناجم عن الإصابة بجراثيم اليرسينيا **Yersinia Pestis** ، وينتقل هذا المرض عن طريق البراغيث والجرذان المصابة ، أما أعراضه فهي : حمى شديدة ، آلام عضلية ، تسرع قلب ، صداع ، سعال ، قشع زرقة ، إنتان سحايا ، وذات رئة حادة .

<sup>٧</sup> SubAcute Bacterial Endocarditis

يفضل الستربتومايسين كعلاج للطاعون ويعطى بجرعة ٢-٤ غ/يوم لمدة يومين متتاليين ثم ١-٢ غ/يوم لمدة خمسة أيام .

✕ معالجة داء التولاريميا **Tularemia** (تسببه عصيات **Francisella tularensis** والتي تنتقل عن طريق الجرذان ، الأرانب ، القراد والبراغيث) والحمى المالطية (تسببها عصيات البروسيلا<sup>أ</sup> بأنواعها) . وللمعالجة يعطى ١-٢ غ حقناً عضلياً ولمدة ٧-١٠ أيام ، ثم نلجأ للبدائل مثل التتراسيكلين والريفامبيسين .



### ملاحظة (الاطلاع)

أعراض وعلامات التولاريميا : حمى ، صداع ، غثيان ، تشكّل حطاطة أو بثرة إنتانية في مكان اللدغ ثم تتقرح ، تترافق مع ضخامة العقد اللمفاوية ، وتصيب الجلد في الأطراف وقرب العين ، وتسبب ذات الرئة عند تلوث الهواء ، أو إنتانات معوية عند تناول طعام أو ماء ملوث ، وتسبب ضخامة طحال ، مدة الحضانة ١٠ - ٢ أيام .

### ❖ مضادات استنطاب الستربتومايسين :

✓ الحمل : وهو بشكل عام مضاد استنطاب لجميع الأمينوغليكوزيدات (بسبب التأثير على العصب السمعي) .

<sup>أ</sup> عصيات البروسيلا : أكثر ما يشتهر فيها البروسيلا البقرية والبروسيلا المجهضة التي تسبب الإجهاض عند الحامل ، ويستخدم تفاعل رايت لإثبات الحمى المالطية .

✓ الحساسية ضد الأمينوغليكوزيدات .

### ● الأشكال الصيدلانية للستربتومايسين : (للاطلاع)

- زجاجات Vial للحقن العضلي تحوي ( ٠.٥ - ١ غ ) .
- شراب ٢٥٠ ملغ/٥ مل (يستفاد منه موضعياً في الأمعاء) .
- مشاركة بين الستربتومايسين + بنسلين G وتدعى المشاركة باسم (Pen-Step) ، وذلك بالتركيز التالية :

• ٠.٥ غ + ١/٢ مليون وحدة

• ٠.٥ غ + ١ مليون وحدة .

#### ملاحظة ١ :

في الصفحة ٥٢ السطر ٥ من الأسفل تستبدل عبارة (وهو من الأدوية مديدة التأثير) بعبارة (سريعة التأثير القابلة للانحلال) .

في الصفحة ١٢٩ السطر ٢ من الأسفل تستبدل عبارة (ألدهيد هيدروجيناز) بعبارة (ألدهيد دي هيدروجيناز) .

#### ملاحظة ٢ :

الصيغ الكيميائية هي للاطلاع كما ذكرنا سابقاً أما البناء الكيميائي ( مثلاً الستربتومايسين يتألف من جزئين هما ستربتيتدين و ستربتوبايزامين ) فهو مطلوب .

في المحاضرة السابقة التآزر الدوائي بين السيفالوسبورينات و البروبيينيسيد و بين سيفاليكسين و البروبيينيسيد هام

..... نهاية المحاضرة الحاضرة .....

قسمها لكم

بلال وراز

حامد القرامط

