أسباب ظهور المقاومة الجرثومية تجاه المضادات الحيوية

- **مسؤولية المصنع :** - سوء التصنيع
  - جاهزية حيوية غير كافية
  - نفاذ فعالية المدة الأولية
  - بعض المشاركات التجارية
- **مسؤولية الطبيب :** - التشخيص غير الصحيح
  - إقرار المعالجة بالمضادات الحيوية دون الحاجة إليها
  - عدم التقيد بالشروط المنصوح بها من قبل المعمل
  - اختيار الصادة غير المناسبة
  - عدم نصح المريض بكيفية الاستعمال
  - عدم الانتباه إلى حوادث التداخل الدوائي والتداخل الدوائي الغذائي
  - عدم المعرفة الجيدة والكافية للمضادات الحيوية المختارة

21

أسباب ظهور المقاومة الجرثومية (تابع)

- **مسؤولية المخبر :** ـ خطأ في تحديد العامل الممرض
  ـ خطأ في تحديد التحسس الجرثومي
- **مسؤولية الصيدلاني :** ـ صرف المضاد الحيوي دون وصفة طبية
  ـ تبديل للمضاد الحيوي الموصوف
  ـ التصرف مكان الطبيب في معالجة الإنتان
- **مسؤولية المريض :** ـ التداوي الذاتي
  ـ عدم التقيد بمقدار الجرعة
  ـ عدم التقيد بتوقيت الجرعة
  ـ عدم التقيد بفترة الاستعمال
  ـ عدم التقيد بكيفية الاستعمال

22

ماذا يجب معرفته قبل وصف المضاد الحيوي؟

23

- نوعية (طبيعة) التأثيرالفارماكوديناميائي وطيف التأثير
- آلية التأثير الفارماكوديناميائي والحرائك الفارماكولوجية
- آليات المقاومة الجرثومية
- الاستعمالات السريرية
- التأثيرات غير المرغوبة

تصنيف المضادات الحيوية وفق طبيعة التأثير الفارماكودينمائي

المضادات الحيوية المبيدة للجراثيم	المضادات الحيوية المثبطة لنمو الجراثيم
β lactamines	sulfamide
aminoside	cyclines
rifampicine	chloramphenicol
vancomycine	macrolides
isoniazide	lincomycine
fluoroquinolones	fusidic acid

25

التأثيرات الفارماكوديناميائية للصادات

- **M I C** : هو التركيز الأدنى المثبط لنمو الجرثوم في الزجاج وهو يحدد عتبة الفعالية الدنيا للصادة (اختبار الحساسية antibiogramme)

- **M B C** : هو التركيز الأدنى المبيد للجرثوم والذي يترك جـ 1 \ 1000 من اللقيحة الجرثومية بعد 24 ساعة
  تكون الصادة مبيدة لأرومة عندما يكون الـ M B C قريباً من الـ M I C
  تكون الصادة مثبطة لنمو الجرثوم عندما يكون الـ M B C > بحوالي 10 – 100 ضعف من M I C

- **P A E** : هو التأثير ما بعد الصادة . إن التأثير المبيد لبعض الصادات (aminosides Fluoroquinolones) يبقى حتى لو تم سحب الصادة من الوسط وهذا يسمح بإطالة الفواصل ما بين الجرعات

27

Antibiogramme

جراثيم حساسة لصادة	جراثيم مقاومة لصادة	جراثيم متوسطة بين الإثنين
تركيز الصادة في منطقة الإنتان < MIC	تركيز الصادة في منطقة الإنتان > MIC	تركيز الصادة في منطقة الإنتان قريب من MIC ويمكن العمل على تحقيق الفعلية بزيادة المقدار
> 90 % من الذراري حساسة للصادة	> 50 % من الذراري مقاومة للصادة	غير مرئية وتحتاج إلى اختبار التحسس

30

تصنيف المضادات الحيوية وفق نوعية التأثير المبيد في الزجاج

مضادات الحيوية ذات تأثير مبيد معتمد على التركيز	مضادات الحيوية ذات تأثير مبيد معتمد على الزمن
Aminosides	Betalactamines على العصيات سلبية الغرام
Fluoroquinolones على العصيات سلبية الغرام	Fluoroquinolones على إيجابيات الغرام
Betalactamines على الجراثيم إيجابية الغرام	Glycopeptides
Fosfomycine على العصيات سلبية الغرام	Macrolides
Metronidazole على اللاهوائيات	Sulfamides
	tetracyclines

31

الخصائص الفارماكولوجية للصادات المبيدة

الخاصة الفارماكولوجية	الصادة المبيدة المعتمدة على التركيز	الصادة المبيدة المعتمدة على الزمن
الفعالية العظمى	أعلى تركيز ممكن	تركيز أعلى من عتبة الفعالية
سرعة التأثير المبيد	سريعة كلما كان التركيز أعلى	بطيئة وغير مرتبطة بالتركيز
التأثير ما بعد الصادة (PAE)	طويل في الحياة (1 – 4 ساعة في الزجاج)	غائب أو قصير
عودة النمو الجرثومي الثانوي	متأخرة بسبب الـ PAE	فعالة عندما يتناقص التركيز تحت مستوى عتبة الفعالية
مخطط المقدار المطبق	استعمال سريع لمقادير كبيرة إذا تم تحملها	المحافظة على تراكيز فعالة (تسريب متواصل)
الفواصل بين الجرعات	طويلة نسبة إلى نصف العمر الإطراحي	تعتمد على عتبة الفعالية ، المقدار ونصف العمر الإطراحي
ملاءمة المقدار	الأفضلية لإطالة الفواصل بين الجرعات	الأفضلية لإنقاص المقدار

33

الحرائك الفارماكولوجية للصادات

- الامتصاص الهضمي:

ـ الصادات التي تتخرب بحموضة المعدة : لا تستعمل من طريق الفم بلعاً

ـ الصادات التي لا تمتص من الأنبوب الهضمي : لا تستعمل من طريق الفم بلعاً في معالجة الإنتانات الجهازية . تستعمل فقط من طريق الفم بلعاً لمعالجة الإنتانات الموضعية في جهاز الهضم

34

امتصاص الصادات وأثره على المقدار وطريق الإدخال

ذات جاهزية حيوية ضعيفة أو معدومة	ذات جاهزية حيوية متوسطة	ذات جاهزية حيوية ممتازة
Aminosides Glycopeptides βlactamines بعض	βlactamines macrolides	Fluoroquinolones (عدا ciprofloxacine) Rifampicine Sulfamides Imidazoles Cyclines Cotrimoxazol
الاستعمال بالطريق الخلالي	زيادة المقدار من طريق الفم بلعاً للحصول على الفعالية نفسها في الطريق الخلالي	طريق الفم بلعاً = الطريق الخلالي يفضل طريق الفم بلعاً

انتشار المضادات الحيوية

- يجب أن يصل المضاد الحيوي بتركيز كاف إلى موقع الإلتهاب ، حيث يتم تكاثر الجراثيم
- تعتمد قدرة المضاد الحيوي في الانتشار على :

- الخصائص الفيزيائية الكيميائية للمضاد الحيوي :

* الإنحلال في الدسم \ الإنحلال في الماء
* الوزن الجزيئي للمضاد الحيوي
* درجة تشرد المضاد الحيوي
* نسبة ارتباطها ببروتينات البلاسما

- خصائص العضو أو القطاع :

* التغروية الوعائية
* التروية و الصبيب الدموي
* معامل الاختراق (المقدار النسيجي \ المقدار البلاسمي)

- ***الانتشار صعب للدماغ ، البروستات ، الجملة العصبية المركزية والحاجز المشيمي)***

35

إطراح المضادات الحيوية

ذات سيطرة إطراح كبدية	ذات سيطرة إطراح كلوية
Macrolides Lincosamides Synergistines Cycline Pefloxacine Rifampicine Imidazoles	Aminosides Glycopeptides Fluoroquinolones (ciprofloxacine و pefloxacine) βlactamines
يمنع استعمال هذه المضادات الحيوية في قصور الكبد	يجب دائماً حساب تصفية الكرياتينين قبل استعمال هذه المضادات الحيوية في قصور الكلية إما أن يمنع استعمالها أو يباعد بين الجرعات إذا كان المضاد الحيوي ذو تأثير معتمد على التركيز أو إنقاص المقدار الوحيد بالتوافق مع التصفية

37

التأثيرات غير المرغوبة الكثيرة التواتر

عضمية	متواترة مع كل المضادات الحيوية وهي سليمة بشكل عام وتزول باستمرار العلاج يوقف العلاج أثناء الإقياءات الشديدة والإسهالات الغزيرة
أليرجيائية	■ آنية معتمدة على الـ IgE تحدث في الساعتين الأوليتين : طفح ، وذمة كوينك، تشنج قصبي ،صدمة تأقية ■ إرتكاسات متأخرة : نمش ،حطاطة ،متلازمة فرط تحسس
دموية	فقط استعمال السلفاميد لفترة طويلة يستدعي مراقبة منتظمة للتعداد الدموي
كلوية	فقط الأمينوزيدات والغليكوببتيدات عندما توصف لفترة > 5 أيام تتطلب مراقبة الوظيفة الكلوية
عصبية حسية	■ الكينولونات المفلورة : أرق، صداع ، دوار، هلوسة (المستين) ■ Mino-cycline
تحسس ضيائي	الكينولونات المفلورة و التتراسكلينات
إمراض وتري	الكينولونات المفلورة : وقف الاستعمال

38

القواعد الرئيسة لوصف المضادات الحيوية

- ***تشخيص إلتهاب جرثومي***

ترفع حروري حاد منعزل دون براهين على منشئه الجرثومي لا يتطلب وصف المضادات الحيوية، فقط التشخيص السريري الدقيق يمكن أن يؤدي إلى وصف المضادات الحيوية

* يهدف وصف المضادات الحيوية إلى *الشفاء* عندما يكون موجهاً لإلتهاب جرثومي مثبت سريرياً و / أو مخبرياً أو يكون التشخيص الجرثومي لحتمالياً (موقع الإلتهاب ، الوبائيات ..) بانتظار نتائج لختبار التحسس الجرثومي

أو

* يهدف إلى *الوقاية من إلتهاب* مؤكد في شروط محددة (التهاب الشغاف، الجراحة، التهاب المحايا بالمكورات السحائية . . .)

- ***إقرار الحاجة إلى وصف الصادات***

تذكر الإحصائيات أن أكثر من 50 % من الحالات التي توصف فيها الصادات ليست بحاجة إلى الصادات فيؤدي استعمالها إلى حدوث التأثيرات غير المرغوبة إضافة إلى تأسيس المقاومة الجرثومية المكتسبة

39

القواعد الرئيسة لوصف المضادات الحيوية

- عزل الجرثوم : لايتم بشكل روتيني ولكنه ضروري في الحالات الآتية :
  * الإنتانات الخطرة
  * تعدد العوامل الممرضة (إختيار تحسسها للصادات غير معروف)في التهاب الشغاف والتهاب السحايا والخراجات وعند المرضى ذوي المناعة المثبطة وفي السل وإنتانات المشافي بالجراثيم العنيدة وفي حال وجود أجسام أجنبية ....

- خيار الصادة

- العامل الممرض : بعض الصادات ذات فعالية مضادة للجراثيم اللاهوائية

lincosanides, aztreonam و CGI عدا βlactamine , imidazoles)
(macrolides , cyclines

بعض الصادات تؤثر على الجراثيم داخل الخلايا

(lincosanides,macrolides,fluoroquinolones,cyclines)

42

القواعد الرئيسة لوصف المضادات الحيوية

- موقع الإتقان :
  * أهمية انتشار الصادة إلى موقع الإتقان
  * تناقص اللقيحة كما هو الحال في الخراجات (تقريغ جراحي أو شعاعي)
  * العمل على زيادة الفعالية وتناقص خطر الانتقاء الجرثومي للمقاومة

- المريض :
  * استعمال الصادات المبيدة ذات الطيف الواسع أو مشاركة أكثر من مضاد حيوي لتوسيع طيف التأثير عند المرضى ذوي المناعة المنبطة
  * الوزن والعمر
  * الأليرجيا
  * الوظيفة الكلوية والكبدية
  * الحمل
  * التداخلات الدوائية

43

المضادات الحيوية والحمل

المضاد الحيوي	الثلث الأول	الثلث الثاني	الثلث الثالث
Betalactamines Macrolide Lincosanides Synergistines imidazoles	نعم	نعم	نعم
Nitrofuranes	نعم	نعم	نعم عدا 2 أسبوع أخير
Tetracyclines	مضاد استعمال	مضاد استعمال	مضاد استعمال
Aminoclides	يمنع (ليس مضاد استعمال)	يمنع(ليس مضاد استعمال)	يمنع (ليس مضاد استعمال)
Cotrimoxazoles	لا ينصح به	لا ينصح به	مضاد استعمال
Quinolones	مضاد استعمال نسبي	مضاد استعمال نسبي	مضاد استعمال نسبي
Rifampicine	يمكن استعماله (ضرورياً)	يمكن استعماله(ضرورياً)	يمكن استعماله (ضرورياً)

45