الفصل 12

أدوية مضادة للسلANTITUBERCULAR AGENTS

كان مرض السلTuberculosis ، وحتى اكتشاف الستربتوميسين والأدوية الاصطناعية الأخرى، أحد الأمراض المميتة، وأن الشكل الشائع للسل هو السل الرئوي، الذي اكتشف عصياته الممرضة العالمKOCH عام1882 ومن ثم أطلق اسمه على هذه العصيات (Bacille de Koch). وتوجد أشكال أخرى للسل أقل شيوعاً من السل الرئوي مثل: السل الجلدي والعظمي والسحائي

تصنف الأدوية المضادة للسل المستعملة حالياً حسب قوة تأثيرها إلى:

- أدوية رئيسية: إيزونيازيد، ريفاميسين (مضاد حيوي)، ستربتوميسين (مضاد حيوي) ... و

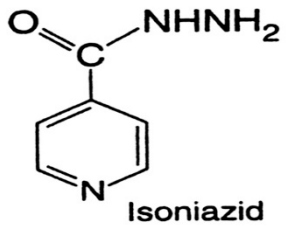
- أدوية أخف تأثيراً من السابقة: ومنها بارا أمينو ساليسيلات الصوديوم (P.A.S الصودي)، وبعض المضادات الحيوية (سيكلوسيرين، كاناميسين، فيوميسين...).

وبسبب ظهور مقاومة لدى المُتَفَطِّرَاتُ السُّلِّيَّة (Bacille de Koch) جراء استعمال دواء واحد من أدوية السل , وبغية التغلب على هذه المشكلة فقد اعتُمدت المعالجة التوليفية combination therapy بين أكثر من دواء واحد مضاد للسل لتخفيف مقاومة هذه الذراري وأصبحت هذه المعالجة ممارسة طبية معيارية

- سنترك دراسة المضادات الحيوية المستعملة في معالجة السل إلى بحث المضادات الحيوية

أدوية مضادة للسل
ANTITUBERCULAR AGENTS

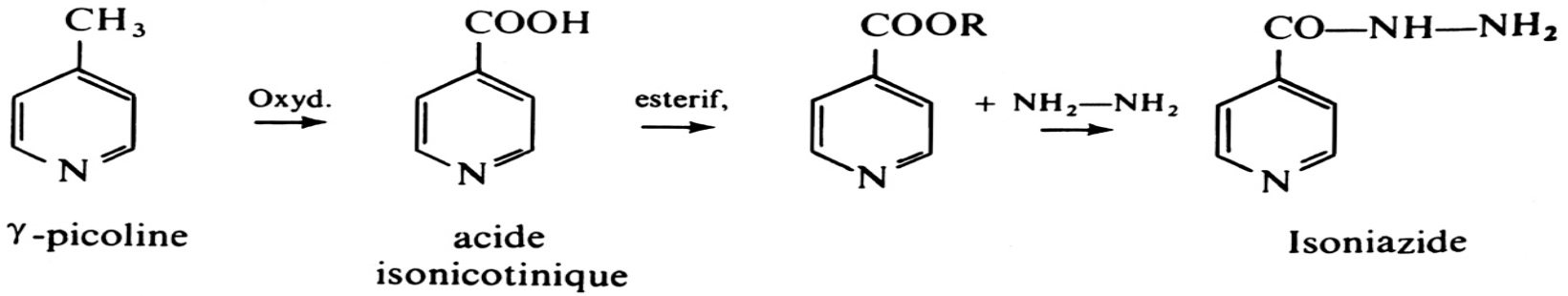
1. إيزونيازيد Isoniazide



البنية:

- هيدرازيد حمض الإيزونيكوتينيك أو إيزونيكوتينيل– هيدرازين I.N.H

الاستحصال:



الصفات:

بلورات أبرية عديمة اللون والرائحة، تنحل في الماء والغول. لا تنحل في الأثير. يمكن تعقيم محاليلها المائية بتسخينها حتى الدرجة120 م

الكيميائية:

آ. خواص تعود إلى وجود مجموعة الهيدرازين:

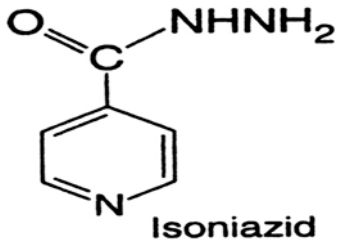
1-تتأكسد هذه المجموعة بسهولة، فالإيزونيازيد مركب مرجع قوي يُرجع نترات الفضة النشادرية وسائل فهلنغ بالحرارة.

2. تتكاثف هذه المجموعة مع المشتقات الكاربونيلية لتعطي مشتقات هيدرازونية

ب. خواص تعود إلى نواة البريدين:

تعطي مشتقات البيريدين تفاعل كونيغ Konig

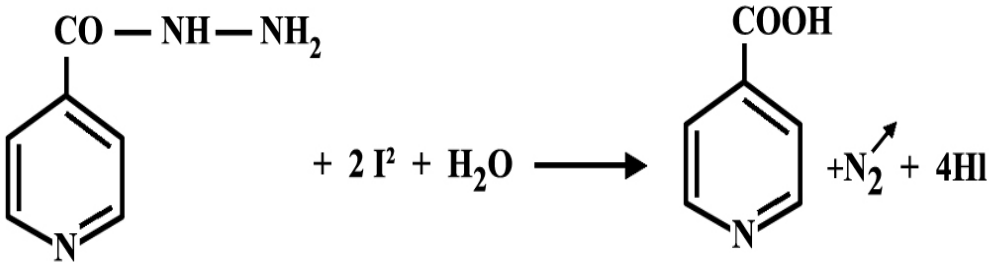
عندما يفحص الإيزونيازيد يجب التأكد أولاً من عدم احتوائه على الهيدرازين الحر



Isoniazid

أدوية مضادة للسل
ANTITUBERCULAR AGENTS

1. إيزونيازيد Isoniazide



يستهلك كل جزيء من الإيزونيازيد 4 ذرات من اليود فالمكافئ هو¼ الوزن الجزيئي

المقايسة

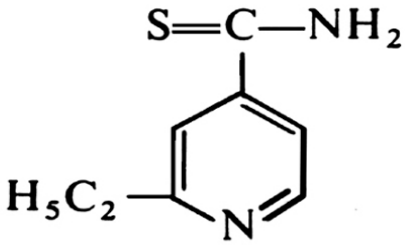
يعاير الإيزونايزيد بعدة طرق كيميائية مبنية على خواصه المرجعة. وأكثر الطرق المتبعة في المعايرة مبنية على أكسدته باليود أو البروم (في وسط حمضي). حسب المعادلة التالية:

الاستعمال:

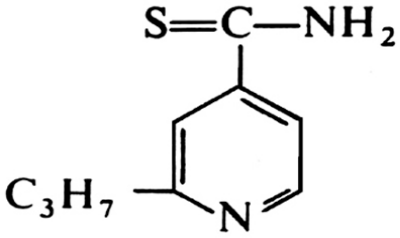
- يعد الإيزونيازيد من الصادات القوية لعصيات السل (Tuberculostatic)ويمتاز بأنه سريع الامتصاص في الجسم، ولكنه سريع الانطراح عن طريق الكلية.
- ومن مساوئه أنه يولد وبسرعة لدى عصيات كوخ مقاومة خاصة ضده، ومن هنا يجب أن يستعمل بمقدار كبير وبالمشاركة مع مضادات أخرى للسل.
- يعطى بمقدار 0.2 – 0.3 غ باليوم موزعة على ثلاث جرعات بطريق الفم، ويمكن إعطاؤه عن طريق الحقن بالحالات الخطرة فقط.
- يسبب استعمال الإيزونيازيد أعراض عدم تحمل: هضمية، عصبية وجلدية. ومجموع هذه الأعراض يشبه تلك الملاحظة في العوز الناتج عن فيتاميني B ، و P.P.

أدوية مضادة للسل
ANTITUBERCULAR AGENTS

2. ايثيونااميد وبروثيونااميد
Ethionamide and Prothionamide



إيثيونااميد



بروثيونااميد

الاستعمال:

هي مركبات صادة لعصيات السل، وتأثيرها أخف من تأثير الإيزونيازيد. وتعطى بالمشاركة مع مركبات أخرى.

المقدار: 0.5 – 0.7 غ عن طريق الفم أو 0.5) غ بشكل تحاميل وتعطى كذلك مع المصل الفيزيولوجي حقناً في الوريد.

تسبب بعض أعراض عدم تحمل كالتي يسببها استعمال الإيزونيازيد ولكن بصورة أخف

البنية:

هي مشتقات ثيوأميدية للحمضين:

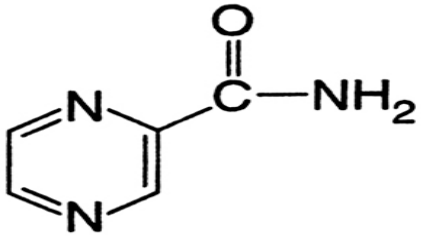
–إيثيل–2 إيزونيكوتينيك: إيثيونااميد

–بروبيل–2 إيزونيكوتينيك: بروثيونااميد

المقايسة:

هي معايرة أساس ضعيف في وسط لا مائي. يجرى الحساب على أساس أن هذه المركبات هي أُحادية المكافئ (آزوت الحلقة البريدينية هو الآزوت القلوي).

3. بيرازيناميد Pyrazinamide (PZA)



Pyrazinamide

البنية:

بيرازينكربوكساميد pyrazinecarboxamide (PZA)

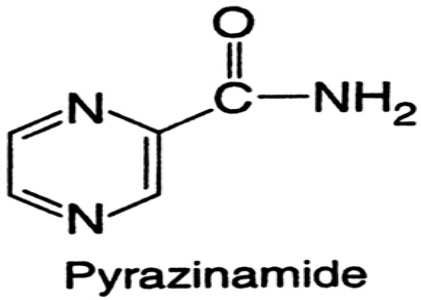
يعد البيرازيناميد بيوإيزوستيراً لأميد حمض النيكوتينيك وقد تم الحصول عليه بنتيجة دراسة علاقة البنية – التأثير بحسب مفهوم ايزوستيرية الحلقات المتغايرة.

الاستعمال:

1) **يُعد البيرازيناميد حالياً من أدوية الخط الأول للمعالجة قصيرة الأمد للسل بسبب فعاليته القاتلة لعصيات السل tuberculocidal ولسميته المنخفضة نسبياً في مدة المعالجة القصيرة.**

2) **لا يُعد البيرازيناميد ملائماً للمعالجة طويلة الأمد بسبب سميته المحتملة للكبد.**

3) **يجب أن يستعمل البرازيناميد بالمشاركة مع أدوية سل أخرى بسبب المقاومة التي تُطوَّرها عصيات كوخ تجاهه. وأن المقاومة المتصالبة مع الايزنيازيد أو الإيثيوناميد نادرة نسبياً.**



Pyrazinamide

3. بيرازيناميد Pyrazinamide (PZA)

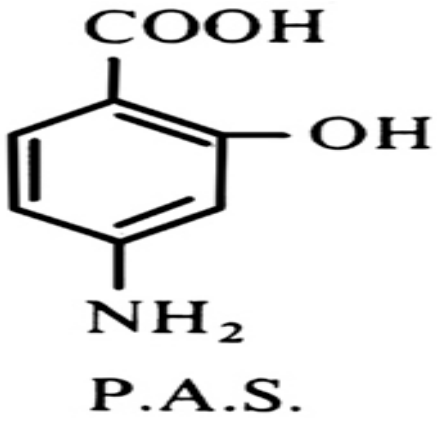
الاستعمال:

4) يُمتص البيرازيناميد بسرعة ويتوزع على نحو كبير في الجسم. ونظراً لكونه يعبر إلى السحايا الملتهبة inflamed meninges فينصح باستعماله لمعالجة التهاب السحايا السلي.

5) يعطى البيرازيناميد فموياً للبالغين والأطفال بمقدار 25 ملغ/كلغ من الوزن يومياً أو 35 ملغ/كلغ من الوزن ثلاث مرات في الأسبوع.

6) لا يعطى البيرازيناميد في حالة القصور الكبدي أو البُرفيرية porphyria.

7) يسبب استعماله سمية للكبد واضطرابات هضمية وجلدية ودموية



4. حمض بارا أمينو ساليسيليك P.A.S

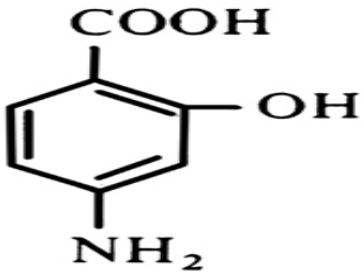
الصفات:

مسحوق مبلور أبيض، عديم الرائحة، ذو طعم حلو، قليل الانحلال في الماء ينحل بالغول. كما ينحل في محاليل الكربونات والبيكربونات والقلويات ناشراً غاز ثنائي أوكسيد الكربون

الاستعراف:

- يعطي محلوله المائي مع محلول بيركلوريد الحديد لوناً بنفسجياً.
- يعطي تفاعل الديأزة للوظيفة الأمينية الحرة فإذا عولج مع نتريت الصوديوم بوسط حمضي يتكون مركب دي ازوئي، وبإضافة بضع قطرات من محلول نافتول بيتا يبدو لون أحمر برتقالي.
- يعطى مع ماء البروم راسباً أصفر ناجماً عن تكون مشتق ثلاثي البروم.

أدوية مضادة للسل
ANTITUBERCULAR AGENTS



P.A.S.

4. حمض بارا أمينو ساليسيليك P.A.S

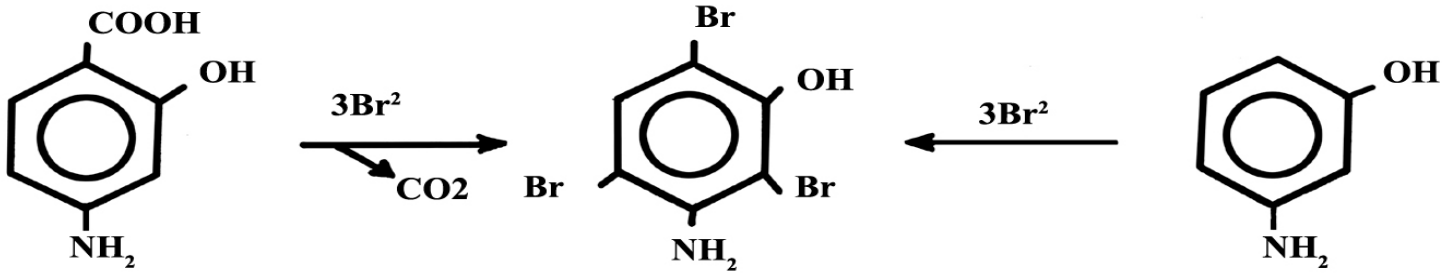
المقايسة:

1. المعايرة بمحلول قلوي معاير:

المكافئ في هذه الطريقة هو وزن جزيئي واحد.

2. المعايرة بمقياس البروم:

المكافئ في هذه الطريقة هو 1/6 الوزن الجزيئي.



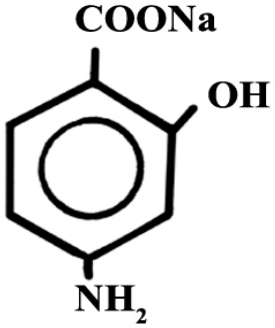
3. المعايرة باستخدام تفاعل الديأزة (معايرة حجمية):

المكافئ في هذه الطريقة هو وزن جزيئي واحد نظراً لوجود مجموعة أمينية عطرية حرة واحدة في بنية الـ P.A.S.

الاستعمال:

لا يستعمل حمض بارا أمينو ساليسيليك نفسه إنما يستعمل عادة ملحه الصودي

أدوية مضادة للسل
ANTITUBERCULAR AGENTS



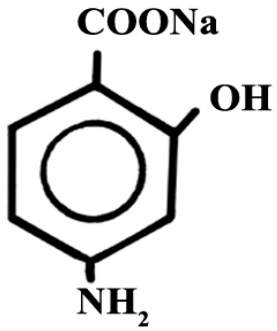
, $2H_2O$

بارا –أمينو ساليسيلات الصوديوم (P.A.S de Sodium)

الصفات:

بلورات بيضاء. عديمة الرائحة، ذات طعم حلو ثم مالح، تنحل بكثرة في الماء وفي الميثانول.

تفقد بالتسخين اعتباراً من الدرجة 50 م° وحتى 120 م° ماءها البلوري، وبدرجة حرارة أعلى فإنها تتفكك. إذا عرضت للضوء والرطوبة فتتخرب وتتلون بلون بني. أما محاليلها فهي قليلة الثبات، وتتلون بسرعة إذا تعرضت للهواء، فمحلول الـ P.A.S الصودي يتفكك حتى بالدرجة العادية من الحرارة إلى ميتا – أمينو فينول وبيكربونات الصوديوم (مزيج سام) وتزداد سرعة هذا التفكك بازدياد الحرارة وبانخفاض pH المحلول، لهذا يضاف إلى محاليل P.A.S الصودي بعض المواد المرجعة. وهو لا يأتلف مع الحموض والمؤكسدات والفورمول.



, $2H_2O$

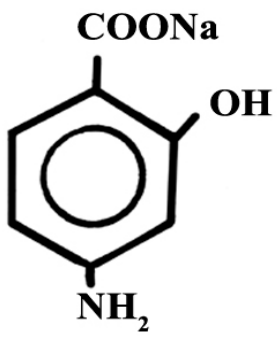
أدوية مضادة للسل
ANTITUBERCULAR AGENTS

بارا –أمينو ساليسيلات الصوديوم (P.A.S de Sodium)

الاستعراف:

1. إذا أضيف حمض السلفوريك إلى محلول الـ P.A.S الصودي، يتشكل راسب أبيض.
2. يعطي المحلول المائي مع محلول بيركلوريد الحديد لوناً بنفسجياً.
3. يسخن 0.2 غ من الـ P.A.S الصودي مع 1 مل من حمض السلفوريك الممدد وبلورة من نتريت الصوديوم فيبدو لون بنفسجي. وإذا مدد المحلول الناتج بـ 2 مل من الماء ثم اشبع بالنشادر فيبدو لون أحمر بنفسجي.
4. يحمض محلول الـ P.A.S الصودي بحمض الهيدروكلوريك الممدد، ثم يعالج بمحلول نتريت الصوديوم ويضاف بعد ذلك عدة قطرات من محلول نافتول بيتا في الصود النظامي فيبدو لون أحمر برتقالي.
5. يعطي مع ماء البروم راسباً أصفر اللون

يجب أن يكون مسحوق الـP.A.S الصودي خالياً من مركب ميتا أمينو فينول، فهو مركب سام وبخاصة عند استعمال الـP.A.S الصودي بكميات كبيرة



, $2H_2O$

الفصل الحادي عشر
أدوية مضادة للسل
ANTITUBERCULAR AGENTS

بارا –أمينو ساليسيلات الصوديوم (P.A.S de Sodium)

المقايسة:

مقياس البروم:.

تتبع في هذه المعايرة الخطوات نفسها الواردة في معايرة الـP.A.S الواردة كما تقدم, والمكافئ هو 1/6 الوزن الجزيئي

مقياس الديازة الحجمي:.

تتم المعايرة بحسب الخطوات نفسها الواردة في معايرة الـP.A.S كما تقدم، والمكافئ هو وزن جزيئي واحد .

الاستعمال:

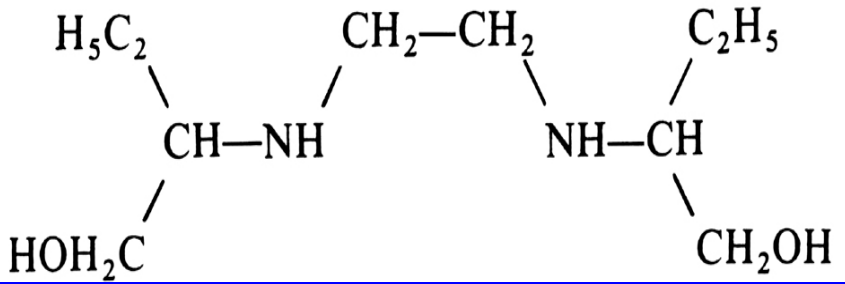
يؤثر الـ P.A.S الصودي بشكل نوعي على عصيات كوخ، وهو فعال في كل أشكال السل المعروفة، ولا يولد عند العصيات أية مقاومة ضده.

يستعمل عادة بالمشاركة مع الستربتوميسين، وبهذه الحالة فإنه ينقص قدرة عصيات كوخ على مقاومة تأثير الستربتوميسين.

يعطى بمقدار وسطي 12 – 15 غراماً مجزأ بحسب جرعات عديدة باليوم عن طريق الفم ويمكن أن يعطى عن طريق الحقن بالوريد مع المصل الفيزيولوجي 500 مل بتركيز 3% مضافاً إليه حافظات مرجعة مثل الرونغاليت (Rongalite).

يستعمل أيضاً تحت اسم (N – B. P. A. S.) بنـزوئيل بارا أمينو ساليسيليك).

أدوية مضادة للسل
ANTITUBERCULAR AGENTS



5.ايثامبوتول Ethambutol

وهو مشتق من الإيثيلين دي أمين، يحمل على كل ذرة من ذرتـي الآزوت مجموعة هيدروكسي بوتيل.

الاستعمال:

يستعمل بشكل ملح ثنائي الهيدروكلوريد في معالجة السل وبالمشاركة مع مضادات السل الأخرى. ويعطى بمقدار 20 ملغ/كلغ للبالغين.

يسبب استعماله أعراض عدم تحمل في المعالجة الطويلة، وبشكل خاص فإنه يسبب اضطرابات عينية (نقص في قدرة الرؤيا وعدم رؤية اللونين الأخضر والأحمر) وتزول هذه الاضطرابات فوراً عند قطع المعالجة