جامعة حماة
كلية الصيدلة

مقرر علم الأدوية 3 لطلاب السنة الرابعة

المضادات الحيوية Antibiotics

تصنيف المضادات الحيوية

Classification of Antibiotics

والمضادات الحيوية التي تؤثر على الجدار

(المحاضرة الأولى)

الدكتورة سلوى الدبس

العام الدراسي 2022

المضادات الحيوية Antibiotics

مقدمة: تعيش الفيروسات والجراثيم والمتعضيات متعددة الخلايا في البيئة المحيطة بالإنسان بشكل طبيعي.

كما تعيش الجراثيم في جسم الإنسان السليم بشكل طبيعي في السبيل المعدي المعوي، ولها تأثيرات مفيدة من حيث إنتاج وهضم الطعام.

تستطيع الكائنات غير المفيدة غزو جسم الانسان والتضاعف داخله، مما يؤدي إلى حدوث الإنتان والذي بدوره يؤدي إلى حدوث الالتهاب.

تقسم المتعضيات التي تغزو جسم الإنسان إلى:

1- لا خلوية: مثل الفيروسات ومشابهات الفيروسات والبريونات.

2- خلوية: تقسم إلى قسمين:

- وحيدات الخلية: مثل الجراثيم، الفطور والأوالي.
- عديدات الخلايا مثل الطفيليات والديدان.
- يمكن القضاء على هذه المتعضيات باستخدام الأدوية المضادة للأحياء الدقيقة Antimicrobial تقسم إلى:
- - مضادات الجراثيم.
- مضادات الأوالي.
- مضادات الفطور.
- مضادات الفيروسات.
- مضادات الديدان.

أما المركبات التي تقضي على الجراثيم فيطلق عليها Antibiotic

تعريف المضاد الحيوي Antibiotic: هو مادة كيميائية تأتي من كائن حي صغير وتقضي على كائن حي صغير آخر، مثل البنسلينات التي تأتي من فطر البنسليوم وتقضي على الجراثيم وبشكل خاص الجراثيم الإيجابية الغرام، والأمفوترسين ب يأتي من بكتريا ستربتومايسيز ويقضي على الفطريات بفعالية.

أما المضاد البكتيري Antibacterial: فهو مادة صناعية تستخدم للقضاء على البكتريا، مثل السلفونااميدات والكينولونات والنتروفيوران وتسمى مضادات بكتيرية وليست مضادات حيوية.

لكن حالياً تطلق كلمة المضاد الحيوي على أية مادة كيميائية تستخدم ضد البكتريا التي تسبب الأمراض الانتانية أو الخمجية فقط.

وكلمة المضاد البكتيري أصبحت تطلق على: المواد الكيميائية التي تقضي على الجراثيم ولكن في المستحضرات التي تستخدم خارجياً مثل المعقمات والصوابين.

كما تطلق حديثاً ا كلمة Antimicrobial تعني antibiotics, antifungal, and antiprasitic

وهنا لابد أن نميز بين الانتان والالتهاب، فالإنتان هو: مجموعة من الأعراض ناتجة عن وجود عامل مسبب كالجراثيم أو الفطريات ويستخدم في علاجه المضادات الحيوية أو الفطرية.

أما **الالتهاب** فهو رد فعل من الجسم ناتج عن تحرر عوامل في الجسم والأنسجة المصابة مثل البروستاغلاندين والهستامين والسيتوكينين ويستعمل لعلاج الالتهاب الأدوية المضادة للالتهاب (ستيروئيدية ولاستيروئيدية).

إن البكتريا عندما تهاجم الخلايا الجرثومية تكون محاطة بالخلايا الحية(حيوانية أو بشرية) لذلك عند استخدام المضاد الحيوي يجب أن يكون تأثيره نوعي على الخلايا البكتيرية، دون أن يؤثر على الخلايا الحية فكيف تؤثر المضادات الحيوية على الجراثيم فقط.
يرجع ذلك إلى ما يسمى **بالسمية الاصطفائية** Selective Toxicity وهي قدرة الأدوية المضادة للجراثيم والأحياء الدقيقة على قتل العوامل الممرضة فقط مع احترامها للأنسجة المضيفة وهذا يعود إلى الاختلاف في البنية والتركيب بين خلية الكائن الحي والخلية الجرثومية، كما يلي:

الاختلاف من حيث	الخلية الحية (حيوانية وبشرية)	الخلية الجرثومية
الجدار الخلوي	ليس لها جدار	لها جدار، ويدخل الببتيدوغليكان في تركيبه، مما يمنحه المقاومة والصلابة
الغشاء الهيولي	قوي ومضاعف	هش جداً

الريباسات	40S-60S	30S-50S
النواة	حقيقية كروية	بدائية وشكلها يشبه الشريط.
الضغط الحلولي	متوازن	مرتفعة بالمقارنة مع سوائل جسم الإنسان

ملاحظة: والسمية الاصطفائية لا تنفي وجود التأثيرات الجانبية للأدوية، فمعظم الأدوية لها تأثيرات جانبية، وقد تسبب تفاعلات تحسسية وقد تصبح سامة بالجرعات العالية مثل الأمينوغليكوزيدات التي تحترم الأنسجة المضيفة لكنها بالجرعات العالية تسبب سمية عصبية مركزية.

تصنيف المضادات الحيوية: هناك عدة تقسيمات للمضادات الحيوية إما بحسب آلية تأثيرها، أو بحسب قوة تأثيرها، أو بحسب طيف التأثير أو بحسب التركيب الكيميائي أو بحسب درجة الحموضة أو بحسب أصلها.

التصنيف الأول: حسب آلية التأثير Mechanism of action

المضادات الحيوية تستهدف 5 مواقع في الخلية الجرثومية هي:

1- **الجدار الخلوي:** مثل البنسلينات، والسيفالوسبورينات، الكاربابينيمات، الباستراسين، المونوباكتام، الفانكومايسين، فوسفومايسين، الباستراسين، سايكلوسيرين.
وهذا الاستهداف هو استهداف **ذكي** وذلك لأن الخلايا الحيوانية ليس لها جدار خلوي على عكس الخلايا البكتيرية.

2- **الغشاء الخلوي:** مثل عديدات الببتيد(بولي ببتيدات): البولمكسينB، والبولمكسينE (كولستين)
لكن هذا الاستهداف **حذر وخطير** لأن الخلايا الحيوانية لها غشاء خلوي مثل الخلايا البكتيرية.

3- **مواقع تصنيع البروتين:**

- **إما أن** تؤثر على تحت الوحدة الريبوزومية **S30** مثل الأمينوغلوكوزيدات، والتتراسكلينات.
- **أو أن** تؤثر على تحت الوحدة الريبوزومية **50S** مثل: الماكروليدات والكلورامفنكول اللينكوزاميدات، والسبكتينومايسين.

4- **الحموض النووية:**

- وهي **إما أن تؤثر على ال DNA**: مثل مجموعة الكينولونات والنتروفيوران والميترونيدازول التي تعمل على استهداف وتدمير الـ DNA حيث أن الـDNA هو العقل المدبر للخلية البكتيرية.
- **أو أن تؤثر على ال RNA** كما يفعل الريفامبيسين(ريفامبين) .

5- **حمض الفوليك:** مثل السلفوناميدات والتريميثوبريم.

ملاحظة: المضادات الحيوية التي تخرب الجدار الخلوي والغشاء السيتوبلازمي و الـ DNA في الخلية الجرثومية غالباً يكون لها تأثيراً قاتلاً، أما المضادات الحيوية التي تثبط تصنيع البروتين وتثبط تصنيع حمض الفوليك غالباً تكون ذات تأثيراً موقفاً لنمو البكتريا.

التصنيف الثاني: بحسب الطيف spectrum

ضيقة الطيف narrow spectrum	واسعة الطيف proud spectrum:
بعض المضادات الحيوية تؤثر على الجراثيم الايجابية الغرم(+غ) مثل: ✓ **مثل البنسلين V** ✓ **والبنسلين G** ✓ **والباستراسين** ✓ **والتايلوزين** ✓ **وكلندامايسن**	تقضي على الجراثيم الموجبة الغرام والجراثيم السالبة الغرام، مثل: ✓ التتراسكلينات ✓ والسيفالوسبورينات الجيل الثالث والرابع ✓ الكلورامفنكول
وبعضها تؤثر على الجراثيم السلبية الغرام (-غ) مثل: ✓ **الأمينوغلوكوزيدات.** ✓ **عديدات الببتيد مثل الكولستين والبوليمكسين B.** ✓ **والسيفالوسبوينات الجيل الأول والثاني**	✓ مركبات السلفوناميدات ✓ الأمينوبنسللين (الأموكسيسللين، الامبيسللين)

ملاحظة: عند معرفتنا لنوع البكتريا المسببة للمرض من الأفضل أن نستخدم مضادات حيوية موقفة وضيقة الطيف تؤثر على الجراثيم المحددة دون التأثير على الأنواع الأخرى من البكتريا المتعايشة في الجسم(الفلورا)، أما في حال كانت الإصابة خطيرة ولم نعرف نوع البكتريا التي تسبب المرض مثل التهاب السحايا وتجرثم الدم هنا نستخدم المضادات الحيوية القاتلة والواسعة الطيف.

الفلورا الطبيعية: هي جراثيم متعايشة بشكل غير ممرض في أجواف الجسم المختلفة، كالفم والمعدة والأمعاء والمهبل، تكمن فائدة هذه الجراثيم في أنها تستهلك غذاء الجراثيم الضارة وتمنع نموها وتكاثرها، ولكن جراثيم الفلورا تصبح مؤذية في حالات سوء التغذية، وحالات ضعف مناعة الجسم، أي أنها جراثيم انتهازية.

التصنيف الثالث: حسب قوة الفعل Efficiency.

مضادات حيوية قاتلة Bactericidal	مضادات حيوية موقفة Bacteriostatic
البنسلينات	سلفانوميدات
السيفالوسبورينات	ماكروليدات بالجرعات القليلة
الكاربابينيمات	تياموليين
مونوباكتام	اللينكوزاميدات
ترايميثوبريم	فانكومايسين
الأمينوجليكوزيدات	تتراسكلينات بالجرعات القليلة
ميترونيدازول	كلورامفنكولات
بوليبتيدات (كولستين،بوليمكسين)	نستاتين
نتروفيوران	
كينولونات	
مشاركة السلفا مع التريميثوبريم	
أمفوترسين ب	

التصنيف الرابع: حسب الأصل The origin

مضادات ذات أصل طبيعي(مضاد حيوي)	مضادات ذات أصل صناعي(مضاد بكتيري)
البنسليات	السلفوناميدات
السيفالوسبورينات	الكينولونات
الماكروليدات	النتروفيوران
الأمينوجليكوزيدات	التريميثوبريم
الكلورامفنكولات	
فانكومايسين	
تياموليين	

التصنيف الخامس: حسب التركيب الكيميائي Chemical composition

1. مركبات البيتا لاكتام وهي تضم: البنسلينات Penicillins
السيفالوسبورينات Sephalosporins، الكاربابينيمات Carbapenims

وحيدات الباكتام Monobactams.

2. مركبات التتراسكلينات

3. مركبات الأمينوجليكوزيدات.

4. مركبات الماكروليدات.

5. مركبات الكينولونات.

6. مركبات النتروفيوران.

7. مركبات السلفوناميدات.

8. مركبات خميرة الاختزال: أورميثوبريم، تريميثوبريم، باكيلوبريم.

عند المعالجة بالصادات الحيوية:

1- يجب تحديد فترة العلاج والالتزام بها بدقة وذلك لأن:

- المعالجة المديدة بالصادات تؤدي إلى إبادة الفلورا الطبيعية الموجودة في الجسم سواء في الفم أو الأمعاء أو المهبل مما يؤدي إلى حدوث نشاط للجراثيم وللفطور الممرضة تظهر على اسهال والتهاب القولون أو التهاب القناة التناسلية، بالإضافة لظهور تأثيرات جانبية أخرى تختلف باختلاف المضاد الحيوي المستخدم كالسمية الكلوية والسمعية عند استخدام الأمينوجليكوزيدات.
- أما المعالجة القصيرة فهي تؤدي لتطور المقاومة الجرثومية تجاه الصادات الحيوية.

2- يجب إجراء اختبار الحساسية عند استخدام الصاد الحيوي للمرة الأولى خاصة عند استخدام المضادات الحيوية من عائلة البنسلينات والسيفالوسبورينات (عندا نقول خاصة هذا لا ينفي إجراء اختبار الحساسية لبقية عوائل المضادات الحيوية)، تظهر الأعراض التحسسية على شكلين:

- ✓ **فورية** قد تصل لصدمة تأقية تتظاهر بهبوط الضغط المفاجئ، اندفاعات جلدية، زرقة، انهيار قلبي وعائي، زلة تنفسية قد تؤدي لاختناق المريض(العلاج هنا يكون بإعطاء الادرينالين ومضادات الحساسية).
- ✓ **متأخرة** تظهر بعد عدة أيام و أحياناً أسبوع أو أكثر على شكل حكة جلدية وطفح جلدي، هبوط ضغط، مشاكل تنفسية أو قلبية.

ملاحظة:

من الأدوية التي تتمتع بسمية كلوية مركبات الأمينوجليكوزيدات ومركبات التتراسكلينات.

من الأدوية ذات التأثيرات السمية العصبية الستربتومايسين.

من الأدوية ذات التأثيرات المخرشة للأنسجة التتراسكلينات والماكروليدات.

مقاومة الجراثيم للصادات: هي عقبة تهدد التقدم في مجال الصادات

أولاً: مثبطات الجدار الخلوي.

تضم مجموعة البيتالاكتام و بعض المركبات الأخرى التي لا تحتوي على حلقة البيتالاكتام مثل (الفانكومايسين، الباستراسين، السايكلوسيرين) .

مجموعة البيتالاكتام: هي أدوية قاتلة للجراثيم تشمل أربع مجموعات تحمل كل منها حلقة البيتالاكتام هذه المجموعات هي:

1- البنسلينات.

2- سيفالوسبورينات.

3- كاربابينيمات.

4- وحيدات الباكتام. (تؤثر هذه المضادات على الجراثيم ذات التكاثر الفعال فقط ولا تؤثر على الجراثيم المتوقفة عن النمو ولانقسام)

أولاً: البنسلينات Penicillins.

- تعتبر البنسلينات من أوائل الصادات الحيوية المكتشفة حيث تم اكتشافها من قبل العالم الاسكوتلندي ألكسندر فلمنغ عام **1928م** من فطر البنسليوم لكنها لم توضع في الاستخدام حتى عام **1943م**، ثم توالت الاكتشافات للمضادات الحيوية كالآتي:

✓ Streptomycin عام1944

✓ Chloramphenicol عام 1947

✓ Tetracycline عام 1948

✓ Semi-synthetic penicillin's عام 1958.

✓ Cephalosporin's عام 1960

✓ 1980 Fluor quinolones

- وهي مضادات ذات فعالية عالية وسمية قليلة.
- ذات تأثير قاتل للجراثيم Bacteriocidal.
- تكون البنسلينات فعالة ضد الجراثيم المتكاثرة بسرعة، والتي تملك جداراً خليوياً مكوناً من الببتيدوغليكان، وتكون غير فعالة ضد الميكروبات التي لا تحتوي على هذه البنية مثل الفطور والفيروسات والجراثيم اللانمطية مثل المايكوبلازما.
- تقدر جرعة البنسلينات بالوحدة الدولية حيث أن كل وحدة دولية تحتوي على 0.6 ميكروغرام من البنسلين.
- الصفات الفيزيائية والكيميائية للبنسلين: هو عبارة عن بودرة بيضاء مبلورة تنحل بالماء ومحلوله حامضي التفاعل يتحمل الحرارة الطبيعية حيث أن أملاحه تبقى 2-3 سنوات، بينما المحاليل المائية والاشكال السائلة منه فيجب أن تستخدم خلال أسبوع.

A. آلية التأثير Mechanism of action : تثبط تركيب الجدار الخلوي(تثبيط نشاط أنزيم ترانس ببتيداز المسؤول عن تشكيل الروابط القوية بين وحدات الببتيدوجليكان) مما يؤدي إلى منع تكوين الجدار و كشف الغشاء أسفله والذي يكون قليل الثبات حلولياً مما يؤدي لدخول الماء إلى داخل الخلية فتنتفخ وتنفجر، بالإضافة لتفعيل الأنزيمات الحالة الداخلية التي تساهم في حل الجرثوم من الداخل.

B.. المقاومة Resistance: إن المقاومة تجاه البنسلينات تكون على شكلين:

1- مقاومة **طبيعية**: تحدث هذه المقاومة في :

- الميكروبات التي لا تحتوي على جدار مثل المايكوبلازما فهي بكتريا مقاومة بشكل طبيعي.
- الميكروبات التي تملك جداراً خلوياً غير نفوذاً للدواء كالجراثيم سلبية الغرام التي لا تمتلك قنوات في غلافها الخارجي.

2- المقاومة **المكتسبة**:

- تحدث المقاومة المكتسبة نحو البنسلينات بتواسط البلاسميد الذي ينتقل من جرثوم إلى آخر بعد انحلاله أو عبر تشكيل جسر بين الجرثومين ويؤدي تكاثر الميكروبات إلى زيادة انتشار

الجينات المقاومة حتى تصبح الميكروبات مقاومة للعديد من الصادات، وعند حصول الخلية على البلاسميد الذي يحمل جينات المقاومة، يمكن أن تكسب إحدى الصفات الآتية:

1. تفعيل أنزيمات البيتالاكتاماز أو البنسليناز وهي أنزيمات ضد البنسلينات والصادات التي تشبهها تعمل هذه الأنزيمات على تخريب حلقة البيتا لاكتام مما يؤدي إلى فقدان الفعالية المضادة للجراثيم، وهو السبب الرئيسي لحدوث المقاومة.
2. تغيير البروتينات الرابطة للبنسلين.
3. انقاص نفوذية الدواء لداخل الجرثوم، عن طريق تقليل عدد أو حجم الفتحات الصغيرة الموجودة على سطحها الخارجي.
4. تمتلك بعض أنواع البكتريا مضخات تدفق تستخدمها لإطلاق المواد من داخل الخلية إلى خارجها

C. مركبات هذه المجموعة: تضم هذه المجموعة العديد من المركبات هي:

مركب هي البنسلين V والبنسلين G، الأموكسيسللين Amoxocillinوالأمبيسللين Ampicllin، ميتسللين Methcillin، نافيسللين Nafcillin، اوكساسللينOxacillin،كلوكساسللين cloxacillin ،ودايكلوكسيسللين Dicloxacillin، تيكارسللين Ticarcillin ، كاربينسللين Carbencillin، بابيرسللين Piperacillin.

D. تقسيم البنسلينات:

تم تصنيف البنسلينات حسب طيف المعالجة الخاص بها وحسب حساسيتها لأنزيم البنسليناز إلى:

1- بنسلينات ضيقة الطيف وحساسة للبنسليناز وتضم:

- البنسلين V (فينوكسي ميتيل بنسلين) تعطى عن طريق الفم.
- والبنسلين G(بنزيل بنسلين).تعطى عن طريق الحقن العضلي والوريدي لاتعطى عن طريق الفم.
- بينزاثين بنسلين تعطى بالحقن العضلي لاتعطى بالحقن الوريدي أبداً.
- بروكائين بنسلين.تعطى بالحقن العضلي.
- تستخدم هذه البنسلينات للقضاء على الجراثيم ايجابية الغرام **وبعض** سلبيات الغرام(المكورات الايجابية والسلبية، العصيات الايجابية الغرام، البوغيات).
- تستخدم لعلاج أخماج الفم والبلعوم بشكل رئيسي.
- تتعطل هذه البنسلينات بأنزيمات البيتا لاكتامز(البنسليناز).
- لا يتحمل البنسلين G حموضة المعدة لذلك يُعطى عن طريق الحقن.
- البنسلين V أكثر ثباتاً في حموضة المعدة لذلك يُعطى عن طريق الفم.
- يستمر تأثير البنسلينات V و G من 4-6 ساعات فقط، لذلك تم تصنيع مركبات مديدة التأثير تتحرر ببطء مثل البنزاثين بنسلين يستمر تأثيره بين 1-4 أسابيع يستخدم في علاج عدوى

الجهاز التنفسي العلوي وعلاج الزهري وللوقاية من الحمى الروماتيزمية والبروكائين بنسلين

ملاحظة: يمكن الإطالة من عمر البنسلين G والحفاظ على مستويات عالية وثابتة منه في مصل الدم عن طريق مشاركته مع البروبنسيد (دواء يستخدم لعلاج النقرس) .

الآلية: أن مركب البروبنسيد يؤخر من إطراح البنسلين G من خلال تثبيط الافراز الأنبوبي للبنسلين G في الأنبوب المعوج القريب، مما يؤدي إلى زيادة تراكم البنسلين وإطالة مدة تأثيره.

- مشكلة هذه البنسلينات هو قصر مدة تأثيرها لذلك تم تصنيعها على شكل بروكائين بنسلين وبنزائين بنسلين مما أدى إلى إطالة مدة تأثيرها لتصل (3-4) أسابيع للبنزاثين بنسلين، و(24-48)ساعة للبروكائين بنسلين، هذه الاشكال من البنسلينات عن طريق الحقن العضلي، يستخدم بنزائين بنسلين للوقاية من إنتان الحمى الرثوية وإنتان اللوزتين المتكرر.

2- البنسلينات الضيقة الطيف جداً والمقاومة للبنسليناز- مدرّعة- (تسمى أيضاً البنسلينات المضادة للمكورات العنقودية) :

- وهي تضم: ميتسللين Methcillin، نافيسللين Nafcillin، أوكساسلين Oxacillin، كلوكساسللينCloxacillin، ودايكلوكسيسللينDicloxacillin.
- ينحصر استخدام هذه المركبات على العدوى الناجمة عن الاصابة بالمكورات العنقودية المنتجة للبنسليناز، لذلك تسمى **ضيقة جداً**.

نادراً ما يستخدم المتسللين علاجياً بسبب سميته، ماعدا لمعالجة السلالات العنقودية الذهبية المقاومة.

3- البنسلينات واسعة الطيف حساسة للبنسليناز: وهي تضم الأموكسيسللين Amoxocillin والأمبيسللين Ampiclin.

- تمتلك طيفاً مضاداً للجراثيم مشابهاً للبنسلين G وأكثر فعالية في القضاء على الجراثيم **سلبية الغرام** (لذلك تسمى ممتدة الطيف).
- تستعمل مركبات هذه المجموعة بشكل واسع في الاصابات التنفسية.
- يعد الأمبيسللين الدواء المفضل في القضاء على إحدى العصيات إيجابية الغرام الهامة وهي: اللستيريا.
- يستعمل الأموكسيسللين علاجياً في الإصابات التنفسية و وقائياً في طب الأسنان لمعالجة المرضى ذوي الصمامات القلبية.

4- البنسلينات المضادة للزائفة الزنجارية موسعة الطيف حساسة للبنسليناز :

مثل تيكارسللين Ticarcillin ، كاربينسللين Carbencillin، بايبرسللين Piperacillin.
وهذه المجموعة تتميز عن كل مجموعات البنسلينات بأنها واسعة الطيف في علاج البكتيريا الهوائية واللاهوائية فهي تعمل بكفاءة عالية ضد البكتيريا سالبة الجرام.

- أكثرها فعالية بايبراسللين Piperacillin و كاربنيسللين (Carbenicillin).
- **تشارك مع مثبطات البنسليناز لإطالة مفعولها.**

والجدول الآتي يلخص أنواع البنسلينات حسب الطيف والحساسية للبنسليناز:

ـ بنسلينات ضيقة الطيف وحساسة للبنسليناز وتضم:	**البنسلينات الضيقة الطيف جداً والمقاومة للبنسليناز ـ البنسلينات (المضادة للمكورات العنقودية) :**	**البنسلينات واسعة الطيف حساسة للبنسليناز:**	**البنسلينات المضادة للزائفة الزنجارية موسعة الطيف حساسة للبنسليناز**
- البنسلين V (فينوكسي ميتيل بنسلين)	ميتسللين Methcillin،	الأموكسيسللين Amoxocillin	مثل تيكارسللين Ticarcillin،
- والبنسلين G(بنزيل بنسلين).	نافيسللين Nafcillin،	والأمبيسللين Ampicllin	كاربينسللين Carbencillin،
- بروكائين بنسلين	أوكساسلين Oxacillin،		بايبرسللين Piperacillin.
- بينزاثين بنسلين.	كلوكساسللين Cloxacillin،		
	ودايكلوكسيسللين Dicloxacillin		

مشاركة البنسلينات مع مثبطات البنسليناز(كلافولينيك أسيد Clavulanic acid، سولباكتام Sulbactam، تازوباكتام Tazobactam):

وهي مركبات(انتحارية) تحوي حلقة بيتالاكتام ولكن لا تملك فعالية مضادة للجراثيم بل تشارك مع الصاد الحيوي، تقوم بربط أو إزالة فعالية أنزيم البيتالاكتامز لوقاية الصادات من التخريب(توقف عمل البيتالاكتامز).

- يشارك الأموكسيسللين مع حمض كلافولانيك(اوغمنتين).
- ويشارك الأمبيسللين مع السولباكتام .
- ويشارك البيبراسللين مع التازوباكتام.
- يشارك التيكارسللين مع كلافولينيك أسيد.

مشاركة البنسلينات مع الأمينوجليكوزيدات 7Penicillins and aminoglycosides

- إن مشاركة البنسلينات مع الامينوجليكوزيدات يؤدي إلى تآزر الفعل الدوائي فالبنسلينات تخرب جدار الخلية الجرثومية مما يسمح للأمينوجليكوزيدات بالدخول لداخل الخلية الجرثومية التي لا تستطيع الدخول إليها في الحالة العادية وتعمل على تخريب بروتين الخلية الجرثومية فتزداد الفعالية القاتلة للجراثيم.
- يجب الانتباه لعدم مشاركة البنسلينات مع الامينوجليكوزيدات في نفس الحقنة لأن البنسلينات مركبات ذات شحنة سالبة بينما الأمينوجليكوزيدات ذات شحنة موجبة.

يجب الانتباه لعدم مشاركة صاد حيوي قاتل للجراثيم Bactericidal ويؤثر على جدار الخلية الجرثومية مع صاد حيوي موقف Bacteriostatic لأن الشرط الأساسي لعمل الصاد القاتل أن يكون الجرثوم مفعال ونشط.

-

E. الحركية الدوائية للبنسلينات:

1- **الامتصاص Absorbtion**:

- تمتص البنسلينات بشكل غير كامل عند اعطائها عن طريق الفم، لذلك يوجد منها شكل حقن عضلية ووريدية
- يمتص الاموكسيسللين بشكل كامل عند اعطائه عن طريق الفم
- البنسلينات المقاومة للبنسليناز (**ميتسللين Methcillin، نافيسللين Nafcillin، اوكساسللينOxacillin، وداكلوكسيسللينDicloxacillin**) ينخفض امتصاصها بوجود الطعام لذلك يفضل أن تؤخذ قبل الطعام ب 2-3 ساعات.

الاستخدام المديد للبنسلينات يسبب حدوث خلل في نسبة الجراثيم إلى الفطور (اذا تم قتل الجراثيم تزداد نسبة الفطور) مما يؤدي إلى حدوث إصابة فطرية.

2- التوزع Distribution:

- توزعها جيد في الجسم
- تعبر الحاجز المشيمي لكنها غير مشوهة للجنين.
- تنفذ عبر الحاجز الدموي الدماغي وذلك عند وجود حالة التهابية، لأنه في حالة الالتهاب يكون الحاجز الدموي الدماغي مخلخل وضعيف فيسمح بمرور الدواء.

3- الاستقلاب Metabolism: تستقلب معظم البنسلينات في الكبد.

4- الاطراح Elimination: تطرح عن طريق الافراز الأنبوبي والرشح الكبيبي عن طريق الكلية، لذلك يجب ضبط الجرعة عند المصابين بخلل في وظيفة الكلية.

F. الاستعمالات العلاجية للبنسلينات:

أولاً: البنسلينات سريعة التأثير

البنسلين G : هو الدواء الأفضل لمعالجة الانتانات التي تسببها المكورات الرئوية والمكورات العقدية والمكورات السحائية(المسببة لالتهاب السحايا) والمكورات البنية(المسببة لداء السيلان البني) وتستجيب معظم هذه الحالات للعلاج بالبنسلين G.

البنسلين V: يفيد في علاج إنتان الطرق التنفسية العلوية وإنتانات البلعوم والجيوب والأذن الوسطى.

ثانياً: البنسلينات بطيئة التأثير(بنزاثين بنسللين) تستخدم لعلاج التهاب اللوزتين وعلاج الاختلاطات الناجمة عن المكورات الحالة للدم والتي تسبب التهاب المفاصل الرثوي، والتهاب الكلية، وآفات قلبية دسامية حيث تستخدم بجرعة مقدارها 2.4-1.2 مليون وحدة حقناً عضلياً دفعة واحدة، ويمكن الاستمرار بحقن هذه الجرعة كل 2-3 أسابيع

ثالثاً: البنسلينات النصف الصنعية.

أموكسيسللين: يفيد في علاج انتانات الجهاز التنفسي العلوي والمجاري البولية والسحايا ومرض الزهري **ولا يتأثر بوجود الطعام حيث يمكن تناوله بعد أو قبل الطعام .**

الأمبيسللين: يعتبر الدواء النوعي لعلاج اللستيريا.

رابعاً: البنسلينات المضادة للمكورات العنقودية.

الميتسللين يستخدم لمعالجة المكورات العنقودية الذهبية المقاومة للبنسلينات الأخرى.

خامساً: البنسلينات التي تستخدم في علاج الزائفة الزنجارية(جرثومة المشافي)

كاربينسللين، بيبراسللين وتيكارسللين.

G. الأعراض الجانبية للبنسلينات:

تعتبر البنسلينات من أكثر المضادات الحيوية **أماناً** لكن وعلى الرغم من ذلك فهي تسبب:

1- **فرط الحساسية:** المستضد المسؤول هو المستقلب الذي يسمى حمض البنسليك الذي يسبب تفاعل مناعي يتراوح ما بين:

طفح جلدي بقعي

أو وذمة وعائية وتورم في الشفاه واللسان

كما يمكن في الحالات الشديدة أن تحدث الصدمة التأقية الخطيرة التي قد تؤدي إلى موت المريض (أقصى حالات التحسس) **التي تعالج** بإعطاء :

- ✓ الادرينالين وهو الدواء النوعي لعلاج الصدمة يعطى بالحقن العضلي أو تحت الجلد أو بالوريد
- ✓ و الكورتيزون
- ✓ ومضادات الهستامين مثل كلورفينرامين.

جرعات الادرينالين عند علاج الصدمة :

0.5 ملغ عند عمر فوق 11 سنة

0.3 ملغ لعمر بين 6-11 سنة

0.15 ملغ لعمر اشهر -6 سنوات (يعمل الأدرينالين على معاكسة تأثير الهستامين المفرز عند الصدمة فيساهم في توسيع القصبات b2 ورفع ضغط الدم a1).

2- **الاسهال :** ينجم الاسهال عن اضطراب التوازن الطبيعي للأحياء الدقيقة المعوية(الفلورا)، حيث تسبب البنسلينات اسهال و التهاب القولون الغشائي الكاذب.

3- **ذات تأثير مخرش للأنسجة** عن اعطائها عن طريق الحقن لذلك تشارك مع المخدر الموضعي ليدوكائين.

4- تسبب **التهاب الكلية** الخلالي وخاصة مركب **ميتسللين** Methcillin.

4- **سمية عصبية**: تعتبر البنسلينات مخرشة للنسيج العصبي.

5- **سمية دموية**: بعض البنسلينات المضادة للعصيات الزرقاء تسبب نقص تخثر دموي مثل تيكارسللين، كاربينسللين.

2- السيفالوسبورينات Cephalosprins

مضادات حيوية من مجموعة البيتالاكتام تشابه البنسلينات بنقاط متعددة يمكن أن نجمعها ب 7 نقاط:

1- لها نفس آلية عمل البنسلينات كلاهما تؤثر على الجدار الخلوي للخلية الجرثومية.

2- مصدرها حيوي فطري وهو فطري (بنسليوم، سيفالوسبوريوم أو أكرمونيوم)

3- التركيب الكيميائي كلاهما يحتوي على حلقة بيتا لاكتام.

4- تسبب الصدمة التحسسية .

5- الطيف: تؤثر على الايجابية الغرام وبعض السلبيات وذلك يتوافق بين البنسلينات الطبيعية والجيل الأول من السيفالوسبورينات.

6- الأمان: كلاهما تعتبر من المضادات الحيوية الآمنة على الحامل والمرضع والأطفال.

7- أليات المقاومة تجاه البنسلينات نفسها تنشأ تجاه السيفالوسبورينات خاصة التكسر بأنزيم البيتالاكتاميز.

الطيف المضاد للجراثيم:

قسمت السيفالوسبورينات إلى 5 أجيال حسب تحسسها الجرثومي ومقاومتها نحو أنزيمات البيتالاكتاماز

الجيل الأول ضيق الطيف فعال ضد الايجابية وقليل الفعالية ضد السلبية، أما الجيل الثاني والثالث والرابع والخامس فهي واسعة الطيف وكلما تقدم الجيل صار أوسع، لكن السيفالوسبورينات غير فعالة تجاه مجموعة من الجراثيم مثل(ماليك):

1-**المكورات العنقودية الذهبية المقاومة للميتسللين** Mrsa.

2- **الجراثيم اللانمطية** A typical مثل المايكوبلازما التي لا تحتوي على الجدار أو تحتوي على جدار رقيق لا تؤثر عليه السيفالوسبورينات مثل الكلاميديا.

3- **الليستريا** لا تؤثر عليها السيفالوسبورينات والدواء النوعي لها الأمبيسللين.

4- **المكورات العنقودية المعوية** Enterococci وهي بكتريا ايجابية الغرام عنيدة الدواء الفعال ضدها الفانكومايسين.

5- **كلوستريديوم ديفيسيل** (جراثيم متعايشة موجودة في الأمعاء تنشط عند الاستخدام المديد للمضادات الحيوية وتسبب التهاب القولون الغشائي الكاذب) العلاج المناسب لها فانكوكايسين أو ميترونيدازل لأنها جراثيم ايجابية الغرام ولاهوائية.

الجدول الآتي يوضح أجيال السيفالوسبورينات:

الجيل الأول	الجيل الثاني	الجيل الثالث	الجيل الرابع	الجيل الخامس
سيفالكسين Cephalexin(فم)	**سيفاكلور** Cefaclor	**سفترايكسون** Ceftrixone	**سيفي بيم** Cefepime	**سيفتي بيبرول** Ceftibiprol
سيفراديم Cephradim(فم)	**سيفوتيتان** Cefptitan	سيفكسيم cefixime	**سيفي بايروم** Cefepirome	**سيفتا رولين** Ceftaroline
سيفادروكسيل Cefadroxil(فم)	**سيفوركسيم** Cefuroxime	سيفوتاكسيم Cefotaxime		
سيفازولين Cefazoline(حقن)	**سيفوكسيتين** Cefoxiten	سيفدينير Cefdiner		
	سيفبروزيل Cefprozil	سيفتيبيوتين Cefibuten		
		سفتيزوكسيم Ceftizoxime		
		سيفتازيديم Ceftazidime		
		موكسالاكتام Moxalactam		

الجيل الأول First Generation:

- فعلها يشبه البنسلينات وبنفس الآلية فمركبات الجيل الأول تؤثر على الجراثيم الإيجابية أكثر، تأثيرها على الجراثيم السلبية ضعيف.
- تقاوم البنسليناز المفرز من المكورات العنقودية.
- سيفادروكسيل يفيد في إصابات الجهاز التنفسي العلوية والسفلية وفي ذات الرئة.
- سيفازولين يستعمل وقائياً قبل الجراحة بسبب فعاليته ضد العنقوديات الذهبية المنتجة للبنسليناز والمتواجدة على الجلد ومن الممكن أن تدخل للدم وتسبب مشاكل لذلك يعطى سيفازولين وقائياً، كما أنه ينفذ للعظم أي يمكن استعماله في الجراحة العظمية.
- سيفالكسين فعال في علاج الاصابات الجلدية والخراجات الجلدية.

الجيل الثاني Second Generation:

- يمتلك فعالية أكبر تجاه الجراثيم سلبية الغرام، فعاليتها أضعف تجاه الايجابيات الغرام(عكس مركبات الجيل الأول) وفعال ضد الجراثيم اللاهوائية.
- **سيفروكسيم** جيد جداً في التهابات المسالك التنفسية.
- **سيفاكلور** يستعمل لإنتانات الأذن الوسطى التي تسببها المكورات الرئوية والمستدميات النزلية.

الجيل الثالث Third Generation:

- **واسع الطيف** يؤثر على الايجابية ولكن بدرجة أقل من الجيل الأول، بينما تأثيره **أقوى** على الجراثيم السالبة الغرام مثل المكورات المعوية، وفعالة ضد اللاهوائيات.
- **سيفتازيديم** فعال ضد العصيات الزرق المعندة ويكون على شكل حقن، وهو أقوى أفراد هذا الجيل .
- **سفترايكسون** (الحقن): الدواء الأهم في عائلة السيفالوسبورينات اسمه التجاري **روزيفين** له طيف واسع في معالجة:

1- تجرثم الدم والتهاب السحايا لأنه يعبر BBB
2- جيدة ومهمة في إصابات القناة الهضمية والتهاب الأمعاء المسبب بالسالمونيلا
3- وإنتانات المجاري البولية، والسيلان البني Gonohria (-غ)
4- وإنتانات الطرق التنفسية العلوية والسفلية وإنتان نقي العظم.
5- فعال أيضاً في الحمى التيفية المسببة من قبل السالمونيلا(-غ)
يفضل أن يعطى بالتسريب الوريدي لأنه يسبب ألم شديد بالحقن العضلي.

- **سيفوتاكسيم**: يستعمل لإنتانات الطرق التنفسية العلوية والسفلية والقصبات والرئتين والانتانات البولية والتناسلية والإنتانات التالية للعملية القيصرية.
- يعبر الحاجز الدموي الدماغي BBB ويفيد بإنتانات الجراثيم سالبة الغرام وفعالية ضعيفة ضد موجبة الغرام.
- **سيفيكسيم(فم):** يستخدم لإنتانات المجاري البولية والتناسلية المسببة بالكلبسيلا والمتقلبات الاعتيادية.

الجيل الرابع Fourth Generation:

- له فعالية عالية تجاه الجراثيم سالبة الغرام والموجبة الغرام واللاهوائية والمقاومة لأنزيم البيتالاكتامز
- **سيفيبيم**: يعبر الحاجز الدموي الدماغي ويفيد في معالجة إنتانات السحايا و الزوائف الزنجارية ، ويمتلك طيف واسع ضد المكورات العقدية والعنقودية.
- **سيفي بايروم**: دواء مفضل لمعالجة الانتانات المهددة للحياة الناتجة عن مفرزات البيتالاكتاماز والتي تسبب نقص في الكريات البيضاء ونقص في الجهاز المناعي وله تأثير ضد الزوائف الزنجارية والمكورات العنقودية الذهبية.

الجيل الخامس Fifth Generation: مركبات هذا الجيل لها فعالية عالية تجاه الجراثيم سالبة الغرام والموجبة الغرام واللاهوائية والمقاومة لأنزيم البيتالاكتامز ، **يضم مركبين فقط هما** سيفتي بيبرول Ceftibiprol سيفتاروولين Ceftaroline

المقاومة تجاه السيفالوسبورينات هي ذاتها نحو البنسلينات.

الحركية الدوائية للسيفالوسبورينات:

الامتصاص: امتصاص السيفالوسبورينات ضعيف من القناة الهضمية لذلك تعطى عن طريق الحقن العضلي والوريدي، باستثناء **سيفدينير وسيفكسيم وسيفالكسين** يمكن أن تعطى عن طريق الفم، وهي ذات مدة تأثير طويلة (حبة واحدة يومياً).

التوزع: توزعها جيد في سوائل الجسم.

الجيل الثالث يحقق مستويات علاجية كافية في السائل الدماغي الشوكي في الحالة الطبيعية (بدون وجود التهاب).

الاستقلاب: في الكبد بشكل أساسي.

الإطراح: تطرح عن طريق الارتشاح الكبيبي والافراز الأنبوبي.

يجب ضبط الجرعة بدقة عند مرضى الفشل الكلوي الوخيم للوقاية من التراكم والسمية.

لكن دواء **السفترايكسون** له ميزة أن قسم منه يطرح عبر الصفراء في البراز 50% وقسم منه يطرح عن طريق البول 50% لذلك يستخدم غالباً عند مرضى الفشل الكلوي.

التأثيرات الجانبية:

- **التظاهرات التحسسية** تتراوح بين الاندفاعات الجلدية والصدمة التأقية.
- قد تسبب **ألماً** في مكان الحقن العضلي أو التهاب وريد خثري عند اعطائها عن طريق الوريد.
- قد تسبب السمية **الكلوية لكن على المدى الطويل** خاصة مركب **سيفوكسيتين**.
- السفترايكسون قد يسبب **حصوات في المرارة** لأن قسم منه يطرح عن طريق الصفراء Bile.
- بسبب قضائها على الفلورا الطبيعية قد تسبب تأثيرات هضمية على شكل **اسهال** و **التهاب القولون الكاذب** أو قد تسبب نشاط الفطور في الفم أو المهبل(عدوى مضاعفة).
- القضاء على الفلورا في الأمعاء يؤثر على انتاج فيتامين K المسؤولة عن تخثر الدم وبالتالي يحدث نقص في تخثر الدم.
- ترفع حروري خاصة عند استخدام **السيفوكسيتين**.

3- الكربابينيمات Carbapenems(مركبات تحتوي على حلقة البتالاكتام)

- مضادات حيوية صنعية وليست طبيعية كالبنسلينات.
- تضم 4 مركبات تنتهي باللاحقة بينيم Penem.

1- ايمي بينيم Imepenem

2- ميرو بينيم Meropenem

3- إرتا بينيم Ertapenem.

4- دوري بينيم Dorepenem

الطيف المضاد للجراثيم: من أوسع المضادات الحيوية المتوفرة طيفاً.

مركبات هذه المجموعة فعالة ضد الميكروبات الايجابية والسالبة الغرام المنتجة للبنسليناز، وضد اللاهوائية، والعصيات الزرقاء.

ايميبينيم: يستخدم لمعالجة الانتانات البولية والتنفسية وانتانات الملحقات الأنثوية (نفير فالوب، المبيضين، أربطة الرحم) والانتانات المعوية المعندة على بقية الصادات، يستخدم في حالة التهاب السحايا لأنه يعبر BBB

لكن يجب أن نشاركه مع مركب سيلاستاتين لأن مركب الايمي بينيم يتحول في الكلية إلى مركب سام كلوياً هذا التحول يحدث بتواسط أنزيم **ديهايدروببتيداز**، يُثبط هذا الأنزيم بواسطة مركب سيلاستاتين لذلك تتم مشاركة مركب الايمي بينيم مع مركب السيلاستاتين.

التأثيرات الجانبية:

1- غثيان واقياء واسهال.

2- نقص العدلات والحمضات.

3- قد تحرض على حدوث **النوبات الاختلاجية** باستثناء الميروبينيم.

4- مركبات المونوباكتام(وحيدات الباكتام)

- يمثلها مركب وحيد هو **أز تريو نام** Aztrionam مقاوم للبنسليناز ، وهو مركب صنعي
- ذو طيف ضيق يؤثر على الجراثيم **السالبة** الغرام مثل الزوائف الزنجارية والكلبسيلا
- بينما لا يؤثر على الجراثيم الايجابية الغرام واللاهوائية.

الجدول الآتي يوضح أوجه التشابه والاختلاف بين مركبات الكاربابينيمات والمونوباكتام:

كاربابينيمات	مونوباكتام
مركبات صنعية	**صنعية**
تركيبها الكيميائي يشمل الكربون والبنسلين المصنع	**تحتوي على حلقة لاكتام وحيدة فقط**
واااااسعة الطيف جداً	**طيفها ضيق تؤثر على السالبة الغرام فقط**
قليلة الاستخدام، تستخدم في الحالات الضرورية فقط كي لا تفقد فعاليتها	**قليلة الاستخدام**
تستخدم عن طريق الحقن الوريدي	**تستخدم وريدياً أيضاً**

المركبات الأخرى التي تؤثر على الجدار الخلوي ولكنها لا تحتوي على حلقة البيتالاكتام هو:

فانكومايسن، باستراسين، سايكلوسيرين.

الفانكومايسين

- هو غليكوبروتين تختلف بنيته عن مركبات البيتا لاكتام.

فعال ضد العديد من الجراثيم المقاومة للأدوية:

1- كالمكورات العنقودية المذهبة المقاومة للميتيسللينMRSA

2- والمكورات العنقودية البشروية المقاومة للميتسللين

3- والمكورات المعوية (حلال المشاكل في الجراثيم الايجابية الغرام العنيدة).

4- فعال في علاج اللستريا.

5- فعال في علاج الكلوستريديوم المعندة(يُعطى فموياً كي يؤثر موضعياً حيث أنه لا يمتص من القناة الهضمية)

الطيف: فعال ضد الجراثيم الايجابية الغرام، يؤثر من خلال تخريب جدار الخلية الجرثومية والغشاء تحته.

له عدة سلبيات:

- له سمية عالية على الكلية وعلى السمع
- لا يمتص من القناة الهضمية لذلك يُعطى عن طريق الحقن الوريدي.
- غالي الثمن.

الاستخدامات العلاجية:

فعال فموياً لعلاج التهاب القولون المهدد للحياة الناجم عن المطثيات الصعبة أو العنقوديات.

يستعمل عند المرضى ذوي الصمامات القلبية.

يتآزر مع الأمينزجليكوزيدات في معالجة التهاب الشغاف بالمكورات المعوية.

التأثيرات الجانبية:

- **سميته عالية** على الكلية والسمع، قد يحدث فقدان السمع عند مرضى الفشل الكلوي.
- قد يسبب تحرر الهستامين عند الحقن السريع مما يسبب التبيغ والتوهج(**متلازمة الرجل الأحمر**) لذلك يعطى بالتسريب الوريدي البطيء. (تعالج هذه الحالة بإعطاء الانتي هستامين مثل كلورفين رامين، داي فينرامين).
- قد يسبب الحمى والقشعريرة.
- التهاب وريدي مكان الحقن.

الجدول الآتي للمقارنة بين المضادات الحيوية التي تؤثر على جدار الخلية ولا تحتوي على حلقة بيتا لاكتام:

سايكلوسيرين	**فوسفومايسين**	**باستراسين**
قليل الاستخدام وغير فعال جداً لسببين: أنه ضيق الطيف يؤثر على بعض أنواع البكتريا ايجابية الغرام.	له عدة سلبيات: السمية العالية الكلوية والسمعية ومتلازمة الرجل الأحمر وعدم الامتصاص من القناة الهضمية.	من سلبياته أنه: سام على الكلية ضيق الطيف +g.
وضعيف التأثير	فعال في الوسط الحامضي مثل وسط البول ph =4 لذلك يستخدم لالتهاب المسالك البولية غير الشديد	نظراً لسميته على الكلية نستخدمه موضعياً فقط بالمشاركة مع البولمكسين B والنيومايسن
	أما في التهاب المسالك البولية الشديدة يفضل استخدام مركب سيبروفلوكساسين(من الكينولونات) أو مركب سيفكسين (السيفالوسبورينات الجيل الثالث) أو مركب كوترايمكسازول(مركب من تريميثوبريم مع سلفازوكسازول)	(الهدف من هذه المشاركة هو تقليل السمية وزيادة الفعالية وسعة الطيف)

مثبطات الغشاء الخلوي:

- ✓ تضم مركبين فقط البولمكسين B والبولمكسين E(الكولستين)
- ✓ مركبات هذه المجموعة ضيقة الطيف تؤثر على الجراثيم –G.
- ✓ لها سمية كلوية خطيرة.
- ✓ بسبب سميتها الكلوية يُفضل أن تستعمل موضعياً.
- ✓ تستخدم للقضاء على الجراثيم سالبة الغرام المعنّدة مثل بعض أنواع الـ E coli، والكلبسيلا، والزائفة الزنجارية.