

المعالجة بالمضادات الحيوية Antimicrobial Therapy

تتميز المضادات الحيوية بأنها ذات سمية نوعية انتقائية للكائنات الدقيقة ، مستفيدة من الاختلافات الكيميائية الحيوية (مثلاً: وجود جدار خلوي للجراثيم ، اختلاف الريبوزومات ... وغيرها) بين الكائنات الدقيقة وخلايا الثدي ، وبالتالي لا تؤثر المضادات الحيوية على خلايا الثدي على الأقل بنفس درجة السمية.

هذه السمية النوعية لخلايا الجراثيم والكائنات الدقيقة والأمان بالنسبة لخلايا الثدي (الإنسان مثلاً) نسبية وليست مطلقة.

وقد تنتج هذه الانتقائية في السمية عن الاختلاف في البنية أو الوظيفة للخلايا الجرثومية عن خلايا الثدي ، أو وجود مستقبل نوعي ضروري لارتباط الدواء ، أو تثبيط عمليات كيميائية حيوية ضرورية عند الكائن الدقيق وليس عند الثدي.

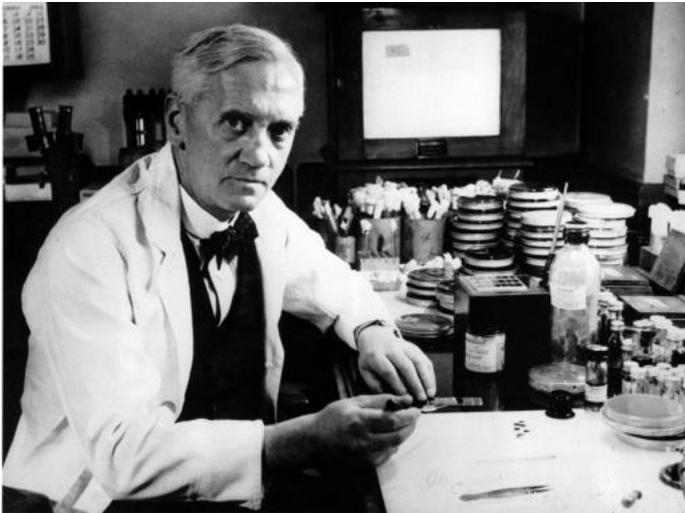
تعريف المضاد الحيوي Antimicrobial Agent

هو مادة ذات تأثير مثبط أو قاتل للكائنات الحية الدقيقة وتأثيرات ضئيلة على خلايا الثدي (الذي يكون غالباً من حقيقيات النوى).

الصاد الحيوي Antibiotic agent

مادة تنتج بواسطة كائنات دقيقة وهي تقوم بتثبيط أو قتل الجراثيم، وهذا التعبير غالباً ما يطلق ويعمم بالخطأ على جميع المضادات الحيوية التي يكون قسم منها صناعي.

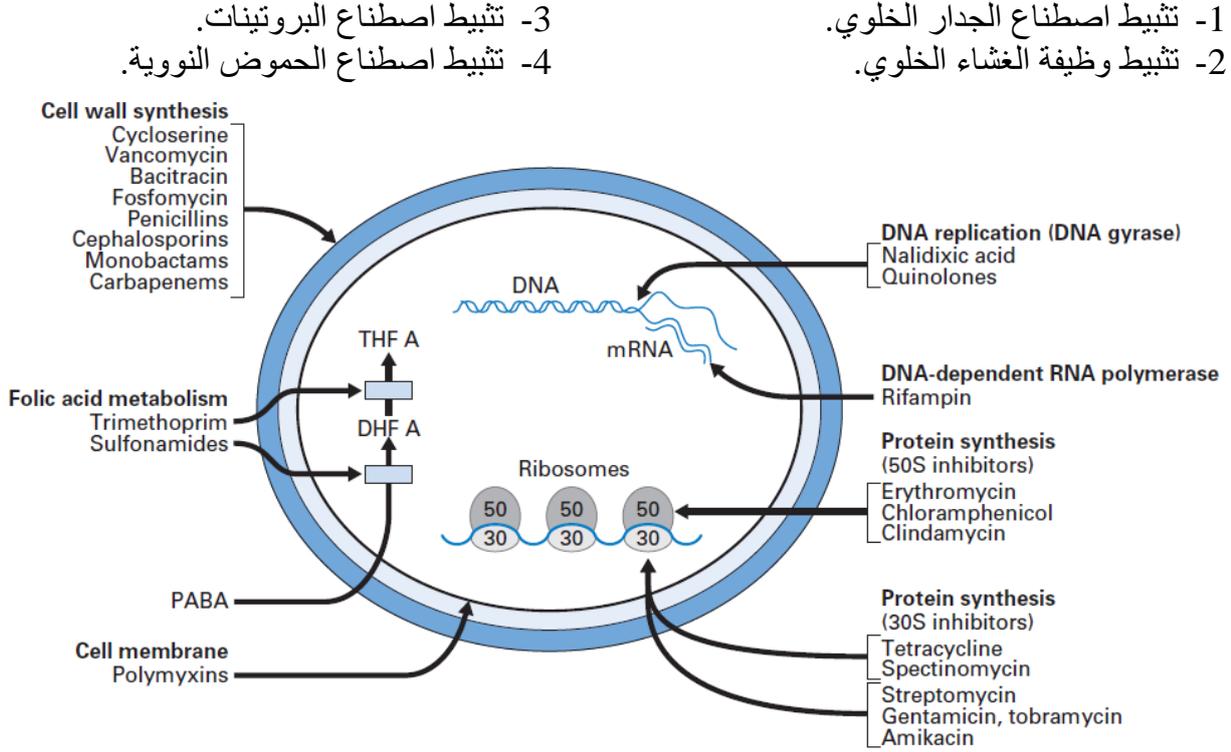
تم اكتشاف أول الصادات ودراسته (البنسلين) بالصدفة، عام 1928 كان العالم الكسندر فلمنج يجري تجاربه



وكان قد زرع المكورات العنقودية على طبق بتري وفي اليوم الثاني لاحظ أن إحدى مناطق المزرعة لم تنمو فيها الجراثيم أي أنها لم تتكاثر و لكن كان هناك ما يميز هذه المناطق و هو نمو الفطر فيها (هذا الفطر هو فطر البنسليوم) فظن أن هذه الفطور ربما استهلكت الغذاء الخاص بالجراثيم فقرر أن يكرر التجربة.

قام فلمنج بزراعة الجراثيم والفطر معاً فلم تنمو الجراثيم و تأكد بنتيجة التجربة من وجود مادة في هذا الفطر مسؤولة عن تثبيط نمو الجراثيم و قد تم استخراجها لاحقاً وسميت البنسلين نسبة إلى فطر البنسليوم.

آليات تأثير المضادات الحيوية:



تصنف المضادات الحيوية بعدة طرق إما وفقاً لـ

سعة تأثيرها تجاه الأنواع الجرثومية:

من حيث تأثيرها على عدد الأنواع الجرثومية وليس عدد الجراثيم .

- 1- مضادات حيوية واسعة الطيف :
تؤثر في أنواع عديد من الجراثيم سلبية الغرام وإيجابية الغرام .
- 2- مضادات حيوية ضيقة الطيف :
تؤثر فقط على مجموعة محددة من الجراثيم إيجابية الغرام أو سلبية الغرام.
- 3- مضادات حيوية محدودة الطيف :
التي تؤثر على نوع جرثومي واحد.

تركيبها :

- 1- الصادات الطبيعية :وهي عبارة عن مواد تفرزها كائنات حية طبيعية وتقوم بقتل أو تثبيط نمو الجراثيم.
- 2- المضادات نصف الصناعية(نصف التركيبية): أصلها مواد طبيعية لكنها محورة قليلاً.
- 3- المضادات الصناعية تماماً.

من حيث فعاليتها تجاه الأنواع الجرثومية:

- 1- مضادات ذات فعاليات قاتلة للجراثيم Bactericidal Activity
تقتل الجراثيم ، كالمضادات التي تثبط صنع البروتينات.
- 2- صادات ذات فعالية مثبطة لنمو الجراثيم Bacteriostatic Activity

يكون تأثيرها بتثبيط تضاعف وتكاثر الجرثوم (تؤثر مثلاً على تركيب نوع معين من البروتين أو مرحلة معينة من تركيب الحمض النووي دون أن تؤدي إلى موت الجرثوم تماماً وإنما تبطئ استقلابه)...

يشيع استخدام أكثر من مضاد حيوي معاً بنفس الوقت لذا تحدث بينها تداخلات
التداخلات ما بين المضادات الحيوية:

تأثير مضاف Additive: التأثير النهائي يشمل مجموع تأثير المضادات الحيوية المستخدمة.
تأثير تآزري Synergistic: التأثير النهائي أقوى مما لو استخدم كل مضاد حيوي لوحده وأكبر حتى من مجموع تأثيرهم.
تأثير تثبيطي Antagonistic: تثبط الأدوية المستخدمة تأثير كل منها الآخر.

هناك العديد من العوامل التي يجب أن تؤخذ بعين الاعتبار في المعالجة المضادات الحيوية :

- حتى قرار استخدام المضاد الحيوي يجب أن يدرس فلا يستخدم المضاد الحيوي في الأخماج المعتدلة والخفيفة التي يمكن أن تشفى بفعل المناعة الذاتية.
- معظم المضادات الحيوية المستخدمة مضادات جرثومية، لا تؤثر في الأخماج الفيروسية كما في حالات الإنفلونزا الموسمية الناتجة عن عامل فيروسي غالباً.
- يمكن أن يستخدم المضاد الحيوي كإجراء وقائي ، كاستخدامه مثلاً بعد الجراحة.
- المعالجة المثالية بالمضادات الحيوية يجب أن تعتمد على تأكيد وجود إصابة جرثومية أولاً، وتحديد العامل الممرض المسبب، ومن ثم تحديد المضاد الحيوي الأمثل بناء على نتائج الزرع الجرثومي والتحسس المخبرية، لذا إذا كان من الممكن وكانت حالة المريض تسمح الانتظار يجب تأخير اعطاء المريض أي مضاد حيوي حتى وصول النتائج المخبرية.
- في الحالات الشديدة الخمجية قد يكون غير ممكن انتظار النتائج المخبرية لذا يعتمد على العلاج بتحديد تقريبي للعامل المرضي الأكثر احتمالاً، والمضاد الحيوي الأكثر احتمالاً في تأثيره.
- يجب أن تؤخذ بالحسبان عوامل تتعلق بالمريض من حيث العمر (طفل – بالغ) الجنس، الحمل والإرضاع ، حالة الوظيفة الكلوية والكبدية، والعامل الاقتصادي.
- مكان الخمج قد يساهم في تحديد طريقة التطبيق المناسبة فالأخماج الجلدية يكفي تطبيق مضاد حيوي موضعي، أما في حالة الانتانات الجهازية نحتاج مضاد حيوي جهازي (فموي أو حقني) يصل لمكان الخمج للتأثير كأن يعبر الحاجز الدماغي الدموي Blood Brain Barrier BBB كما في التهاب السحايا .
- شدة الانتان تلعب دوراً في تحديد طريقة التطبيق، ففي الأخماج الشديدة نحتاج لوصول سريع للمضاد الحيوي لمكان التأثير فنستخدم الأشكال الحقنية، كما أن بعض المضادات الحيوية لا تؤثر إلا حقناً لتخربها بالعصارات الهاضمة أو لعدم امتصاصها بالقناة الهضمية.

سنبدأ دراسة المضادات الحيوية وفقاً لآلية تأثيرها وتركيبها الكيميائي :

المضادات الحيوية المثبطة لاصطناع الجدار الخلوي

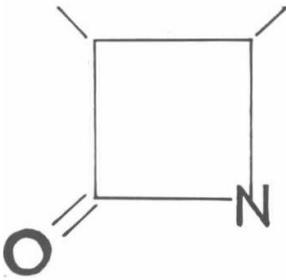
تعتمد آليتها على تثبيط تركيب الببتيدوغليكان المكون الأساسي في الجدار الخلوي.
ترتبط هذه الصادات مع بعض الأنزيمات الضرورية لتشكيل الروابط المتصالبة للببتيدوغليكان (ترانس ببتيداز Transpeptidase) فتمنع تشكله فيبقى الجرثوم بدون جدار ويتعرض بالتالي للحل بسبب الضغط الحلوي الذي بداخله أكبر منه في الوسط فينحل الجرثوم.

من خواصها :

- 1- هي من النوع القاتل للجراثيم *Bactericidal* .
- 2- تؤثر بشكل رئيسي على الجراثيم الفتية :أي كلما كان الإنتان حاداً كان تأثيرها أكبر أما الأخماج الهاجعة فيكون تأثير هذه الصادات عليها أقل.
- 3- لا تؤثر على الجراثيم التي ليس لها جدار خلوي :مثل المفطورات.
- 4- لا يفضل إعطاؤها مع النوع المثبط للنمو : *Bacteriostatic* لأنها في هذه الحالة تفقد الهدف الذي تعمل عليه.
- 5- أهم هذه المضادات الحيوية ما يندرج تحت الاسم الكيميائي: مركبات β -Lactams لأنها تحوي في تركيبها حلقة أساسية تدعى حلقة بيتا لاكتام β -Lactam وهي أكثرها شيوعاً واستخداماً وأشهرها (البنسلينات والسيفالوسبورينات) بالإضافة إلى الكاربابينامات Carbapenems والمونوباكتام والغليكوببتيدات كالفانكوميسين .
- 6- الاختلافات البنوية بين مركبات هذه المجموعة تعطيها اختلافات في الصفات:
هل تنحل بحموضة المعدة أم لا.
هل تعطى عن طريق الفم أم لا.
سعة الطيف أو شدة التأثير.
مدى التأثير و تواتر أخذ الدواء :هل يجب إعطاء الدواء كل 8 ساعات 11 ساعات...
- 7- لبعض أنواع الجراثيم القدرة على إفراز أنزيمات قادرة على حل ال: betalactams وهي ليست متشابهة تماماً بالنسبة لكل صاد وتسمى تبعاً لاسم الصاد الذي تحله فمثلاً الانزيم الذي يعمل على حل البنسلين يسمى البنسليناز ولكن تدخل جميعها تحت الاسم العام betalactamase.

أولاً : مركبات بيتالاکتام β -Lactam:

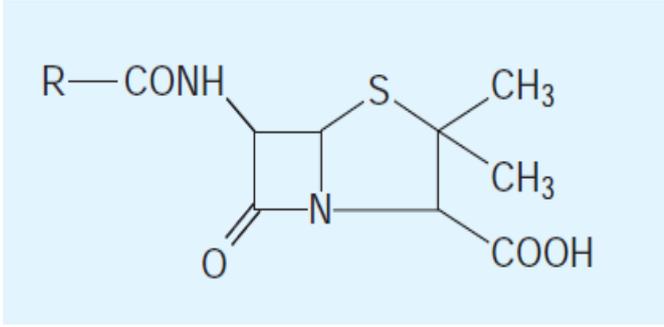
مجموعة كبيرة من المضادات الحيوية ، تتميز بوجود حلقة البيتالاکتام في بنيتها ، وتشمل : البنسلينات- السيفالوسبورينات – الكاربابينامات- المونوباكتام .



1- البنسلينات *Pencillins*:

من بين أكثر المضادات الحيوية فعالية والأقل سمية.
ولكن مع استعمالها المفرط تشكلت مقاومة جرثومية لها حدثت من استعمالها.
يوجد للبنسلينات على سطح الجراثيم بروتينات خاصة تسمى البروتينات الرابطة للبنسلين (PBP) penicillin binding protiens
أحياناً الجراثيم تعتمد على هذه البروتينات في مقاومة البنسلينات بأن تغير تركيبها فلا يعود البنسلين قادر على الارتباط بها و بالتالي يصبح غير قادر على الدخول إلى الجرثومة و التأثير عليها.

كما يمكن أن تقاوم الجراثيم البنسلينات بإفرازها أنزيم يخرب بنيتها يدعى البنسليناز.



بنيتها الأساسية تتكون من حمض 6-أمينو بنيسيلانتيك 6-Aminopenicillanic acid كما في الشكل الجانبي والذي باختلاف طبيعة الجذر R يحدد صفات الدواء من ثباتيته ضد الحممة الأنزيمية أو الحمضية بالإضافة لفعاليته وطيفه الجرثومي. معظمها نصفية الصنع.

تصنف بطرق عديدة ومنها حسب الطيف:

1- البنسلينات الضيقة الطيف : كالبنزويل بنسلين

والفينوكسي متيل بنسلين، الفعالين ضد العقديات، وهي البنسلينات الطبيعية والمكتشفة أولاً.

2- البنسلينات الواسعة الطيف: كالأموكسيسيلين والأمبيسيلين فعاليتها ضد جراثيم ايجابية وسلبية الغرام.

3- البنسلينات المقاومة للبنسليناز الذي تنتجه العقديات مثل الميتيسيلين Methicillin والفلوكساسيلين.

4- البنسلينات ذات الفعالية المضادة للزوائف الزنجارية *Pseudomonas aeruginosa* كالبيراسيلين

Pipracillin والكاربنسيلين Carbencillin والتيكارسيلين Ticarcillin

1- بنسيلين G (بنزويل بنسيلين):

هو من البنسلينات الطبيعية ويعد أهمها وهو أول البنسلينات التي تم اكتشافها.

✓ مشكلته أنه سريع التأثير سريع الزوال لذلك يجب إعطاء أربع جرعات منه للمريض يومياً على الأقل كل 6 ساعات (غالباً كل 4 ساعات) حيث يعطى بكميات كبيرة.

✓ لا يعطى عن طريق الفم لأنه يتخرب بحموضة المعدة يعطى إما حقناً عضلياً أو وريدياً (IM,IV).

✓ من أشكاله النصف صناعية : البروكائين بنسلين ، والبنزاتين بنسلين الذي يتميز بأن تأثيره مديد ويعطى كوقاية في الإصابة بالحمى الرئوية التالية للعديات .

✓ يعتبر الفينوكسي بنسلين Pencillin V الشكل المعدل الذي يتحمل حموضة المعدة ، لذا يمكن اعطاؤه فمويًا.

من سلبيات البنسلين G:

1- الفعالية المحدودة ضد العديد من العصيات سلبية الغرام، لكن نتيجة كثرة استخدامها أصبحت البنسلينات الآن غير نافعة كثيراً حتى بالنسبة لاجيبيات و السلبيات .

2- تعطيله بأنزيمات البيتا لاكتاماز .

3- لا يمكن إعطاءه المريض فمويًا بسبب حلمته بالحموضة المعدية. باستثناء الشكل المعدل Pencillin V

4- فرط الحساسية عند بعض الأشخاص تجاهه حيث أنه يمكن أن يسبب صدمة تأقية.

2- البنسلين M البنسلينات نصف الصناعية Semisynthetic penicillins :

نتجت عن البنسلينات G بإجراء تغييرات في حلقة البيتا لاكتام (إضافة حلقة امينية أو حلقة أخرى إلى السلسلة الجانبية) فحصلنا أولاً على Ampicillin ثم الـ Amoxicillin .

← استطعنا تحسين صفات البنسلينات G من خلال استنباط البنسلينات M و تمكنا من تحقيق عدد من

الاجيبيات:

A- زادت فعالية البنسلينات ضد العصيات سلبية الغرام.

B- أمكن تناولها فمويًا.

C- أصبحت مقاومة لأنزيم البيتا لاكتاماز الذي تفرزه العقديات الذهبية.

✚ إلا أن مقاومة الجراثيم لهذه البنسلينات أيضاً بدأت تزداد يوماً بعد يوم ، فأول ما ظهرت هذه الصادات

كانت ممتازة اما الان فقد اصبحت تواجه مقاومة خاصة الامبيسيلين.

و هي تتأثر بزيادة نسب الجراثيم المفترزة للبيبتالاكتاماز ففكر العلماء منذ حوالي 15-20 سنة باضافة مادة للصاد الحيوي لحمايته من البيتالاكتاماز فبدأوا بالبحث عن مادة تثبط البيبتالاكتاماز هناك مادتين:
A- السولباكتام Sulbactam تستخدم مع الامبسلين فنحصل على الامبسلين سولباكتام.
B- الحمض الكلافولانيك *clavulanic acid* و هو الأشهر والاكثر شيوعا يستخدم مع الـ Amoxicillin فنحصل على المشاركة كو- أموكسيكلاف *Co-amoxiclav* و سبب التسمية أن المادة المضافة تساعد الـ Amoxicillin بحمايته وله تسميات اخرى مثل الأوغمنتين *Augmentin®*.
فاذا كانت الجراثيم المراد القضاء عليها تقاوم افراز البيبتالاكتاماز تلغى المقاومة أما اذا كانت تقاوم بطريقة اخرى لا نستفيد شيئاً من المادة المضافة.

-II- السيفالوسبورينات Cephalosporins:

♦ من أنواع البيتالاكتامات أيضاً (السيفالوسبورين cephalosporin) له حلقة خاصة فيه وتركيب كيميائي خاص فيه.

♦ ينتج معظمها بشكل نصف صناعي من حمض 7-

aminocephalosporanic acid

♦ قاتلة للجراثيم.

♦ فعالة ضد طيف واسع من الجراثيم.

♦ تبدي تصالب في التحسس تجاه البنسلين (أي أن الشخص المتحسس من البنسلين يتحسس منها) لكن التحسس للبنسلين أكثر شيوعاً.

♦ تتعرض لنفس آلية المقاومة للبنسلينات من الجراثيم .

♦ تم تصنيفها لأجيال : جيل أول ، جيل ثاني، جيل ثالث ، جيل رابع ، جيل خامس وذلك بالاعتماد على طيفها

الجراثيمي ومقاومتها لأنزيم β - Lactamase

: الجيل الأول First Generation

✚ تعادل زمرة البنسلين G في الطيف الجرثومي حيث تؤثر على إيجابيات الغرام وبعض سلبيات

الغرام (مثل المتقلبات الرائجة *Proteus marbilis* ، و *E.coli* ، الكلبسيلا الرئوية *Klebsiella pneumoniae*).

✚ منها : Cephalixin, Cefadroxil, Cefazolin, Cephalothin

: الجيل الثاني Second Generation

✚ ذات طيف أوسع لتشمل الجراثيم سلبيات الغرام بشكل أكبر من الجيل الأول كالنيستيريات والمستدمية

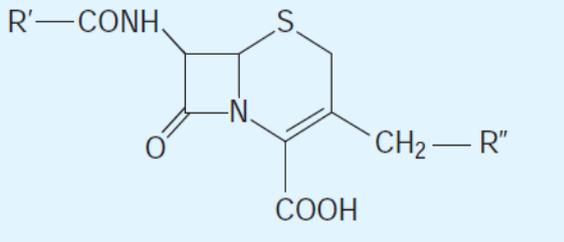
النزلية *H. influenzae* وقد تضعف فعاليتها ضد الجراثيم الإيجابية الغرام.

✚ منها : Cefaclor, Cefuroxime , Cefoxitin

: الجيل الثالث Third Generation

✚ ذات فعالية محسنة أكثر لسليبات الغرام ، منها : Cefixime, Cefidinin, Cefotaxime,

Ceftriaxone



الجيل الرابع **Fourth Generation** :

ذات فعالية مضادة للجراثيم الإيجابية الغرام محسن مقارنة مع سلبيات الغرام مع الاحتفاظ بفعالية واسعة الطيف للجراثيم السلبية الغرام، أهمها : Cefepime

الجيل الخامس **Fifth Generation** :

فعالية واسعة ضد الجراثيم السلبية الغرام والإيجابيات الغرام ، وأهمها Ceftobiprole

III- الكاربابينيم (Carbapenem) :

مجموعة ضيقة تضم ثلاث مركبات : Imipenem ، Etrapanem, Meropenem يعطى مع cilastatin

- تؤثر على الجدار الخلوي مثلها مثل البنسيلينات .
- تأثيرها الأساسي على الجراثيم سلبية الغرام المقاومة و لكنها تؤثر أيضاً على معظم ايجابيات الغرام
- لذلك ما يميزها انها واسعة الطيف .
- لكن سعرها مرتفع و انتاجها قليل لذلك نستخدمها فقط للاخماج الخطرة.

III- مونوبكتام (Monobactams) :

- الأكثر فعالية والأكثر استخداماً حالياً هو الأزتريونام Aztreonam
- فعال ضد سلبيات الغرام ومنها الزوائف الزنجارية *Pseudomonas aeruginosa*.
- مقاوم لتأثير أنزيم بيتا لاكتاماز .
- يعطى حقن عضلي أو وريدي .
- ميزته الأساسية أنه لا يتمتع بتفاعل تحسس متصالب مع البنسيلين لذلك يستعمل عند المرضى الذين يعانون من فرط الحساسية تجاه البنسيلين.
- تأثيره قريب من الكاربابينيم .
- لا يعطى الا لسلبيات الغرام المقاومة والمعدلة أي في الأوقات الخطرة فقط .

ثانياً : **الجليكوبيتيدات : Glycopeptides**

- ▲ أو البيبتيدات السكرية أهمها الفانكوميسين Vancomycin والتيكوبلانين Teicoplanin.
- ▲ هذه الصادات ليست من مجموعة البيتا لاكتام.
- ▲ تعمل بآلية تثبيط تركيب الجدار الخلوي وهي من الصادات القاتلة: حيث ترتبط بنهاية السلاسل البيبتيدية لطلائع البيبتيدوغليكان لتمنع دخولها ضمن تركيب الجدار الخلوي للجراثيم بواسطة انزيم ترانسجليكوسيلاز *transglycosylase* . مؤدياً بذلك إلى حل الخلية الجرثومية وموتها.
- ▲ طيفها الجرثومي يشمل الجراثيم الإيجابية الغرام يشمل ذلك العنقوديات (وخاصة الذهبية ذات الفعالية المعنودة على البنسلينات MRSA: وهو اختصار للعنقوديات الذهبية المقاومة للميتسيلين -Methicillin- Resistant Staphylococcus aureus) ، لكن لاتملك فعالية ضد الجراثيم السلبية الغرام.
- ▲ يملك سمية كلوية وأحياناً نادرة سمية سمعية ، وعند الحقن السريع يمكن أن يسبب طفح حمامي تدعى متلازمة الرجل الأحمر .
- ▲ لا يمتص هضماً لذا يعطى بشكل تسريب وريدي I.V

▲ يستخدم في حالات التحسس لزمرة البييتالاكتام وعند معالجة الجراثيم المععدة عليها، وفي معالجة التهاب القولون الغشائي الكاذب الناتج عن إصابة بالمطثية الصعبة *Clostridium difficile*.

ثالثاً : الباسيتراسين والسيكلوسيرين *Bacitracin & Cycloserine* :

▲ يستخدمان بشكل موضعي في الانتانات الجلدية ، لأنهما يملكان سمية جهازية .

▲ يوقف تجدد الناقل الشحمي ويثبط اصطناع الجدار الخلوي.

المضادات الحيوية المثبطة لاصطناع البروتينات

◀ تثبيط إنشاء البروتينات من خلال تثبيط الريبوزومات ribosomes الجرثومية ذات البنية المختلفة عن الريبوزومات البشرية.
◀ ريبوزومات الجراثيم تحوي S 70 ذات وحيدتين S 50 و S 30 و ي تم تصنيف المضادات تبعاً للوحيدة التي تؤثر عليها.

المضادات التي تؤثر على S30 :

*الامينوغليكوزيدات Aminoglycosides :

◀ ساكر أمينية اكتشفت في الاربعينات والخمسينات وما زالت تطور حتى الآن.
◀ قاتلة للعديد من الجراثيم وبشكل خاص سليبيات الغرام وإن ظهرت حالياً مقاومة لبعض أنواعها.
◀ سليبياتها:

- 1- لا تعطى عن طريق الفم ، كلها عن طريق العضل.
- 2- غير فعالة ضد الجراثيم اللاهوائية، بينما البنسلين فعال ضد بعض اللاهوائيات ايجابية الغرام ، فاذا شكينا ان الانتان لا هوائي لا نستخدم هذه الزمرة من المضادات.
- 3- ذات تأثير سمي إذا اعطيت بجرعات كبيرة: التأثير السمي يظهر على الكلية والعصب السمعي .
- 4- لا تجتاز الحاجز الدماعي لذلك لا نستطيع استخدامها في معالجة التهاب السحايا.
◀ أهم الامينوغليكوزيدات:

- 1- ستربتومايسين (Streptomycin) : يستخدم بشكل خاص لمعالجة السل والحمى المالطية.
- 2- كاناماييسين (Kanamycin) : يستخدم لمعالجة الانتانات البولية المعوية.
- 3- جينتاماييسين (Gentamicin) : يستخدم لمعالجة الانتانات المعوية والعينية.
- 4- توبراماييسين (Tobramycin) : يستخدم لمعالجة الانتانات المعوية والتهابات الملتحمة.
- 5- أميكاسين (Amikacin) : يستخدم لمعالجة الانتانات المعوية والبولية.
- 6- نيومايسين (Neomycin) : يستخدم موضعياً كمطهر موضعي.

*التتراسيكلينات Tetracycline :

✚ أيضاً تم اكتشافها في الأربعينات والخمسينات ، ذات تأثير كايح لنمو الجراثيم Bacteriostatic .
✚ تستخدم في معالجة الانتانات التنفسية ومعالجة العد الشائع (حب الشباب) ومعالجة الانتانات التناسلية، ومعالجة الحمى المالطية ، والكوليرا ، والمفطورات، والجمرة الخبيثة.

سلبياتها:

1- ظهور مقاومة متزايدة تجاهها.

2- تؤثر على الفلورة الطبيعية وتثبطها لذلك لا يفضل استخدامها لفترة طويلة لانه عند استخدامه لفترة طويلة عن طريق الفم يعاني الشخص من إسهالات بسبب اضطراب الفلورا ونمو جراثيم ممرضة في المنطقة.

3- تلون العظام و الأسنان عند الاجنة والأطفال في طور النمو بلون أصفر أو بني لأنها تميل الى الترسب في العظام حيث أن لها جذب خاص للكالسيوم لذلك لا تعطى للحوامل والأطفال الصغار في السن.
← أهمها 3 ادوية:

1- التتراسكلين القديم.

2- الدوكسي سيكلين Doxycycline : وهو نوعي للحمى المالطية.

3- المونوسكلين Monocycline .

← أكثرها أماناً الدوكسي سيكلين.

← كانت واسعة الطيف حتى ضد الجراثيم داخل الخلوية مثل الكلاميديا والمتدثرات لكن المقاومة زادت في السنوات الاخيرة.

← مثبطة للفلورا

الصادات التي تؤثر على S50

* الكلورامفينيكول Chloramphenicol :

← لم يعد يستخدم في بلادنا والذي كان يستخدم سابقاً للحمى التيفية بشكل اساسي والتي تسببها عصيات السالمونيلا.

← وهو بشكل عام فعال ضد سلبيات الغرام.

← يستخدم في معالجة التهاب السحايا(فهو قاتل لثلاث من الجراثيم الهامة ذات المحفظة والتي تسبب التهاب السحايا وهي المتسدمية المنزلية والعقديات الرئوية والنيستيريات السحائية.)

← له مشكلة أنه قد يسبب تثبيط أي سمية النقي لذا لم يعد يستخدم حيث تتوافر بدائل أفضل منه.

سمية النقي لها شكلان منفصلان:

1. تثبيط نقي: معتمد على الجرعة وهو عكوس أي يتراجع بعد وقف الدواء.

2. فقر دم لامصنع : لاعلاقة له بالجرعة وهو لا عكوس يعتبر مر خطير جداً لكن لحسن الحظ أنه نادر الحدوث نسبته حوالي (1/30000) من المرضى المعالجين .

3. متلازمة الطفل الرمادي Gray baby syndrome: عند حديثي الولادة بسبب ضعف القدرة لديهم بالتخلص من الدواء وإطراحه فيتراكم لينتج عنه ضعف تغذية وتثبيط تنفسي وقلبي وازرقاق(رمادي) تنتهي بالموت.

* الماكروليدات Macrolides :

➡ مجموعة كبيرة من الصادات تستخدم على نطاق واسع وآمنة.

➡ منها 3 مركبات رئيسية هي بترتيب ظهورها من الأقدم إلى الأحدث (الأريثرومايسين ومشتقاته):

1- الأريثرومايسين Erythromycin: يستخدم كبديل للبنسلينات في حال الحساسية.
مع العلم أن الأحدث تؤثر بشكل أكبر (أوسع طيفاً)بالإضافة إلى أن الأنواع الجديدة أطول عمراً لذا يمكن أن تعطى في اليوم مرة واحدة فلا نخشى من نسيان المريض للدواء.
ويفضل إعطاؤها في حالات الحساسية للبنسلين فغالبا ما يكون البديل في هذه الحالة هو الاريثرومايسين او أطول عمراً.

- 2- **الكلاريثرومايسين Clarithromycin**: يستخدم في الانتانات التنفسية والجلدية وانتانات الأغشية المخاطية.
- يدخل في المعالجة الثلاثية والرابعة للقرحة المعدية الناتجة عن الملويا البابية *Helicobacter pylori*.
- 3- **الأزيثرومايسين Azithromycin**: هو الأحدث بين الماكروليدات، يترافق مع الجيل الثالث للسيفالوسبورينات .
- يستخدم في معالجة الانتانات التنفسية وانتانات الأذن الوسطى المعندة .
- يؤثر على سلبيات الغرام والجراثيم داخل الخلية خاصة في الانتانات التنفسية، وبشكل أقل على إيجابيات الغرام.
- يمتاز بأن عمره النصفى طويل لذا يعطى مرة واحدة يومياً ولمدة خمسة أيام فقط.
- يدوم تأثيره لعدة أيام حتى بعد إيقاف العلاج.

* **اللينكوزاميدات Lincosamides** :

- ← منها الكليندامايسين clindamycin واللينكوميسين lincomycin.
- ← الكلندامايسين دواء يعطى عادة للاهوائيات.
- ← لكنه يخرب الفلورا بشدة فيمكن أن يسبب مرض خطير هو التهاب الكولون الغشائي الكاذب Pseudomembranous colitis: الكليندامايسين يثبط الفلورا المعوية مما يتيح المجال لحدوث نمو مفرط لجراثيم المطثية الصعبة *Clostridium difficile* المقاومة للدواء الموجودة بشكل طبيعي في الأمعاء والتي تفرز ذيفاناً خارجياً يحدث أغشية كاذبة و قد تؤدي إلى الوفاة.

* **اللينزوليد linezolid** :

- ← مضاد حيوي صناعي.
- ← يؤثر على المكورات العنقودية المقاومة للميتاسيلين MRSA والمكورات المقاومة للبانكوميسين إذ أنه يثبط نموها.
- ← في حين أنه له تأثير قاتل على المكورات الرئوية المقاومة للبنسيلين.

المضادات الحيوية المثبطة لإنشاء الحموض النووية

- ← إن تثبيط إنشاء الحمض النووي الجرثومي يعني إيقاف انقسام وتكاثر الجرثوم وبالتالي إيقاف الخمج.
- ← يتم ذلك إما بتثبيط اصطناع **حمض الفوليك** أو تثبيط **انتاج الـ DNA** نفسه أو **تثبيط الـ RNA** الجرثومي.
- ← غالباً ما تكون هذه المضادات قاتلة للجراثيم bacteriocidal وأهمها مركبات السلفا (السلفوناميدات).

* **السلفوناميدات Sulfanomide**:

- ← هي من أوائل المضادات الحيوية اكتشفت في بداية الثلاثينات من القرن الماضي.
- ← هذه المضادات الحيوية كانت واسعة الطيف لكن مع الوقت زادت نسب المقاومة لذلك حالياً يقل استخدامها في المناطق التي يوجد فيها مقاومة عالية لهذه الصادات.
- ← تم تطويرها كثيراً.
- ← تؤثر هذه الصادات على الكلية بشكل خاص لذلك ينصح المريض الذي يأخذها بشرب كميات كبيرة من الماء.
- ← تقوم آلية عملها على أساس تثبيط تركيب حمض الفوليك الضروري لإنشاء طلائع الحموض النووية.

ملاحظة:

عند الإنسان يتم الحصول على حمض الفوليك جاهزاً بشكل فيتامين، أما الجراثيم فخلاياها غير نفوذة للفولات لذا تقوم بتركيبه من طلائع حمض الفوليك فهذه الأدوية تتحد مع هذه الطلائع وتمنع تركيب حمض الفوليك فتتمنع تركيب الحموض النووية.

و غالباً ما تشارك مع مادة اخرى هي التريميتوبريم.

و هذه المشاركة تسمى Cotrimazole :باكتريم[®] Bactrim او سيبترين[®] . Septrin

* التريميتوبريم : Trimethoprim

يُثبِّط إنتاج حمض الفوليك أيضاً بآلية مختلفة عن آلية السلفانوميدات .
أشيع استخدام للتريميتوبريم هو مشاركته مع السلفاميتوكسازول وهما يؤثران على نفس السبيل لتنشيط إنتاج

النترا فولات وفائدة هذه المشاركة هي:

1. الطفرات الجرثومية المقاومة لأحد الدوائين تنتشط بالآخر.

2. يمكن لمشاركة الدوائين أن تحدث تأثيراً تازرياً أكبر بكثير من مجموع تأثير كل منهما على حده.

كما نعلم فإن الجراثيم تحوي كلا نوعي الحمض النووي DNA و RNA و تبعاً لنوع الحمض

النووي الذي تؤثر قسمين:

A - مثبطات انشاء الـ DNA الجرثومي:

هي مجموعة واسعة تضم:

1- **مركبات الكينولون**: تؤثر بشكل خاص على سلبيات الغرام وتستخدم في معالجة انتانات الجهاز البولي لأنها

تطرح عن طريق الكلية وأولها حمض الناليديكسيك Nalidixic acid.

2- **الفلوروكينولون**: ينتج من الكينولون بإضافة ذرة الفلور وتأثيره غالباً باتجاه سلبيات الغرام وبشكل أقل ايجابيات الغرام يستخدم في معالجة الانتانات البولية وبعض الانتانات المعوية كما يستخدم كبديل للكلورامفينكول لمعالجة الحمى التيفية.

و واسعة الاستخدام والانتشار حالياً وهي حديثة .

هي واسعة الطيف تؤثر على سلبيات الغرام وخاصة المقاومة وعلى بعض ايجابيات الغرام .

منها ما يعطى عن طريق الفم ومنها ما يعطى عن طريق الوريد أو العضل .

منها (السيبروفلوروكساسين Ciprofloxacin) و البفلوفلوكساسين والنوروفلوكساسين (وتصنف جيل ثاني من الكينولونات) وليفوفلوكساسين 0) (وتعتبر جيل ثالث)

لها مشكلة في انها تؤثر على نمو الغضاريف والعظم لذلك لا تعطى للحوامل والاطفال تحت سن 15.

B- مثبطات انشاء الـ RNA الجرثومي:

هناك دواء وحيد يثبِّط الـ RNA الجرثومي اسمه الريفامبسين الذي يعطى بشكل أساسي في السل فهو أحد أدويته.

كما يستخدم في بعض الحالات الأخرى مثل الحمى التيفية .

ملاحظة:

في السل لا يعطى دواء واحد وانما عادة 3 - 4 أدوية لمدة شهرين أو ثلاثة ثم نخفض العدد إلى دواء واحد.

المضادات الحيوية التي تؤثر في وظيفة الغشاء الخلوي

هناك دواء واحد هو البوليميكسين . polymexin

لا يستخدم كثيراً لان له سمية تجاه الخلية البشرية، تستخدم بشكل موضعي و نادراً ما تستخدم بشكل جهازى.

المضادات الحيوية التي تؤثر بآليات غير معروفة

◀ هناك أدوية تؤثر على نوع واحد من الجراثيم والآليات التي تعتمد عليها ليست واضحة حتى الان منها :

1- **ايزونيازيد Isoniasid** :

يستخدم لمعالجة السل بالمشاركة مع أدوية أخرى، يستخدم بمفرده للوقاية من السل عند الأشخاص المتعرضين للإصابة.

2- **ميترونيدازول Metronidazol** :

فعال ضد سلبيات الغرام و خاصة اللاهوتيات كما أنه مضاد للأوالي (الطفيليات) ويعطى في الزحار (الذي يسببه المتحول الحال للنسج) وعلاج المشعرة المهبلية والجيارديا.

اسمه التجاري **فلاجيل Flagyl®**.

3- **الإيثامبوتول Ethambutol** : فعال ضد المتفطرات السلية.

4- **البيرازيناميد Pyrazinamide** : مضاد قاتل للجراثيم يستخدم في معالجة السل.

سؤال: لماذا مضادات الجراثيم أكثر بكثير من مضادات الفيروسات؟؟

لأن الفيروسات ليس لها أشياء خاصة بها فعندما تقوم بعملية التضاعف تقوم بها وكأنها جزء من خلية الثوي وتستخدم استقلاب الخلية الثوي نفسها بينما الجراثيم لها بنى خاصة تقوم بهذه الأعمال فيمكن التأثير عليها دون التأثير على الثوي أما في حالة الفيروسات فإن أي شيء سيؤذيها يجب أن يؤدي الثوي لذلك فإن أغلب الأدوية الفيروسية سامة وقليلة لكن الآن يتم التعويض بوجود اللقاحات أو اكتشافات خاصة بالفيروسات.

الوقاية الكيماوية:

◀ نعلم ان الوقاية الشخصية تعني اخذ الحيطه من قبل الشخص كغسل الأيدي ،غلي الماء قبل الشرب وعدم تناول طعام ملوث.

◀ أما الوقاية الكيماوية من الأخماج :فهي إعطاء صادات قبل الإصابة الخمج خوفاً من الإصابة به .

◀ تستخدم الوقاية الكيماوية في الحالات التالية :

1- قبل بعض العمليات الجراحية وخاصة قبل العمليات الجراحية غير النظيفة كالعمليات التي تجرى على جوف البطن أو الأمعاء، السبيل البولي و لا علاقة لها بالطاقم الطبي.

2- قبل القيام بعمليات سنية أو فموية عند مرضى لديهم آفات قلبية ولادية أو دسامات قلبية صناعية حيث قد تدخل الفلورا الفموية إلى الدوران وتسبب التهاب شغاف جرثومي.

3- عند المرضى **المثبطين مناعياً** لحمايتهم من الأخماج التي تسببها الجراثيم في حال إصابتهم بها حيث تعطى chemoprophylaxis للمرضى المثبطين مناعياً عند الشك بأنهم تعرضوا لأي عدوى مثلاً بعد تماس مع

مريض لديه انتان فقبل أن تظهر ملامح الانتان عنده نقوم بإعطائه الصاد.

4- بعد التعرض لعوامل ممرضة معينة حتى وإن لم يكن الشخص مضعف مناعياً:

A- كما هو الحال عند إصابة الأم بالعامل الممرض (السل مثلا) و لديها طفل رضيع دائماً يكون قريباً منها

و هو سليم فنضطر أن نعطيه صادات لوقايته من المرض.

B - أو إصابة فرد من العائلة بجرثوم معين فنضطر لإعطاء أفراد العائلة صادات لحمايتهم من الإصابة بهذا

الجرثوم أو طفل في المدرسة مصاب بالعدوى نعطي كل الأطفال حوله مضاد خاص بها قبل أن يصابوا سواء في البيت أو المدرسة وكذلك إذا كان هناك طفل أو شخص مصاب بالتهاب السحايا.

المؤيدات الحيوية Probiotics

- هي جراثيم وخمائر طبيعية ، بعضها من المكونات الفلورا الطبيعية .
- تستخدم لعلاج الانتانات المعوية الناجمة عن تخريب الفلورا الطبيعية.

- مصدرها الأساسي الألبان ومشتقاتها، أما الآن فأصبحت تصنع بشكل مستحضرات صيدلانية كحبوب أو مساحيق جاهزة.
- من الجراثيم الأساسية والأكثر استخداماً في المؤيدات الحيوية : العصيات اللبنية الرامنوزية *Bifidobacterium* ، *Lactobacillus rhamnosus*
- تستخدم بعد العلاج بالمضادات الحيوية أو الاسهالات المديدة، أي في أي اضطراب في الفلورا.

المقاومة للصادات

◀ المقاومة للصادات لها آليات عديدة :

- 1- إفراز خمائر حالة أو مخربة للمضاد الحيوي .
- 2- تعديل الهدف الأصلي للصاد إما الذي يرتبط به أو الذي يؤثر عليه .
فإما ان تعدل البروتينات الرابطة للبنسيلينات (عن طريق الطفرات مثلاً) أو تعدل شكل الهدف فتغير من شكلها وذلك بألية معقدة اما بالاستئلة او الميتلة فلا يتعرف عليها الصاد.
- 3- إنقاص نفوذية الجدار الخلوي الخاص بها (إنقاص نفوذية للدواء) وخاصة بالنسبة للأدوية التي تؤثر داخل الجرثوم.
- 4 - تفعيل مضخات خاصة لإخراج الدواء بعد دخوله الى الجرثوم.
- 5- أو أنها بالأصل تمتلك هذه الآليات ، كالمفطورات التي لا تمتلك جداراً خلويّاً وبالتالي تقاوم جميع الصادات التي تستهدف الجدار الخلوي 0

الآلية	النموذج	الدواء المتأثر
تخريب (تعطيل) الدواء	إفراز خمائر حالة (بيتالاكتاماز)	بيتالاكتامات
تعديل هدف الدواء في الجرثوم وخاصة للريبوزومات	<ul style="list-style-type: none"> ↔ البروتينات الرابطة للبنسيلين ↔ طفرة في بروتين الوحيدة S30 ↔ طفرة في جيراز الدنا 	<ul style="list-style-type: none"> بنسيلينات أمينوغليكوزيدات كينولونات السيفالوسبورينات
إنقاص نفوذية الدواء إلى داخل الجرثوم	طفرة في بروتينات البورينات	بنسيلينات أمينوغليكوزيدات
ضخ الدواء من الجرثوم إلى الخارج	تفعيل مضخة المقاومة الدوائية المتعددة	تتراسيكلينات سلفوناميدات كينولونات الإرثرومايسين

هذه الآليات اما ان تكون موجودة في النوع الجرثومي نفسه أو أنه يكتسبها:

✳ الأساس الوراثي لمقاومة الصادات :

◀ اكتساب المقاومة للصادات قد يأتي من طفرة أو الأشيع من ذلك و الأخطر عن طريق المواد الوراثية القابلة للانتقال من خلال العاتيات او الاقتران (انتقال البلاسميدات).

اصطفاء الذراري المقاومة:

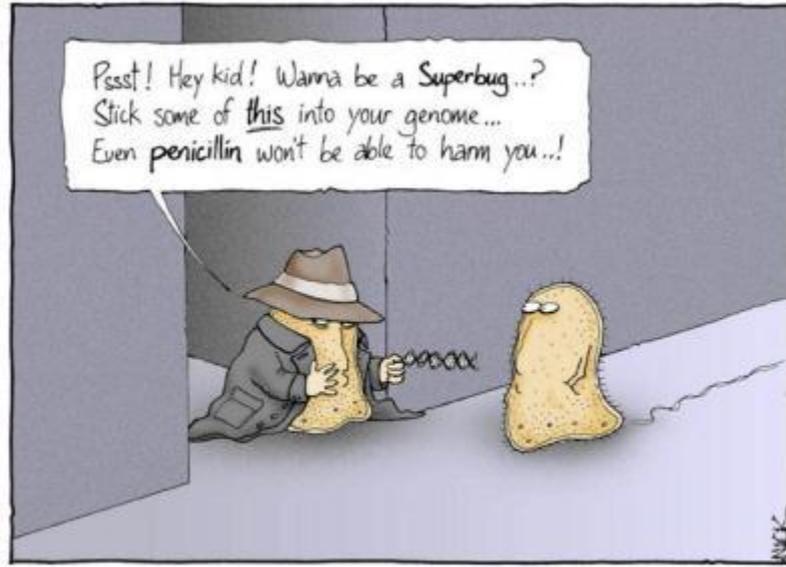
إن إعطاء الصاد ذاته بشكل مديد وعشوائي يؤدي إلى انحسار الذراري والزم الحساسة لهذا الصاد وبقاء الزمر والذراري المقاومة وهذا ما يسمى اصطفاء الزمر المقاومة. وهذا ما يدعو إلى تغيير الصادات المستعملة في الوقاية من الجراثيم بشكل دوري في المشافي حتى لا تزداد المقاومة للصاد على حساب الزمر الحساسة.

الأسباب الوراثية التي تؤدي إلى مقاومة الصادات نتيجة أسباب وراثية تشمل:

1. المقاومة المتواسطة بالصبغي (الطفرات).

2. المقاومة المتواسطة بالبلازميد.

3. اصطفاء الذراري المقاومة.



It was on a short-cut through the hospital kitchens that Albert was first approached by a member of the Antibiotic Resistance.

* الأساس غير الوراثي لمقاومة الصادات :

◀ هناك أسباب اخرى غير وراثية تؤدي الى عدم تأثر الجراثيم بالدواء:

■ وصف دواء غير مناسب: لا يؤثر على الجرثومة الممرضة أصلاً أو أن الجرعة غير كافية أو أن زمن الاستخدام غير كاف.

■ وصف دواء لا يصل الى النسيج المصاب: مثل اعطاء امينوغلوكوزيد في التهاب السحايا و هو لا يعبر الحاجز الدموي الدماغي أو دواء يطرح عن طريق الكبد لمريض مصاب بالتهاب بولي فمن المعروف ان مرضى الالتهابات البولية يفضل إعطاءهم الأدوية التي تطرح عن طريق الكلية بشكل فعال.

■ الجراثيم ليست بحالة النمو (هاجعة) و قمنا بوصف صاد يؤثر في الخلايا الفتية أو التي في طور النمو.

■ وهناك حالة نادرة عند اعطاء bactericidal مع bacteriostatic :

فمن الممكن أن تفقد الجراثيم جدارها الخلوي بآليات مختلفة و تبقى حية عندها تصبح غير حساسة للصادات التي تؤثر على الجدار الخلوي فهذه يمكن ان تبقى فترة من الزمن وتسبب انتان مزمن.

■ أحياناً وجود أجسام أجنبية في مكان الإنتان تعيق وصول الدواء الى المنطقة وبنفس الوقت تنشط الجراثيم الموجودة: كالمقنطرات والصمامات الصناعية التي تقوم الجراثيم بالاحتواء بها والتكاثر عليها.
عندما تتوقف الاستجابة للمضاد نستخدم صاد اخر له آلية تأثير مختلفة فمثلا اذا كنا نستخدم البنسيلينات ننتقل الى aminoglycoside

مشاكل استخدام الصادات

1- استخدام بدون استطباب:

كان يكون الخمج غير جرثومي بالأصل فمثلا أي شخص لديه مشكلة في الجهاز التنفسي العلوي يأخذ مضاد حيوي من تلقاء نفسه ولعدة أيام وقد لا يكون السبب جراثيم ف 70-80% من الانتانات التنفسية فيروسية viral لا تقيد فيها المضادات الحيوية(الجرثومية) الشائعة.
وقد يكون الطبيب أو الصيدلي هو السبب و ليس المريض إن كان لا يستطيع التمييز بين الخمج الفيروسي والخمج الجرثومي أو لا يعرف أنواع الصادات ومكان استخدام كل منها فيصف الصاد في غير محله المناسب أو يصف الصاد بجرعات غير مناسبة.

2- الحصول عليها بدون وصفة:

في بعض الدول مثل المانيا لا تعطى الصادات الا بوصفة طبية.
3- استخدام الصاد في معالجة بعض الحيوانات للوقاية من الأخماج أو حتى في تغذيتها لان بعضها يساعد على تسمين الحيوانات و تكمن المشكلة هنا في حالتين:

☞ هناك جراثيم مشتركة بين الإنسان والحيوان إذا اكتسبت المقاومة في جسم الحيوان تصبح مقاومة أيضاً عند الإنسان.

☞ يبقى في لحومها كميات قليلة من الصادات تصل إلينا مع اللحم ونتيجة التماس الدائم بين هذه الصادات والجراثيم التي في أجسامنا تتطور مقاومتها.

انتهت المحاضرة
