علم تأثير الأدوية 3

المحاضرة الثالثة

د. طلة المللي

Principles of Anti-microbial Therapy

مبادئ المعالجة المضادة للجراثيم

مثبطات جدار الخلية

Cell wall inhibitors

اختيار المضاد الجرثومي

مضادات الجراثيم فعالة في معالجة الأخماج بسبب سميّتها الإنتقائية القادرة على قتل الأحياء الدقيقة دون إيذاء خلايا المضيف.

إختيار الصادّ يتطلب معرفة:

- هوية الكائن الحيّ: أي هويّة الجرثوم.
- حساسيته تجاه دواء خاص.
- موضع الخمج: سيختلف العلاج مثلاً إذا كان موقع الخمج داخل الدماغ أو خارجه.
- العوامل الشخصية: يختلف تقبل الصادات من شخص لآخر.
- كلفة العلاج.

تعيين هوية الخمج

- عن طريق تلوين غرام: الذي يحدد وجود العضيات المجهرية وصفاتها الشكلية.
- يتبعه زرع العامل الممرض ثم إجراء اختبار حساسية.

من المهم أخذ العينة قبل البدء بالمعالجة وإلا أصبح من المستحيل معرفة فيما إذا كانت النتيجة السلبية بسبب غياب الميكروبات المسببة للمرض أو نتيجة فعالية الدواء المطبق.

- قد يتطلب تحديد هوية الجرثوم تقنيات أخرى كالبحث عن الأضداد أو الـ DNA أو الـ RNA أو عوامل الإستجابة المناعية أو الإلتهابية للمضيف.

المعالجة التجريبية قبل تعيين هوية العضوية المُمرضة

الحالة المثالية:

- تعيين هوية العامل الممرض:

أخذ لطخة من المريض، ثم إرسالها إلى المخبر، وإجراء تلوين غرام لمعرفة نوع العامل إيجابي أمّ سلبي، ثم إجراء زرع يليه فترة إنتظار عدة أيام حتى ظهور النتيجة ومعرفة العامل الممرض.

- إجراء إختبار تحسس للتأكد من حساسية الجرثوم للصاد.

المرضى الإسعافيون المصابون بأخماج مجهولة السبب نعتمد على:

1- العلامات المميزة للمرض + موضع الخمج.

مثال: مريض مصاب بصداع شديد +صلابة العنق+ حساسية للأضواء المبهرة

(وهي علامات مميزة لإلتهاب السحايا)

2- قصة المرض:

*هل حدث الخمج في المشفى؟ (عملية/ولادة..) سيتجه تفكيرنا إلى العصيات الزرقاء.

*هل المريض مثبط مناعياً؟

إن لم نستطع تحديد السبب بشكل واضح من خلال الأعراض وقصة المرض نلجأ إلى المعالجة واسعة الطيف بشكل مبدئي بعد أخذ العينات للتحليل المخبري وقبل وصول نتائج الزرع.

التركيز المثبط الأدنى MIC

Minimum inhibitory concentration

- هو التركيز الأخفض من الصاد الحيوي الذي يثبط نمو الجرثوم.
- نحصل عليه من حضن أنابيب تحتوي صاد حيوي بتمديدات متسلسلة بإضافة العامل الممرض المراد اختبار تحسسه.
- للحصول على معالجة فعالة يجب أن يكون تركيز الصاد أكبر من التركيز المثبط الأدنى لهذا الصاد.

التركيز الأدنى المبيد للجرثوم MBC

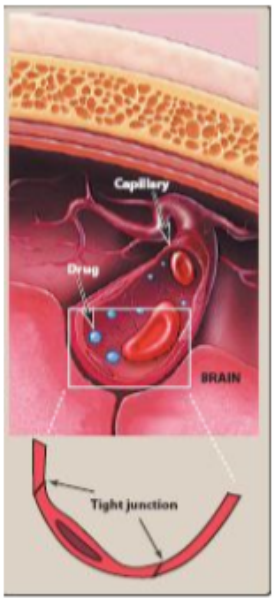
Minimum bactericidal concentration

هو التركيز الأدنى من الصاد الحيوي المضاد (القاتل) للجرثوم.

تأثير موضع الخمج على المعالجة: الحاجز الوعائي الدماغي

Effect of the site of infection on therapy: The blood-brain barrier

- يجب أن تصل تراكيز كافية من الصاد إلى موقع الخمج للقضاء على الجراثيم الغازية بفعالية.



- الأوعية الشعرية مختلفة النفوذية تنقل الأدوية إلى الأنسجة عبر فتحات في الخلايا البطانية لجدار الوعاء **ما عدا** الحاجز الوعائي الدماغي.
- حيث يتألف هذا الحاجز من طبقة واحدة من الخلايا البطانية التي تتصل مع بعضها بوصلات محكمة تعيق دخول كل الجزيئات من الدم إلى الدماغ ماعدا الجزيئات الصغيرة والمحبة للدسم.
- تتطلب بعض أنواع الأدوية كالأدوية العصبية والنفسية وصولاً خاصاً إلى الدماغ لتعطي التأثير المطلوب، كما قد يستعدي وجود الخمج في الدماغ نفسه ضرورة عبور الدواء للحاجز الدموي الدماغي.
- يتعلق هذا العبور بثلاث عوامل:

↩ انحلال الدواء بالدسم. ↩ الوزن الجزيئي للدواء.

↩ ارتباط الدواء بالبروتين في المصل.

العوامل المساعدة على نفوذية الأدوية المضادة للجراثيم إلى الـ CNS

1- إنحلال الدواء بالدسم:

وهو العامل الرئيسي للعبور.

حيث أن جميع الأدوية التي لاتملك ناقل خاص يجب أن تعبر من الدم إلى الجملة العصبية المركزية عبر غشائي خليتيين بطانيتين، وبما أن الأغشية من الفوسفوليبيدات (دسم) يجب على الأدوية أن تنحل بالدسم لتستطيع العبور.

مثال:

الكينولونات quinolones والميترونيدازول *metronidazole* تعبر للجملة العصبية المركزية بشكل كبير (ذات نفوذية عالية).
بعكس البنسيلينات التي تتأين في PH الجسم وتكون ضعيفة الإنحلال بالدسم لذلك تملك عبوراً محدوداً عبر الحاجز الدماغي الوعائي وذلك في الحالة الطبيعية.

❋**أما في حالة إلتهاب السحايا** meningitis **فتزداد النفوذية ويسهل مرور الدواء.**

2- الوزن الجزيئي المنخفض:

الأدوية ذات الوزن الجزيئي المنخفض تملك فرصة أكبر لعبور الحاجز الوعائي-الدماغي.

3- قلة ارتباط الدواء بالبروتين:

الارتباط العالي للدواء مع البروتين ينقص من كمية الدواء الحر اللازمة للعبور (أي أن الشكل الفعالّ هو الشكل الحرّ القادر على العبور).

العوامل الشخصية

- الجهاز المناعي.
- وجود خلل في وظيفة الكلية.
- اضطراب وظيفة الكبد.
- ضعف الإرواء الدموي.
- العمر.
- الحمل والإرضاع.

أولاً:الجهاز المناعي

يعتمد انطراح الجراثيم الخامجة على سلامة الجهاز المناعي، فالصادات إمّا أن تقلل من عدد الجراثيم الموجودة (الأدوية المبيدة للجراثيم bactericidal) أو تثبط الجرثوم من متابعة نموه (الأدوية الكابحة للجراثيم bacteriostatic).

ولكن عملية التخلص من الجرثوم بشكل كامل تقع بالنهاية على الجهاز المناعي للمضيف، الذي يتأثر بـ:

- سوء التغذية Malnutrition
- السن المتقدم Advanced age
- مثبطات المناعة immunosuppressive
- داء السكري diabetes
- الخمج الناجم عن فيروس عوز المناعة البشري infection with the human immunodeficiency virus (HIV).

هنا نحتاج جرعات من الأدوية القاتلة أعلى من الجرعات العادية ولفترة زمنية أطول.

ثانياً: خلل في وظيفة الكلية

- وهذه النقطة عامة عند استخدام الأدوية وليس فقط الصادّات.
- حيث أن ضعف الوظيفة الكلوية يسبب تراكم الصادّ وعودة كميات أكبر إلى الجسم ممّا يؤدي إلى تأثيرات جانبية خطيرة وهنا يتوجب تعديل الجرعة لتتناسب مع وظيفة الكلية.
- تستخدم اختبارات **قيم الكرياتينين المصلي** بشكل شائع للتحقق من وظيفة الكلية ولتحديد التغييرات التي يجب تطبيقها على الجرعة.
- كما يُفضل مراقبة المستويات المصلية لبعض الصادّات لتعيين القيم العظمى والدنيا لها بالاعتماد على تراكيز كرياتينين المصل.
- **ارتفاع القيم الدنيا يدل على التأثير السميّ.**

ثالثاً: اضطراب وظيفة الكبد

لا تُستخدم في هذه الحالة الصادّات التي تتركز أو تستقلب في الكبد أو التي تطرح عن طريقه.

مثل: الإريتروميسين (erythromycin) والتتراسكلين (tetracycline).

رابعاً: ضعف الإرواء الدموي

نقص التروية الدموية لمنطقة ما يقلل من كمية الصاد الواصلة مما يجعل المعالجة سيئة.

مثال: الأطراف السفلية عند مرضى السكريّ، ممّا يجعل معالجة الجروح والأخماج لديهم عملية صعبة وتحتاج إلى وقت وذلك بسبب نقص التروية وعدم وصول عوامل الشفاء والترميم.

نتذكر أن التروية تختلف من منطقة لأخرى في الجسم، فالكبد والقلب والكلية مناطق *ذات تروية غزيرة*، في حين يكون من الصعب الوصول إلى الأنسجة الشحمية وتصل إليها كمية الدواء ببطء.

خامساً: العمر

- تتطور عملية الإطراح الكبدي والكلوي عند حديثي الولادة ببطئ.
- يمتلك الكلورامفينكول والسلفوناميد تأثيرات سمية على حديثي الولادة.
- تؤثر التتراسكلينات على نمو عظام الأطفال.
- تؤثر الأمينوغليكوزيدات (كالجنتامايسين) على العصب السمعي.

سادساً: الحمل

تعبر جميع الصادّات المشيمة placenta.

والتأثيرات الجانبية الجنينية نادرة **باستثناء** سوء تصنع الأسنان وتثبيط النمو العظمي مع التتراسكلينات.

بعض مضادات الديدان سامة ومشوهة للأجنة، وتعتبر من العلاجات الكيماوية.

الأمينوغليكوزيدات ذات تأثير سام على أذن الجنين.

سابعاً: الإرضاع *Lactation*

قد تعبر الأدوية المعطاة للأم المرضع للرضيع عن طريق حليب الثدي.

طرق الإدخال

تختلف طريقة الإعطاء حسب الخمج وطبيعة الدواء (فإذا كان يتخرب بالسبيل الهضمي نلجأ إلى الحقن مثلاً).

- يستخدم الطريق الفموي في حالة الأخماج خفيفة الدرجة.
- يستخدم طريق الحقن لبعض الصادات ذات الإمتصاص الضعيف في السبيل المعوي-المعدي، مثل: الفانكومايسين، الأمفوتريسين B ، الأمينوغليكوزيدات.

Vancomycin, the aminoglycosides, and amphotericin B.

- يستخدم طريق الحقن للأخماج الخطيرة لضمان سرعة الوصول.

تحديد الجرعة المناسبة

Determination of rational dose

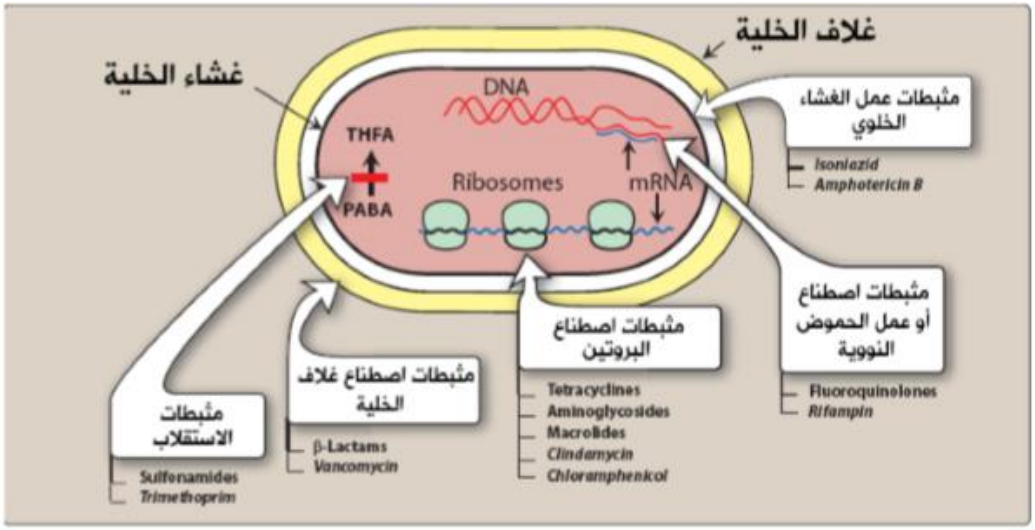
يعتمد تحديد الجرعة على **الحرائك الدوائية** (الإمتصاص والتوزع والإطراح) و**الفارماكوديناميكية** (العلاقة بين التراكيز والتأثيرات) للصاد.

تصنيف الصادات

تصنف الصادات بعدة طرق:

- ☒ حسب بنيتها الكيميائية: كالبيتالاكتامات (β-lactams) أو الأمينوغليكوزيدات (aminoglycosides).
- ☒ حسب آلية التأثير مثل: مثبطات اصطناع الغلاف الخلوي Cell wall synthesis inhibitors
- ☒ تبعاً لفعاليتها ضد الميكروبات:

جراثيم Bacteria - فطور fungi - فيروسات viruses



الأدوية المستخدمة في علاج الأخماج الجرثومية

تصنف الأدوية المضادة للجراثيم المفيدة سريرياً إلى ست عائلات ومجموعة أُخرى (other) تضم الصادات التي لاتنتمي لأي من هذه العائلات:

1- البنسلينات PENICILLINS.

2- السيفالوسبورينات CEPHALOSPORINS.

3- التتراسكلينات TETRACYCLINES.

4- الأمينوغليكوزيدات AMINOGLYCOSIDES.

5- الماكروليدات MACROLIDES.

6- الفلوروكينولونات FLUOROQUINOLONES.

7- أُخرى Other.

الأدوية الكابحة للجراثيم

أو الأدوية المثبطة للجراثيم وهي التي توقف نمو الجراثيم وتكاثرها في المستويات المصلية ← فتحدّ من انتشار الخمج ويقوم الجهاز المناعي بعد ذلك بمهاجمة وشلّ حركة العوامل الممرضة ثم التخلص منها.

إذا أوقفت المعالجة قبل التخلص من العوامل الممرضة (قبل نهاية فترة العلاج) ← تبدأ دورة جديدة من الخمج من بقايا العوامل الممرضة.

الأدوية المبيدة للجراثيم

هي الأدوية التي تقتل الجرثوم في المستويات الدوائية المصلية ← تنقص عدد العوامل الممرضة الحية.

قد يعمل الصاد كدواء كابح تجاه جرثوم معين ومبيد تجاه جرثوم آخر مثل الكلورامفينكول الذي يكبح العصيات سلبية الغرام ويبيد المكورات الرئوية.

أطياف المعالجة الكيميائية

CHEMOTHERAPEUTIC SPECTRA

- **الصادات ذات الطيف الضيق Narrow-spectrum antibiotics:**

تؤثر على مجموعة محددة من الميكروبات.

كالايزونيازيد isoniazid **الفعال فقط ضد المتفطرات أو العصيات السليّة** (mycobacteria) .

- **الصادات ذات الطيف الممتد Extended-spectrum antibiotics:**

تؤثر هذه الصادات على الجراثيم إيجابية الغرام وعدد كاف من سلبية الغرام.

كالأمبيسيلين Ampicillin **الفعال ضد الجراثيم إيجابية الغرام وعدد من السلبية.**

- **الصادات ذات الطيف الواسع Broad-spectrum antibiotics:**

تؤثر على تنوعات واسعة من الفصائل الميكروبية.

كالتتراسكلينات tetracycline **والكلورامفينكول** chloramphenicol.

المقاومة الدوائية Drug resistance

وتعني عدم قدرة الصاد على إيقاف نمو الجراثيم باستعمال أقصى جرعة للصاد التي يتحملها المضيف.

مثل الجراثيم سلبية الغرام المقاومة للفانكومايسين.

(لذلك نحرص على عدم الإكثار من استعمال الفانكومايسين وغالباً ماينحصر استخدامه على المشافي).

الاستعمال الخاطئ للصادات ينشئ سلسلة مقاومة.

التبدلات الجينية المؤدية للمقاومة

- **الطفرات العفوية في الـ DNA:** تحدث التبدلات العفوية في الـ **DNA** باستبدال أو حذف أو إدخال لنيكليوتيدات الصبغي.
- قد تستمر الطفرة أو تقتل الخلية أو تنتسخ وتنقل الطفرة إلى خلايا الجيل الثاني.

مثل المتفطرات السلية التي تقاوم الريفامبين Rifampin عندما يستخدم لوحده.

- للوقاية من ظهور المقاومة يُعطى صادان من زمرتين مختلفتين.

- **المقاومة المكتسبة** من انتقال الـ **DNA** من جرثوم إلى آخر بواسطة البلاسميد (قطعة من الـ **DNA** تقع خارج الصبغي).

انتهت حياة الخلية وتفككت وخرجت هذه القطعة من الـ **DNA** لتذهب إلى خلية أُخرى وتساهم في صناعة جرثوم آخر.

وبالتالي انتشار المقاومة المتعددة.

تبدلات التعبير البروتيني

Altered expression of proteins

1- **تعديل المواقع المستهدفة** (موقع ارتباط الصادّة على الجرثوم) **عبر الطفرة** يؤدي إلى تناقص ارتباط المضاد الحيوي مع الموقع المستهدف ممّا يجعل الميكروب مقاوماً لعدد من المضادات.

مثل: المكورات العقدية الرئوية المقاومة للبيتالاكتام تشمل تبدل واحد أو أكثر من البروتينات الجرثومية الرئيسية الرابط للبنسيلين.

2- عدم دخول الصاد إلى الجرثومة:

نتيجة حدوث تبدل في عدد وبنية القنوات الموجودة في الغشاء الخارجي ممّا يؤدي إلى انخفاض إلتقاط الجرثوم للمضاد الحيوي وبالتالي عدم قدرة الدواء على الوصول إلى مكان تأثيره في الداخل بتراكيز كافية تمكنه من قتل أو كبح الجرثوم.

مثال: الجراثيم سلبية الغرام تحد من نفوذ التتراسكلينات والكلورامفينكول والبيتالاكتام.

3- **زيادة اخراج الصاد من الخلية الجرثومية** بوجود مضخة تضخ الدواء للخارج ممّا ينقص من مستويات الدواء في الجرثوم.

التعطيل الأنزيمي

Enzyme inactivation

ويعني تعطيل الصاد بالأنزيمات المتطورة في الجراثيم Antibiotic- inactivating Enzymes

مثل:

1- أنزيمات البيتا لاكتاماز (البنسيليناز- السيفالوسبوريناز) وهي أنزيمات جرثومية تعمل على إماهة حلقة البيتالاكتام الموجودة في البنسلينات والسيفالوسبورينات.

تُثبط هذه الأنزيمات باستعمال هذه الأدوية المساعدة:

Tazobactam , sulbactam, clavulanic Acid

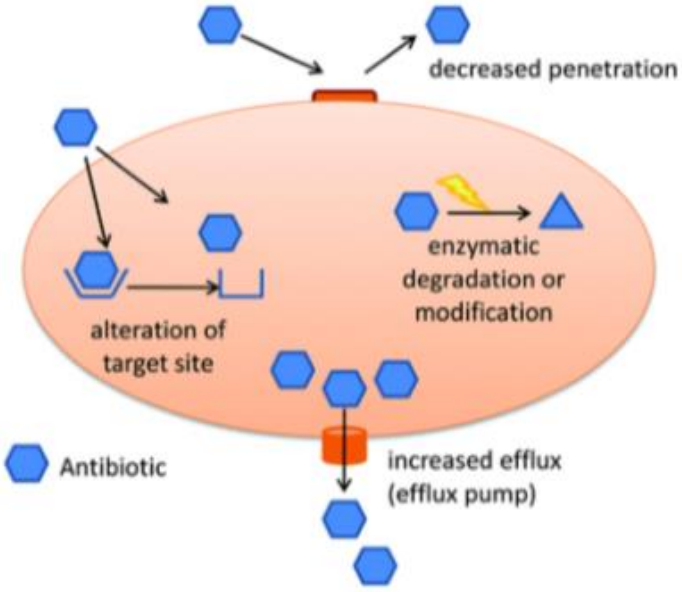
وهذه المواد ليست بصادات بل مواد مساعدة للصادات، فالأوغمنتين يتألف من أموكسيسيلين و كلافولونك أسيد:

Amoxicillin + clavulanic acid = (Augmentin)

2- أنزيمات الأستيل ترانسفيراز AcetyItransferases تنقل زمرة الأستيل إلى الصاد فتعطل الأمينوغليكوزيدات والكلورامفينكول.

3- أنزيمات الاستيراز Esterases التي تحلمه حلقة اللاكتون الموجودة في الماكروليدات.

الصورة توضح أشكال المقاومة:



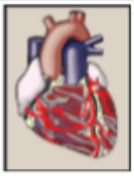
الاستعمال الوقائي للمضادات الحيوية

☒ تتطلب بعض الحالات السريرية استعمال الصادات للوقاية وليس للعلاج.

☒ يقتصر الاستعمال الوقائي على الحالات التي تفوق فيها الفوائد الأخطار المحتملة.

☒ تُحدد خطورة العدوى مدة الاستعمال.

1. مرضى القلب

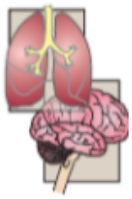


يمكن للعلاج الوقائي حماية المرضى الذين يملكون تاريخ مرضي قلبي من العدوى بالمكورات العقدية.

2. المرضى الذين سيخضعون لعمل جراحي سني

قبل إجراء القلع الجراحي لأسنان المرضى الذين لديهم بدائل صنعية (المرضى الذين خضعوا لزرع أجهزة صنعية كصمامات القلب الإصطناعية).

3. للوقاية من السل أو التهاب السحايا



- العلاج الوقائي يمكن أن يحمي الأفراد الذين يكونون على تماس مع المرضى من الإصابة بإلتهاب السحايا أو السلّ.
- أو عند انتشار جائحة سلّ.

4. قبل معظم العمليات الجراحية

- العلاج السابق لأكثر العمليات الجراحية النوعية يمكن أن يقلل من فرصة الإصابة بالعدوى بعد إجراء العمل الجراحي.
- العلاج الوقائي الفعال يكون موجهاً ضد الميكروبات الأكثر إحتمالية لإحداث العدوى وليس نحو كل عامل مرضي محتمل.

5. لحماية الأجنة

المعالجة بالزيدوفودين **zidovudine** تحمي الجنين في حالة الأم الحامل المصابة بفيروس نقص المناعة **HIV**.

اختلاطات المعالجة بالمضادات الحيوية

السمية الإنتقائية ضد الميكروب الغازي لاتضمن سلامة المريض من التأثيرات الضارة.

1- فرط الحساسية Hypersensitivity

يحدث فرط الحساسية بشكل متكرر كردّ فعل على الصادات الحيوية أو منتجاتها الإستقلابية.

مثال: تسبب البنسلينات مشاكل فرط حساسية خطيرة تتراوح بين (الشرى) وحتى الصدمة التأقية.

ملاحظة هامة:

- يمكن أن تظهر أعراض الحساسية عند أي استخدام للدواء سواء كان ذلك للمرة الأولى أو المئة، وقبل إعطاء كل إبرة بنسلين يجب إجراء اختبار حساسية جديد.
- أعراض الحساسية البسيطة تشمل الحكة (الشرى) والإنتفاخ والإحمرار ولكن يُخشى من حدوث الصدمة التآقية وانخفاض الضغط المفاجئ وفقدان الوعي.
- هذه الأعراض تظهر وتسوء بسرعة (قد تصل لثواني) لذلك يكون لدى الطبيب علاج إسعافي هو إبرة الأدرينالين التي تقلص الأوعية مباشرة وترفع الضغط.

2- السمية المباشرة Direct toxicity

التراكيز المصلية العالية لبعض المضادات يمكن أن تسبب سميّة عن طريق التأثير المباشر على العمليات الخلوية للمضيف.

كالأمينوغليكوزيدات التي تسبب سمية أذنية (فقدان درجات مختلفة من السمع).

✓ لذلك لا نعطي إبر الجنتامايسين للأطفال والرضع رغم تواجدها في الصيدليات.

3- الأخماج الإضافية Superinfections

- المعالجة بالصادات واسعة الطيف أو بمشاركة عدة صادات يمكن أن تؤدي إلى تغيير النبيت الجرثومي الطبيعي للطرق العلوية التنفسية والسبيل الهضمي والسبيل البولي التناسلي وتغيير النسب الطبيعية، ممّا يؤدي إلى نمو ميكروبات انتهازية كالفطور أو جراثيم مقاومة.
- غالباً مايكون من الصعب معالجة هذه الأخماج.

المشاركة بين الصادات

- ينصح بدواء نوعي واحد ضد الجرثوم.
- هناك حالات نلجأ فيها للمشاركة العلاجية للحصول على فعالية أقوى، مثل:

الأمينوغليكوزيدات مع البيتالاكتام.

قاعدة عامة:

لا يجب مشاركة مضاد قاتل مع مثبط نمو، فقد يحدث تداخل بين التأثير المبيد والمثبط للنمو.
لأن المثبط يعيق عمل القاتل الذي يحتاج أن تكون الجراثيم بحالة تكاثر ونمو ليكون فعالاً.
مثل تداخل التأثير المثبط للتتراسكلين مع التأثير المبيد للبنسلينات.

مثبطات جدار الخلية

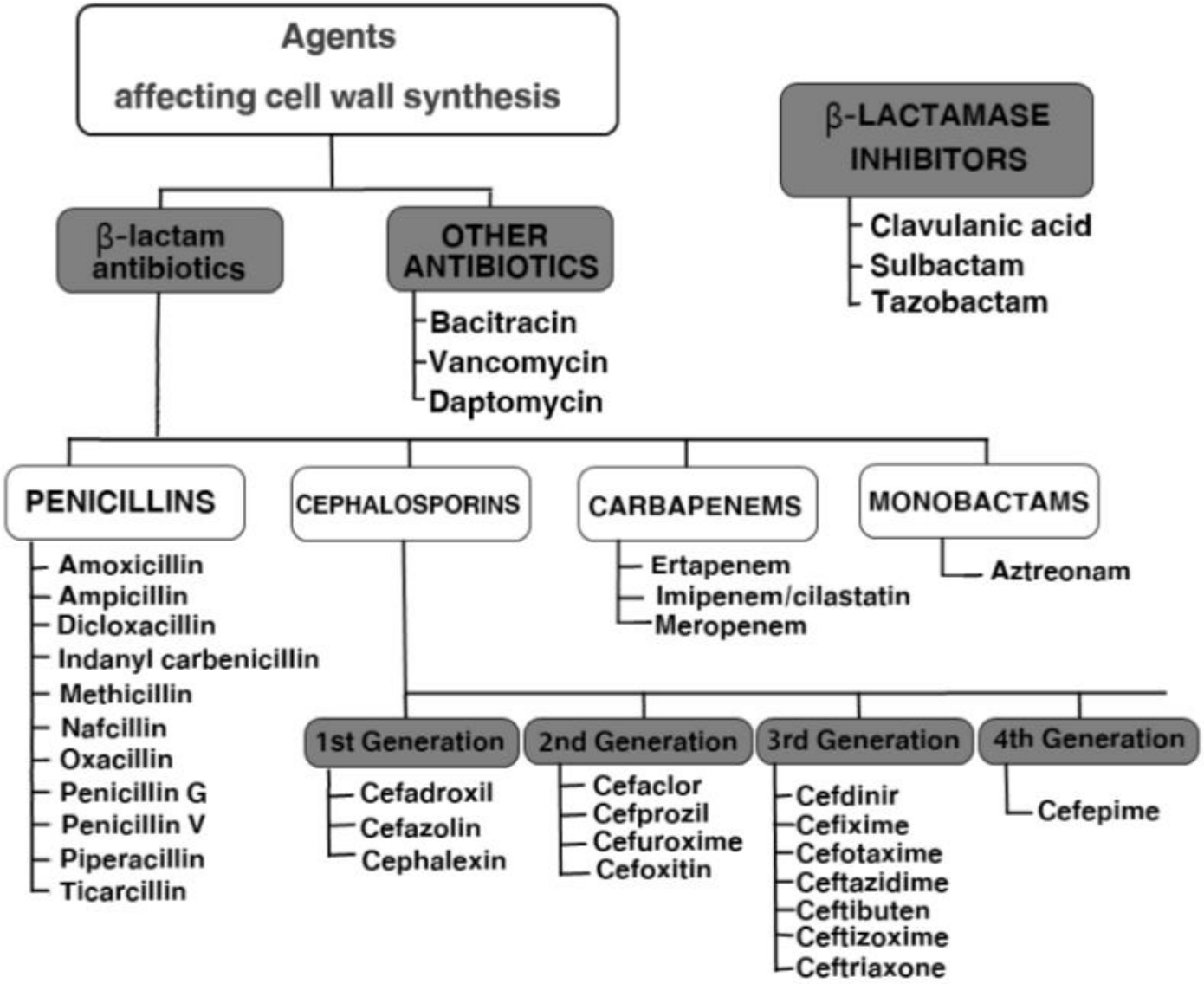
Cell wall inhibitors

- تتدخل بعض مضادات الميكروبات بشكل انتقائي في تركيب جدار الخلية الجرثومية (الغير موجود في الخلايا الثديية).
- يتألف جدار الخلية من بوليمر وحدات الغليكان التي تتحد مع بعضها بواسطة روابط ببتيدية معترضة ويسمى المجموع (وحدات الغليكان + الراوابط الببتيدية) **بالببتيدوغليكان.**

المضادات الحيوية المؤثرة بالجدار الخلوي التي سندرسها:

1. مجموعة البيتا-لاكتام β-LACTAM.
2. الفانكومايسين VANCOMYCIN.

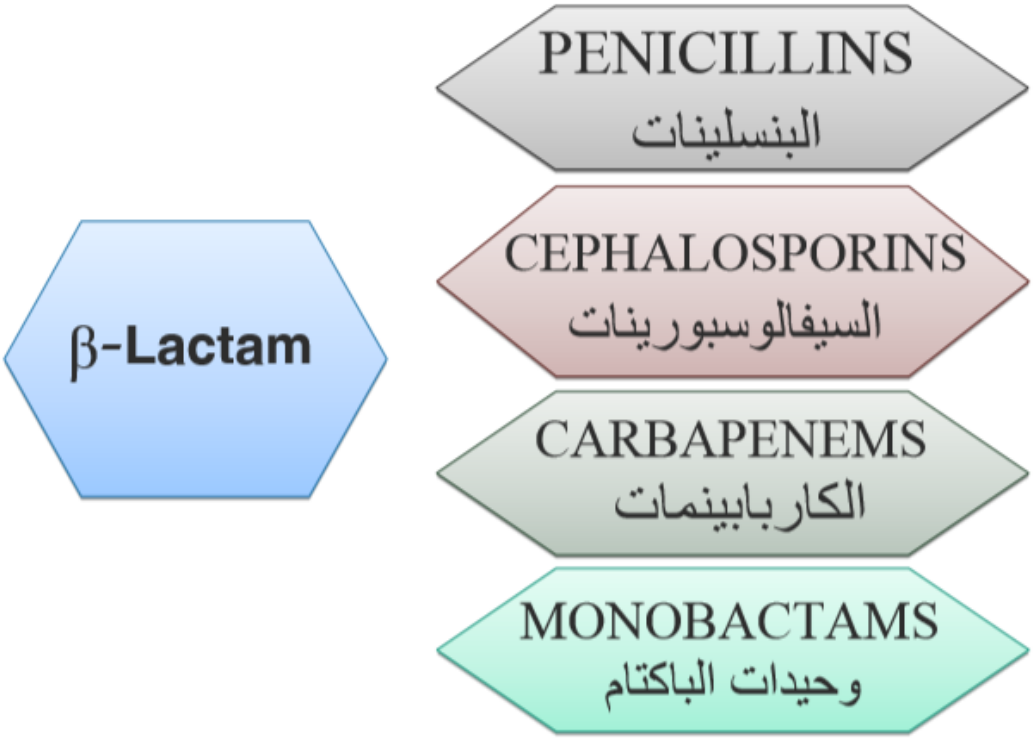
- تؤثر هذه المضادات فقط على الميكروبات ذات التكاثر الفعال أي أنه يجب أن تكون الجراثيم حيّة.
- ولا تؤثر على الجراثيم المتوقفة عن النمو والانقسام.


Agents
affecting cell wall synthesis
β-lactam antibiotics
OTHER ANTIBIOTICS
Bacitracin
Vancomycin
Daptomycin
β-LACTAMASE INHIBITORS
Clavulanic acid
Sulbactam
Tazobactam
PENICILLINS
Amoxicillin
Ampicillin
Dicloxacillin
Indanyl carbenicillin
Methicillin
Nafcillin
Oxacillin
Penicillin G
Penicillin V
Piperacillin
Ticarcillin
CEPHALOSPORINS
1st Generation
Cefadroxil
Cefazolin
Cephalexin
2nd Generation
Cefaclor
Cefprozil
Cefuroxime
Cefoxitin
3rd Generation
Cefdinir
Cefixime
Cefotaxime
Ceftazidime
Ceftibuten
Ceftizoxime
Ceftriaxone
4th Generation
Cefepime
CARBAPENEMS
Ertapenem
Imipenem/cilastatin
Meropenem
MONOBACTAMS
Aztreonam

أولاً: صادات البيتالاكتام

صادات البيتالاكتام β-lactam antibiotics **هي أدوية قاتلة للجراثيم** Bactericidal.

تشمل أربع مجموعات تحمل كل منها حلقة البيتالاكتام:



البنسلينات PENICILLINS		
✓ Amoxicillin	✓ Indanyl carbenicillin	✓ Penicillin G
✓ Ampicillin	✓ Methicillin	✓ Penicillin V
✓ Cloxacillin	✓ Nafcillin	✓ Piperacillin
✓ Dicloxacillin	✓ Oxacillin	✓ Ticarcillin

- البنسلينات من المضادات ذات الفعالية العالية والأقل سميّة، ولكن ازدياد المقاومة نحوها حدَّ من استعمالها.
- البنسلينات الطبيعية تشمل الـ Penicillin G و الـ Penicillin V.
- ومن الأمثلة على البنسلينات نصف الصنعية الـ Ampicillin.

آلية التأثير *Mechanism of action*:

تؤثر البنسلينات على الجراثيم عبر ثلاث آليات:

- الإرتباط بالبروتينات الرابطة للبنسلين (PBPs).
- تثبيط أنزيمات الترانس ببتيداز .
- تفعيل الأنزيمات الحالّة الذاتية.

البروتينات الرابطة للبنسلين (PBPs) penicillin-binding proteins: هي أنزيمات جرثومية لازمة لتركيب الجدار والحفاظ على الخواص الشكلية.

1. الإرتباط بالبروتينات الرابطة للبنسلين (*PBPs*):

ارتباط البنسلينات بالمستقبلات النوعية لها وهي البروتينات الرابطة للبنسلين (PBPs) على غشاء الخلية الجرثومية في المرحلة الأخيرة من تركيب الجدار (مرحلة الإرتباط التصالبي أو نقل الببتيد transpeptidation or cross-linkage) يؤدي إلى منع هذه البروتينات من أداء عملها وبالتالي تثبيط تركيب الجدار الخلوي وكشف الغشاء أسفله الذي يكون قليل الثبات حلولياً.

بالتالي يمكن للضغط الحلولي osmotic pressure أن يؤدي إلى إنحلال خلوي Cell lysis ← حلّ الجرثوم أو حدوث تغيرات مورفولوجية.

2. تثبيط أنزيمات الترانس ببتيداز Inhibition of transpeptidase:

- تعمل أنزيمات الترانس ببتيداز على تحفيز تشكل روابط تصالبية (cross-linkages) بين سلاسل الببتيدوغليكان peptidoglycan chains لضمان سلامة الجدار (حيث تعدّ هذه الخطوة هي الأخيرة بتركيب الجدار).
- تثبط البنسلينات تحفيز الترانس ببتيداز مما يؤدي إلى تثبيط تشكل الروابط.

3. تفعيل الأنزيمات الحالة الذاتية autolysins:

- تنتج العديد من الجراثيم وخاصة المكورات إيجابية الغرام أنزيمات تقويضية degradative enzymes (حالات ذاتية autolysins) تساهم في عملية إعادة تشكيل جدار الخلية.
- تساهم البنسلينات في عمل الحالات الذاتية (أي تنشطها وتستخدمها لهدفها) ممّا يثبط من عملية تركيب الجدار ويؤدي إلى تخريبه.

أي أن التأثير المضاد للميكروبات الخاص بالبنسلينات ناتج عن عمليتين:

1- تثبيط اصطناع الغلاف الجرثومي.

2- بالإضافة إلى تدمير الغلاف الجرثومي الموجود سابقاً عن طريق الأنزيمات الحالة الذاتية.

ملاحظات عامة حول آلية عمل البنسلينات:

❖ تكون البنسلينات فعالة فقط ضد الجراثيم المتنامية بسرعة (أي المتكاثرة) والتي تركب جداراً خلوياً ببتيدوغليكانياً وتكون غير فعالة ضد الميكروبات غير المنطوية على هذه البنية (مثل الفطور والفيروسات).

❖ يرتبط نجاح الصاد البنسليني في إحداث الموت الخلوي بـ:

✓ حجم الصاد الحيوي Antibiotic's size.

✓ شحنته Antibiotic's charge .

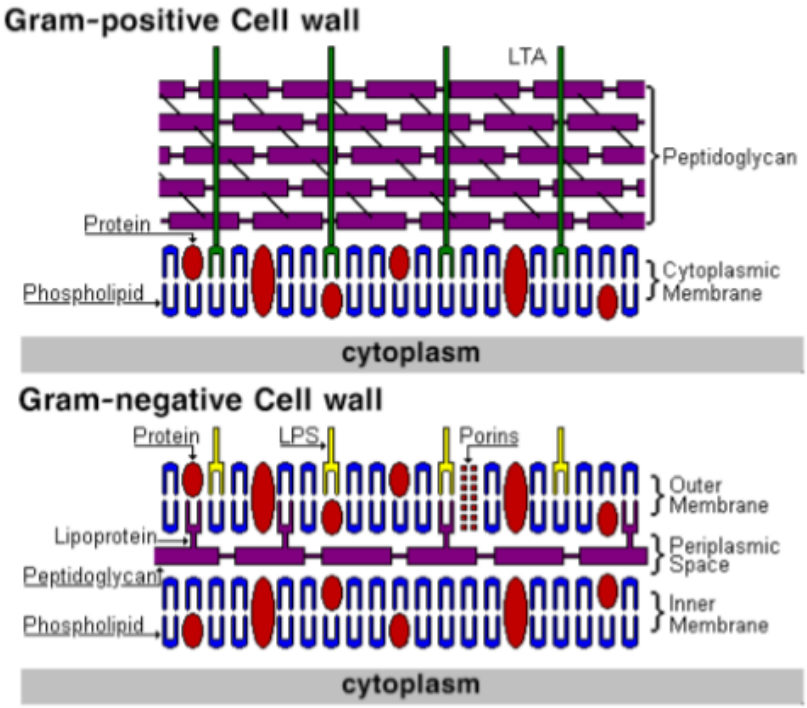
✓ كراهيته للماء its hydrophobicity.

✓ قدرته على عبور الجدار الخلوي الببتيدوغليكاني والوصول إلى البروتينات الرابطة للبنسلين PBPs.

طيف البنسلينات المضادة للجراثيم Antibacterial spectrum

- تملك الميكروبات إيجابية الغرام جداراً خلوياً سهل الإختراق بواسطة البنسلينات.
- بينما تملك الميكروبات سلبية الغرام غشاءً خارجياً (envelope) مكوناً من عديد سكاريد شحمي (lipopolysaccharide membrane) يحيط بالجدار الخلوي مشكلاً حاجزاً ضد البنسلينات المنحلة بالماء ولكنها تملك أيضاً بروتينات مندخلة في الطبقة الشحمية عديدة السكاريد تشكل قنوات مائية (مسامات porins) تسمح بالمرور عبر الغشاء.

لا تملك العصيات الزرقاء (الزوائف الزنجارية) هذه القنوات لذلك تكون مقاومة للعديد من الصادّات.



المقاومة

تحدث المقاومة الطبيعية للبنسلينات في الميكروبات التي:

1- لا تحتوي على ببتيدوغليكان في جدارها (مثل الـ mycoplasma).

2- تملك جداراً خلوياً غير نفوذ للدواء (كالجراثيم السلبية الغرام التي لاتملك قنوات في غلافها الخارجي).

☒ تحدث المقاومة المكتسبة نحو البنسلينات بتوسط البلاسميد.

☒ تكاثر الميكروبات يؤدي إلى زيادة انتشار الجينات المقاومة.

☒ تصبح الميكروبات مقاومة للعديد من الصادات.

عند حصول الخلية على بلاسميد يحمل جينات المقاومة يمكن لها أن تكتسب إحدى الصفات المقاومة التالية:

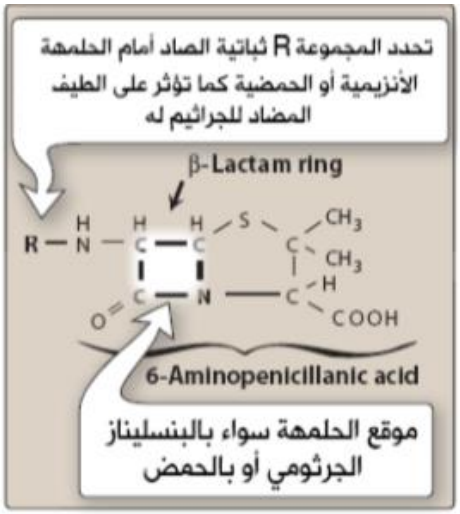
- تفعيل أنزيمات البيتالاكتاماز.
- إنقاص نفوذية الدواء.
- تغيير البروتينات الرابطة للبنسلين.

فعالية أنزيمات البيتالاكتاماز

β-Lactamase activity

❋ يُصنع الجرثوم المقاوم أنزيمات ضد البنسلينات والصادّات التي تشبهها تعرف **بأنزيمات البيتالاكتاماز**.

❋ تحلمه هذه الأنزيمات روابط الأميد الحلقي لحلقة البيتالاكتام ممّا يؤدي إلى فقدان الفعالية المبيدة للجراثيم وهو السبب الرئيسي لحدوث المقاومة.



❋ تتحلمه حلقة البيتالاكتام:

- إما بالإنشطار الأنزيمي بأنزيمات البيتالاكتاماز
- أو بواسطة الحمض (لذلك لا تتحمل بعض الصادّات حموضة المعدة وغالباً ما تُعطى بشكل حقن) ممّا يؤدي إلى تخرب فعاليتها المضادة للجراثيم.

❋ تنتقل أنزيمات البيتالاكتاماز بتوسط **البلازميد**.

❋ أنزيمات البيتالاكتاماز للميكروبات إيجابية الغرام تتوضع خارج الخلية.

❋ أما في الميكروبات سلبية الغرام فتبقى بين الغشائين الداخلي والخارجي.

نقص نفوذية الدواء Decreased permeability to the drug:

❋ نقص نفوذية الدواء عبر الغشاء الخارجي يمنع الدواء من الوصول إلى البروتينات الرابطة للبنسلين المستهدفة.

❋ يؤدي حدوث تغيير في بنية أو عدد الأقنية التي تعبر الغشاء الخارجي إلى نقص نفوذ الدواء.

❋ مضخة إخراج الدواء: تنقص من كمية الدواء داخل الخلايا.

البروتينات الرابطة للبنسلين المتغيرة Altered PBPs

☒ يؤدي حدوث تبدل في البروتينات الرابطة للبنسلين إلى انخفاض ألفتها تجاه صادات البيتالاكتام (أي أننا نحتاج إلى تركيز أعلى من الدواء ليؤثر).

هذا يُفسر آلية مقاومة المكورات العنقودية للميتسلين (MRSA).

☒ لا تفُسر آلية مقاومة المكورات العنقودية للإريتروميسين (لا يحوي حلقة بيتالاكتام).

فيديو: https://www.youtube.com/watch?v=qBdYnRhdWcQ&feature=youtube.be

❖ يظهر الفيديو الجدار بشكل واضح: السلاسل الببتيدية وموقع عمل البنسلين، بلوكات الببتيدوغليكان والسلاسل الببتيدية التي ستربط بين الجدارين،

❖ ثم يشرح عمل الأنزيمات الطبيعية:

جزيئات الغليكان ترتبط بسلسلة الببتيد (الحموض الأمينية) حيث يربط البروتين الرابط للبنسلين السلاسل.

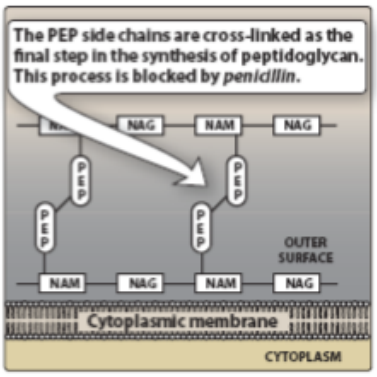
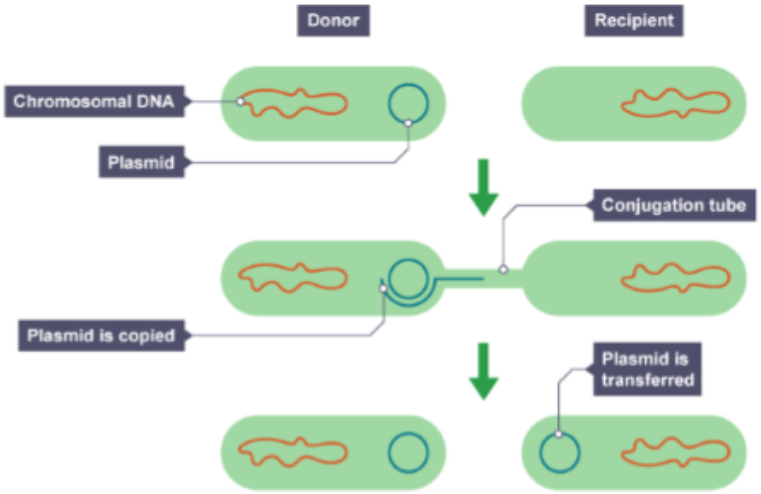


Figure 31.3
Bacterial cell wall of gram-positive bacteria. NAM = N-acetylmuramic acid; NAG = N-acetylglucosamine; PEP = cross-linking peptide.

❖ ترتبط حلقة البيتالاكتام (البنسلينات)على البروتين الرابط للبنسلين فتمنعه من عمله.

❖ إحدى الطرق التي تنتقل عبرها المقاومة هي:



• انحلال الخلية وعبور البلاسميد الحامل لصفات المقاومة إلى الخلية الجديدة وإندماجه مع الـ DNA الخاص بها .

• تشكيل (جسر) بين الخليتين يعبر البلاسميد من خلاله.

- البلاسميد الجديد إمّا أن يؤدي إلى تغيير في شكل البروتين الرابط للبنسلين الأمر الذي يمنع حلقة اللاكتام من الارتباط على موقعها وبالتالي تحدث المقاومة.
- أو أن يؤدي إلى تصنيع أنزيمات البيتالاكتاماز التي تقوم بإمساك بالبنسلين وحل حلقته وبالتالي تخريبه.

• الآلية الثالثة للمقاومة وهي نقص النفوذية إما أن تظهر عبر تغير عدد أو شكل القنوات المخترقة للغشاء الخارجي أو عبر عمل المضخة.

الاستعمالات العلاجية

تمّ تصنيف البنسلينات حسب طيف المعالجة الخاص بها إلى:

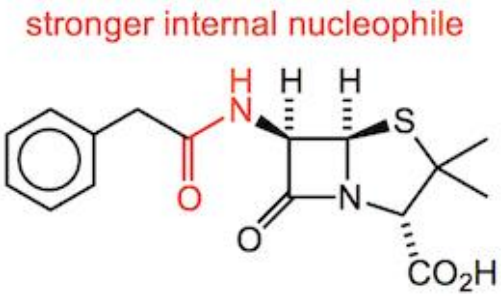
البنسلينات و الأمينوغليكوزيدات	بنسلينات مضادة للزوائف الزنجارية	بنسلينات واسعة الطيف، حساسة للبنسلیناز	بنسلينات ضيقة الطيف جداً ومقاومة للبنسلیناز	بنسلينات ضيقة الطيف، حساسة للبنسلیناز
تآزر	▪ Carbenicillin ▪ Piperacillin ▪ Ticarcillin	▪ Ampicillin ▪ Amoxicillin	▪ Methicillin ▪ Nafcillin ▪ Oxacillin ▪ Dicloxacillin	▪ Penicillin G ▪ Penicillin V

7- البنسلينات ضيقة الطيف الحساسة للبنسلیناز :

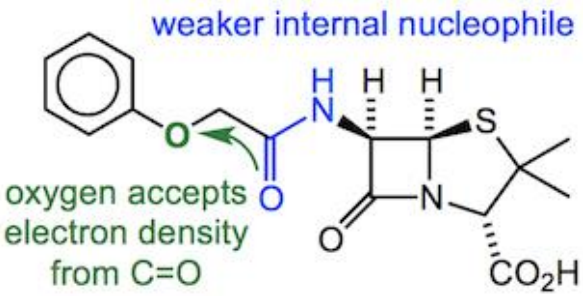
يُعد الـ **penicillin G** هو النواة الرئيسية في المجموعة.

يستخدم لمعالجة الأخماج الناجمة عن:

- ✓ المكورات الإيجابية والسلبية.
- ✓ العصيات إيجابية الغرام.
- ✓ **اللولبيات** (spirochetes).



penicillin G



penicillin V

- يتعطل البنسلين G بأنزيمات البيتالاكتاماز .
- يُستعمل البنسلين V غالباً ضد الميكروبات اللاهوائية في أخماج الفم والبلعوم بشكل رئيسي.
- يُعطى البنسلين V عن طريق الفم لأنه أكثر ثباتاً في حمض المعدة.

Penicillin V is more acid-stable than penicillin G.

- يملك البنسلين V طيفاً مشابهاً للبنسلين G.

2- البنسلينات ضيقة الطيف جداً والمقاومة للبنسليناز:

- تسمى أيضاً في بعض المراجع بالبنسلينات المضادة للمكورات العنقودية

Antistaphylococcal penicillins

- البنسلينات المقاومة للبنسليناز أربعة:

Methicillin, Nafcillin, Oxacillin and Dicloxacillin

- ينحصر استعمالها على العداوى الناجمة عن العنقوديات المكورة المنتجة للبنسليناز لذلك تسمى بالضيقة جداً.
- نادراً ما يُستعمل الميتسللين (Methicillin) بسبب سميته ومقاومته

ماعدا لمعالجة السلالات العنقودية الذهبية المقاومة resistant strains of S. aureus.

- تعتبر العداوي الخطيرة المكتسبة في المشافي (nosocomial) مقاومة للميتسلين Methicillin resistant Staphylococcus aureus (MRSA) وحساسة للفانكومايسين ونادراً ما تتحسس على السبيروفلوكساسين أو الريفامبين.

3- البنسلينات واسعة الطيف الحساسة للبنسليناز:

تشمل:

Amoxicillin, Ampicillin

- تملك طيفاً مضاداً للجراثيم مشابهاً للبنسلين G، وأكثر فعالية ضد العصيات سلبية الغرام **(لذلك تسمى ممتدة الطيف)**.
- يُعد الأمبيسلين الدواء المفضل في معالجة إحدى العصيات إيجابية الغرام الهامة وهي

(الليستريا وحيدة الخلية Listeria monocytogenes)

- تستعمل بشكل واسع في العداوى التنفسية.
- يستعمل الأموكسيسيللين وقائياً في طب الأسنان لمعالجة المرضى ذوي الصمامات القلبية الشاذة.

تُشارك هذه الصادات مع مثبطات البنسليناز

يُشارك الأموكسيسيللين مع حمض الكلافولانيك، والأمبيسللين مع السولباكتام لحمايتها من الحلمهة الأنزيمية وإطالة طيفها المضاد نتيجة المقاومة الناجمة من البنسليناز .

AUGMENTIN = Clavulanic acid + amoxicillin

UNASYN = Sulbactam + ampicillin

4- البنسلينات المضادة للزوائف الزنجارية (العصيات الزرق)

Antipseudomonal penicillins

وتشمل:

Ticarcillin , Carbenicillin, and Piperacillin

- البيبراسيللين Piperacillin أكثرها فعالية.
- **جميعها فعالة ضد العصيات سلبية الغرام.**

☙ غير فعالة ضد الكلبسيلا Klebsiella بسبب تخربها بأنزيمات البنسلیناز.

☙ تُشارك مع مثبطات البنسليناز لإطالة طيفها مثل:

- Ticarcillin with Clavulanic acid.
- Tazobactam with Piperacillin.

5-البنسلينات والأمينوغليكوزيدات *Penicillins and aminoglycosides*:

☒ تتأثر الفعالية لدى مشاركة صادات البيتالاكتام مع الأمينوغليكوزيدات لأن مثبطات الجدار الخلوي (كالبنسلينات) تبدل من نفوذية الخلايا الجرثومية مما يسهل من دخول المضادات الأخرى التي لا تستطيع الدخول في الحالة العادية (كالأمينوغليكوزيدات).

☒ لا تشارك هذه الصادات معاً في التسريب الوريدي لأن التماس المديد بين شحنتين مختلفتين يشكل مركب عاطل (خامد) (الأمينوغليكوزيدات إيجابية بينما البنسلينات سلبية).

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics

الإعطاء *Administration*

يتحدد طريق الإعطاء على أساس ثبات الدواء في الحمض المعدي وشدة الخمج.

- أدوية تعطى حقنا:

هذه الأدوية قناً عبر الوريد أو العضلات intravenously (IV) or muscularly (IM)

- Ticarcillin, Carbenicillin, piperacillin.
- The combinations of ampicillin with sulbactam.
- Ticarcillin with clavulanic acid.
- Piperacillin with tazobactam.

- أدوية تعطى فموياً:

توجد هذه الأدوية فقط بأشكال فموية:

- **Penicillin V.**
- **Amoxicillin.**
- **Amoxicillin combined with clavulanic acid.**
- **and the indanyl ester of carbenicillin (for treatment of urinary tract infections** لعلاج أخماج الجهاز البولي)

- بعضها الآخر يعطى فموياً أو عضلياً أو وريدياً.

- تُعطى الأدوية التالية عن طريق الحقن العضلي بامتصاص بطيء يستمر بتراكيز منخفضة في الدم لفترة من الزمن وغالباً ما نعطي معها أحد المواد المخدرة لتخفف من ألم الحقن البطيء:

Procaine penicillin G and benzathine penicillin G

الامتصاص *Absorption*

- تُمتص البنسلينات بشكل غير كامل بعد الإعطاء الفموي وتصل بتراكيز كافية لتؤثر على النبيت الجرثومي المعوي.

- يمتص الأموكسيسللين **amoxicillin** بشكل كامل وبالتالي لا تصل تراكيز مؤثرة علاجية منه إلى الجراثيم في تجاويف الأمعاء **فهو لاينفع في علاج التهاب الأمعاء بالشيغلا أو السالمونيلا .**

- ينخفض امتصاص البنسلينات المقاومة للبنسليناز عند وجود الطعام في المعدة وذلك لأن زمن إفراغ المعدة يطول ممّا يؤدي إلى تخرب الصادات في البيئة الحمضية، أي أنّه يجب إعطاء الأدوية قبل الطعام بـ 30-60 دقيقة أو بعده بـ 2-3 ساعات.

- البنسلينات الأُخرى أقل تأثراً بالطعام.

- توزعها جيد في الجسم.
- تعبر الحاجز المشيمي **ولكنها غير مشوهة للجنين**.
- تنفذ بصعوبة إلى: العظام والسائل الدماغي الشوكي إلا في حالة الالتهاب فقط مثل التهاب السحايا.

توضيح:

خلال المرحلة الحادة من الخمج، تكون السحايا الملتهبة أضعف وأكثر نفوذية للبنسلينات مما يؤدي إلى زيادة نسبة كمية الدواء في الجهاز المركزي العصبي بالمقارنة مع نسبته في المصل.

مع زوال الخمج يخف الإلتهاب وتعود حواجز النفوذية للعمل في السحايا، حيث تصل كميات الدواء النافذ إلى المستوى العلاجي فقط أثناء الإلتهاب.

الإطراح *Excretion*

- تطرح من الجهاز الإفرازي (الأنبوبي) الحمضي العضوي في الكلية

The organic (tubular) secretory system of the kidney.

بالإضافة إلى الارتشاح الكبيبي لذلك يجب ضبط الجرعة لدى المصابين بخلل في وظيفة الكلية.

- يزداد العمر النصفي بين 1-10 ساعات عند الفشل الكلوي.
- ينافس الـ **Probenecid** البنسلينات على الإفراز الأنبوبي فيثبط الإفراز ويزيد من مستويات البنسيللين الدموية.

الـ *Probenecid* حمض عضوي ضعيف ومثبط عام للإفراز الأنبوبي، يعدّ من طارحات حمض البول (أدوية داء النقرس).

آلية عمله في داء النقرس:

بالجرعات العلاجية يتنافس الـ *Probenecid* وحمض البول على الإنطراح عبر الأنبوب الكلوي القريب فينطرح حمض البول على حساب الـ *Probenecid*.

ولكن بشكل عام ينافس الـ *Probenecid* الحموض العضوية الأخرى ويمنع إطراحها من هذه الحموض الأسبرين والبنسلينات حيث ينطرح الـ *Probenecid* ويعاد امتصاص البنسلينات.

لذلك يستفاد من إعطاء البنسلين مع الـ *Probenecid* لأنه يسمح لنا بتخفيف جرعة البنسلينات، أما مع الأسبرين فتعد هذه الحالة ضمن مضادات الاستطباب.

- ✓ يُطرح الـ *Nafcillin* عبر الطريق الصفراوي.
- ✓ تُطرح البنسلينات في حليب الثدي.

التأثيرات الجانبية

البنسلينات من أكثر الأدوية أماناً.

- ☒ فرط الحساسية: المستضد الرئيسي المسؤول هو المستقلب الذي يدعى بحمض البنسليك الذي يتفاعل مع البروتينات ويعمل كناشبة **Hapten** تسبب تفاعل مناعي يتراوح بين طفح حطاطي بقعي إلى وذمة وعائية (تورم الشفاه واللسان) إلى الصدمة التأقية.
- ☒ الإسهال: ينجم الإسهال عن اضطراب التوازن الطبيعي للأحياء الدقيقة المعوية من البنسلينات الممتدة الطيف التي لاتمتص بشكل كامل.
- ☒ تحدث البنسلينات التهاب قولون غشائي كاذب **Pseudomembranous colitis** .

☒ كل البنسلينات وخاصة الـ Methicillin تسبب التهاب كلية خلالي حاد.

☒ سمية عصبية Neurotoxicity: تعد البنسلينات مخرشة للنسيج العصبي.

☒ سمية دموية Hematologic toxicity: بعض البنسلينات المضادة للعصيات الزرق تسبب نقص تخثر دموي:

Carbenicillin,Ticarcillin

السيفالوسبورينات

CEPHALOSPORINS

- مضادات حيوية من مجموعة البيتالاكتام تتشابه بنيوياً و وظيفياً مع البنسلينات.
- لها نفس آلية عمل البنسلليينات وتتأثر بآلية المقاومة ذاتها ولكنها **أكثر مقاومة من البنسلينات نحو أنزيمات البيتالاكتاماز**.

الطيف المضاد للجراثيم Antibacterial spectrum

صُنِفَت السيفالوسبورينات (إلى جيل أول، ثاني، ثالث، ورابع) حسب تحسسها الجرثومي ومقاومتها نحو أنزيمات البيتالاكتاماز.

الجيل الأول	الجيل الثاني	الجيل الثالث	الجيل الرابع
▪ Cefadroxil ▪ Cefazolin ▪ Cephalexin	▪ Cefaclor ▪ Cefprozil ▪ Cefuroxime ▪ Cefoxitin	▪ Cefdinir ▪ Cefotaxime ▪ Ceftazidime ▪ Ceftibuten ▪ Ceftriaxone ▪ Cefixime ▪ Ceftizoxime	▪ Cefepime

1) الجيل الأول First generation

Cefadroxil, Cefazolin, Cephalexin

- فعلها يشبه البنسلين وبنفس الآلية (penicillin G substitutes).
- تقاوم المكورات العنقودية المفرزة للبنسليناز.
- تملك فعالية ضد البروتيوس، الإيشريشيا القولونية، الكلبسيلا الرئوية.

Proteus mirabilis, E. coli, and Klebsiella pneumonia

2) الجيل الثاني Second generation

Cefaclor, cefprozil, cefuroxime, cefoxitin

- تمتلك فعالية أكبر نحو الميكروبات سلبية الغرام: المستديمة النزلية، الجراثيم المعوية، وبعض أنواع النيسريات.

H. influenzae, Enterobacter aerogenes, and some Neisseria species

- بينما فعاليتها ضد إيجابية الغرام أضعف.

3) الجيل الثالث Third generation

Cefdinir, Cefotaxime, Ceftazidime, Ceftibuten, Ceftriaxone, Cefixime, Ceftizoxime

- أقل من الجيل الأول في فعاليتها ضد المكورات إيجابية الغرام.
- فعاليتها أقوى ضد العصيات سلبية الغرام gram-negative bacilli كالمكروبات المعوية
- يكون الـ Ceftazidime فعالاً ضد العصيات الزرق (P. aeruginosa) ويكون بشكل حقن.
- الـ Cefotaxime والـ Ceftriaxone من الأدوية المفضلة لمعالجة التهاب السحايا meningitis الناجم عن المستديمة النزلية عند الأطفال والرضع.

4) الجيل الرابع Fourth generation

Cefepime

- يُعطى حقناً (parenterally).
- مقاوم للبيتالاكتاماز.
- ذو نفوذية ممتازة للسائل الدماغي الشوكي.
- يملك طيفاً واسعاً ضد المكورات العقدية streptococci والعنقودية staphylococci.
- فعال ضد المكورات سلبية الغرام الهوائية مثل: الإمعائيات، الاشريشيا القولونية، المتقلبات، العصيات الزرق.

Enterobacter species, E. coli, K. pneumonia, P. mirabilis, and P. aeruginosa

Resistance المقاومة

آليات المقاومة نحو السيفالوسبورينات هي ذاتها نحو البنسلينات.

- العديد من الجراثيم تقاوم من خلال إنتاجها البيتالاكتاماز وأخرى تستطيع تعطيل السيفالوسبورينات.
- غالبية المكورات العنقودية المقاومة للميتسيللين مقاومة للسيفالوسبورينات.

Pharmacokinetics الحرائك الدوائية

Administration الإعطاء

حقناً عضلياً أو وريدياً بسبب إمتصاصها الضئيل من الجهاز الهضمي، باستثناء الأدوية التالية التي تُعطى فموياً:

Cefdinir, Cefixime, Cephalexin

التوزع *Distribution*

- ✓ توزعها جيد في سوائل الجسم.
- ✓ الجيل الثالث فقط يحقق مستويات كافية علاجية في السائل الدماغي الشوكي **CSF** (بغض النظر عن وجود إلتهاب أي في الحالة الطبيعية).
- ✓ يستعمل الـ **Cefazolin وقائياً** قبل الجراحة بسبب عمره النصفي 1-8 ساعات وفعاليته ضد العنقوديات المذهبة المنتجة للبنسليناز، ويعد فعالاً في معظم العمليات الجراحية، كما ينفذ إلى العظم أي يمكن استعماله في الجراحة العظمية.
- ✓ **كل السيفالوسبورينات تعبر المشيمة.**

الإطراح *Excretion*

- تطرح عبر الإرتشاح الكبيبي أو الإفراز الأنبوبي.
- يجب ضبط الجرعة عند مرضى الفشل الكلوي الوخيم للوقاية من التراكم والسمية.
- يُطرح الـ **ceftriaxone** عبر الصفراء في البراز لذلك يستخدم غالباً عند مرضى الفشل الكلوي.

التأثيرات الجانبية Adverse effects

☒ تظاهرات تحسسية تتراوح بين الإندفاعات الجلدية إلى الصدمة التأقية.

☒ يمكن معالجة المرضى المتحسسين بالبنسلين بحذر (لأنهم قد يعانون أيضاً من حساسية نحو السفالوسبورينات) ولكن لا يمكن معالجة المرضى الذين لديهم قصة تأقية تجاه البنسلينات.

☒ قد تسبب ألماً في مكان الحقن العضلي أو إلتهاب وريدي بعد الحقن الوريدي.

الكاربابينيمات

Carbapenems

مضادات حيوية صنعية تختلف بنيتها عن البنسلينات، تضم ثلاث أدوية فقط تنتهي جميعاً باللاحقة (بينيم penem: ايمي، ميرو، ارتا):

- ⇦ Imipenem ايميبينيم.
- ⇦ meropenem ميروبينيم.
- ⇦ ertapenem ارتابينيم.

الطيف المضاد للجراثيم

Antibacterial spectrum

من أوسع الصادات الحيوية المتوافرة.

- يقاوم الـ Imipenem الحلمهة بأنزيمات البيتالاكتاماز ولا يقاوم أنزيمات الميتالوبيتالاكتاماز metallo-β-lactamases (أحد أنواع أنزيمات البيتالاكتاماز).
- يكون الـ Meropenem فعالاً ضد الميكروبات الإيجابية والسلبية الغرام المنتجة للبنسليناز، اللاهوائيات، العصيات الزرق.

β-lactamase-producing gram-positive and gram-negative organisms, anaerobes, and P. aeruginosa

- يملك الـ Meropenem فعالية مشابهة للـ Imipenem.
- **لا ينفع الـ ertapenem لمعالجة العصيات الزرق لأن معظم السلالات تملك مقاومة ضده .**

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics

- يُعطى الـ Imipenem والـ Meropenem حقناً وريدياً.
- تتوزع جيداً في سوائل وأنسجة الجسم.
- تصل إلى السائل الدماغي الشوكي في إلتهاب السحايا.
- تطرح بالرشح الكبيبي.
- يُشارك الـ Imipenem مع الـ cilastatin لحمايته من تشكيل مستقلب سميّ toxic metabolite بواسطة أنزيم الديهيدروبيبتيداز الكلوي dehydropeptidase في الأنبوب البولي القريب لذلك يستخدم لمعالجة عداوى السبيل البولي.
  - الـ cilastatin دواء مساعد، يعمل كمثبط لأنزيم الديهيدروبيبتيداز الكلوي.
- يُعطى الـ Ertapenem وريدياً أو عضلياً via IV or IM.

التأثيرات الجانبية Adverse effects

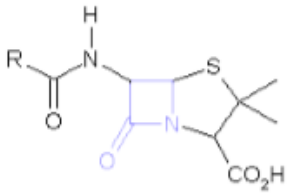
- ☒ يمكن للـ Imipenem/cilastatin أن يسبب غثيان nausea، إقياء vomiting، إسهال diarrhea.
- ☒ يسبب نقص العدلات والحماضات Eosinophilia and neutropenia.
- ☒ قد يحرض على حدوث النوبات الإختلاجية High levels of Imipenem may provoke seizures.

وحيدات الباكتام

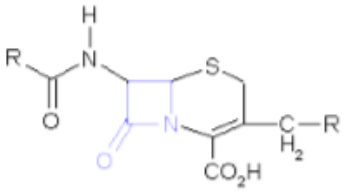
Monobactams

وحيدات الباكتام ذات بنية فريدة لإحتوائها على حلقة البيتالاكتام فقط (دون الحلقة الأخرى المرافقة لباقي البيتالاكتامات).

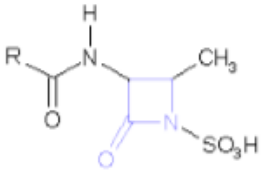
- تمزق تركيب الجدار الخلوي.
- تقاوم فعل أنزيمات البيتالاكتاماز.



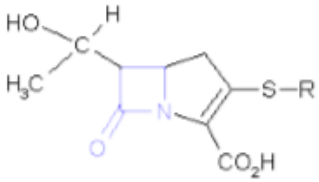
Penicillin nucleus



Cephalosporin nucleus



Monobactam nucleus



Carbapenem nucleus

Aztreonam

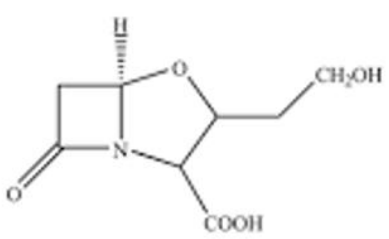
- ذو طيف ضيق Narrow antimicrobial spectrum.
- ⇦ فعال ضد العصيات سلبية الغرام [العصيات الزرق] والإمعائيات Enterobacteriaceae, including P. aeruginosa.
- ⇦ غير فعال ضد المكروبات إيجابية الغرام أو اللاهوائيات gram-positive organisms and anaerobes.
- يُعطى وريدياً أو عضلياً.

مثبطات أنزيم البيتالاكتاماز

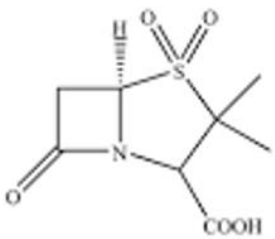
β-LACTAMASE INHIBITORS

clavulanic acid, sulbactam, and tazobactam

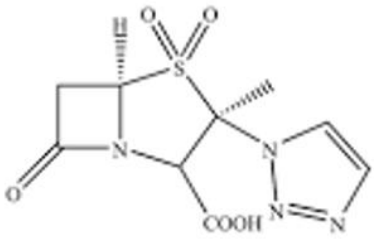
- تملك حلقة البيتالاكتام ولكن لاتملك فعالية مضادة للجراثيم.
- تقوم بربط وإزالة فعالية أنزيمات البيتالاكتاماز لوقاية الصادات.



Clavulanic acid



Sulbactam



Tazobactam

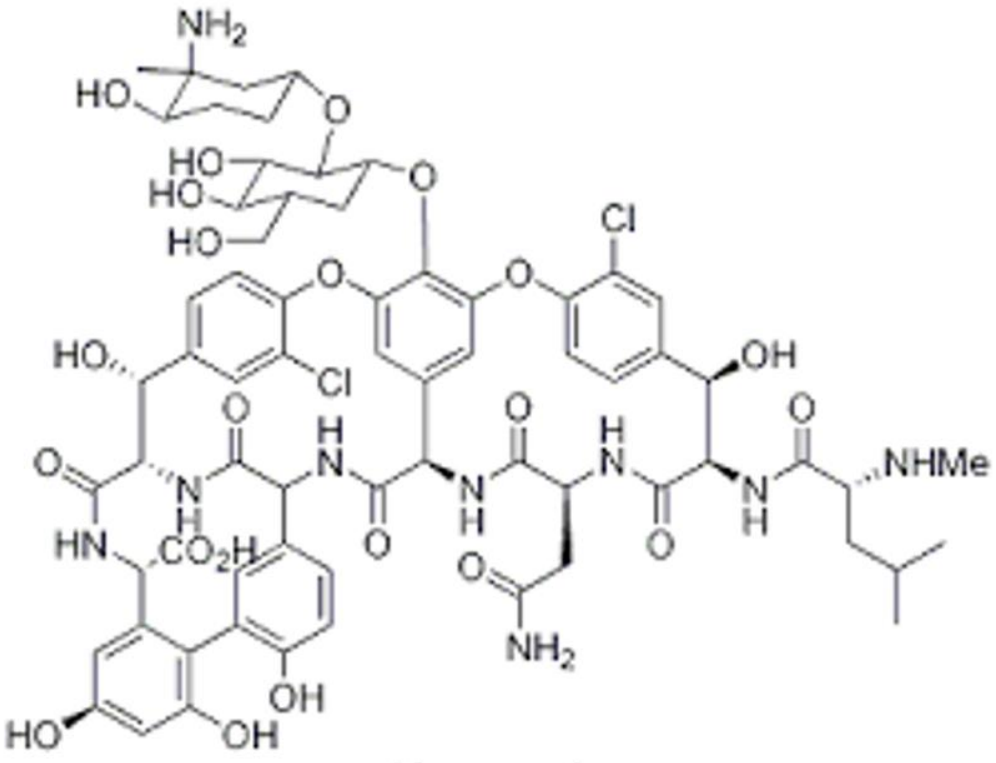
ثانياً: الفانكومايسين VANCOMYCIN

- هو غليكو بروتين ببتيد سكري ثلاثي الحلقات tricyclic glycopeptide.
- مبيد للجراثيم.
- فعال ضد العديد من الجراثيم المقاومة للأدوية كالعنقوديات المقاومة للميتسيللين والمكورات المعوية MRSA and enterococci .

آلية التأثير Mechanism of action

1- يثبط تركيب الشحوم الفوسفورية (الفوسفوليبيدات) في الجدار الخلوي الجرثومي.

2- يثبط بلمرة الببتيدوغليكان: من خلال ارتباطه بالسلسلة الجانبية لطليعة الببتيدوغليكان من النهاية (D-Alain-D-Alain) ممّا يمنع حدوث مرحلة النقل الغليكوزية أثناء تكوثر الببتيدوغليكان ويؤدي بالتالي إلى إضعاف الجدار وتخريب الغشاء تحته.


NH2
HO
O
HO
HO
HO
O
Cl
O
O
HO
Cl
OH
O
O
O
O
O
NHMe
N
H
N
H
N
H
N
H
HN
CO2H
O
O
O
NH2
OH
HO
OH

Vancomycin

الطيف المضاد للجراثيم Antibacterial spectrum

- فعال بشكل رئيسي ضد الجراثيم إيجابية الغرام.
- يُعد منقذاً للحياة في معالجة أخماج:

✓ العنقوديات المذهبة المقاومة للميتسيللين (MRSA)

Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA)

✓ العنقوديات البشروية المقاومة للميتسيللين (MRSE)

Methicillin-resistant Staphylococcus epidermidis (MRSE)

✓ المكورات المعوية.

يجب حصر استعمال الفانكومايسين فقط على الأخماج الخطيرة الناجمة عن الجراثيم إيجابية الغرام المقاومة للبيتالاكتاماز أو للمرضى المتحسسين بصادات البيتالاكتام.

- فعال فموياً لعلاج التهاب القولون المهدد للحياة الناجم عن المطثيات الصعبة C. difficile أو العنقوديات.
- يستعمل للمرضى ذوي الصمامات القلبية الصنعية أو المرضى الذين خضعوا لزرع بدائل.
- يتآزر مع الأمينوغليكوزيدات لمعالجة التهاب الشغاف بالمكورات المعوية enterococcal endocarditis.

المقاومة Resistance

تنجم المقاومة عن تبدلات (بتوسط البلازميد) في نفوذية الدواء أو تناقص ارتباطه مع جزيئات المستقبل.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics

- يُعطى بالتسريب الوريدي البطيء.
- يسمح إلتهاب السحايا بنفوذية الدواء.
- يطرح بالارتشاح الكبيبي.
- عمره النصفي الطبيعي 6-10 ساعات أما في حالة القصور الكلوي فيصل إلى 200 ساعة.

التأثيرات الجانبية Pharmacokinetics

☒ تأثيرات ضارة خطيرة.

☒ حمى - قشعريرة - التهاب وريدي مكان الحقن.

☒ تحرر الهيستامين الناجم عن الحقن السريع يسبب التنبيغ أو التوهج (متلازمة الرجل الأحمر).

☒ يجب ضبط الجرعة بدقة في حالة القصور الكلوي بسبب تراكم الدواء.

☒ يُحدِث فقدان سمع عند مرضى الفشل الكلوي.

☒ تحدث السمية الكلوية والأذنية عند استخدام الفانكومايسين مع الأمينوغليكوزيدات.

انتهت المحاضرة