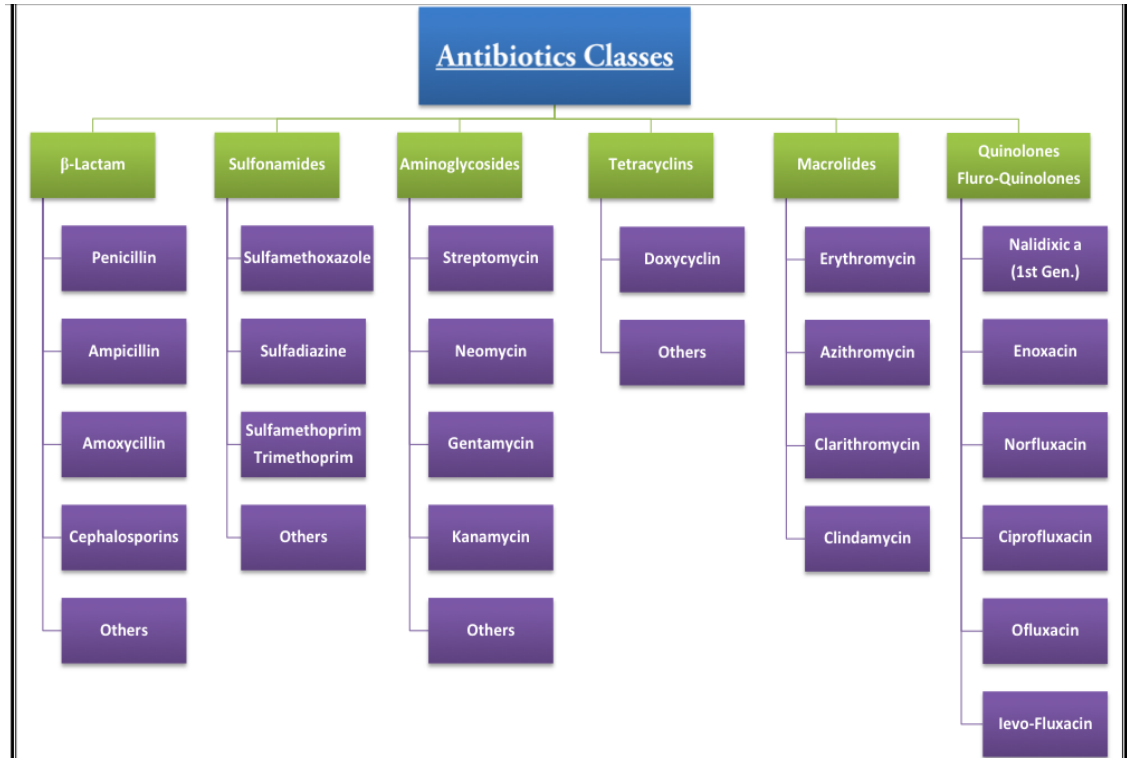


المضادات الحيوية، المحاضرة ٧، ٨

مجاميع المضادات الحيوية



اهم مجاميع المضادات الحيوية

Major Antibiotic Classes

قسمت المضادات الحيوية بناءً على تركيبها الكيميائي إلى عدد من المجاميع الرئيسية و هي:

1. البيتا لاكتام β -Lactam
2. السلفانوميدات Sulfonamides
3. الامينوجليكوسيدات Aminoglycosides
4. التيتراسيكلينات Tetracyclines
5. الماكروليدات (Macrolides, Lincosamides, Streptogramins, Ketolides) MLSK
6. الكينولونات Quinolones

المضادات الحيوية المثبطة لتكوين الجدار الخلوي البكتيري Inhibitors of Bacterial Cell wall synthesis

تشمل المضادات الحيوية التالية:

- اولاً: البيتا لاكتامات Beta lactams antibiotics بمجموعاتها المختلفة التي تشمل:

١- البنسيلينات Penicillins

٢- السيفالوسبورينات Cephalosporins

٣- المونوبكتامات Monobactams

٤- الكاربابينيمات Carbapenum

٥- الكارباسيفيمات Carbacephem

٦- الكلافام Clavams

٧- النوكاردسين

- ثانياً: مضادات حيوية أخرى تؤثر على جدار الخلية البكتيرية:

١- الباسيتراسين Bacitracin

٢- البيبتيدات السكرية Glycopeptides والتي تشمل:

أ- الفانكوميسين Vancomycin

ب- التيكوبلانين Tichoplanin

٣- دي- سيكلوسيرين D- cycloserine

سنتحدث في هذه المحاضرة عن أكثر المجاميع أهمية و هي مجموعة البيتا لاكتام β -Lactam

❖ أولاً : مضادات البيتا لاكتام β -Lactam

تؤثر هذه المجموعة بشكل أساسي على تكوين الجدار الخلوي للخلية البكتيرية، و هي تضم عدد من المجاميع الفرعية التالية:

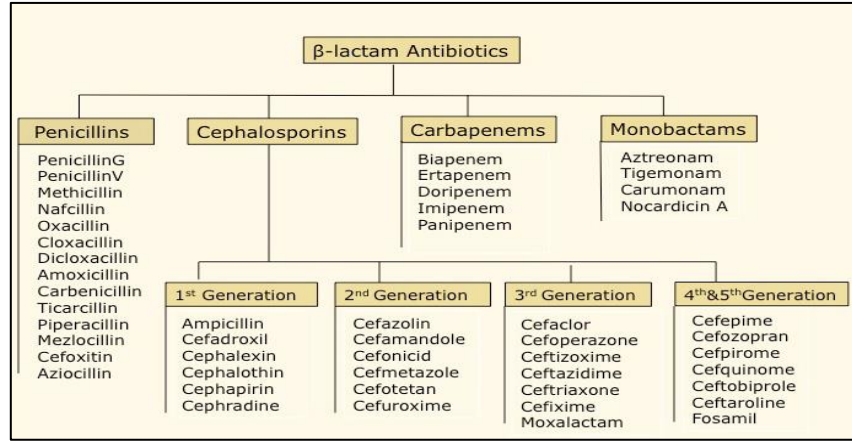
1. البنسلينات Penicillins

2. السيفالوسبورينات Cephalosporins والكاربسيهام Carbacephems

4. الكلافام Clavams

3. المونوبكتام Monobactams

6. الكاربينيم Carbapenems



العوامل المشتركة التي تجمع بين مضادات مجموعة البيتا لاكتام :

١- التركيب الكيميائي - تحتوي على حلقة البيتا لاكتام الاميدية الرباعية

٢- الية العمل الاساسية - تعمل جميعها على تثبيط تكوين الجدار الخلوي للبكتيريا مما يؤدي لفقدان قدرتها على تنظيم

عبور المواد الاساسية من والى الخلية البكتيرية وتفقد وظائفها الحيوية وتموت الخلية. كما ان فقدان البكتيريا لجدارها

الخلوي يجعلها اكثر عرضة لابتلاعها بواسطة كريات الدم البيضاء الملتهمه.

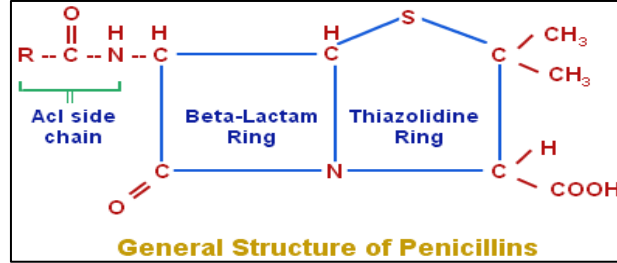
٣- يتكسر العديد منها بانزيمات البيتا لاكتاميز **Beta lactamase** - البكتيريا التي تفرز هذه الانزيمات تكون مقاومة

لمضادات البيتا لاكتام.

٤- استعمال هذه المضادات مأمون نسبيا عدا بعض الحالات النادرة من المرضى الذين يظهرون حساسية مفرطة لها.

أ . البنسلينات Penicillins

يتألف البنسلين من حلقة Thiazolidine مرتبطة مع حلقة β -Lactam ، و (هي نواة البنسلين -6) (aminopenicillanic acid) التي ترتبط بسلسلة جانبية، و إن إضافة مجاميع كيميائية لهذه السلسلة الجانبية يقود إلى الحصول على مشتقات جديدة تدعى شبه مصنعة (Semi synthetic) .



تقسم البنسلينات إعتماً على نوعية السلسلة الجانبية و فعاليتها ضد الميكروبات إلى:

1. البنسلينات الطبيعية: (Natural Penicillins)

تشمل البنسلينات التي تنتج من عمليات التخمر من فطر *Penicillium notatum* و *P. chrysogenum* من أهم الأمثلة عليها:

بنسلين ج – (Benzyl Penicillin) Penicillin G

-أول مضاد حيوي تم اكتشافه في العالم

- المجموعة الجانبية له Phenyl acetic acid

-يعطى عن طريق العضل أو الوريد، و لا يستخدم عبر الفم لتأثره بأحماض المعدة.

-يعتبر من المضادات الحيوية التي تعمل بطريقة قتل البكتيريا (bactericidal)

-يؤثر على البكتيريا الموجبة لصبغة جرام و التي لا تنتج انزيمات البيتا لاكتيميز β -Lactamase و *Neisseria* و

بعض البكتيريا اللاهوائية *anaerobes*

-يمكن أن يصاب المريض بحساسية من البنسلين جي (قد تسبب موته خلال دقائق)! لذلك يجب إجراء اختبار حساسية

بحقن كمية بسيطة منه أسفل الجلد و ملاحظة النتيجة، و في حالة حدثت حساسية من حقن بنسلين G للمريض نستخدم

السيترويد أو الأبينفرين (أدرينالين).

-يستعمل لعلاج الالتهابات المختلفة الخطيرة مثل تسمم الدم و ذات الرئة و السيلان.

بنسلين فـ (Phenoxy methyl Penicillin)- Penicillin V

-يعطى فموياً لعدم تأثره بالعصارة المعدية.

-أقل فعالية من بنسلين G

-يستعمل لعلاج الالتهابات المصاحبة لتكوّن الأسنان، و يصرف للمريض جرعات قليلة لكن لفترات طويلة.

-يتميز بأن ال MIC لديه مرتفع جداً، لذلك إما أن يتم استخدامه بكميات كبيرة أو لفترات طويلة حتى يصل للتركيز

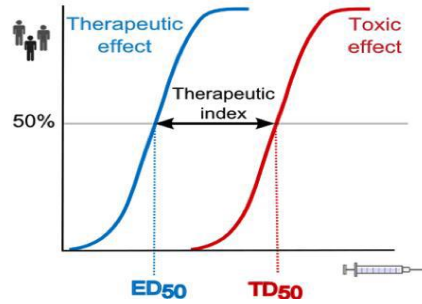
المطلوب ليؤدي مفعوله.

ما هو ال MIC ؟!..

لكل دواء حدّ يسمى (Minimal inhibitory concentration (MIC) و هو اقل تركيز من المضاد الحيوي الذي يعمل على إيقاف و تثبيط البكتيريا

قبل وصول تركيز الدواء لل MIC يكون الدواء غير مفيد في محاربة البكتيريا، و بعد تجاوز تركيز الدواء ال Maximum inhibitory concentration يصبح الدواء ضار بصحة المريض.

يطلق على المسافة التي ما بين Minimal inhibitory concentration و Maximum inhibitory concentration اسم **Therapeutic index** ، كلما كانت مساحة التأثير ابيوتك اندكس واسعة كان أفضل، أما إذا كانت مساحة التأثير ابيوتك اندكس ضيقة يوضع ذلك كأحد سلبات الدواء، و ذلك لأن الدواء الذي تكون مساحة التأثير ابيوتك اندكس فيه ضيقة يتطلب دقة شديدة في الجرعات، فأى زيادة بسيطة عن الMIC تسبب وصول الجرعة إلى مستوى Maximum فيحصل للمريض تسمم من الدواء.

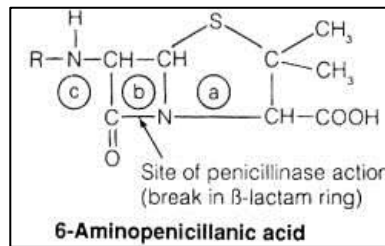


2. البنسلينات نصف المصنعة: (Semi-synthetic Penicillins)

نجح فريق من الباحثين عام ١٩٥٩ م بعزل نواة البنسلين (6-aminopenicillanic acid) ، و يمكن عزل هذه النواة من وسط التخمر الذي ينمو فيه الفطر أو باستخدام انزيمات تزيل السلسلة الجانبية مثل Acylases (Penicillin amidases) الذي يزيل السلسلة الجانبية من البنسلين G ، و هي تقسم حسب طيف تأثيرها إلى:

أ. مجموعة Narrow-spectrum penicillinase resistant penicillins

بعض انواع البكتيريا قد تكون مقاومة للبنسلين وذلك بسبب احتوائها على انزيم يسمى **Penicillinase** (احدى انواع انزيمات البيتالاكتاميز) الذي يعمل على ابطال مفعول مضاد البنيسيلين ويحطم حلقة البيتا لاكتام. مثل بكتيريا *S. aureus*



هذه المجموعة من المضادات تكون مقاومة لإنزيمات **Penicillinase** و منها مضادات **Methicillin** ، **Oxacillin** ، **Nafcillin** و **Cloxacillin** ، **Dicloxacillin** ، وهي متخصصة ضد اصابات البكتيريا الموجبة لصبغة جرام و خاصة بكتيريا *Staphylococcus aureus* المنتجة لإنزيمات البيتالاكتاميز لذا تدعى هذه المضادات **Anti Staphylococcus penicillins** و هي هامة في علاج إصابات الجلد و الجهاز التنفسي الناجمة عن الإصابة بكتيريا *S. aureus*

- عرفت البكتيريا المقاومة للمضاد **Methicillin**

باسم **MRSA (Methicillin resistance Staphylococcus aureus)**

انحصر استخدام Methicillin فقط في المختبرات لاختبار نوع البكتيريا. فإذا كان هناك مريض مصاب ببكتيريا *S. aureus* (يتم اعطاؤه جرعة من Oxacillin ، فلو قضى عليها المضاد تعرف بعدها البكتيريا باسم

MSSA (Methicillin-Sensitive Staphylococcus aureus)

والمشتقات الأربعة المذكورة أعلاه ناجحة للإستخدام، و لكن إذا لم تظهر نتيجة موجبة للمضاد تكون البكتيريا من نوع MRSA و يتم اجراء الاحتياطات اللازمة للقضاء على هذا النوع من البكتيريا.

ب. مجموعة Narrow-spectrum β -Lactamase resistant penicillins

تمتلك فعالية ضد البكتيريا السالبة لصبغة جرام و لا تؤثر على بكتيريا *Pseudomonas* و *Acinetobacter* ، و من هذه المضادات مضاد تيموسيلين Temocillin و هو أول بنسلين مقاوم بصورة كاملة لإنزيمات البييتالاكتيميز المنتجة من البكتيريا السالبة لصبغة جرام.

ج. مجموعة Moderate-spectrum Amino-penicillins

تضم مضادات الأمبسلين Ampicillin و الأموكسسلين Amoxicillin التي تمتلك القدرة على اختراق الغشاء الخارجي للخلية البكتيرية .

يستعمل الأمبسلين Ampicillin في علاج التهابات المجاري البولية و الأذن الوسطى و الإصابات التنفسية و يتميز بأن therapeutic index لديه كبير إضافة إلى أن ال MIC لديه منخفض، و بكتيريا *Pseudomonas aeruginosa* و معظم أنواع بكتيريا *Klebsiella* مقاومة له.

تم تطوير الأمبسلين بعد أن تغلبت البكتيريا عليه، و ذلك بإضافة حمض الكلافولانيك (Clavulanic acid) إلى الأمبسلين ينتج لنا المضاد الحيوي الجديد (Ougmentin).

Clavulanic acid + Ampicillin = Ougmentin

يكون مضاد الأموكسسلين Amoxicillin فعال ضد بكتيريا *Streptococcus pneumonia* الحساسة للبنسلين و بكتيريا *Staphylococcus aureus* غير المنتجة لإنزيمات البييتالاكتيميز و ضد بكتيريا *Haemophilus influenza* و *E. coli*

د. مجموعة Extended-spectrum penicillins

تكون فعالة ضد بكتيريا *Pseudomonas aeruginosa* و تشمل هذه المضادات:

1- Aminopenicillins تؤثر على العديد من البكتيريا الموجبه والسالبه لجرام، إلا أنها أقل كفاءة من Penicillin

G في التأثير على البكتيريا الموجبه لجرام.

2- Carboxy-penicillins مثل Ticarcillin ، و هي لا تتأثر بإنزيمات البييتالاكتيميز لذلك تعتبر أكثر ثباتاً من مجموعة

أمينوبنسلينز.

3- Ureido-penicillins مثل Azlocillin ، و هي أكثر كفاءة من مجموعة كاربوكسي بنسلينز في التأثير على

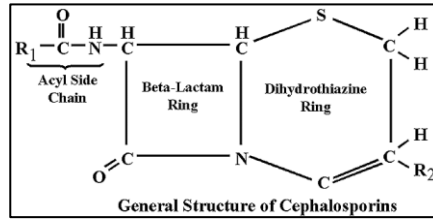
البكتيريا الموجبة لصبغة جرام. و هذه المضادات حساسة لإنزيمات البنيسلينيوز و تتأثر بالحوامض المعدية.

Characteristics of Selected Penicillin Drugs			
Name	Spectrum of Action	Uses, Advantages	Disadvantages
Penicillin G	Narrow	Best drug of choice when bacteria are sensitive; low cost; low toxicity	Can be hydrolyzed by penicillinase; allergies occur; requires injection
Penicillin V	Narrow	Good absorption from intestine; otherwise, similar to penicillin G	Hydrolysis by penicillinase; allergies
Oxacillin, dicloxacillin	Narrow	Not susceptible to penicillinase; good absorption	Allergies; expensive
Methicillin, nafcillin	Narrow	Not usually susceptible to penicillinase	Poor absorption; allergies; growing resistance
Ampicillin	Broad	Works on gram-negative bacilli	Can be hydrolyzed by penicillinase; allergies; only fair absorption
Amoxicillin	Broad	Gram-negative infections; good absorption	Hydrolysis by penicillinase; allergies
Carbenicillin	Broad	Same as ampicillin	Poor absorption; used only parenterally
Azlocillin, mezlocillin	Very broad	Effective against <i>Pseudomonas</i> species; low toxicity compared with aminoglycosides	Allergies, susceptible to many beta-lactamases
Ticarcillin			

ب . السيفالوسبورينات Cephalosporins

وجد أن الفطر *Cephalosporium acremonium* ينتج المضادات Cephalosporin C, N, P ، و هي تحتوي على حلقة دايهيدروثيازين dihydrothiazine ، مرتبطة مع حلقة البيتالاكتام و مجاميع جانبية R1 - R2 تتغير للحصول على مشتقات جانبية، حيث أمكن الحصول على خمسة أجيال من خلال إحداث تحويرات في السلسلة الجانبية.

السيفالوسبورينات والبنسيلينات تتشابهان بشكل كبير من الناحية التركيبية والوظيفية. يتم انتاج معظم السيفالوسبورينات في بطريقة نصف مصنعة



تعتمد فعالية السيفالوسبورينات ضد البكتيريا الموجبة لصبغة جرام على ألفة المضاد للإنزيمات الحساسة للبنسلين penicillin binding protein (PBPs) و ضد البكتيريا السالبة لصبغة جرام على اختراقها للغلاف الخارجي و مقاومتها لإنزيمات البيتالاكتاميز الموجودة في المنطقة البريبلازمية periplasmic space و ارتباطها بإنزيمات .PBPs

تصنف السيفالوسبورينات الى ٤ اجيال بناء على العوامل التالية:

- ١- **فاعليتها ضد البكتيريا** حيث تقل فعالية السيفالوسبورينات تدريجيا نحو البكتيريا الموجبة لجرام بالانتقال من الجيل الاول الى الجيل الثاني ثم الجيل الثالث حتى الجيل الرابع في حين تزداد فاعلية السيفالوسبورينات نحو البكتيريا السالبة لجرام بالانتقال من الجيل الاول الى الرابع (الجيل الاول--- اكثر فاعلية ضد البكتيريا الموجبة لجرام، الجيل الثالث والرابع--- اكثر فاعلية ضد البكتيريا السالبة لجرام)
- ٢- **الجرعة اليومية Daily dose** (تتشابه الجرعة اليومية الكلية التي يتناولها المريض من السيفالوسبورينات التي تنتمي لنفس الجيل)
- ٣- **التكرار Frequency** (عدد المرات التي يتناولها المريض في اليوم الواحد تقل بالانتقال من الجيل الاول الى الرابع)
- ٤- **درجة القبول patient acceptance** (استساغة المريض لطعم السيفالوسبورينات التي يتم تناولها بالفم تزداد بالانتقال من الجيل الاول الى الرابع)
- ٥- **الاعراض الجانبية Side effects** (اهمها علاقتها بالعمر حيث لايجوز استخدام معظم المضادات الحيوية التي تنتمي للجيل الثاني والثالث من السيفالوسبورينات في المرضى الذين يقل عمرهم عن ستة اشهر

آلية تأثير مجموعة البيتالاكتام: مضادات البنسيلينات والسيفالوسبورينات

تتعارض هذه المضادات مع الخطوة النهائية في بلمرة الببتيدوجليكان وتكوين الجسور الجانبية مضادات البيتالاكتام تعمل بشكل غير عكسي من خلال ارتباطها مع بعض البروتينات الموجودة في الغشاء السيتوبلازمي تسمى Penicillin Binding Proteins (البروتينات المرتبطة بالبنسلين) PBPs ، و هي عبارته عن مجموعه من

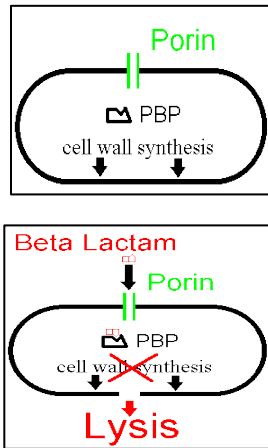
البروتينات الموجودة في الغشاء البلازمي و تلعب دور مهم في ربط طبقات الجدار الخلوي مع بعضها البعض و ذلك في المراحل الأخيرة من عملية بناء الجدار.

ترتبط مضادات البيتاكتام بهذه الإنزيمات مكونة رابطة تساهمية لينتج معقد يسمى **Acyl-enzyme Complex** و هذا يؤدي إلى تعطيل عمل إنزيم **PBPs** ، و بالتالي إلى وقف عملية تصنيع جدار الخلية لينتج جدار خلوي ناقص غير متماسك مما يجعل البكتيريا حساسة للضغط الأسموزي و من ثم موت البكتيريا.

بالإضافة إلى إنزيمات **PBPs** التي تدخل في عملية تصنيع الجدار الخلوي هنالك مجموعة أخرى من الإنزيمات غالباً ما تكون موجودة في جدار الخلية تسمى **Autolysins** وظيفة هذه الإنزيمات إعادة بناء أو إعادة شكل جدار الخلية من خلال كسر روابط خاصة في طبقة الببتيدوجلايكان.

لذلك بوجود مضاد البنسلين – على نحو خاص – يتوقف أو يمنع آلية التخليق الحيوي لطبقة الببتيدوجلايكان في الوقت الذي تستمر فيه الإنزيمات المحللة في تحلل الجدار مما يؤدي إلى موت الخلية .حيث تعمل على منع تكوين الروابط الببتيدية في طبقة الببتيدوجلايكان . لذلك فإن الخلية البكتيرية التي تتعرض لمثل هذه المضادات لا تتأثر إذا كانت هذه الروابط متكونة أساساً، و تتأثر الخلايا البكتيرية التي تكون في طور الانقسام حيث يمنع المضاد تكوين الجسور الببتيدية.

بالتالي يعمل الإنزيم المحلل **Lysozyme** على كسر الروابط لطبقة الجلايكان في طبقة الببتيدوجلايكان حيث يكسر الرابطة (B1-4) بين **N-acetyl glucosamic acid** و **N-acetyl nuramic acid** يستطيع الإنزيم تكسير كل أو جزء من تركيب الجدار الخلوي.



The beta lactam enters bacteria via the porin and binds to the PBP, inhibiting cell wall synthesis. Bacteria then dies.

مثبطات إنزيمات البيتاكتاميز (BLI) **Bete-lactamase inhibitors**

كابحات أو مثبطات انزيمات البيتاكتاميز هي عبارة عن مواد ذات قدره عاليه على تثبيط عمل انزيمات البيتاكتاميز .و هي ذات تأثير تضادي ضعيف على البكتيريا، لذلك يتم دمج هذه الكابحات مع مضادات مجموعة البيتاكتام لدمج تأثيرها التضادي و حماية المضاد الحيوي من التأثير بإنزيمات البيتاكتاميز المنتجة بواسطة أنواع من البكتيريا .و في مايلي مثال على عدد من المركبات التي يتم دمجها:

Amoxicillin + Clavulanic Acid= Augmantin

Ampicillin + Sulbactam

Ticarillin + Clavulanic Acid

Piperacillin + Tazobactam

المقاومة الطبيعية في البكتيريا الموجبة لصبغة جرام:

بعض أنواع البكتيريا مثل *Enterococcus* لديها مقاومة طبيعية تجاه البنسلينات، وذلك يرجع إلى:

1. اختلاف تركيب PBPs عن بقية الأنواع البكتيرية الموجبة لجرام.

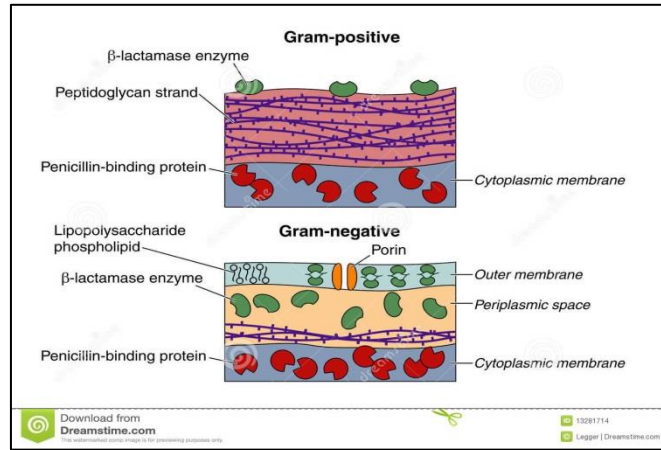
2. احتواء الجدار الخلوي على نسبة عالية من الليبيدات.

المقاومة الطبيعية في البكتيريا السالبة لصبغة جرام:

تحتوي البكتيريا السالبة لصبغة جرام على قنوات بروتينية Porin تسمح بمرور المواد إلى داخل الخلية (ذات الأوزان الجزيئية المنخفضة) حيث تعبر مضادات البيتالكتام الغشاء البلازمي الخارجي من خلال قنوات Porin و ترتبط ب PBPs

العديد من البكتيريا السالبة لصبغة جرام لديها مقاومه طبيعيه ل Penicilline G, Oxacillin ، نظراً لأن هذه المضادات يتم منع دخولها للخلية بواسطة (Lipopolysaccharide) (LPS) والتي لها القدرة على إغلاق القنوات

Porin



The differences in the structure of the cell walls in Gram-positive and Gram-negative bacteria

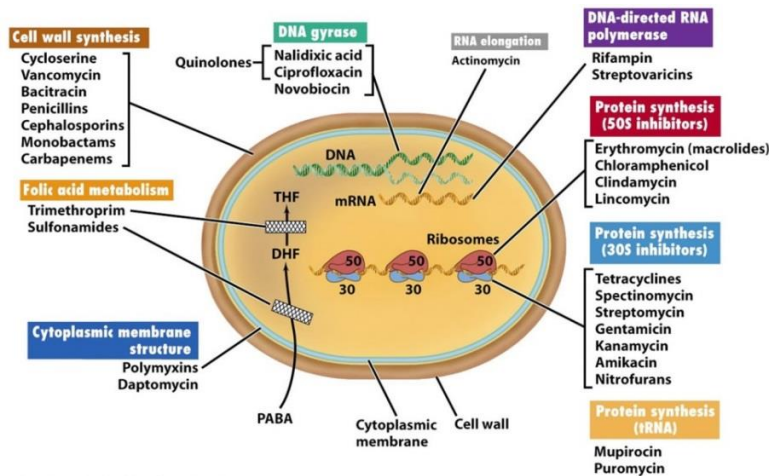


Figure 20-14 Brock Biology of Microorganisms 11/e © 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

Antibiotics targets