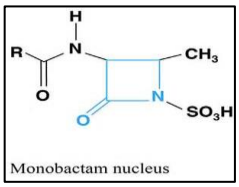
مضادات حيوية

المحاضرة التاسعة والعاشرة

تابع مجاميع المضادات الحيوية

Antibiotic Classes

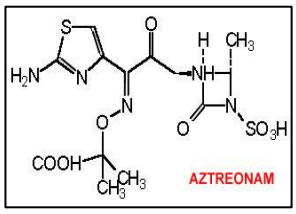
٣- مضادات المونوباكتامات Monobactams Antibiotics



- **من المضادات التي تنتمي لمجموعة مضادات البيتا لاكتام**
- **ذات اثر علاجي ضعيف ماعدا الازيتريونام Azetronam**

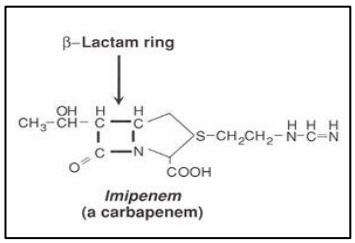
طيف فعالية الازيتريونام Spectrum of activity of Azetronam

- **مثل جميع مضادات البيتالاكتام، تعمل المونوباكتامات على تثبيط تصنيع الجدار الخلوي البكتيري من خلال الارتباط بالبروتينات المرتبطة بالبيتلاكتامات PBP وتثبيط عملها مما يئدي لتدهور تركيب الجدار الخلوي**
- **لايتاثر بانزيمات البيتالاكتاميز**
- **يؤثر على البكتيريا السالبة لجرام الهوائية التي تفرز انزيمات البيتالاكتاميز مثل *Haemophilus influenza***
- **البكتيريا المعوية *Enterobactiaceae***
- ***Pseudomonas***
- **قد لا يمتلك فعالية تذكر ضد البكتيريا الموجبة لجرام والبكتيريا اللاهوائية**



٤- مضادات الكاربابينيات Carbapenems

- **تحتوي على حلقة البيتالاكتام**
- تشمل المضادات الحيوية التالية:



الاميبينم Imipenum الميروبينم Meropenem

الايرتابينيم Ertapenem الفاروبينيم Faropenem

الاميبينم Imipenem

- اول الكاربابينيمات المستعملة
- **ينتشر بسرعة داخل الخلايا**
- **مقاوم لانزيمات البيتالاكتاميز**
- **له فعالية في القضاء على طيف واسع من البكتيريا**

طيف فعالية الاميبينم

يعتبر من اوسع اطياف مضادات البيتالاكتام على الاطلاق

فعال ضد معظم البكتيريا الموجبة والسالبة لجرام وبعض البكتيريا اللاهوائية

مرتفع التكلفة (يقتصر استعماله في الحالات الشديدة من الالتهابات التي تسببها البكتيريا المقاومة للمضادات الحيوية الاخرى مثل *P. aeroginosae*، Methicillin resistant *S. aureus* (MRSA)

الميروبينم Meropenem

يشبه الاميبينم في طيف فعاليته الواسع

اكثر ثباتا من الايميبينم

اقل تأثر بالانزيمات الكلوية (لذا يتم تناوله لوحده من غير اضافة مخمدات انزيمات البيبتيديز)

الايرتابينيم Ertapenem

ذو طيف فعالية واسع ضد البكتيريا الموجبة والسالبة لجرام والبكتيريا اللاهوائية

لايؤثر على Pseudomonas ولا Acinetobacter

مضادات حيوية اخرى تؤثر على لجدار الخلوي البكتيري

الباسيريسين Bacitracin البيبتيدات السكرية Glycopeptide البوليمكسين Polymyxins

- **تشترك هذه المضادات الحيوية في**
  - احتوائها على البيبتيدات Peptides في تركيبها
  - تتباين في طيف فعاليتها وفي الية عملها
  - قد ظلت استخداماتها محدودة حتى وقت قريب بسبب سميتها الشديدة

مضاد الباسيتريسين Bacitracin

- **خليط من البيبتيدات المتعددة polypeptides التي تنتجها بكتيريا *Bacillus subtils***
- يحتوي على نواة الثيازوليدين Thiazolidine nucleus
- **يشمل طيف فعالية المضاد على المكوات الموجبة لجرام مثل المكورات الذهبية S. aureus والمكورات السبحية Streptococci وبعض البكتيريا السالبة لجرام بالاضافة الى *Clostridium difficile* اللاهوائية**

الية عمل الباسيتريسن

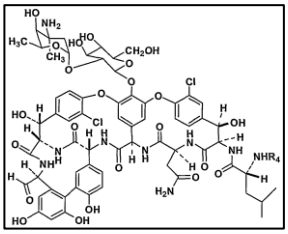
- ترتبط نواة الباسيتريسن مع جزيء Lipid pyrophosphate المحفز والناقل للوحدات البنائية اللازمة لتجدد وبناء جدار الخلية البكتيرية ويؤدي تثبيط عمل هذا الجزيء الى اعاقة عملية تكوين وتجدد الجدار الخلوي وتحلله فيما بعد.

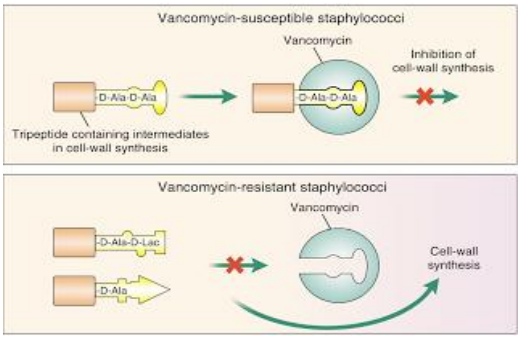
البيبتيدات السكرية (الفانكوميسين Vancomycin)

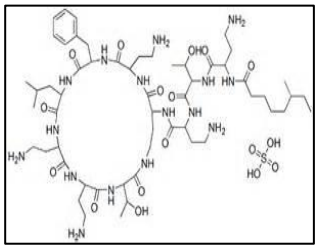
- **يتكون الفانكوميسين من معقد البيبتيدات السكرية ثلاثي الحلقات التي تنتجه بكتيريا *Streptomyces orientalls***
- **يعتبر طيف فعاليتها ضيق Narrow spectrum لايشمل العصويات السالبة لجرام ولا Mycobacterium**
- **يقتصر تاثيرها على المكورات الموجبة لجرام مثل المكورات العنقودية المقاومة للميثيسيلين MRSA والمكورات السبحية Streptococci والمكورات المعوية Enterococci والعصويات الموجبة لجرام وبعض البكتيريا اللاهوائية.**

الية عمل الفانكوميسين

تعمل البيبتيدات السكرية على تثبيط تكوين الجدار الخلوي البكتيري (البيبتيدوجليكان) عن طريق الارتباط بمجموعة الكاربوكسيل الطرفية Terminal Carboxyl group الموجودة على D-alanine الموجود على البيبتيد السكري Glycopeptide المكون للجدار الخلوي البكتيري مما يؤدي الى اعاقة نمو سلسلة البيبتيد السكري البكتيري وتثبيط نمو الخلية البكتيرية .

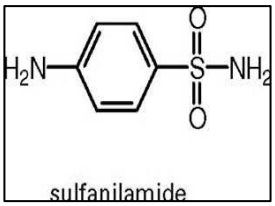






البوليميكسينات Polymyxins

- **مضادات حيوية متعددة البيبتيدات تنتجها بكتيريا *Bacillus polymyxa***
- يشمل مضادات Polymyxin B و Colistin (polymyxin E)
- **الية تأثيره: تتميز بقدرتها على التراكم في الغشاء الخلوي البكتيري cell membrane والارتباط بالفوسوفليبيدات phospholipids بجزئيها المحب للدهون والمحب للماء ممايؤدي لتثبيط عمل الغشاء الخلوي وضعف قدرته على تنظيم مرور المواد المختلفة من والى الخلية**
- **يقتصر طيف فعاليته على البكتيريا السالبة لجرام مثل *P. aroginosae***

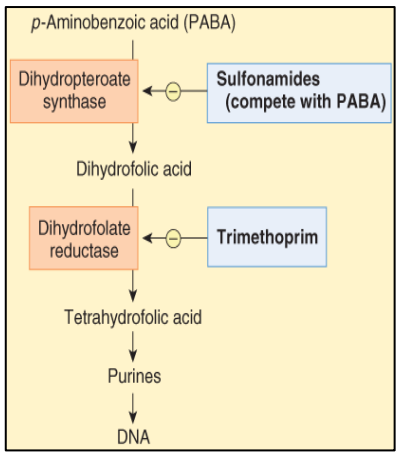


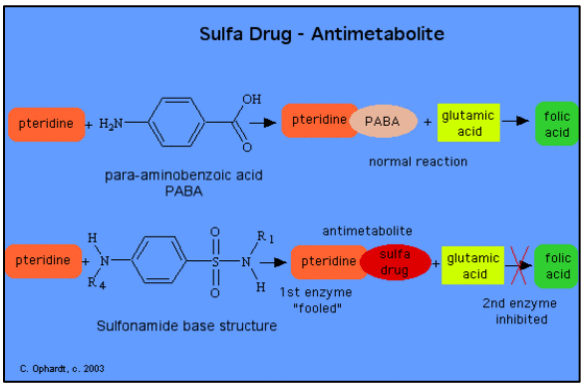
ثانياً : مركبات السلفا (السولفوناميدز) Sulfonamides

- **تنتمي لمجموعة المضادات الحيوية العضوية المصنعة Synthetic organic antibiotics**
- اكتشفت من قبل العالم Domak عام 5341 م عند اكتشاف مركب Prontosil الذي يتحلل إلى مركبين أحدهما سام لا يمتلك فعالية ضد البكتيريا هو Triaminobenzene و مركب غير سام ذو فعالية ضد البكتيريا هو Sulphanilamide
- تصنف مركبات السلفا الى عدة مجموعات رئيسية بناء على استخدامها وعمرها النصفي داخل الجسم (سلفانوميدات جهازية ذات عمر نصفي قصير- سلفانوميدات جهازية ذات عمر نصفي متوسط- مركلتا لسلفا الموضعية)
- **تشترك مركبات السلفانوميدات في كونها تضاهي مركب P- aminobenzoic acid (PABA) الذي يدخل في عملية تصنيع حمض الفوليك اسي folic acid داخل الخلية البكتيرية.**
- **تعتبر ذات تاثير Bacteriostatic في معظم الاحيان لانها تثبط نمو البكتيريا ولاتقتلها**

الية العمل Mode of action

- **تعمل على تثبيط تصنيع حمض الفوليك داخل الخلية البكتيرية من خلال الفعل التنافسي بين مركبات السلفا و الباراامينوبينزويك اسيد (PABA) على مواقع ارتباطها بمستقبلات الانزيمات المصنعة للدايهيدروبتيرويت Dihydropteroate synthetase خلال حطوات تصنيع حمض الفوليك اسيد**
- **حمض الفوليك من المركبات المهمة لنمو البكتيريا والانسان على حد سواء حيث انه يدخل في تصنيع القواعد النيتروجينية المختلفة اللازمة لتصنيع الحمض النووي والمادة الوراثية في الخلايا.**
- **البكتيريا لاتستطيع الاستفادة من حامض الفوليك المصنع الجاهز بل يجب ان تقوم بتصنيعه بنفسها، بينما الانسان لايستطيع تصنيع هذا المركب بنفسه بل يجب ان يحصل عليه من الغذاء بصورة جاهزة (وبالتالي من الطبيعي ان يكون لمركبات السلفا تاثير مثبط مباشر وانتقائي على الخلايا البكتيرية دون ان يكون له اثار جانبية ضارة على الانسان).**
- **تعتبر البكتيريا التي تصنع حمض الفوليك بنفسها ولاتستطيع ان تستفيد من حمض الفوليك الجاهز فقط حساسة لفعل السلفانوميدات ، في حين ان البكتيريا التي لاتصنع حمض الفوليك تكون مقاومة طبيعيا للسلفانوميدات**
- **من البكتيريا المقاومة لمركب Sulphanilamide بكتيريا *Psedomonas aeruginosa* ، و بكتيريا*Proteus* الموجبة للإندول.**
- **من البكتيريا الحساسة لمركب Sulphanilamide بكتيريا *E. coli* ، و بكتيريا. *Pneumococcus***





ثالثا: الامينوجليكوسيدات Aminoglycosides

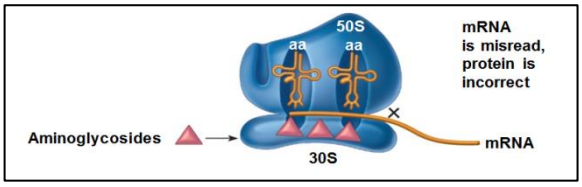
- **من المضادات الحيوية المثبطة لتصنيع البروتينات في الخلية البكتيرية مما يؤدي لتوقف نموها**
- تعتبر Bacteriocidal
- تشمل المضادات الحيوية التالية:

الستربتوميسين Streptomycin- الجنتاميسين Gentamycin – الاميكاسين Amikacin- الكاناميسين Kanamycin– النيوميسين Neomycin

- **يشمل طيف تاثيرها بشكل خاص على البكتيريا السالبة لجرام الهوائية مثل P. aeroginosae، وال Bacteroids**
- **البكتيريا اللاهوائية مقاومة لفعل الامينوجليكوسيدات**
- تم التعرف على اكثر من الية تعمل من خلالها هذه المضادات بحيث تتازر مع بعضها في التاثير على البكتيريا. ومن هذه الاليات:

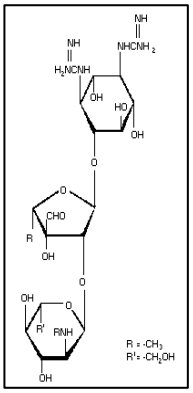
١ ـ تثبيط الريبوسومات

- **رايبوسومات البكتيريا تتكون من وحدتين هما (الجزء الصغير 30 S) و(الجزء الكبير 50 S)**
- بعد دخول المضادات بواسطة الية الانتقال النشط الى داخل الخلية البكتيرية
- **تعمل الامينوجليكوسيدات على تثبيط عمل الريبوسومات ومن ثم توقف تصنيع البروتين عن طريق الارتباط بالريبوسوم 30S مما يمنع من تكوين مركب المعقد الابتدائي المكون من الريبوسوم 30S وال mRNA وبالتالي يؤدي لتثبيط تخليق السلاسل البيتيدية وتثبيط تصنيع البروتينات**
- كما يؤدي ارتباط هذه المضادات بالريبوسوم الى قراءة خاطئة misreading لرسالة السلسة البيتيدية ويؤدي لتوفق تصنيع البروتين
- ارتباط هذه المضادات بالريبوسوم قوي وغير عكسي مما يؤدي الى حدوث تاثير ما بعد تناول المضاد الحيوي.



٢ ـ زيادة نفاذية الغشاء الخلوي البكتيري

- تنتقل الامينوجليكوسيدات الى داخل خلية البكتيريا عبر البورينات (بروتينات ناقلة موجودة على الغشاء الخارجي للخلية البكتيرية السالبة لجرام الهوائية)، تحتاج عملية انتقال هذه المضادات الى طاقة واكسجين (لهذا السبب الامينوجليكوسيدات فعالة فقط ضد العصويات السالبة لجرام التي تحتوي هذا النظام الناقل ، وليست فعالة ضد البكتيريا الاهوائية لعدم احتوائها على هذه النظام الناقل).
- هناك طريقة اخرى لانتقال هذه المضادات الى داخل البكتيريا، من خلال ارتباط جزيئات المضاد موجبة الشحنة بالجزيئات سالبة الشحنة الموجودة على سطح الغشاء الخلوي البكتيري، وينتج عنه تصدع في الغشاء ويزيد الانتقال من خارج الخلية الى داخلها بسبب زيادة النفاذية الاختيارية للغشاء الخلوي البكتيري.

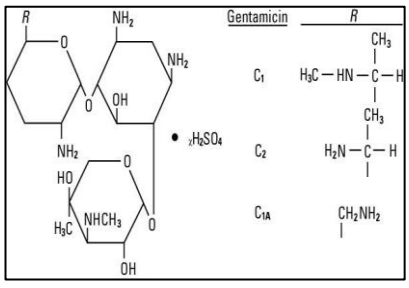


الستربتوميسين Streptomycin

- **ينتج من البكتيريا *Streptomyces griseus***
- **اول الامينوجليكوسيدات المستعملة في علاج التهابات البكتيريا السالبة لجرام الهوائية**
- **لكنه استبدل حديثا بامينوجليكوسيدات اكثر فاعلية واقل سمية مثل الجنتاميسين والاميكاسين**
- **مازال يعتبر جزء اساسي لمنظومة العلاج الثلاثية لمرض الدرن الرئوي Tuberculosis**

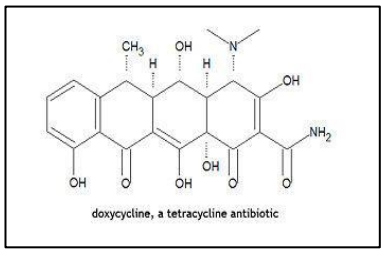
الجنتاميسين Gentamycin

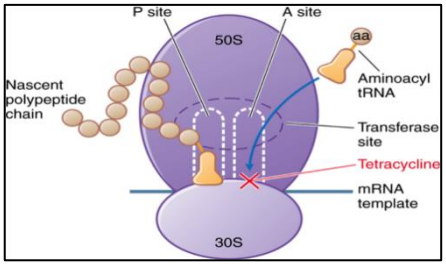
- **البكتيريا المنتجه له** *Micromonospora* sp.
- **طيف تاثيره يشمل البكتيريا الموجبة والسالبة لجرام**
- **الية العمل: تثبيط عملية الترجمة اثناء تكوين البروتينات**
-



رابعاً : التتراسايكلينات Tetracyclines

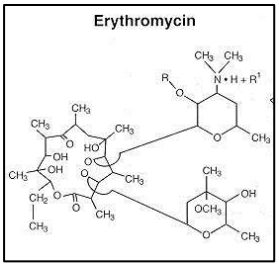
- **ذات طيف فعالية واسع ضد اليكتيريا الموجبة والسالبة لجرام والركتسيا**
- تتكون من أربع حلقات بنزين تحوي مواقع R1, R2, R3 يمكن أن تضاف لها جذور كيميائية للحصول على مشتقات نصف مصنعة و من أمثلتها**Tetracycline** - Doxycycline
- **تفرزه بعض انواع Streptomyces**
- **تؤثر التتراسيكلينات على العديد من وظائف الخلية البكتيرية**
- **اليتها الاساسية تعتمد على تثبيط تصنيع البروتينات من خلال الارتباط العكسي بالريبوسوم 30S** مما يمنع rRNA الناقل للاحماض الامينية من الارتباط بالريبوسوم البكتيري على الحامض النووي المرسال mRNA





خامساً : الماكروليدات Macrolides

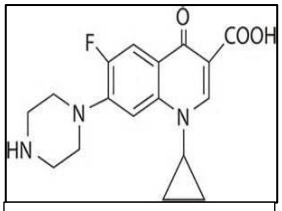
- تتكون من حلقة كبيرة من Macrocyclic Lacton ring مرتبط بها سكر سداسي و هناك مواقع جانبية R1, R2, R3, R4 تضاف لها جذور كيميائية لإنتاج مشتقات جديدة.
- **تضم العديد من المضادات واسعة الطيف الفعالة فعالة ضد العديد من البكتيريا، كالمكورات الموجبة والسالبة لجرام الهوائية، العصويات الموجبة لجرام، البكتيريا اللاهوائية.**
- تشمل عدة مضادات حيوية مثل: **الاريثروميسين Erythromycin**- الاولياندوميسين Oleandomycin
- البكتيريا المنتجة لمضاد الاريثروميسين *Streptomyces erythrus*
- **تستخدم الماكروليدات كبديل في علاج الاصابات المرضية في المرضى الذين يعانون من حساسية تجاه مضاد البنسيلين**



- **الية العمل، تثبط الماكروليدات تصنيع البروتينات من خلال الارتباط الغير عكسي بالريبوسوم 50S** بالقرب من الناقل الببتيدي peptidyltransferase مما يعيق عملية تقاطع السلسة الببتيدية Translocation وبالتالي يثبط تكوين الرابطة الببتيدية Transpeptidation خلال تصنيع البروتين ممايؤدي لانفصال tRNA عن السلسة الببتيدية **وبالنتيجة ايقاف تصنيع البروتين بالبكتيريا.**

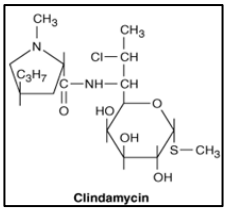
سادساً : الكينولونات Quinolones

- **مجموعة من المضادات الحيوية العضوية المصنعة**
- تضم هذه المجموعة أكثر من ١٠،٠٠٠ مضاد حيوي
- **تتميز بأنها قاتلة للبكتيريا حيث تتداخل مع تضاعف الحمض النووي . DNA و من أمثلتها: Ciprofloxacin,** Norfloxacin, Ofloxacin
- تدخل الكينولونات الى داخل الخلية البكتيرية بواسطة عملية الانتشار النشط Passive diffusion من خلال قنوات البورينات الموجودة على الغشاء الخارجي للخلية البكتيرية.
- **تعمل على تثبيط تصنيع الحمض النووي DNA من خلال التاثير المباشر على انزيمات DNA gyrase المسؤولة عن فصل سلسلتي الحمض النووي DNA ثناء عملية تضاعف المادة الوراثية في البكتيريا.**
-

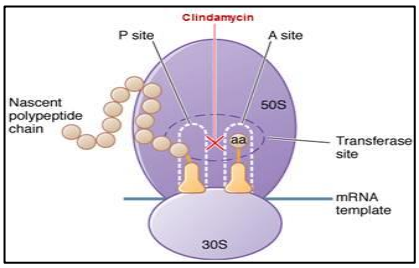


Ciprofloxacin

سابعاً : اللينكوساميدات Lincosamides

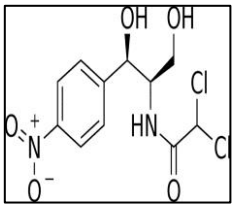


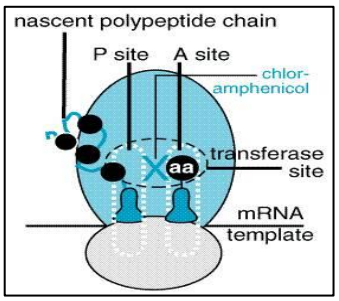
- **مجموعة من المضادات الحيوية التي ترتبط بالوحدات الرايبوسومية 50S للبكتيريا .فيؤدي ذلك إلى تثبيط**
فعالية انزيمpeptidyl transferase
- **مثال Clindamycin**
- **تنتجه البكتيريا** *Streptomyces lincolnensis*
- **يؤثر على البكتيري الموجبة والسالبة لجرام و اللاهوائية**



ثامنا : الامفينيكولات Amphinicols

- **تضم مجمعة مثبطات تصنيع البروتين ومن اهمها مضاد الكلورامفينيكول**
- **الكلورامفينيكول مضاد حيوي واسع الطيف ضد البكتيريا الموجبة والسالبة لجرام والركتسيا والبكتيريا اللاهوائية.**
- تم عزله من *Streptococcus venezuelae*
- **الية العمل: تثبيط تصنيع البروتين من خلال الارتباط العكسي يوحدة الريبوسوم 50S وبالتالي منع تكوين الرابطة البيتيدية** حيث يمنع الكلورامفينيكول ارتباط الحمض الاميني المرتبط بالـ aminoacyl-tRNA بالموقع SiteA
- **بما ان الرايبوسومات في ميتوكندريا الانسان تشبه تلك الموجودة في البكتيريا، الى جانب قدرة الكلورامفينيكول على عبور الميتوكندريا بسبب انخفاض وزنه الجزيئي. فان ذلك قادر على احداث سمية على الانسان خاصة الاطفال الرضع.**





Classes of antibiotics	Effect/Spectrum	Target		Example	Advantages/*disadvantages
Aminoglycosides	All bactericidal/ Broad spectrum of action	Bind to 30S ribosomal sub-unit(release of incomplete, toxic protein) ترتبط بالوحده الريبوسوميه 30S منتجة بروتين غير مكتمل أو سام	Inhibitors of protein Synthesis	Gentamycin Streptomycine	Rapid bactericidal effect-hospital use only/ *Toxic side effect on ears تأثير ها القاتل سريع، تستعمل بشكل خاص في معالجة االعدوى المكتسبه من المستشفيات *لدى هذه المضادات اثار جانبيه سامه على الأذنين
Tetracyclines	Bacteriostatic/Broad spectrum	Bind to 30S ribosomal sub-unit ترتبط بالوحده الريبوسوميه 30S منتجة سلسله بروتينيه غير مكتمله		Tetracycline Minocycline	Using for treatment of genital infections (chlamydiae)/*Toxicity: Diffuse well in cells and bones. Not recommended for pregnant and children(less than 2 years old), resistance is common. تستخدم لعلاج عدوى الجهاز التناسلي (الكلاميديا) *السميه حيث تنتشر هذه السموم بشكل جيد في الخلايا والعظام لاينصح بتناولها للحوامل والأطفال(أقل من سنتين) مقاومة البكتيريا لهذه المضادات شائعه.
Oxazolidinoes (Zyvox)	Bacteristatic/Narrow spectrum(Gram positive infections)	Bind to 50S ribosomal sub-unit(initation) ترتبط بالوحده الريبوسوميه 50 S (تمنع تكوين البروتين)		Linezolid	
MLSK(Macrolides, Lincosamides, Streptpgramins, Ketoliodes)	Bacteriostatic/Narrow spectrum to Gram-positive cocci such as streptococci and staphylococci. Also, against anaerobes.	Bind to 50S ribosomal sub-unit(release of incomplete, toxic protein) ترتبط بالوحده الريبوسوميه 50 S منتجة بروتين غير مكتمل أو سام		Erythromycin lincomycin	*Possible liver damage *إمكانية تدمير الكبد

Cyclic peptides (Glycopeptides)	All bactericidal/Narrow spectrum(just for gram-positive infection)	Inhibition of Cell Wall synthesis تثبط بناء الجدار الخلوي	Vancomycin Dalbavancin	Good diffusion in all tissues(alternative to penicillin G/*toxic for ears and kidneys تنتشر بشكل جيد في جميع أنسجة الجسم، تستخدم كعلاج بديل Penicillin G-لـ *تأثير سام على الأذنين والكلى
Lipopeptides (polymyxins)	All bactericidal/Narrow spectrum(Gram negative)	Cytoplasmic membrane تؤثر على نفاذية الغشاء البلازمي	Polymyxin B Colistin	Treating multidrug resistant Acinetobacter infections/*High toxicity-neurotoxic and nephrotoxic تعمل هذه المضادات على معالجة العدوى الناتجه عن الإصابه ببكتيريا Acinetobacterمتعددة المقاومه للمضادات الحيوية *شديدة السميه على الجهاز العصبي والكلى
Sulfa antibiotics	Bacteriostatic/Broad spectrum	Folate(Folic acid) pathway inhibition يثبط بناء حمض الفوليك	sulfamethoxazole	Good selective target because humans do not synthesize folic acid قدره جيده على انتقاء الهدف لأن حمض الفوليك لا يتم له تصنيع (بناء) داخل جسم الإنسان بل يحصل عليه جاهز من الغذاء
Quinolones	Bacteriostatic or Bactericidal/ Broad spectrum	Inhibit nuclic acid synthesis(Topoisomerase, e.g., DNA-gyrase تثبيط بناءالأحماض النوويه (تثبيط عمل انزيم gyrase	Ciprofloxacin	Rapidly reach their target, rapid bactericidal activity/*some side effects on DNA humans, cardiac arrhythmias, liver destruction. قدرتها العاليه على الوصول إلى موضع الإصابه تأثيرها القاتل سريع *بعض التأثيرات الجانبيه على الماده الوراثيه للإنسان, تؤثر على انتظام نبضات القلب, تدمير الكبد

المضادات الحيويه التي تؤثر على بناء الأحماض النوويه في البكتيريا قد تكون ذات تأثير قاتل أو مثبط لنمو البكتيريا وذلك بناء على نوع الانزيمات المستهدفه والتي تساهم في عملية النسخ والتضاعف

مثال: المضادات التي تثبط عمل انزيم Gyrase جميعها ذات تأثير قاتل Bactericidal (تؤدي إلى تكسير المادة الوراثيه البكتيريه إلى قطع fragments)