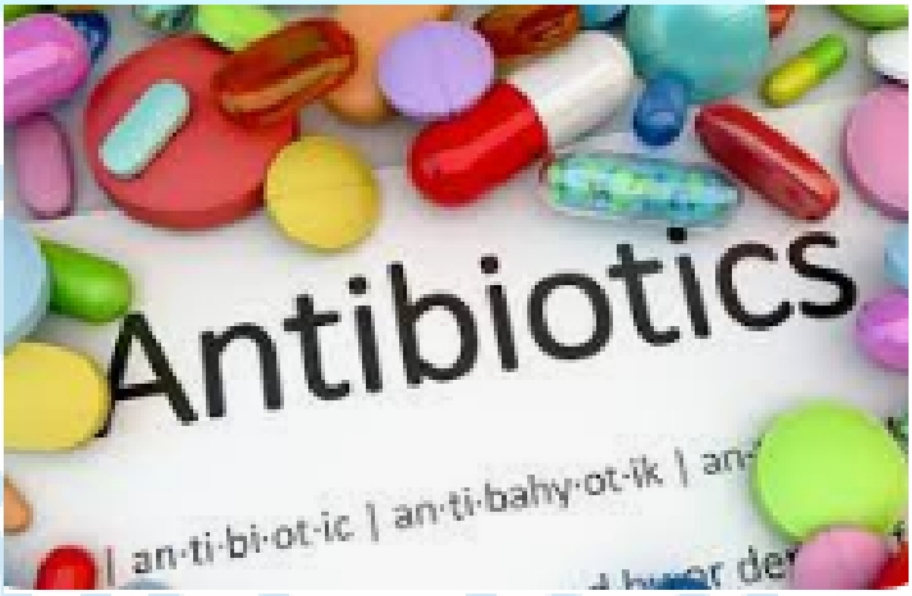
جَـامعة
المَـنارة
MANARA UNIVERSITY

المضادات الحيوية المضادة للجراثيم

Antibacterial Antibiotics

كيمياء صيدلية 2

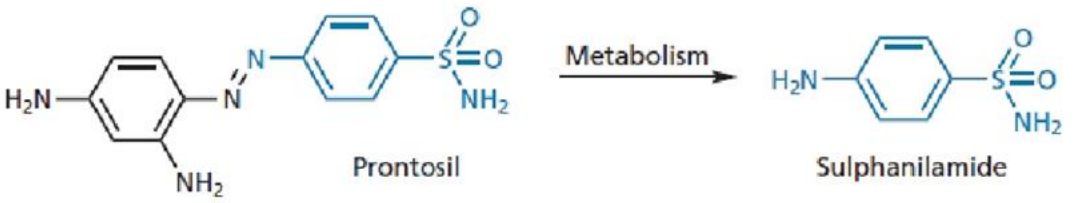


Dr. Nathalie Moussa
Manara University- Faculty of Pharmacy

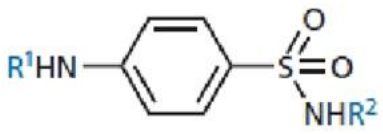
العوامل المضادة للجراثيم التي تعاكس استقلاب الخلية antimetabolites

تعد السلفونواميدات أو مركبات السلفا إحدى أفضل الأمثلة عن المضادات الجرثومية التي تعاكس استقلاب الخلية. بدأت قصة السلفونواميدات عام 1935 عندما تم اكتشاف صبغة حمراء تدعى prontosil تتمتع بخواص مضادة للجراثيم عند الأحياء in vivo وليس in vitro وذلك لأن prontocil طليعة دواء يستقلب من قبل جراثيم موجودة في الأمعاء الدقيقة لحيوانات التجربة معطيا sulphanilamide . تم اصطناع السلفونواميدات وأصبحت أولى العوامل التخليقية المضادة للجراثيم ذات الفعالية تجاه طيف واسع من العدوى.

أثبتت السلفونواميدات المطورة فيما بعد فعاليتها تجاه الميكروبات إيجابية الغرام وخصوصا المكورات الرئوية والمكورات السحائية ولكن أدوية السلفا غير فعالة تجاه بعض العداوى كالسالمونيلا وظهرت مشاكل أخرى نتيجة استقلاب هذه الأدوية إلى منتجات سامة. مما جعل البنسيلينات تحل محل السلفونواميدات.



علاقة البنية بالتأثير



- تتطلب السلفونواميدات وجود مجموعة أمينية عطرية أولية ومجموعة سلفون أميد ثانوية للحصول على الفعالية والمجموعتان مرتبطتان بشكل مباشر بالحلقة العطرية.
- إن أستلة السلفونواميدات عند ذرة الآزوت N- acetylation هو تفاعل استقلابي شائع (استعمال الأميدات كطلائع أدوية للسلفونواميدات).
- يجب أن يكون آزوت السلفونواميد أولي أو ثانوي
- يجب أن تكون متبادلات الحلقة العطرية في الموقع بارا لأسباب تجسيمية.

MANARA UNIVERSITY

- إن إضافة مجموعة عطرية أو عطرية متغايرة ألى آزوت السلفوناميد يؤدي إلى توفير تشكيلة متنوعة من السلفونااميدات ذات حرائك دوائية متنوعة.

آلية العمل

تعمل السلفونااميدات كمثبطات تنافسية لإنزيم dihydropteroate synthetase لأنها تتشابه في البنية مع حمض بارا أمينو بنزوئيك أحد الركائز الطبيعية للإنزيم وبالتالي ترتبط بالإنزيم وتثبط التخليق البيولوجي لمركب رباعي- هيدروفولات في الخلايا الجرثومية. يعد مركب رباعي هيدروفولات مهماًلتخليق DNA وبتثبيطه لن يكون بمقدور الخلية النمو والانقسام. أي أن السلفونااميدات تمنع نمو الخلية الجرثومية وتضاعفها ولاتقتلها(Bacteriostatic وليست bacteriostatic) . هل تعطى السلفونااميدات للمرضى ذوي الجهاز المناعي المضعف؟؟

السلفونااميدات تعتمد على وجود جهاز مناعي صحي لإتمام العمل الذي بدأته لذلك لاينصح باستعمالها عند المرضى ذوي الجهاز المناعي المضعف وهذا يشمل المصابين بالإيدز ومرضى السرطان الخاضعين للمعالجة الكيميائية والذين خضعوا لعملية نقل عضو ويتناولون الأدوية المثبطة للمناعة.

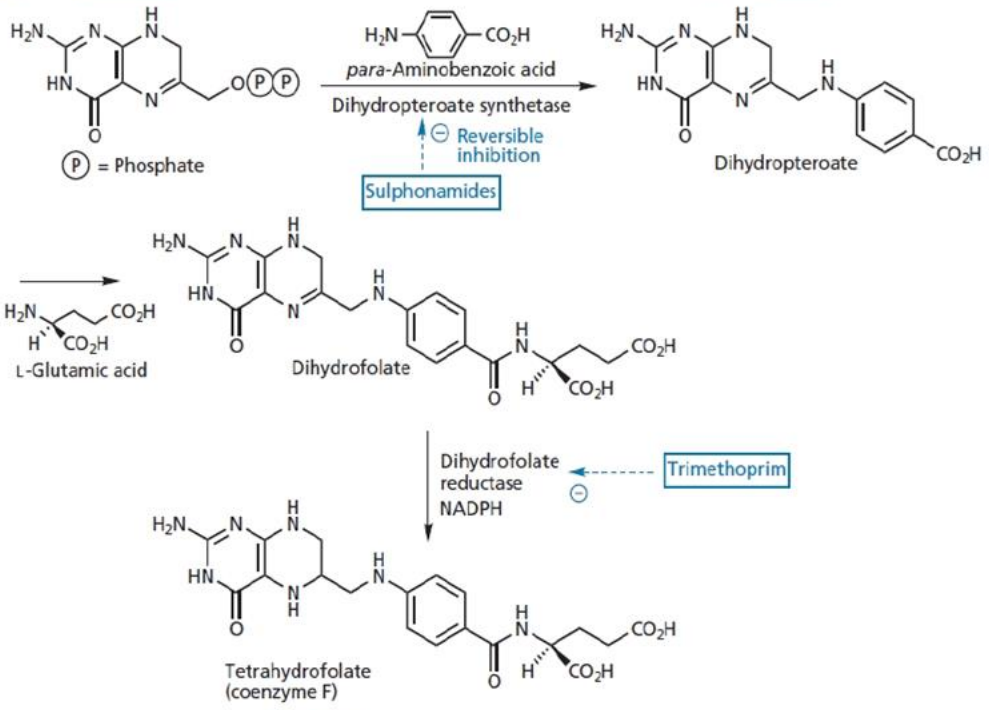


FIGURE 19.7 Mechanism of action of sulphonamides.

MANARA UNIVERSITY

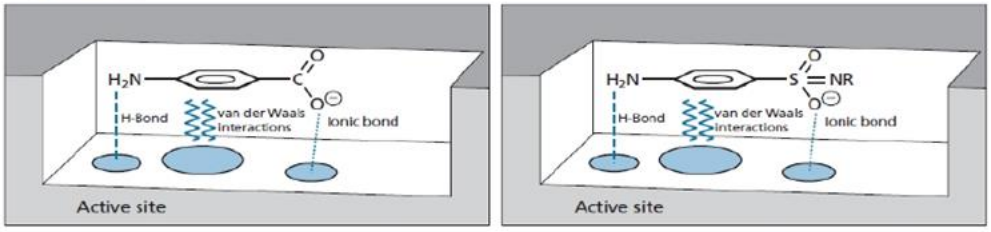


FIGURE 19.8 Sulphonamide prevents PABA from binding by mimicking PABA.

MANARA UNIVERSITY

كيف تنشأ مقاومة للسلفوناميدات؟

بما أن السلفوناميدات مثبطات إنزيمية تنافسية فالتثبيط عكوس وبعض الكائنات الحية كالمكورات العنقودية والرئوية والبنية يمكن ان تكتسب مقاومة من خلال تخليق المزيد من PABA فكلما زاد PABA ضمن الخلية كلما استطاع التنافس بشكل أنشط مع المثبط السلفونامیدي بهدف الوصول إلى المقر الفعال للإنزيم. ممكن أن تنشأ المقاومة أيضا من الطفرات التي تحور الإنزيم الهدف بحيث تنخفض ألفته تجاه السلفوناميدات أو عبر إنقاص نفوذية الغشاء الخلوي للسلفوناميدات.

يعد مركب رباعي هيدروفولات مهماً لكلا الخليتين البشرية والجرثومية لماذا إذا لاتظهر مركبات السلفا سمية تجاه البشر؟؟

لأن الخلايا البشرية تخلق رباعي هيدروالفولات بطريقة أخرى لاتشمل الإنزيم dihydropteroate synthetase وإنما تخلقه من حمض الفوليك الذي تحصل عليه من الغذاء والذي تنقله عبر الغشاء الخلوي عبر بروتين ناقل وهذا البروتين الناقل غير موجود بالخلية الجرثومية.

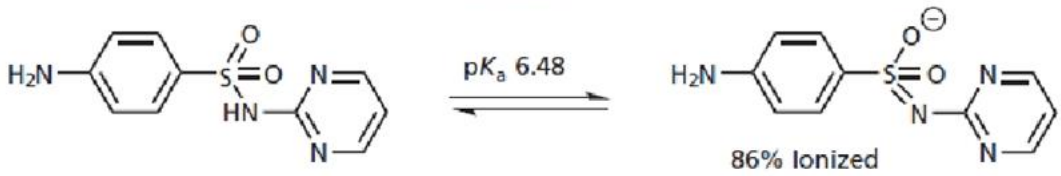
تطبيقات السلفوناميدات

تستعمل السلفوناميدات لمعالجة عداوى السبيل البولي والهضمي والأغشية المخاطية كما تستعمل أيضا في المحاليل العينية.

- ✓ **Sulfathiazol**

أحد أوائل السلفوناميدات ويعد المستقلب الأميدي المتشكل من أستلة الأمين الأولي في السلفاتيازول ضعيف الذوبان وقد يؤدي الى انسداد النبيبات الكلوية والموت.

- ✓ **Sulfadiazine**

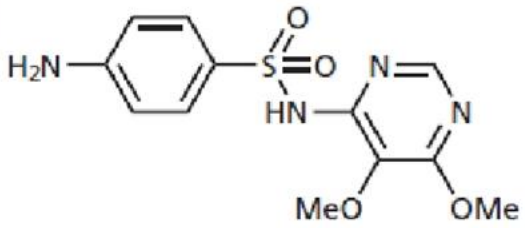


تم تخطي مشكلة الذوبانية باستبدال حلقة التيازول في سلفاتيازول بحلقة بيريدين والحصول على سلفاديازين.

حلقة الببريدين ساحبة للالكترونات تؤدي إلى زيادة حموضة بروتون الـ NH عبر تثبيت الأنيون الناتج لذلك يتأين السلفاديازين ومستقلباته في باهاء الدم وتكون أكثر ذوباناوأقل سمية من مستقلبات السلفاتيازول غير المتأينة في الدم. يستخدم كريم سلفاديازين الفضة موضعيا لمنع عداوى الحروق على الرغم من حقيقة أن أيونات الفضة هي المسؤولة عن التأثير المضاد للجراثيم.

✓ **Sulfadoxine**

بعد أن حلت البنسيلينات محل السلفوناميدات تم إحياء الاهتمام بها باكتشاف جيل جديد مديد التأثير . منها سلفادوكسين الذي يؤخذ مرة أسبوعيا.



يستعمل في معالجة الملاريا بتوليفه مع pyrimethamine تدعى Fanisdar

✓ **Succinyl sulfathiazole**

طليعة دواء للسلفاتيازول يستخدم لمعالجة العداوى المعوية حيث تتأين طليعة الدواء التي تمتلك مجموعة حمضية في الأمعاء ولايمتص إلى الدوران الدموي ويبقى في الأمعاء وتؤدي الحلمهة الانزيمية البطيئة لمجموعة السكسنيل إلى تحرر السلفاتيازول الفعال في المكان المنشود.

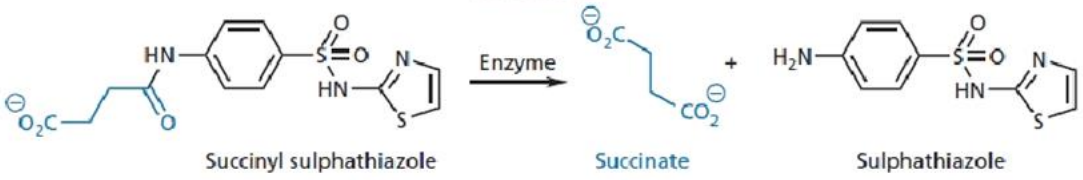


FIGURE 1 Succinyl sulphathiazole is a prodrug of sulphathiazole.

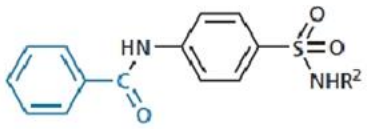


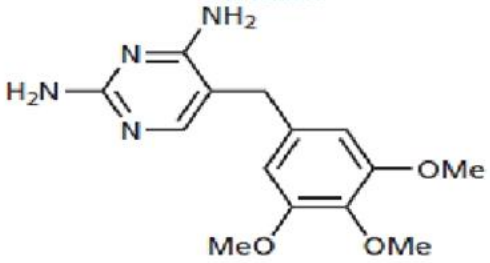
FIGURE 2 Substitution on the aniline nitrogen with benzoyl groups.

إضافة مجموعة البنزويل يعطي طليعة دواء كارهة للماء جدا بالتالي ضعيفة الامتصاص عبر جدار الأمعاء وتستعمل بنفس الطريقة.

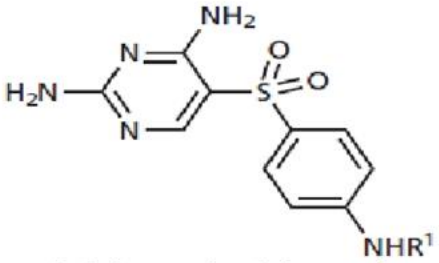
أمثلة عن أدوية أخرى تعاكس استقلاب الخلية

- ✓ **Trimethoprim**: يثبط إنزيم مختزلة ثنائي هيدروفولات dihydrofolate reductase الذي يحول حمض الفوليك إلى رباعي هيدروفولات وبالتالي تثبيط تخليق DNA ونمو الخلية. وهذا الانزيم موجود في خلايا الثدييات والخلية الجرثومية ولكن نتيجة حدوث طفرات عبر السنين أصبح هناك فروق بينهما مما سمح للتريميتوبريم بالتعرف على الانزيم الجرثومي وتثبيطه بقوة أكبر.
  يعطي تريميتوبريم بالمشاركة مع السلفوناميد Sulphamethoxazole ضمن توليفة تدعى cotrimoxazole ماالهدف من هذه المشاركة؟؟
  يتم تثبيط إنزيمين ضمن مسار بيولوجي واحد والحفاظ على جرعة منخفضة من كلا الدوائين ضمن سوية آمنة وبالتالي آثار جانبية أقل . يعرف هذا الأسلوب بالحصر التتابعي sequential blocking.
- ✓ **Sulphones**: معالجة الجذام. تثبط السلفونات نفس إنزيم السلفوناميدات.

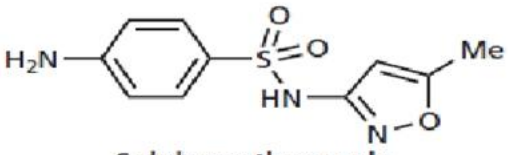
MANARA UNIVERSITY



Trimethoprim (antimalarial)



Sulphones (anti-leprosy)



Sulphamethoxazole

MANARA UNIVERSITY

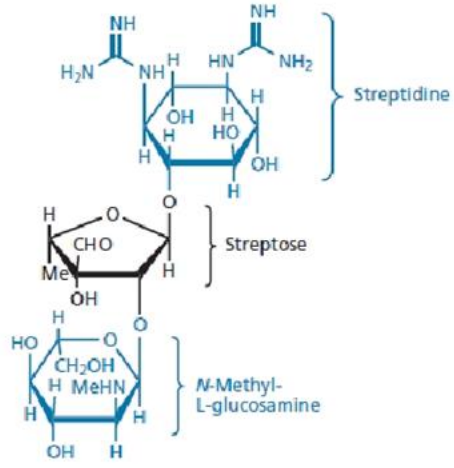
العوامل المضادة للجراثيم التي تعطل تخليق البروتين: الترجمة

هذه العوامل تثبط تخليق البروتين عبر الارتباط مع الريبوسومات وتثبيط مراحل مختلفة من عملية الترجمة. قاتلة للجراثيم، انتقائية لأن لريبوزومات الخلايا البشرية بنية مختلفة عن ريبوزومات الخلايا الجرثومية.

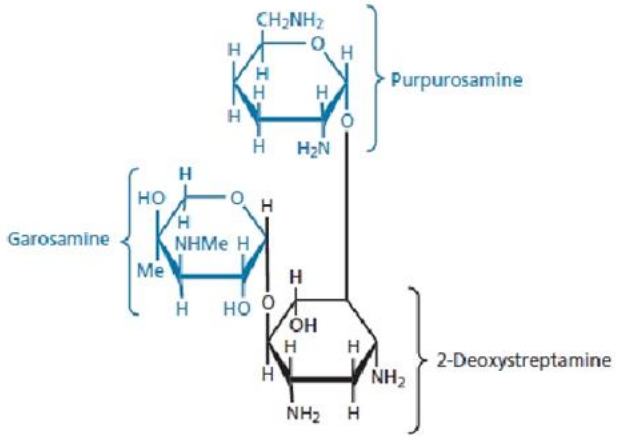
- ✓ الأمينوغليكوزيدات
- ✓ التتراسيكلينات
- ✓ الكلورامفينيكول
- ✓ الماكروليدات
- ✓ اللينكوزاميدات
- ✓ الستربتوغرامينات
- ✓ الأوكسازوليدينونات

1- الأمينوغليكوزيدات Aminoglycosides

تسمى بهذا الاسم لأن بنيتها الكيميائية تتكون من سكاكر أمينية مرتبطة مع بعضها بروابط غليكوزيدية ونموذجها الستربتومايسين وهي ذات صفة أساسية قوية. تعد الأمينوغليكوزيدات سريعة التأثير، فعالة تجاه الجراثيم الهوائية سلبية الغرام بما فيها الزائفة الزنجارية. بسبب الطبيعة القطبية للأمينوغليكوزيدات يجب أن تعطى حقناً كما انها تملك كفاءة منخفضة في عبور BBB لذلك لايمكن استعمالها في التهاب السحايا إلا اذا تم حقنها مباشرة في CNS. تسبب أذية كلوية وأذنية إذا لم يتم ضبط ومراقبة مستويات الجرعة بحذر.



Streptomycin (from *Streptomyces griseus*)



Gentamicin C1a

MANARA UNIVERSITY

- Streptomycin الستربتومايسين : عزل من مزارع فطور Streptomyces Griseus يتكون من ثلاث أجزاء ترتبط بروابط ايثرية وهي + Streptidine (Inositol With Two Guanido Groups) + Streptose (Methyl Pentose) + N-Methyl Glucosamine (Streptoscamine) .

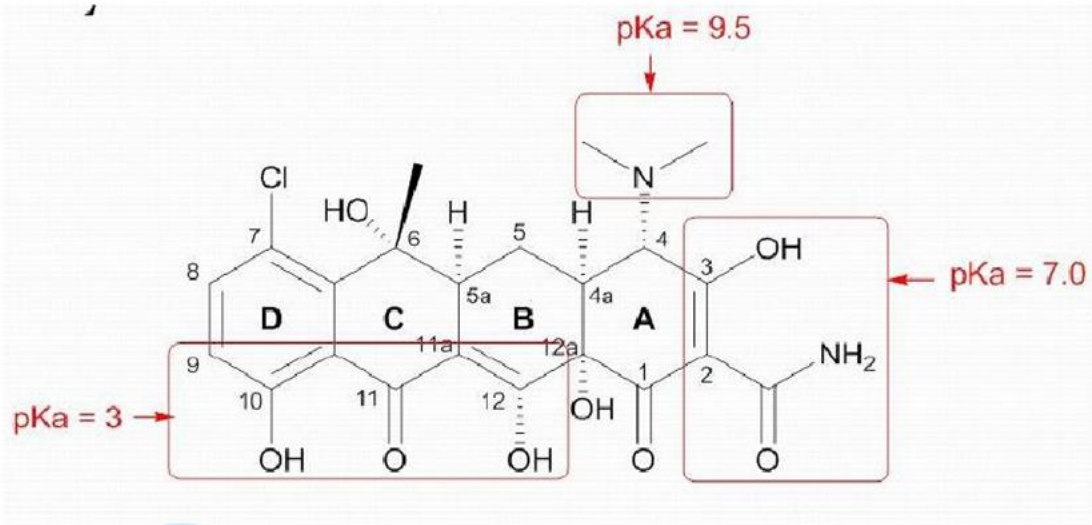
يؤثر ضد سلبيات الغرام وضد الجراثيم المقاومة للبنسلين ولكن عليه مقاومة كبيرة. يستعمل خاصة لعلاج السل ويعطى بالمشاركة مع إيزونيازيد. يستعمل في الزحار العصوي والتهاب الرئة والسحايا. يسبب اضطرابات هضمية وعصبية. لايمتص فمويا ويعطى حقنا

- Neomycin نيومايسين: يستخلص من مزارع فطر Streptomyces Fradiae يستعمل خارجيا بشكل مرهم أو قطرة ويمكن استعماله داخليا مطهرا موضعي.
- Gentamycin جنتاميسين : يستعمل حقنا عضليا أو وريديا بطيئا لمعالجة انتان الدم وانتان الدم عند الولدان والتهاب السحايا والتهاب الشغاف ....يستعمل موضعيا في عداوى العين والأذن.
- توبرامايسين : يستعمل بشكل سلفات في انتان العصيات الزرق. حقن عضلي أو وريدي. موضعي للعين.
- أميكاسين، كانامايسين

2- التتراسيكلينات Tetracyclines

البنية الكيميائية:

- تعتبر من مشتقات مركب Octahydronaphthacene المؤلف من أربع حلقات مرتبطة فيما بينها بالشكل Fused تملك مابين 5 إلى 6 مراكز لاتناظرية، كما تتصف بخواص حمضية وقلوية على حد سواء.



- غير ثابتة في الوسط الحمضي حيث تخضع لتفاعل نزع جزيئة ماء يليها إعادة ترتيب حيث يتغير موقع الرابطة المضاعفة وينتج مشتق غير فعال.

MANARA UNIVERSITY

- كما أنها غير ثابتة في الوسط القلوي حيث تعزز الأسس من التفاعل بين C6 و C 11a وينتج مركب غير فعال حاوي على حلقة لاكتون يسمى Isotetracycline.
- تشكل التتراسكلينات ممخلبات ثابتة وغير منحلة بالماء مع العديد من المعادن مثل الكالسيوم والمغنيزيوم والحديد. تنتقل مع حليب الأمهات الحوامل إلى الأجنة حيث تعبر الحاجز المشيمي.

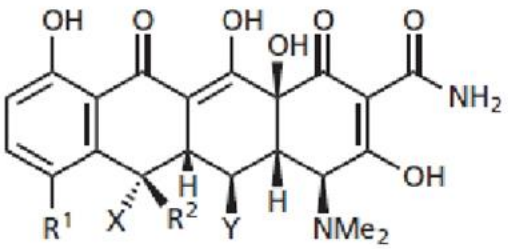
اعتبارات سريرية

مضادات حيوية كابحة للجراثيم ذات طيف فعالية واسع تجاه الجراثيم إيجابية وسلبية الغرام.

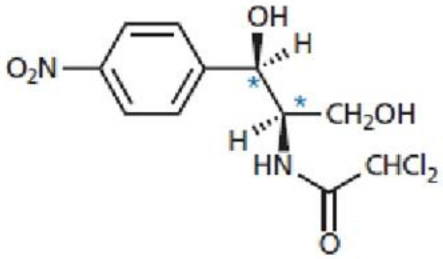
قامت الجراثيم بتطوير مقاومة هامة ضد التتراسكلينات مما أدى إلى استبدالها بالبنسلينات في بعض الالتهابات مثل المجاري التنفسية ولكنها تستخدم بفعالية لعلاج الكثير من الالتهابات مثل حب الشباب Acneوداء المتدثرات Chlamydia والريكتسيا Rickettsia وداء المفطورات Mycoplasma ، الخيار الأول لعلاج داء لايم lyme disease.

يستخدم بعضها كمضاد للطفيليات Antiparasitic مثل Doxocycline الذي يستخدم في وقاية وعلاج داء الملاريا.

يجب تجنب التتراسيكلينات عند الأطفال والحوامل بسبب مقدرته على الارتباط مع الاسنان والعظام النامية مؤدية إلى تصبغ الأسنان.



Chlortetracycline (Aureomycin) (R^1 = Cl, R^2 = Me, X = OH, Y = H)
Tetracycline (R^1 = H, R^2 = Me, X = OH, Y = H)
Doxycycline (Vibramycin) (R^1 = H, R^2 = Me, X = H, Y = OH)
Demeclocycline (R^1 = Cl, R^2 = H, X = OH, Y = H)



Chloramphenicol

تصنف إلى ثلاث مجموعات بالاعتماد على فترة تأثيرها:

1- قصيرة التأثير مثل Tetracycline & Chlortetracycline & Oxytetracycline حيث أن نصف عمرها الحيوي 7 ساعات.
2- متوسطة التأثير مثل Demeclocycline & Methacycline حيث أن نصف عمرها الحيوي 21-25 ساعة.
3- طويلة التأثير مثل Doxycycline & Minocycline & Tigecycline حيث أن نصف عمرها الحيوي أكبر من 29 ساعة.

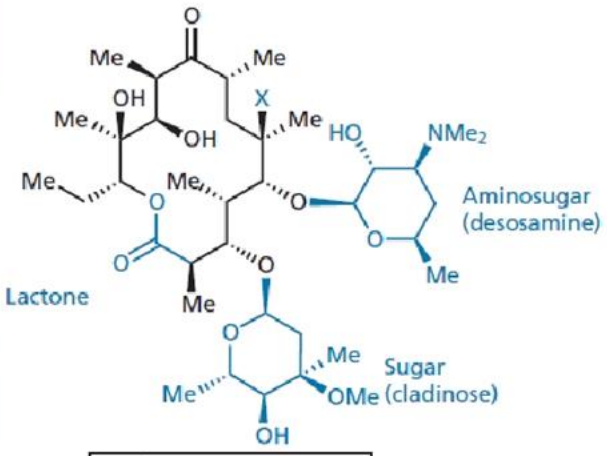
3- الكلورامفينيكول Chloramohenicl

واسع الطيف شديد الفعالية يستعمل في الانتانات المهددة للحياة مثل حمى تيفية وانتانات الأمعاء والطرق الرئوية والأذن والعين 1 غ/يوم فمويا يستعمل موضعيا مرهم أو قطرة عينية أو أذنية. لايعطى للحامل.
يسبب اضطراب في الصيغة الدموية مثل نقص عدد الكريات البيض خاصة عند الأطفال. سام وخاصة لنقي العظام تعتبر مجموعة النترو مسؤولة عن هذه السمية.
إعطاء فيتامينات B يخفف من آثاره الجانبية التحسسية الجلدية والهضمية.

يستقلب بشكل غير كاف عند الأطفال الرضع مؤديا إلى متلازمة الطفل الرمادي gray baby syndrome والتي قد تكون قاتلة.

4- الماكروليدات Macrolides

تتكون البنية من حلقة لاكتونية كبيرة مؤلفة من 14 قمة 14- membered macrocyclic lactone ring مرتبطة مع سكر وسكر أميني. تعد ثمالات السكر مهمة للفعالية. تعتبر كابحة للجراثيم.

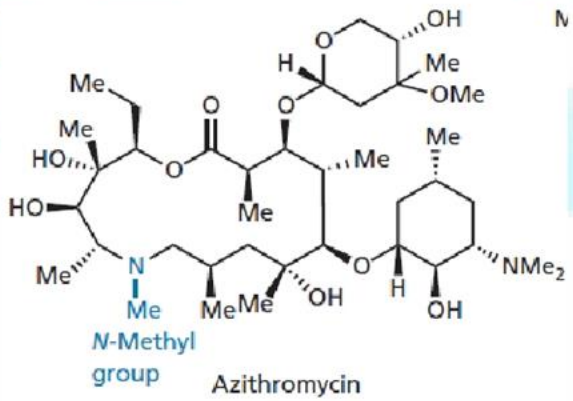


Erythromycin; X = OH
Clarithromycin; X = OMe

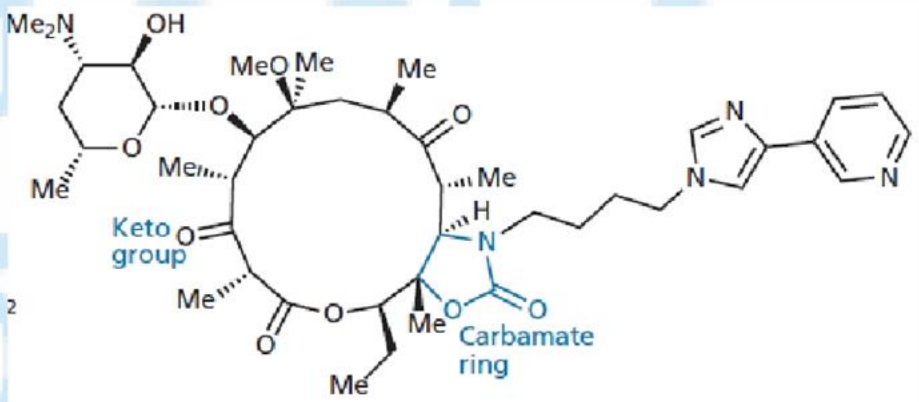
- إريتروميسين Erythromycin غير ثابت تجاه الحموض المعدية ولكن يعطى فمويا بشكل أقراص ملبسة ذوابة معويا تعزى حساسية الاريتروميسين تجاه الحمض إلى وجود كيتون ومجموعتي كحول معدة لتشكيل كيتال ketal داخل الجزيء محفز بواسطة الحمض ولمنع ذلك تتم حماية مجموعات الهيدروكسيل مثلا وهذا ماحصل لتصنيع مشتق نصف تخليقي للإريتروميسين وهو telithromycin.

MANARA UNIVERSITY

- كلاريترومايسين Clarithromycin مضاهئ ميتوكسي للإريترومايسين وأشد ثباتا تجاه العصارات المعدية ويتمتع بامتصاص فموي محسن وأقل تاثيرات هضمية من أريترومايسين .
كلاريترومايسين من الأدوية المستخدمة لعلاج القرحة المسببة بالملوية البوابية.
- أزيترومايسين Azithromycin يحوي حلقة مؤلفة من 15 قمة حيث تحوي الحلقة على مجموعة N- methyl . يعد واحد من افضل الأدوية مبيعا حول العالم. (زيادة ثبات الحمض بزيادة حجم الحلقة الكبروية).
- سبيرامايسين: يشارك مع ميترونيدازول لعلاج انتانات الاسنان فمويا. يستعمل عند الحوامل لعلاج داء الأميبا والمقوسات.
- Telithromycin مشتق نصف تخليقي للإريترومايسين تم استبدال سكر كلادينوز في اريترومايسين بمجموعة كيتونية وتم دمج حلقة كاربامات مع الحلقى الكبروية. تم تقنيع مجموعتي الهيدروكسيل التين تشكلان الكيتال داخل الجزيء ضمن بنية اريترومايسين، احداها على شكل مجموعة ميتوكسي والأخرى كجزء من حلقة الكاربامات.

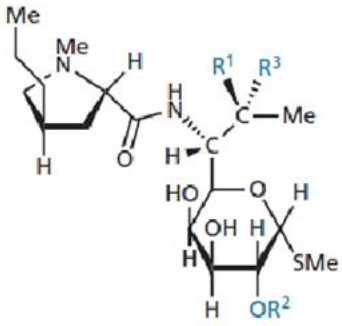


Azithromycin



Telithromycin

5- اللينكوزاميدات أو اللينكومايسينات Lincosamides



Lincomycin R^1=R^2=H, R^3=OH
Clindamycin R^1=Cl, R^2=R^3=H
Clindamycin phosphate R^1=Cl, R^2=PO_3^{2-}, R^3=H

تحوي مجموعة كبريت عزلت بالتخمر من مكروب ترابي streptomyces lincolnensis ومنها لينكومايسين وكليندامايسين.

كليندامايسين يستخدم في معالجة عداوى العظام والمفاصل بالعنقوديات ويستخدم موضعيا لعلاج حب الشباب.

6- ستربتوغرامينات Streptogramins

- ✓ Pritinamycin فعال فمويا ضد المكورات إيجابية الغرام بما فيها MRSA .
- ✓ quinupristin و dalfopristin يحتفظ بهما لعلاج عداوى إيجابية غرام مهددة للحياة مثل التهاب الرئة المكتسب في المشافي والعدوى المسببة بالمكورات المعوية البرازية المقاومة للفانكومايسين.

7- الأوكسازوليدينونات Oxazolidinones

تتمتع بطيف واسع وفعالة تجاه الذراري التي اكتسبت مقاومة تجاه العوامل الأخرى التي تثبط تخليق البروتين. لينزوليد linezolid ، راديزوليد radezolid

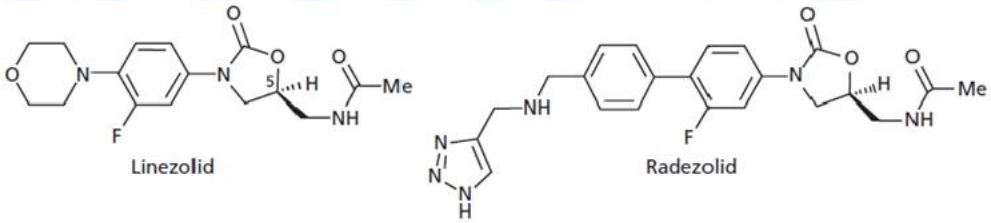


FIGURE 19.70 Oxazolidinones.

العوامل التي تعمل على انتساخ الحمض النووي وتضاعفه

- ✓ الكينولونات والفلوروكينولونات
- ✓ الأمينوأكريدينات: proflavine موضعيا فقط بسبب سميته الجهازية.

- ✓ الريفاميسينات: Rifampicin مبيد جرثومي لعلاج التدرن كما يشارك dapsone مع لعلاج الجذام.
- ✓ النتروإيميدازول والنتروفورانتوئين
- ✓ مثبطات بوليميراز الرنا الجرثومي: Fidaxomycin لعلاج المطثية العسيرة في جهاز الهضم clostridium difficile

1- الكينولونات والفلوروكينولونات Quinolones and fluoroquinolones

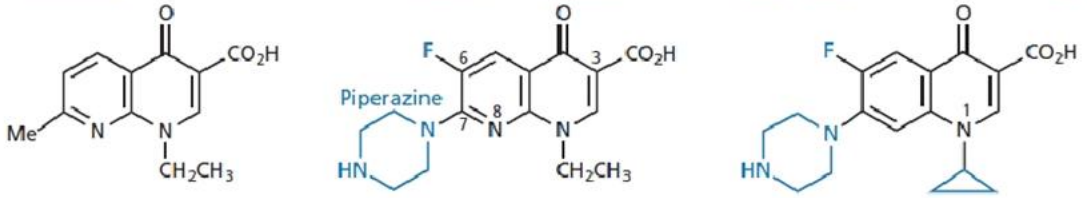


FIGURE 19.71 Quinolones and fluoroquinolones.

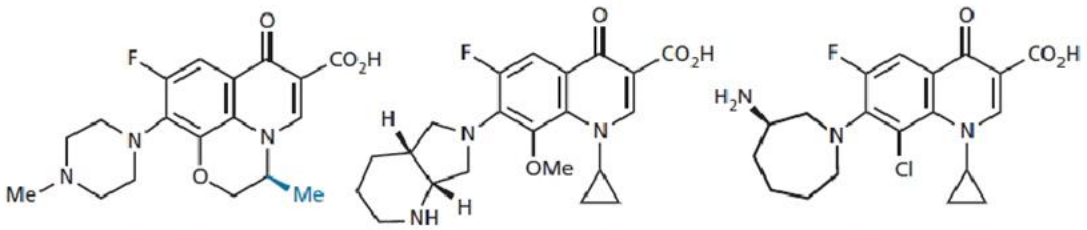


FIGURE 19.72 Third- and fourth-generation fluoroquinolones.

تستخدم في معالجة عداوى السبيل البولي. الفلوروكينولون الأكثر فعالية تجاه سلبيات الغرام هو سيبروفلوكساسين حيث سمحت إضافة سيكلوبروبيل لزيادة أكبر في الفعالية كما أن تبديل الآزوت في الموقع 8 أدى إلى تفاعلات ضائرة أقل وزادت الفعالية تجاه العنقوديات الذهبية. أدوية الجيلين الثالث والرابع فعالة تجاه العقديات الرئوية.

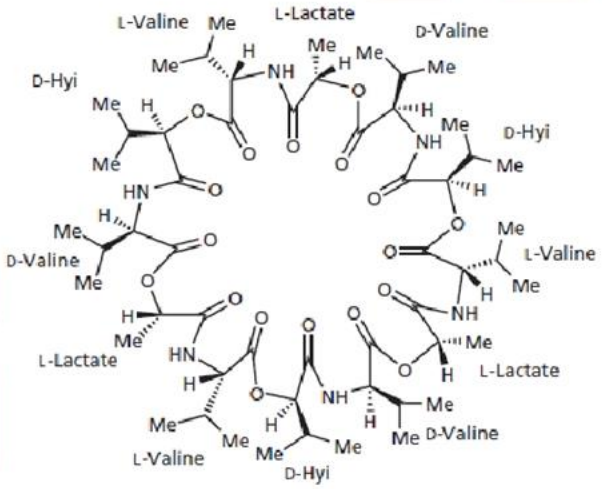
2- نتروايميدازول و نتروفورانتوئين Nitroimidazoles and nitrofurantoin

تستعمل مركبات نتروايميدازول ضد العداوى التي تسببها الأوالي والجراثيم اللاهوائية. يستعمل ميترونيدازول في العداوى الفموية والخراجات السنية ويعد إحدى أدوية علاج الملوية البوابية بالمشاركة مع أدوية أخرى.

يستعمل نتروفورانتوئين لعلاج عداوى السبيل البولي.

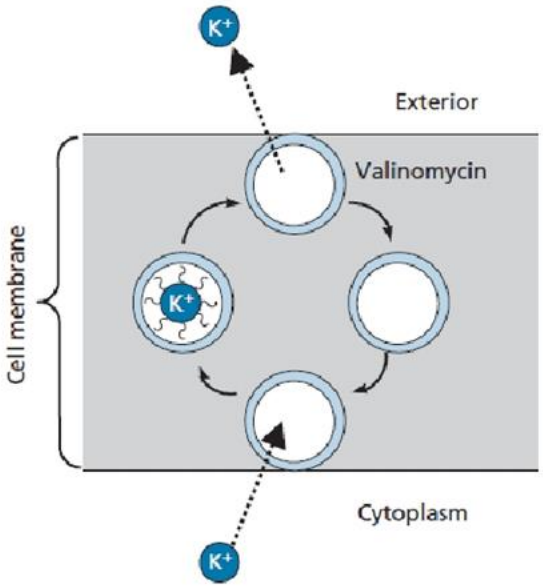
العوامل المضادة للجراثيم التي تعمل على بنية الغشاء البلازمي

- ✓ **Valinomycin and gramicidin A**: هي ببتيدات موصلة للأيونات (حملة أيونات) تسمح بحركة الأيونات حارج الخلية الجرثومية (حركة غير مضبوطة) وبالتالي موت الخلية. ليس لها أي انتقائية تجاه الخلية الجرثومية فلا تستخدم جهازيا ونجد غراميسيدين كمكون ثانوي في بعض التطبيقات الموضعية.



D-Hyi = D-Hydroxyisovaleric acid

FIGURE 10.17 Valinomycin.



- **Polymyxin B**: عديد ببتيد يعمل مثل فالينومايسين ولكنه يسرب جزيئات صغيرة من الخلية وليس أيونات مثل nucleosides وهو انتقائي على الغشاء البلازمي للجراثيم. جزيء ضخم من الصعب أن يعبر الجدار الخلوي الثخين لإيجابيات الغرام فهو أكثر فعالية تجاه سلبيات الغرام ومفيد ضد الزوائف. يستخدم لعلاج عداوى العين والأذن والجلد.

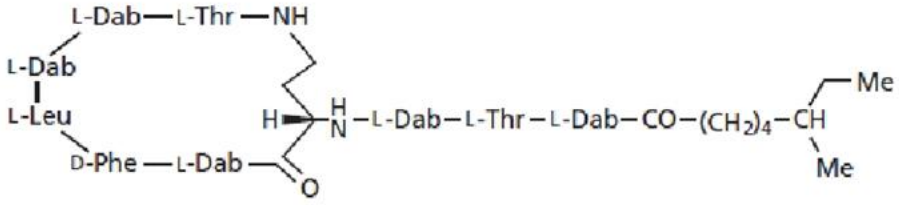


FIGURE 19.62 Polymyxin B (Dab = α,γ-Diaminobutyric acid with peptide link through the α-amino group).

- **Cyclic lipopeptides**: Daptomycin لعلاج عداوى الجلد والنسج الرخوة التي تسببها إيجابيات الغرام المقاومة مثل MRSA.

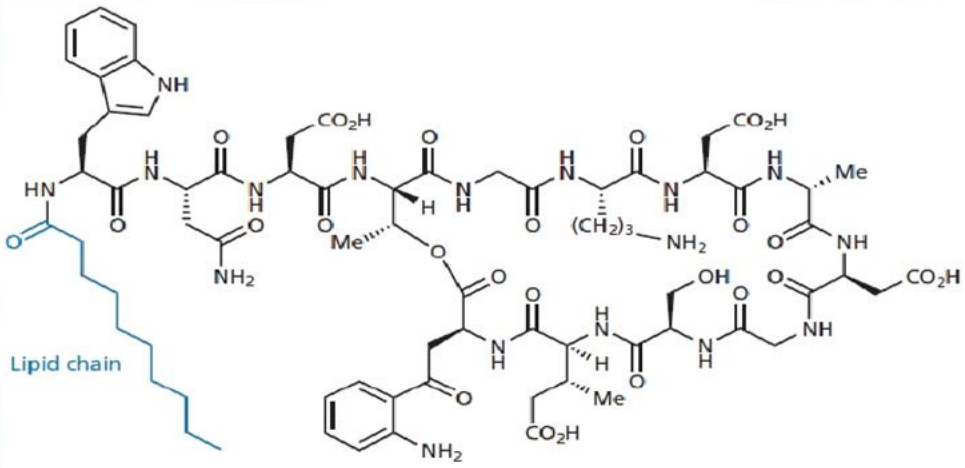


FIGURE 19.63 Daptomycin.

عوامل متنوعة

- حمض فوسيديك Fusidic acid : له بنية ستيروئيدية يستعمل موضعيا في القطورات العينية والكريمات الجلدية حيث ينفذ من الجلد السليم والمتخرب. فعال بعلاج الدمامل وضد MRSA في انف مرضى المشافي.
- إيزونيازيد isoniazid فعال ضد المتفطرات يستعمل لعلاج التدرن.

MANARA UNIVERSITY