

جامعة المنارة
كلية طب الأسنان

مقرر الأحياء الدقيقة

العام الدراسي ٢٠٢٤-٢٠٢٥

الصادات الحيوية
Antimicrobial agents

د. يوسف زريق

العوامل المضادة للكائنات الحية الدقيقة (الصادات الحيوية)

طيف تأثير الصادات الحيوية وطرق تأثيرها

مثبطات تصنيع الجدار الخلوي

مركبات البيتالاكتام

البنسلينات

السيفالوسبورينات

مركبات بيتالاكتام أخرى

مثبطات أخرى لتركيب الجدار الخلوي

مثبطات تصنيع البروتين في الجراثيم

النتراسكلينات

الكلورامفينكول

الأمينوغليكوزيدات

الماكروليدات

اللينكوزاميدات

مثبطات تصنيع الحموض النووية

السلفوناميدات

الكينولونات

الريفامبين

الصادات المؤثرة على غشاء الخلية الجرثومية

البولي مكسينات

التأثيرات الجانبية للعلاج بالصادات الحيوية

المقاومة للصادات

استعمال الصادات الحيوية وقائياً

مشاركة الصادات الحيوية

العوامل المضادة للكائنات الحية الدقيقة(الصادات الحيوية) Antimicrobial Agents

الصادات الحيوية antibiotics هي مركبات تستخدم للعلاج وللوقاية من الأمراض الإنتانية. غيرت هذه الأدوية تدبير الأمراض المعدية، لكن لا يخلو أي منها من الآثار الجانبية، كما تشكل المقاومة لها تهديدا مستمرا، لذلك يجب استخدامها بوعي وتفهم لخواصها الذاتية. يجب أن يكون للصاد الحيوي المراد استعماله تأثير نوعي ضد الجرثوم بحيث لا يكون له تأثير سمي عند استعماله بتركيز علاجية. يمكن أن تحدث السمية الانتقائية نتيجة لوجود مستقبل جرثومي نوعي يؤمن دخول الدواء للخلية ويغيب هذا المستقبل في خلايا المضيف (الثوي). كما يمكن أن تتحقق هذه السمية الانتقائية بالاعتماد على الفروق البنيوية والاستقلابية بين الجراثيم وبين خلايا جسم الانسان. فمثلا البنسلينات والسيفالوسبورينات تثبط اصطناع طبقة الببتيدوغليكان الموجودة عند الجراثيم وهي بالتالي لا تؤثر على الخلايا الانسانية الخالية أساسا من هذه الطبقة.

يمكن تقسيم الصادات الحيوية حسب آلية عملها إلى نوعين :

صادات مبيدة أو قاتلة للجراثيم Bactericidal : شديدة الفعالية وذات تأثير قاتل وسريع، ولا يمكن للجرثوم أن يستعيد تكاثره بعد زوال تأثيرها. يجب استخدام الصادات القاتلة للجراثيم في الحالات التي يكون فيها الجهاز الدفاعي غير فعال (التهاب شغاف القلب الانتاني) وفي عمق آفة قححية لا يوجد فيها بالعات وظيفية أو لدى المرضى مكبوتي المناعة.

صادات مثبطة أو كابحة للجراثيم Bacteriostatic: تثبط انقسام الجراثيم وتوقف نموها ويمكن للجرثوم أن يستعيد تكاثره بعد زوال الصاد الحيوي. وتترك هذه الصادات الفرصة للجهاز المناعي لاتمام المهمة بالقضاء على الجراثيم والتخلص منها وفي حال عدم قدرة الجهاز المناعي على القضاء عليها يمكن حينها للجرثوم أن تعاود النمو عند توقف تناول الصاد الحيوي. لهذا السبب لا تستعمل هذه الصادات عند مرضى نقص المناعة الخلقي أو المكتسب خاصة في حال نقص الكريات البيض المعتدلة. لا يستطيع صاد كابح للجراثيم أن يخلص الجسم من الجراثيم الممرضة بمفرده ويحدث " الشفاء" نتيجة تأثير تشاركي مع الدفاعات المناعية النوعية واللاوعية للكائن الحي المضيف .

طيف تأثير الصادات الحيوية Antibiotic spectrum

يملك كل صاد حيوي طيف تأثير خاص به هو عبارة عن مجال الأنواع الجرثومية التي تبدي حساسية طبيعية لهذه المادة، لبعض العوامل المضادة للخمج طيف ضيق من التأثير (كالفانكوميسين)، لكن معظمها يملك طيف واسع كالنتراسكلينيات.

يقسم طيف التأثير إلى:

صادات واسعة الطيف broad spectrum antibiotics : وتؤثر على أنواع مختلفة من الجراثيم السلبية وإيجابية الغرام.

صادات ضيقة الطيف narrow spectrum antibiotics : فعالة بشكل رئيسي ضد سلبيات أو إيجابيات الغرام.

صادات محدودة الطيف limited spectrum antibiotics : فعاليتها محصورة بنوع واحد من الجراثيم. يوجد أربعة مواقع رئيسية في الخلية الجرثومية تختلف عن الخلية الانسانية يمكن استخدامها كأساس لتأثير الأدوية المضادة للجراثيم وهي : ١ - جدار الخلية ٢ - غشاء الخلية ٣ - الريباسات ٤ - الحموض النووية وبسبب كثرتها فمن الملائم تجميعها في مجموعات تبعاً لآلية تأثيرها.

I - مثبطات تصنيع الجدار الخلوي Inhibitors of Bacterial Cell Wall Synthesis:

بما أن معظم الجراثيم تمتلك جداراً خلوياً صلباً لا تمتلكه خلايا الثدييات، لذلك يشكل هذا الجدار هدفاً رئيسياً للصادات الحيوية.

تعمل مثبطات تصنيع الجدار الخلوي على تثبيط تشكيل طبقة الببتيدوغليكان والجراثيم التي لا تمتلك هذه الطبقة مثل (المفطورات mycoplasma) مقاومة لمثل هذه المركبات.

تحتوي هذه المجموعة على العديد من المركبات التي يمكن تصنيفها حسب بنيتها إلى:

مركبات البيتا لاكتام Beta-lactam:

تملك هذه الصادات حلقة بيتا لاكتام في تركيبها وهي ضرورية لفعاليتها وقطع هذه الحلقة بخمائر البيتا لاكتاماز يؤدي لفقدان تأثيرها. تضم هذه المجموعة البنسلينات بأنواعها والسيفالوسبورينات ومركبات أخرى.

البنسلينات Penicillins:

كان اكتشاف البنزيل بنسلين بمثابة ثورة في علاج العدوى الجرثومية. البنسلينات ذات تأثير قاتل للجرثوم خلال طور انقسام الخلية الجرثومية وتبطل فعاليتها بخمائر البنسليناز (بيتا لاكتاماز). يمنع البنسلين تشكيل طبقة الببتيدوغليكان. يؤدي توقف تصنيع الببتيدوغليكان إلى غياب الجدار الجرثومي وبالتالي يصبح الجرثوم معرض لتأثير تغيرات الضغط الحلوي فيدخل الماء لداخل الخلية الجرثومية ويؤدي لتمزقها. لا يقتل البنسلين الجراثيم إلا عندما تكون في طور النمو اللوغاريتمي حيث تكون الببتيدوغليكان في طور التركيب.

أهم البنسلينات هو البنزيل بنسلين (بنسلين G) ويملك فعالية جيدة ضد المكورات العنقودية، والنيسيريا واللولبيات وبعض الجراثيم الأخرى. قلصت المقاومة الناجمة عن افراز خمائر البيتا لاكتاماز من فعالية البنسلين.

توجه التطوير اللاحق للبنسلين نحو تحسين خواصه. وكان الأمر باكتشاف البنسلينات نصف الصناعية ومن بين أهم البنسلينات:

امبيسلين واموكسيسيلين: وهي فعالة ضد بعض الجراثيم السلبية الغرام غير المفترزة للبنسيليناز وقد أدى التعديل في سلسلتها الجانبية إلى زيادة مقاومتها لحموضة المعدة ما مكن من اعطائها فمويًا.

- ميثيسيلين Methicillin ، أوكساسيلين Oxacillin ، كلوكساسيلين Cloxacillin : وهي بنسلينات تم تعديل سلسلتها الجانبية مما منحها المقاومة لتأثير خمائر البيتا لاكتاماز

- كاربنيسيلين ، بيبيراسيلين: وهي فعالة ضد الزوائف الزرق *Pseudomonas aeruginosa* السيفالوسبورينات **Cephalosporins**:

وهي أبناء عمومة البنسلينات (قاتلة للجراثيم)، تحوي حلقة بيتا لاكتام مختلفة قليلا عن حلقة البنسلينات. تمتلك طيف تأثير أوسع من معظم البنسلينات وأقل ميلاً للتسبب بتفاعلات تحسسية.

تقسم هذه المجموعة بحسب طيف التأثير والخواص الحركية الدوائية إلى أربعة أجيال:

- الجيل الأول (سيفالكسين ، سيفالوتين): وهي ذات فعالية جيدة ضد إيجابيات الغرام
- الجيل الثاني (سيفوروكسيم ، سيفوكسيتين) : فعالية عالية ضد إيجابيات الغرام وفعالية أكبر من الجيل الأول تجاه الجراثيم سلبية الغرام.
- الجيل الثالث (سيفوتاكسيم ، سيفترياكسون) أكثر فعالية تجاه الجراثيم سلبية الغرام بينما تنخفض فعالية هذا الجيل ضد إيجابيات الغرام.
- الجيل الرابع (سيفيبيم) طيف تأثير مماثل للجيل الثالث ، كما تمتلك فعالية جيدة ضد الزوائف الزرق.

مركبات بيتا لاكتام أخرى **Other B-Lactam agents**:

يوجد العديد من المركبات التي تملك خواص مختلفة وتنتشر حلقة البيتا لاكتام مع البنسلينات والسيفاسبورينات.

- Carbapenem (Meropenem, Imepenem) له طيف تأثير واسع (الأوسع بين صادات البيتا لاكتام) ويشمل غالبية إيجابيات الغرام وسلبيات الغرام الهوائية

الببتيدات السكرية **Glycopeptides**:

Teicoplanin, Vancomycin

وهي جزيئات كبيرة غير قادرة على اختراق الغشاء الخارجي للجراثيم سلبية الغرام، ولذا فإن طيف تأثيرها محصور بإيجابيات الغرام. لا تحتوي على حلقة بيتا لاكتام،

II مثبطات تصنيع البروتين في الجراثيم

تختلف ريبوزومات الجراثيم عنها في خلايا الثدييات ما يسمح بوجود تثبيط انتقائي لتصنيع البروتينات.

التتراسكليينات Tetracyclines:

وهي مركبات واسعة الطيف تملك فعالية هامة ضد الكلاميديا، الريكتسيا، المايكوبلاسما، وضد معظم إيجابيات وسلبيات الغرام التقليدية.

يؤدي استعمالها عند الأطفال إلى ظهور ترسبات سنية بسبب توضع الدواء في الأسنان النامية حيث أن التتراسكليينات خالصة شرهة للكالسيوم ولهذا تعتبر مضاد استطباب عند الحوامل والأطفال دون الثامنة.

الأمينوغليكوزيدات Aminoglycosides:

فعالة ضد سلبيات الغرام الهوائية وهي مركبات قاتلة للجراثيم Bactericidal ويظهر البعض منها لاسيما gentamycin و tobramycin فعالية جيدة ضد الزوائف الزرق. أول صاد حيوي اكتشف منها كان Streptomycin وهو فعال بشكل أساسي ضد العصيات المعوية والمتفطرات السلية. ومثل غيره من أعضاء المجموعة، لا يملك فعالية ضد اللاهوائيات. من الآثار الجانبية لأدوية هذه المجموعة أذية الجزء السمعي والداهليزي من العصب القحفي الثامن (سمية أذنية) وأذية الكلية. لا تعطى بالطريق الفموي كما أنها غير فعالة في علاج الانتانات بالجراثيم اللاهوائية. تستعمل مثل هذه المركبات على نطاق واسع، وغالباً بالمشاركة مع صادات من مجموعة بيتالاکتام التي تتأزر معها في التأثير (يستخدم الجنتاميسين بالمشاركة مع البنسيلين في علاج المكورات المعوية).

الماكروليدات Macrolides:

وهي صادات موقفة للنمو الجرثومي و تستعمل بشكل أساسي كمركبات مضادة للمكورات العنقودية والعقدية والمكورات سلبية الغرام. يستخدم الماكروليد الأصل erythromycin لعلاج الإنتانات الناجمة عن (الميكوبلازما والليجيونيلا والكلاميديا والكامبيلوباكتر) وكذلك كبديل عن البنسيلين وذلك إذا كان المريض ذو حساسية للبنسيلين. تملك بعض الماكروليدات الأحدث مثل Clarithromycin , و Azithromycin خواص دوائية محسنة فهي ذات امتصاص أفضل و فعالية أكبر وطيف استخدام أوسع.

اللينكوزاميدات Lincosamides:

تم إستبدال الصاد الحيوي الأصل في هذه المجموعة: Lincomycine، بالمشتق Clindamycin والذي يمتص بشكل أفضل بعد تناوله عن طريق الفم وهو أكثر فعالية ضد الجراثيم التي هي ضمن طيف تأثيره والتي تشمل: المكورات الايجابية الغرام ومعظم اللاهوائيات.

III مثبطات تصنيع الحموض النووية Inhibitors of nucleic acid synthesis:

تعمل عدة أنواع من الصادات مباشرة على آليات تصنيع DNA أو RNA.

الكينولونات Quinolones:

صادات قاتلة للجراثيم تعمل على الانزيمين DNA gyrase و Topoisomerase الضروريان لبدء انفصال شريط الـ DNA المضاعف عند عملية التضاعف. تملك الكينولونات الحالية مثل Ciprofloxacin وطيف واسع خاصة ضد سلبيات الغرام. أدى التطور المستمر لانتاج مركبات لها طيف تأثير موسع وخواص دوائية أفضل مثل Levofloxacin و Moxifloxacin مع فعالية معززة تجاه الجراثيم الممرضة ايجابية الغرام والجراثيم " اللانمطية " والجراثيم اللاهوائية سلبية الغرام. يجب عدم استعمال هذه الصادات عند الحوامل وعند الأطفال الصغار لأنها تؤذي الغضاريف والعظام النامية.

التأثيرات الجانبية للعلاج بالصادات الحيوية

يمكن للمعالجة بأحد العوامل المضادة للخمج أن تسبب تأثيرات جانبية تنجم إما عن عدم الالتزام بالمبادئ العلاجية الأساسية أو عن التفاعلية الخاصة للمريض .
التأثيرات السمية : تنشأ هذه التأثيرات عن الأذية الخلوية والنسجية المباشرة، لذا يجب مراقبة تراكيز بعض الصادات خلال العلاج بحال وجود خطر لتراكمها نتيجة حدوث قصور في اطراحها (مثل الامينوغلوكوزيدات ، الفانكوميسين)
التفاعلات التحسسية: مثل حوادث التحسس للبنسلين
التأثيرات الجانبية البيولوجية: مثال التبدل في أو القضاء على الفلورا الطبيعية والتداخل مع وظيفتها المفيدة للجسم.

المقاومة للصادات

آليات المقاومة

حلمة أو تعديل العوامل المضادة للخمج بواسطة الانزيمات

إنزيمات البييتالاكتاماز : حلمة حلقة البييتالاكتام في صادات البييتالاكتام.
انزيمات الامينوغلوكوزيداز : وهي تعدل الامينوغلوكوزيدات بواسطة فسفة الزمر الهيدروكسيلية أو استئلة الزمر الأمينية.

تعديل الجزيئات الهدف

حدوث طفرات في الجينات الطبيعية ومثال على ذلك الطفرة التي تغير في أنزيم جيراز الدنا مما يولد المقاومة لمركبات الفلوروكينولون .

تغيير آليات النفوذية

إنقاص الدخول : تناقص نقل الصاد من الخارج لداخل الجرثوم.

زيادة الإخراج . نقل فاعل للصادات من داخل إلى خارج الجرثوم قبل أن تحدث تأثيراتها بواسطة مضخات الإخراج الموجودة في الغشاء الهولي.

استعمال الصادات الحيوية في الوقاية من الانتانات

تستعمل الصادات أحياناً في الوقاية من الانتانات ومنع حدوثها، ونذكر بعض الأمثلة:

إعطاء جرعة من الأموكسيسيلين أو الإريثروميسين قبل المداخلات السنوية عند المصابين بأمراض قلبية ولادية مثل تشوهات الصمامات أو مرضى الدسامات الصناعية للوقاية من حدوث التهاب الشغاف.

استعمال التتراسيكلين فمويًا للوقاية من الإصابة بالكوليرا في حالات الأوبئة.

الوقاية قبل الجراحة، كما في العمليات الملوثة التي تجرى على مناطق تشريحية غنية بالفلورا الطبيعية وهنا يفضل البدء بإعطاء الصاد الحيوي أثناء البدء بالتخدير ويجب أن لا تستمر أكثر من يوم واحد حتى لا تساهم في ظهور السلالات المقاومة .

مشاركة الصادات الحيوية: الفائدة منها ما يلي:

١- الحصول على تأثير سريع في الانتانات الخطيرة ٢- تأخير ظهور الجراثيم الطافرة المقاومة

٣- علاج الانتانات المختلطة ٤- الحصول على تآزر دوائي

التأثيرات الممكن حدوثها عند مشاركة الصادات الحيوية :

١ - فائدة مشاركة الصادين الحيويين لا تزيد عن التأثير الناجم عن إعطاء أي من الصادين بمفرده.

٢ - التأثير الناجم عن مشاركة الصادين يساوي مجموع تأثيري الصادين كلاً على حدى

٣ - التأثير الناجم عن مشاركة الصادين يفوق كثيراً مجموع تأثيري الصادين عند إعطاءهما كلاً على حدى (التآزر الدوائي)

٤ - التضاد الدوائي (أحد الصادين يعاكس عمل الصاد الآخر)

مساوئ المعالجة المشتركة بالصادات الحيوية

١ قد تعطي الطبيب المعالج الشعور بالأمان الكاذب

٢ زيادة كلفة العلاج

٣ زيادة نسبة حدوث الآثار الجانبية

٤ قد لا تكون أكثر جدوى من العلاج بصاد حيوي واحد

٥ قد تؤدي لحدوث التضاد الدوائي