الجامعة السورية الخاصة
SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY

الجامعة السورية الخاصة
كلية طب الأسنان
علم الأدوية
د. وائل الأغواني

الفصل الأول
2019 /2018

المحاضرة العاشرة

الصادات الحيوية Antibiotics

لمحة عامة

تعتمد المعالجة المضادة للجراثيم على وجود اختلافات كيميائية حيوية ما بين العضويات المجهرية (الجراثيم) من جهة والانسان من جهة أخرى. إن الأدوية المضادة للجراثيم فعالة في علاج الانتانات بسبب سميتها الانتقائية بحيث انها تستطيع أن تؤذي أو تقتل الجراثيم الغازية دون إلحاق الضرر بخلايا المضيف. ولكن من الواجب ضبط تراكيز الدواء بحذر بحيث يهاجم العامل الممرض ولكن بنفس الوقت يظل محتملاً من قبل المضيف.

يمكن أن نعرف **الصاد الحيوي** بأنه مادة طبيعية أو صناعية لها تأثير نوعي على الجراثيم (لا تؤثر إلا على الجراثيم)، وإذا استخدمت بجرعات غير سمية (ضمن النافذة العلاجية) فإنها ستكون إما:

قاتلة للجراثيم Bactericidal (تقوم بقتل الجراثيم عبر الارتباط بمستقبلاتها وليس بالخلايا المضيفة)؛ أو **مثبطة للجراثيم Bacteriostatic** (تقوم الصادات بكبح مؤقت لعملية تصاعف الجراثيم ويزول هذا الكبح بمجرد إيقاف الصاد الحيوي، لذلك تعتبر دفاعات الجسم هنا ذات وظيفة أساسية وضرورية من أجل منع عودة الأنتان).

لمحة عامة

تصنف الجراثيم المهمة سريرياً حسب تلونها بصبغة الغرام (إيجابيات أو سلبيات الغرام) وحسب شكلها (مكورات، عصيات،...) وحسب صفاتها الكيميائية الحيوية أو الصفات الأخرى التي تتمتع بها (هوائيات أو لا هوائيات).

وبناء على ما سبق يمكن أن نميز بين:

- **الصادات ضيقة أو محدودة الطيف Narrow-spectrum antibiotics:**

هي التي تؤثر على مجموعة واحدة أو مجموعات محدودة من العوامل الممرضة، مثل الإيزونيازيد الفعال فقط ضد المتفطرة السلية.

- **الصادات الممتدة الطيف Extended-spectrum antibiotics:**

هي التي تكون فعالة ضد العوامل الممرضة ايجابية الغرام أو ضد عدد ملحوظ من سلبيات الغرام كالأمبيسيللين.

- **الصادات واسعة الطيف Extended-spectrum antibiotics :**

يؤثر التتراسيكلين والكلورامفينيكول على عدد كبير من سلالات الجراثيم ولذلك يقال عنهما أنهما صادان واسعا الطيف.

تجدر الإشارة إلى أن أغلب الجراثيم في الفم هي من نمط الهوائيات (80%) وايجابيات الغرام، مع وجود نسبة قليلة للجراثيم اللاهوائية في الآفات حول السنية والجيوب وفي الانتانات العظمية الفكية.

أسس ومعايير استخدام الصادات الحيوية

1- استخدام الدواء المناسب حسب نوع الجرثوم، ففي الحالة المثالية يتم اختيار الصاد الذي سيستخدم لعلاج الإنتان بعد تحديد العامل الممرض وإجراء اختبارات التحسس عليه.

2- استخدام الجرعة المناسبة اعتماداً على الخصائص الدوائية التي يتمتع بها الصاد (العلاقة بين تركيز الدواء وتأثيراته المضادة للجراثيم)، وعلى حرائكه الدوائية (امتصاص، توزع، إطراح من الجسم).

3- استخدام الدواء لمدة كافية ومناسبة.

4- يجب أن يكون الصاد المستخدم سريعاً وقوياً، وكلما استعمل مبكراً كان ذلك أفضل للسيطرة على الإنتان قدر الإمكان.

5- المشاركة الدوائية بين الصادات عند الحاجة وفق قواعد معينة.

أسس ومعايير استخدام الصادات الحيوية

إن اختيار الصاد الحيوي المناسب يوجب على الطبيب المعالج أن يأخذ بعين الاعتبار بعض العوامل المتعلقة بالمريض ومنها:

- **حالة الجهاز المناعي:** الصادات الحيوية تنقص أعداد الجراثيم أو تحد من نموها، ولكن نظام الدفاع لدى المضيف يجب أن يتدخل أيضاً لإزالة الجراثيم الغازية. فالأشخاص ضعيفي المناعة (الداء السكري أو تعاطي الكحول ....) يحتاجون إلى جرعات أكبر من المعتاد من الصادات.
- - **الوظيفة الكلوية والكبدية:** لأن معظم الصادات الحيوية تطرح عبر الكلية مع البول أو عبر الكبد مع الصفراء، وبالتالي فإن القصور الكبدي أو الكلوي يعرض المريض لخطر الانسمام الدوائي.
- - **العمر:** غالباً ما تكون عمليات الإطراح الكلوي والكبدي ضعيفة التطور عند الولدان. (المسنون أيضاً يحدث لديهم تناقص بالفعالية الوظيفية الكبدية والكلية)، مما يجعلهم أكثر عرضة للتأثيرات السمية للدواء.

تصنيف الصادات الحيوية

يمكن أن نصنف الصادات الحيوية المضادة للجراثيم والمستخدم سريرياً حسب البنية الكيميائية لها في عدة مجموعات ومن أهمها:

البنسلينات، السيفالوسبورينات، التتراسيكلينات، الأمينوغليكوزيدات....

كما يمكننا أن نصنفها اعتماداً على كونها قاتلة للجراثيم أو موقفة لنموها.

1- **الصادات القاتلة:** ومنها النسلينات، السيفالوسبورينات والأمينوغليكوزيدات.

2- **الصادات الموقفة لنمو الجراثيم:** ومنها الماكروليدات والتتراسيكلينات.

خصائص الصاد الحيوي السني

- يجب أن يكون قاتلاً للجراثيم ويملك فعالية جيدة ضد الجراثيم المسببة للانتانات الفموية السنية.
- طيف فعاليته ضد الجراثيم يجب أن يكون أضيق ما يمكن للتقليل من حدوث الانتانات الثانوية.
- يفضل ألا تظهر تجاهه أي مقاومة جرثومية.
- ثابت في الحمض وجيد الامتصاص عن طريق الفم.
- جيد التوزع في العظم والأنسجة الرخوة
- أن يتمتع بعمر نصفي مناسب يسمح بعدم تكرار إعطائه أكثر من 4 مرات باليوم.
- يحسن حالة الإنتان السني في غضون 5-7 أيام.

مثبطات تصنيع الجدار الجرثومي

يتألف جدار الخلية الجرثومية بقسمه الأعظم من وحدات البيبتيدوغليكان المترابطة مع بعضها البعض بواسطة أربطة متصالبة. ولكي تكون فعالية الصادات الحيوية المثبطة لتركيب هذا الجدار الخلوي أعظمية فإنها تحتاج إلى جراثيم تتكاثر بشكل فاعل ونشيط، وبالتالي فإن تأثير هذه الأدوية على الجراثيم التي لا تنمو ولا تتكاثر يعد ضعيفاً أو حتى معدوماً.

من أهم الصادات التي تثبط تركيب (اصطناع) جدار الخلية الجرثومية نجد **مركبات β- لاكتام** (تضم كلا من البنسلينات والسيفالوسبورينات)، وقد سميت بذلك لوجود حلقة β- لاكتام في تركيبها الكيميائي والضرورية من اجل فعاليتها.

PENICILLINS البنسلينات

تعد البنسلينات من أشهر الصادات الحيوية الفعالة انتشاراً في الممارسة وأقلها سمية، كما أنها أقدم الصادات اكتشافاً. ثم تم تركيب نواة البنسلين وأصبح بالإمكان إضافة سلاسل جانبية لهذه النواة تؤثر على الطيف المضاد للجراثيم.

آلية التأثير

تؤثر البنسلينات على آخر خطوة من خطوات تركيب الجدار الخلوي الجرثومي وهي مرحلة نقل الببتيد أو الرابط التصالبي، فينتج عن ذلك جدار جرثومي أقل ثباتاً تجاه البيئة الخارجية للجرثوم (الضغط الأوسمولي) مما يتسبب بتمزق هذا الجدار وانحلال الخلية الجرثومية وموتها، لذلك تعتبر البنسلينات من الصادات القاتلة للجراثيم.

الطيف المضاد للجراثيم

بشكل عام فإن الجراثيم ايجابية الغرام تمتلك جداراً خلوياً تخترقها البنسلينات بسهولة، وفي غياب هذه المقاومة نجد أن هذه الجراثيم حساسة للبنسلينات بشكل جيد.

أما الجراثيم سلبية الغرام فتمتلك غشاءً خارجياً شحمياً من عديدات السكاريد يحيط بالجدار الخلوي ويشكل حاجزاً في وجه البنسلينات المنحلة في الماء، وعلى أية حال فإن هذه الجراثيم (سلبية الغرام) تمتلك قنوات (تدعى البورينات) عبر هذا الغشاء الشحمي يسمح بعبور البنسلينات.

الطيف المضاد للجراثيم

البنسلينات الطبيعية

تشمل كل من **البنسلين G** (Benzylpenicillin) **والبنسلين V**.

إن **البنسلين G** لا يعطى إلا عن طريق الحقن العضلي أو الوريدي لكونه غير ثابت في حموضة المعدة، كما أنه يسبب تخريشاً موضعياً وألماً مكان الحقن. ويعد حجر الأساس في علاج الانتانات الناجمة عن العديد من المكورات ايجابية وسلبية الغرام والعصيات ايجابية الغرام. وهو يتعرض للتخريب بواسطة خمائر البيتا- لاكتاماز (خمائر البنسليناز). أما **البنسلين V** فهو ذو طيف مشابه لسابقه ولكنه ثابت في الوسط الحمضي ولذلك يعطى فموياً من اجل علاج الانتانات البسيطة (ويعتبر كل منهما من البنسلينات ضيقة الطيف).

الطيف المضاد للجراثيم

البنسلينات واسعة الطيف

أهمها **Ampicillin** و **Amoxicillin**.

هذه الصادات تملك طيفاً مضاداً للجراثيم مشابهاً لطيف البنسلين G ولكنها أشد فعالية ضد العصيات سلبية الغرام. تستخدم بشكل واسع في علاج الانتانات التنفسية والانتانات السنية (حيث يعتبر الأموكسيسللين من أكثر الصادات الحيوية استعمالاً). كما تستخدم في علاج الزوائف الزنجارية والجراثيم المعوية.

بسبب تخربها بأنزيمات البنسليناز فإن المقاومة الجرثومية تجاه هذه الصادات تعتبر مشكلة سريرية هامة اليوم، وللتغلب على هذه المشكلة فقد تمت إضافة **مستحضرات مثبطة للبيتالاكتاماز** مثل حمض الكلافولانيك والسولباكتام لحماية هذه الصادات من التخرب بأنزيمات البنسليناز (إضافة clavulanic acid إلى Amoxicillin أنتجت مستحضر Augmentin، في حين تمت إضافة sulbactam إلى Ampicillin لينتج مستحضر Unacyn.

المقاومة الجرثومية

نظراً لكونها أول الصادات وأكثرها استخداماً فقد غدت المقاومة الجرثومية المكتسبة تجاه البنسلينات إحدى أهم المشاكل الصحية في أيامنا هذه. معظم طرق انتقال المقاومة بين الجراثيم تتم عبر البلاسميد (قطعة من الـ DNA الجرثومي تتوضع خارج الصبغيات)، ويمكن أن نجمل آليات المقاومة الجرثومية تجاه البنسلينات بما يلي:

1- انتاج أنزيمات البيتا- لاكتاماز التي تحلمه حلقة البيتا لاكتام في الصيغة الكيميائية للبنسلينات مما يؤدي لزوال الفعالية القاتلة للجراثيم. إن وجود هذه الأنزيمات متأصل في بنية بعض الجراثيم أو مكتسب بانتقال البلاسميد وهو الأشيع.

2- نقص في عدد البروتينات الرابطة للبنسلينات PBPs.

3- نقص نفوذية الغشاء الخلوي الخارجي للصاد الحيوي.

التأثيرات الجانبية

1- **فرط التحسس:** ويعتبر من أهم التأثيرات الجانبية التي تنجم عن استخدام البنسلينات (يقل هذه التأثير في حال الإعطاء الفموي للبنسلينات)، وهو يشمل الطفح الجلدي والحكة، وهن عام وحمى. أما الصدمة التآقية فهي نادرة.

2- **الإسهال:** وينجم أساساً عن تبدلات في الفلورا المعوية الطبيعية وقد يحدث التهاب كولون غشائي كاذب.

3- التهاب كلية، وبحالات نادرة سمية عصبية ودموية.

4- تعطى البنسلينات على شكل ملح صوديوم أو بوتاسيوم فيجب الانتباه عند مرضى الكلية والقلب.

السيفالوسبورينات

هي صادات حيوية وثيقة الصلة بنيوياً ووظيفياً بالبنسلينات، فهي من زمرة β- لاكتام وتملك نفس طريقة عمل البنسلينات وتتأثر بنفس آليات المقاومة، رغم أنها تميل لأن تكون أكثر مقاومة لبعض خمائر بيتا لاكتاماز من البنسلينات.

آلية التأثير: قاتلة للجراثيم عن طريق تثبيط تركيب الجدار الخلوي الجرثومي، وذات تأثير قاتل للجراثيم معتمد على الزمن.

الطيف المضاد للجراثيم:

تم تصنيف السيفالوسبورينات إلى جيل أول، ثاني، ثالث و رابع بالاعتماد بشكل كبير على فعاليتها المضادة للجراثيم ومقاومتها لخمائر البيتا-لاكتاماز وخصائص الحركية الدوائية لكل جيل:

- **الجيل الأول:** يمكن أن تستخدم كبدائل عن البنسلين G، ومنها Cefradine، Cefazoline، Cefadroxil.
- **- الجيل الثاني:** تبدي مركباتها فعالية أكبر ضد سلبيات الغرام بينما تضعف فعاليتها ضد إيجابيات الغرام، كما ان مستحضرات هذا الجيل أكثر مقاومة للبيتا-لاكتاماز من سابقاتها في الجيل الأول: Cefoxitin، Cefuroxime

السيفالوسبورينات

- **الجيل الثالث:** تملك فعالية قوية ضد العصيات سلبية الغرام (فعاليتها أضعف من الجيل الأول ضد المكورات إيجابية الغرام)، كما أنها تعبر الحاجز الدموي الدماغي بسهولة مما يجعلها من الصادات المنتخبة لعلاج التهاب السحايا بسلبيات الغرام، وأيضاً علاج انتانات الدم وذوات الرئة: Cefixime.
- **الجيل الرابع:** يضم مستحضر Cefepime المعد للحقن، وهو ذو طيف تأثير واسع.

(يمكن ملاحظة أن كل جيل من السيفالوسبورينات هو أكثر تأثيراً من سابقه ضد سلبيات الغرام، مع تحسن جداول الجرعات وتخفيف التأثيرات الجانبية.

التأثيرات الجانبية

السيفالوسبورينات جيدة التحمل عموماً، باستثناء إمكانية حدوث تفاعلات تحسسية من النمط المشاهد مع البنسلينات (تحسس متصالب بين السيفالوسبورينات والبنسلينات في 10% من الحالات عند المرضى). كما ذكرت بعض حالات فقر الدم الانحلالي ونقص عدد الصفيحات ونقص العدلات عند استخدامها أكثر من اسبوعين.