الفصل الخامس

المضادات الحيوية وأهم العقاقير الحاوية عليها

الجراثيم التي تنتج المضادات الحيوية

Bacterial products antibiotics

المضادات الحيوية Antibiotics كما عرفها العالم Waksman في عام 1950 بأنها مركبات كيميائية تفرزها بعض مجموعات من الأحياء الدقيقة Micro-organism مثل الفطور والجراثيم، من خصائصها أنها تمنع الجراثيم الأخرى من التكاثر والنمو، حتى ولو كانت في محاليل ممددة جداً، ولم تلبث هذه التسمية أن شملت جميع المركبات الناتجة – ليس فقط عن الفطور والجراثيم – وإنما أيضاً التي تنتج عن بعض النباتات الراقية وكذلك المضادات الحيوية التي تصطنع بالطرائق الكيميائية.

أ – العصويات القصيرة المنتجة للتيروتريسين Tyrotricine-Bacillus brevis

التيروتريسين مضاد حيوي استخلص لأول مرة من مزروع الأنواع الجرثومية التي تدعى بالعصويات القصيرة *B.Brevis*

التركيب الكيميائي: التيروتريسين مركب معقد من كثيرات الببتيد Poly-peptides يتألف من مزيج مادتين هما:

- غراميسيدين Gramicidine ، ونسبتها في المزيج 20-25% ، وهي مادة غير سامة وإليها تعود الخواص المضادة للحياة. وتتصف بكونها ذوابة في الخلون.
- تيروسيدين Tyrocidine وتكون في المزيج بنسبة 60-70%.

الصفات الفيزيائية: التيروتريسين مسحوق أبيض رمادي، قليل الانحلال في الماء ولايتأثر بالخمائر الهاضمة Trypsine, pepsine.

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

الفعاليات الفارماكولوجية والاستعمالات: يُعد التيروتريسين قاتلاً للجراثيم إذا استعمل بمحلول تركيزه 1 ميكرو غرام لكل 1 مليلتراً (01%). كما يُعد موقفاً لنمو الجراثيم إذا استعمل بمحلول تركيزه 0.1 ميكروغراماً لكـــل 1 مل.

يؤثر التيروتريسين في أكثر الجراثيم التي تتلون بطريقة غرام بصورة عامة مثل المكورات الرئوية، والعنقودية، والعقدية وذلك في محاليل تركيزها 1/1000000، ولكن سمية هذا الدواء من جهة، وقلة انحلاله من جهة ثانية قد حدتا كثيراً من استعماله كدواء داخلي.

إذا حقن التيروتريسين في الوريد فإنه يسبب انحلال الدم مع تغير واضح في الصيغة الدموية. وإذا حقن عن طريق العضل فإنه يحدث حالة قصور كبد.

يستعمل خارجياً على شكل غسول مطهر للجروح والقروح فقط ، أو على شكل غراغر في التهابات الفم والحنجرة، كما يستعمل على شكل مراهم في بعض الأمراض الجلدية، وكثيراً ما يشارك مع البنسلين.

ب – العصويات الرقيقة المنتجة للباسيتراسين Bacitracine

عُزل الباسيتراسين من قبل السيدة Johnson في عام 1945 وذلك في مزروع الجراثيم العصوية *B.subtilis*.

يتميز الباسيراسين بأنه مفرز خارجي ينتشر في الوسط الزرعي الجرثومي لذلك كان من السهل استخلاص هذا المضاد الحيوي باستعمال الغول البوتيلي، يؤخذ المحلول الغولي الحاصل ويبخر حتى الحصول على بقية هي الباستيراسين الخام حيث يصار إلى تنقيته.

التركيب الكيميائي: يُعد الباسيتراسين مزيجاً لعدة مركبات كثيرة الببتيد ذات وزن جزيء يقارب 2000 فهو يحتوي على الحموض الأمينية التالية: لوسين،

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

ايزولوسين ، سيستين، هيستيدين، ليزين، فينيل آلانين، حمض الغلوتامي، وحمض الأسبارتيك.

الفعاليات الفارماكولوجية والاستعمالات: يؤثر الباستيراسين في الجراثيم المتلونة بطريقة غرام (جراثيم عنقودية ، جراثيم عقدية، جراثيم بنية) ولذلك يشبه تأثيره تأثير البنسلين ، أضف إلى ذلك أن الباسيتراسين ذو تأثير أكيد في الجراثيم المقاومة على البنسلين والستربتومايسين، ويؤثر في الأحياء الدنيا الأخرى كالمثقبات والمتحولات والشعريات.

ويمتص هذا الدواء بسرعة إلاّ أنه يطرح بسرعة أقل من سرعة انطراح البنسلين ويحدث الباستيراسين عند استعماله حقناً، التهاباً في الكلى تختلف شدته بحسب المقدار المستعمل.

يستعمل الباستيراسين حقناً تحت الجلد في التعفنات المعوية والزحار الأميبي. كما يستعمل خارجاً على شكل غسولات أو مساحيق مطهرة أو قطرات أنفية أو عينية أو على شكل مراهم في مرض الأكزيما Eczema ، كما يستعمل على شكل أقراص ماصة في التهابات الفم والحنجرة.

ج-العصويات المخاطية المنتجة للبولي مكسين Bacillus polymixa

يُطلق اسم بولي مكسين Polymyxine على عدة مضادات حيوية اكتشفت في مزارع عدة سلالات جرثومية تنتمي إلى نوع الجراثيم المخاطية *Bacillus polymixa*.

التركيب الكيميائي : يعرف حالياً خمسة أنواع من البولي مكسين، هي A.B.C.D.E. ، ويعد النوع B أضعف هذه الأنواع سمية، أما البنية الكيمياوية لجميع هذه المركبات فهي كثيرات الببتيد.

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

ويستعمل البولي مكسين بشكل ملح كبريتات وهي مسحوق أبيض ذواب في الماء قليل الانحلال في الغول.

الفعاليات الفارماكولوجية والاستعمالات:

يمتاز البولي مكسين بتأثيره النوعي في الجراثيم المعوية وجراثيم السعال الديكي، ويعطى عن طريق الفم في معالجة الالتهابات المعوية، كما يُعطى حقناً عضلياً في معالجة السعال الديكي، ويستعمل أيضاً بشكل محلول مطهر خارجي في التهابات العين والأذن وفي بعض الأمراض الجلدية.

الفطور الشعاعية Actinomycetales

تصنف النباتات التي تنتمي إلى رتبة الفطور الشعاعية في ثلاث فصائل هي:

1- فصيلة الفطور الجرثومية Mycobacteriaceae ، وتضم هذه الفصيلة أنواعاً ممرضة كالعصيات السلية مثلاً *Mycobacterium tuberculosis* وليس لها استعمالات في علم العقاقير.

2- فصيلة الفطور الشعاعية Actinomycetceae : وتضم أنواعاً فطرية ذات مشيجة قليلة التشعب، وهي التي تسبب الأمراض الفطرية Mycose ولا تفرز مضادات حيوية.

3- فصيلة الفطور العقدية Streptomycetaceae : وتضم أنواعاً فطرية ذات مشيجة كثيرة التشعب جداً وهي أنواع مهمة جداً من الناحية الصيدلانية.

أولاً – الفطور العقدية التي تنتج مضادات حيوية ذات بنية غليكوزيدية:

Streptomyces Product antibiotique de nature Heterosidic

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

I- الأمينو سكاريد Aminosides

أ – الفطور العقدية الرمادية (المتسلسلة الرمادية) *Streptomyces griseus* المنتجة للستربتومايسين:

هو أول مضاد حيوي استعمل في المعالجة وينتج عن الفطور العقدية. استعمل على نطاق واسع كعامل دوائي هام في معالجة مرض السل *Tuberculeuse*

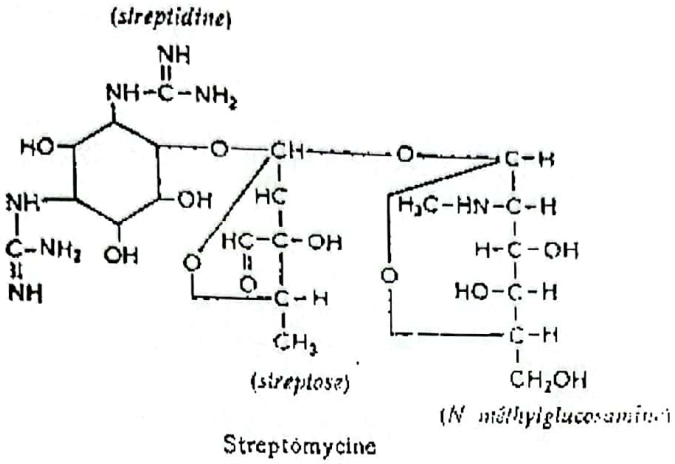
التركيب الكيميائي : عزل الستربتومايسين Streptomycine A، Streptomycine B من مستنبت الفطور العقدية الرمادية، كما عزلت مادة ذات تأثير مضاد للفطور دُعيت باسم Actidione إضافة الفيتامين B12.

يُعد الستربتومايسين من حيث البنية الكيمياوية سكاريد Glucoside القسم غير السكري الستربتيدين Streptidine ، يُشتق كيميائياً من السيكلوهكسان، ويحمل هذا الأساس أربع مجموعات هيدروكسيلية، ومجموعتي غوانيدين، أما القسم السكري في الستربتومايسين فهو سكر ثنائي يُدعى Strepto-biose-amine.

ويتألف الجزء الأول من هذا السكر من ذرة من سكر خاص يدعى ستربتوزاً Streptose ، كما يؤلف الجزء الثاني منه سكر سداسي آميني يدعى غلوكوز – أمين Glucose – amine.

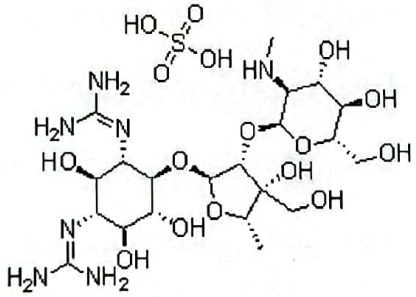
يجب أن نشير إلى أنه حتى تاريخ اليوم لم يُستَطَع اصطناع الستربتومايسين بالطرائق الكيميائية، وتبقى الطرائق الحيوية المصدر الوحيد للحصول على هذا المضاد الحيوي.

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner



الشكل (32)

وتؤدي هدرجة الوظيفة الألدهيدية التي توجد على الكربون 3 من سكر الستربتوز إلى حصول مركب جديد يدعى دي هيدروستربتومايسين Dihydrosyreptomycine ، الذي يستعمل على نطاق كبير في المداواة.



الشكل (33)

الستربومايسين مسحوق أبيض، ذو تفاعل قلوي، ذواب في الماء وغير ذواب في الإيتر والكلوروفورم، يعطي الستربتومايسين أملاحاً عند تفاعله مع الحموض المختلفة، والشكل الدستوري لهذه المادة هو كبريتات الستربتومايسين.

كبريتات الستربتومايسين:

هو مسحوق أبيض، عديم الرائحة، جاذب للرطوبة، ذو طعم مر قليلاً، ذوات في الماء، ومحاليله في الماء ذات pH قريبة من الاعتدال، مضاد للجراثيم.

قدرة الستربتومايسين المضادة للجراثيم:

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

الفعاليات الفارماكولوجية والاستعمالات: يُعد الستربتومايسين قاتلاً للجراثيم Bactericide ، وموقفاً لنموها Bactriostatic في الوقت نفسه، وهو لايتخرب بالعصارات الهاضمة لذلك كان مجال استعمالاته واسعاً جداً.

ويؤثر في الجراثيم غير المتلونة بطريقة غرام مثال ذلك: عصيات القيح الأزرق والعصيات الكولونية وعصيات بفايفر. الستربتومايسين ذو تأثير نوعي في بعض الجراثيم المقاومة للحمض كعصيات كوخ مثلاً.

إن اكتشاف الستربتومايسين قد خفف كثيراً من آفات مرض السل الرئوي.

ويؤثر الستربتومايسين في الجراثيم المتلونة بالغرام إلاّ أن تأثيره فيها دون تأثير البنسلين، مثال ذلك: المكورات العنقودية والمكورات العقدية والمكورات البنية. الستربتومايسين B (مانوزيد وستربتومايسين) ذو فعالية أضعف من فعالية الستربتومايسين الحقيقي بمقدار 4-5 مرات، لذلك قلما يستعمل في المعالجة.

يستعمل الستربتومايسين في جميع الأمراض الناجمة عن العصيات الكولونية والزحارية، كما يفيد في معالجة الأمراض الرئوية السلية وذلك بالمشاركة مع Para-amino-salicylic (P.A.S.) ومع هيدرازيد حمض التبغ المماكب Hydrazide acide nicotinic.

الأشكال الدوائية:

تستعمل أملاح الستربتومايسين (الكبريتات والكلوروهيدرات) بشكل حقن عضلية أو وريدية. لايتخرب الستربتومايسين في المعدة لذلك يستعمل عن طريق الفم في معالجة التعفنات المعوية.

يستعمل أيضاً على شكل مراهم في الآفات الجلدية الناجمة عن السل الجلدي Tuberculoses cutanaus . وأخيراً يوجد الستربتومايسين على شكل مساحيق تعطى بالمشاركة مع البنسلين والسلفاميدات.

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

سمية الستربتومايسين:

يعد الستربتومايسين من الأدوية السامة لذلك تحرص المنظمات الصحية على عدم صرف هذا الدواء إلاّ بموجب وصفة طبية، فاستعمال الستربتومايسين يسبب عدة عوارض جانبية في غاية من الأهمية، مثال ذلك تأثيره في العصب السمعي الذي يؤدي إلى حدوث اضطرابات دهليزية وحوادث عدم توازن، كما يمكن أن يؤدي في بعض الأحيان إلى الصمم التام، كذلك فقد شوهدت عند استعمال الستربتومايسين حدوث بعض الآفات المفصلية، وحدوث حساسية جلدية.

الدي هديروستربتومايسين Dihydrostreptomycine

يستعمل الدي هيدروستربتومايسين بشكل أملاح (كبريتات – كلورهيدرات) تكون المحاليل المائية لهذه الأملاح ثابتة في pH بين 3-7 وفي درجة حرارة 5°.

ومن مميزات هذا الدواء أنه أثبت تأثيراً وأقوى فعلاً من الستربتومايسين، وأقل تأثيراً في العصب السمعي.

يستعمل في مواضع استعمال الستربتومايسين، ضد الجراثيم السلبية *Mycobacterium tuberculosis* كما يستعمل في الاضطرابات المعوية الناتجة عن الجراثيم Gram مثال: Escherichia coli, Proteus svulgaris.

ويستعمل الدي هيدروستربتومايسين بالمشاركة مع الستربتومايسين تحت اسم Strepto-duocine ويحتوي هذا الشكل الصيدلاني على مقادير متساوية من كبريتات الدي هيدروستربتومايسين وكبريتات الستربتومايسين.

(2) الفطور العقدية Streptomyces kanamycetus (المتسلسلة الكانامايسية) المنتجة للكانامايسين Kanamycine .

عزل هذا المضاد الحيوي من مزارع الفطور العقدية Streptomyces kanamycetus في عام 1957 من قبل العالم الياباني Umezawa.

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

التركيب الكيميائي :الكانامايسين ذو بنية غلوكوزيدية أيضاً، يتألف القسم غير السكري فيه من أساس يُدعى Desoxystreptamine، أما القسم السكري فيتألف من جزيئتي سكر سداسي أميني.

الفعاليات الفارماكولوجية والاستعمالات: الكانامايسين ذو تأثير فيزيولوجي مشابه لتأثير الستربتومايسين، فهو يؤثر في العصيات السلية والجراثيم غير المتلونة بالغرام. وهو جيد التحمل من قبل الإنسان إلاّ أن استعماله لمدة طويلة قد يسبب آفات كلوية خفيفة. يستعمل بشكل ملحي (كبريتات الكانامايسين، وتعطى على شكل حقن عضلية أو عن طريق الفم. ويصنف هذا الدواء في الجدول (C).

(3) الفطور العقدية Streptomyces fradiae (المتسلسلة الفرادية) المنتجة للنيومايسين Neomycine:

استطاع العالمان Waksman et Lechavalier في عام 1949 أن يعزلا مضاداً حيوياً آخر وذلك من مزارع الفطور العقدية Streptomyces fradiae وقد دعي المركب الجديد باسم Neomycine.

التركيب الكيميائي: يُعد النيومايسين مزيجاً من عدة مكونات أساسية التفاعل وهي نيومايسين A.B.C، وقد وجد أن البنية الكيمياوية لكل من النيومايسين B.C. تشبه كثيراً بنية الستربتومايسين.

ويتألف النيومايسين B من سكر ثنائي يدعى Neo-Bio-amine ، يمثل الجزء السكري في جزيء الغلوكوزيد، ويتألف الجزء الأول من هذا السكر الثنائي من جزيء سكر ريبوز، كما يتألف الجزء الثاني من جزيء سكر سداسي أميني Hexose di – amino. أما القسم غير السكري فيتألف من أساس يدعى Neamine وهو مشتق من السيكلوهكزان خال من الوظائف الغوانيدية.

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

الفعاليات الفارماكولوجية والاستعمالات: إن سمية هذا المضاد الحيوي قد حدّت من استعماله الفموي، أما الاستعمال الأكثر شيوعاً فهو موضعي (محاليل، قطرات، مراهم) كما يعطى عن طريق الفم في الانتانات المعوية. أما إعطاؤه عن الطريق الحشوي فقد يؤدي إلى حدوث آفات كلوية وآفات سمعية. وتعد كبريتات النيومايسين الشكل الدستوري لهذا الدواء وتصنف في جدول (C).

II- الماكروليدات Macrolides

يتألف الأغليكون في هذه الزمرة من المضادات الحيوية من ماكروليد حلقي لاكتوني Macrocycle lactonic ، ويحمل عدة وظائف أوكسجينية وجذوراً ميثيلية ترتبط إما بسكر واحد أو بعدة سكاكر.

(1) الفطور العقدية *Streptomyces ambofaciens* المنتجة للروفامايسين Rovamycine

عُزل هذا المضاد الحيوي في فرنسا عام 1954 من مزارع الفطور العقدية *Streptomyces ambofaciens* كما دلت على ذلك الدراسات التي تمت في مخابر Rhone – Poulen – Specia.

التركيب الكيميائي: تظهر دراسة البنية الكيمياوية للروفامايسين أنه يحتوي على سكرين يدعى السكر الأول Mycarose ويدعى السكر الثاني Mycaminose ويرتبط هذان السكران بالأغليكون ذي البنية اللاكتونية والوزن الجزيء المرتفع Macrolide.

الفعاليات الفارماكولوجية والاستعمالات: يمتاز الروفامايسين بفعالية شديدة إذ إنه يضاد بتأثيره نمو الجراثيم التالية: المكورات العنقودية والعقدية والرباعية والرئوية. ويُعد الروفامايسين المضاد الحيوي الأول الذي يستعمل في خمج اللثة والأسنان. يستعمل على شكل ملحي هو كبريتات الروفامايسين، حيث يعطى على شكل مضغوطات تحتوي 260 ملغ، أو على شكل تحاميل تحتوي 500 ملغ.

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

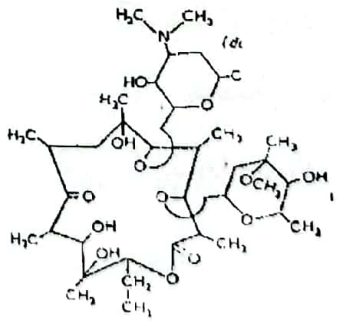
وهو سريع الامتصاص ولايؤثر في مخاطيات الجهاز الهضمي، كما يحافظ على زمرة الجراثيم المعوية.

يعد الروفامايسين دواء جيد التحمل، ويمكن إعطاؤه بدون أي حذر عند النساء الحوامل والأطفال.

(2) الفطور العقدية *Streptomyces erythreus* المنتجة للاريترومايسين Erythromycine

عُزل هذا المضاد الحيوي عام 1952 من مزارع الفطور العقدية *Strep. Erythreus* وهي فطور ذات صبغة حمراء إنما السلالة المنتخبة لإنتاج المضاد الحيوي غير ملونة.

التركيب الكيميائي: الارترومايسين مزيج من عدة مواد ذات تفاعل قلوي هي: ارتيرومايسين A.B.C. ، وتتألف من سكرين الأول يدعى Cladinose ، والثاني يدعى Desosamine، ويرتبط هذان السكران بلاكتون مؤلف من 14 جزيئاً من الكربون.



الشكل (34)

الفعاليات الفارماكولوجية والاستعمالات: يستعمل الارترومايسين على نطاق واسع، لأنه جيد التحمل ويعد خلفاً جيداً للبنسلين. ويستعمل في طب الأطفال. ويؤثر في الجراثيم المكورة والمتلونة بالغرام. يعطى عن طريق الفم وأحياناً عن طريق العضل على شكل أملاح أو استرات لاتتأثر بالحموضة الهضمية Stearate, propionate.

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

III – غلوكوزيدات غير متجانسة مختلفة

1- الفطور العقدية *Streptomyce lincolnensis* المنتجة للنكومايسين Lincomycine

التركيب الكيميائي: يتألف هذا المضاد الحيوي من اتحاد سكر أميني كبريتي مع حمض متيل – بروبيل – بيروليدين كاربوكسيليك acid methyl 1, propyl 4, pyrrolidine carboxylic بوساطة رباط أميدي.

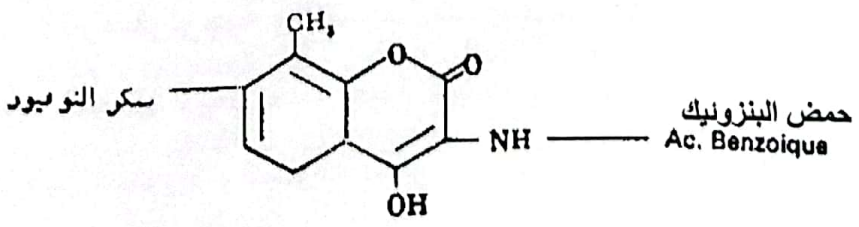
الفعاليات الفارماكولوجية والاستعمالات: اللينكومايسين Lincomycine أساس ضعيف، ويستعمل منه الكلورهيدرات المبلورة (جدول C). ويُعطى عن طريق الفم أو حقن وريدي أو موضعي. ويستعمل في آفات البلعوم والحنجرة وفي آفات الجهاز التنفسي ضد الجراثيم موجبة الغرام وبخاصة المكورات العنقودية المقاومة على البنسلين.

2- الفطور العقدية *Streptomyces niveus* المنتجة للنوفوبيوسين Novobiocine

البنية الكيمياوية:

يمكن عد النوفوبيوسين مركباً ذا طبيعة غلوكوزيدية إلاّ أنه ذو تفاعل حامضي خلافاً للمضادات الحيوية التي رأيناها سابقاً.

يتألف هذا المضاد الحيوي من جزيء من سكر خاص يُدعى Noviose الذي يرتبط بالجزء غير السكري المؤلف من مركب كومارِيني آزوتي مع حمض الجاوي.



الشكل (35) كومارين آزوتي

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

الفعاليات الفارماكولوجية والاستعمالات: تقتصر قدرته المضادة للحياة على الجراثيم موجبة الغرام وبخاصة المكورات العنقودية، ويتميز النوفوبيوسين بأنه مركب قليل السمية، ويمكن تناوله عن طريق الفم حيث يؤخذ على شكل ملح صودي. ويمكن القول إن الفوفوبيوسين هو المركب الذي قد يحل محل البنسلين، وبخاصة في الحالات التي تكون فيها المكورات العنقودية مقاومة على المضادات الحيوية الأخرى.

ثانياً – الفطور العقدية التي تنتج مضادات حيوية رباعية النوى (تتراسكلين)
Streptomyces produce tetracycline

هناك نوعان هامان من الفطور العقدية التي تنتج مضادات حيوية ذات بنية كيميائية رباعية النوى، وتعرف هذه المركبات باسم تتراسكلين، وهذه الفطور هي :

1- الفطور العقدية الذهبية *Streptomyces aureofaciene* وتنتج هذه الفطور المضاد الحيوي المعروف باسم أوريومايسين Aureomycine.

2- الفطور العقدية Streptomyces rimosus : وتنتج هذه الفطور المضاد الحيوي المعروف باسم ترامايسين Terramycine.

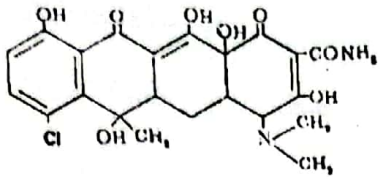
1- الفطور العقدية الذهبية Streptomyces aureofacien المنتجة للأوريومايسين Aureomycine

لقد اكتشف هذا المضاد الحيوي من قبل العالم Duggar في عام 1948 في مخابر Lederl في الولايات المتحدة الأمريكية، وذلك عندما كان يعمل على دراسة الفطور العقدية الذهبية Streptomyces aureofacien.

البنية الكيمياوية:

يعرف الأوريومايسين باسم كلور تتراسكلين ، أما الصيغة الكيمياوية المفصلة فهي:

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner



الشكل (36) الأوريومايسين

أما التتراسكلين فلايختلف عن الأوريومايسين إلاّ بعدم احتوائه على ذرة الكلور على الكربون (7) كما تدل على ذلك الصيغة التالية:

الأوريومايسين مسحوق أصفر اللون، ذو طعم مر، ينحل في الماء بنسبة 10غ لكل واحد ليتر. وهو قليل الانحلال في المحلات العضوية كخلات الايتل والغول والكلوروفورم والبنزن والخلون. وينحل في المحاليل القلوية ذات pH = 8.5. الشكل الدستوري للأوريومايسين هو الكلورهيدرات.

كلورهيدرات الأوريومايسين Chlorhydrate Aureomycine

مسحوق أصفر، ثابت في الحالة الجافة وفي درجة الحرارة العادية، وتفقد المحاليل المائية لكلورهيدرات الأوريومايسين قدرتها الفيزيولوجية بارتفاع درجة الحرارة تحت تأثير النور، ويذوب الملح في المحاليل القلوية نظراً لوجود مجموعات OH.

الذاتية:

1- تعطي المحاليل المائية لكلورهيدرات الأوريومايسين لوناً أحمر بنياً عند إضافة عدة قطرات من محلول كلورو الحديد.

2- يُعطي محلول كلورهيدرات الأوريومايسين، في محلول ممدد من الصود، عشر النظامي، تألقاً أزرق شديداً في الأشعة ما فوق البنفسجية.

الفعاليات الفارماكولوجية والاستعمالات: يُعد الأوريومايسين من أشد المضادات الحيوية تأثيراً إذ إنه يملك ساحة تأثير واسعة جداً، فهو فعال في المكورات موجبة الغرام وسالبة الغرام. ومن جهة ثانية يعد الأوريومايسين دواءً نوعياً في أمراض

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

الركتسيات Rickettsies والفيروسات Virus، كما يعطى في أمراض الزهري Syphilis والزحار الحاد والمزمن. ومن مميزاته أنه فعال جداً عندما يعطى بطريق الفم، بالإضافة إلى كونه قليل السمية عند الإنسان إذ قلما تشاهد عند استعماله حوادث عدم احتمال، يضاف إلى ذلك كونه جيد الاحتمال لدى الأطفال، ويعطى بخاصة في حالات المقاومة على البنسلين.

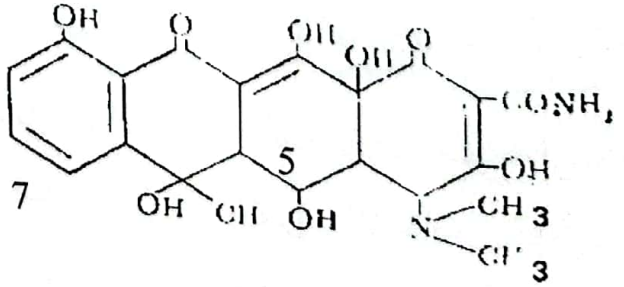
الأشكال الصيدلانية:

يستعمل الأوريومايسين وكافة التتراسيكلينات بشكل أساسي أو بشكل ملحي (كلورهيدرات)، وهي الحالة الغالبة، وتعطى هذه الأملاح ضمن محافظ أو مضغوطات تحتوي الواحدة على 250 ملغ، ويمكن أن يصل المقدار حتى 2gr خلال 24 ساعة. تستعمل كلورهيدرات الأوريومايسين خارجياً على شكل مرهم بتركيز قدره 3% أو على شكل قطرات أنفية بتركيز 1% أو على شكل قطرات عينية بتركيز 0.5-1% كما تستعمل على شكل محلول رذاذ Spray، في التهابات الحنجرة بتركيز قدره 5%.

(2) الفطور العقدية Strephomyces rimosus المنتجة للترامايسين Terramycine

لقد استطاع العالم Finaly في عام 1950 – عندما كان يعمل في مخابر Pfizer في الولايات المتحدة الأمريكية – اكتشاف مضاد حيوي آخر ينتج عن الفطور العقدية Streptomyces rimosus أسماه ترمايسين Terramycine.

البنية الكيميائية:



الشكل (37)

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

تشبه البنية الكيمياوية للترامايسين بنية الأوريومايسين، ولكنه يختلف عنه بالنواحي التالية:

- لا يحتوي على ذرة Cl على الكربون C7.

- يحتوي على وظيفة OH إضافية على الكربون C5 لذلك يدعى Oxy-tetracycline.

ترمايسين Terramycine مسحوق مبلور أصفر، ذو طعم مر، جاذب للرطوبة، ينحل قليلاً في الماء ولكنه ينحل جيداً بالحموض والقلويات، أما أملاحه (وهي الكلورهيدرات) فهي كثيرة الانحلال في الماء.

الذاتية:

يذاب بضعة مليغرامات من كلورهيدرات الترامايسين في قليل من الماء المقطر، ثم يضاف إلى المحلول الناتج 3 سم^3 من حمض الكبريت المركز فيظهر في الحال تلون أحمر لايلبث أن يتحول إلى أصفر عند إضافة الماء.

الفعاليات الفارماكولوجية والاستعمالات: تضاد كلورهيدرات الترامايسين نمو أكثر الجراثيم المتلونة بالغرام وكذلك نمو الجراثيم سالبة الغرام. فهو يعطى في مرض الخناق Diphteria وأمراض الرئة، كما أنه يؤثر تأثيراً حسناً في معالجة السعال الديكي والزحار العصوي وتأثيره في هذا المجال يوازي تأثير الكلورامفنكول والأوريومايسين، كما يعطى الترامايسين في كثير من الأمراض الجلدية.

ليس الترامايسين دواءً سماً، وهو لايؤثر سوءاً في الكلية أو في الكبد، إلا أنه قد يظهر عند استعماله عند بعض الأشخاص حالات التهاب اللسان، وهو عارض بسيط لايمنع من استعمال هذا الدواء عند اللزوم.

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

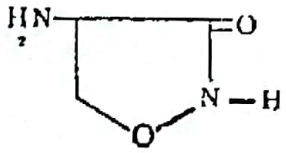
ثالثاً – الفطور العقدية التي تنتج مضادات حيوية مشتقة من الحموض الأمينية أو من كثيرات الببتيد

Streptomyces products antibiotic derivatin amino-acides and Poly-peptid

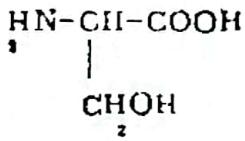
(1)الفطور العقدية الخصوية Streptomyces orchidaceus المنتجة للسيكلوسيرين Cycloserin

ينتج هذا المضاد الحيوي عن مزارع الفطور العقدية الخصوية Strep. Orchidaceus ومن مزارع الفطور العقدية العطرية Strep. Lavendulae.

البنية الكيميائية: السيكلوسيرين ذو بنية كيمياوية بسيطة إذ إنه يشتق من الحمض الأميني Serine وتكون صيغته المفصلة كالتالي 4-Amino-3-iso-xazolidone



سيريس



سيرين

الصفات الفيزيائية:

ينحل السكلوسيرين جداً في الماء، وهو ثابت في الأوساط القلوية.

الفعاليات الفارماكولوجية والاستعمالات: يملك هذا المضاد الحيوي تأثيراً فعالاً داخل العضوية ضد العصيات السلية Bacilli tubercular. ويعود هذا التأثير لمنع تشكل الببتيدات المخاطية للغلاف الجرثومي.

يعطى السيكلوسيرين عن طريق الفم على شكل مضغوطات 250 ملغ غالباً بالمشاركة مع مضادات السل الأخرى وبخاصة الآيزونيازيد.

السيكلوسيرين مركب قليل السمية إلاّ أنه قد يحدث عوارض عدم تحمل عصبية (جدول C).

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

(2) الفطور العقدية *Streptomyces puniceus* المنتجة للفيومايسين Viomycine

اكتشفت الفيومايسين عام 1949 في مزارع الفطور العقدية Strep. Puniceus إضافة إلى الفطور العقدية Strep. Floridae.

البنية الكيميائية: الفيومايسين مركب كثير الببتيد ذو تفاعل قلوي يعطى بالحلمهة الحموض الأمينية التالية: ليزين، سيرين، آلانين، غليسين، حمض الغلوتامي وحمض الأسبارتي.

الفيومايسين شديد القلوية ذواب في الماء، وثابت في الأوساط الحامضة، ويعطي تفاعل البولة المضاعفة، وتفاعل النينهيدرين ، والغوانيدين، صيغته الكيميائية غير معروفة تماماً. يستعمل منه ملح الكبريتات.

الفعاليات الفارماكولوجية والاستعمالات: الفيومايسين ذو تأثير مضاد للعصيات السلية، كما أنه فعال ضد الفطور الجرثومية وفي جميع الحالات المعندة على الستربتومايسين، وتستعمل كبريتات الفيومايسين على شكل حقن عضلية كما يعطى عن طريق الفم. وقد يحدث عوارض عدم تحمل في الكلية أو في الجهاز العصبي.

رابعاً – الفطور العقدية التي تنتج مضادات حيوية ذات بنية خاصة

Streptomyces Product antibiotic de structure specale

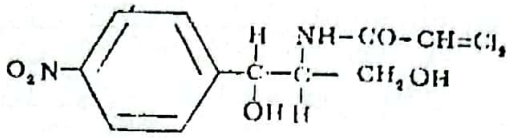
(1) الفطور العقدية الفنزويلية Streptomyces venzuelae المنتجة للكلورامفنكول Chloramphenicol

اكتشف الكلورامفنكول في مزارع الفطور العقدية الفنزويلية Streptomyces venzuelae من فصيلة الفطور العقدية Streptomycetacees ، كان ذلك في عام 1948 على يد العالم النباتي Burkholder عندما كان يعمل في مخابر Park-Davais في الولايات المتحدة الأمريكية.

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

البنية الكيميائية:

يتمتع الكلورامفنكول ببنية كيميائية خاصة، إذ قلما توجد في المملكة النباتية مشتقات نترية وكلورية بآن واحد. أما الصيغة المفصلة فتكون:



الشكل (38)

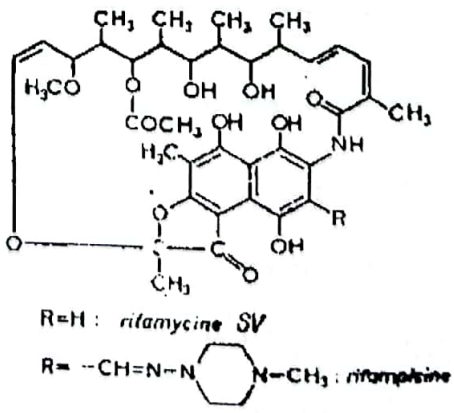
الوصف الظاهري والصفات الفيزيائية:

يوجد الكلورامفنكول على شكل مسحوق دقيق ذي لون أبيض رمادي، كما يوجد أيضاً بحالة مبلورة على شكل صفائح متطاولة، ويمتاز الكلورامفنكول بطعم شديد المرارة.

يذوب في 400 نمل من الماء المقطر مع 1غ من الكلورامفنكول، وبسهولة يذوب في الغول وخلات الايتل والخلون.

الذاتية: تفاعل فوجوارا Fujwara

يذاب قليل من الكلورامفنكول في البيريدين ثم تضاف بضع قطرات من الصود ويسخن على حمام مائي فنحصل على لون أحمر واضح، يميز هذا التفاعل وجود ذرتين من الكلور على كربون واحد.



الشكل (39)

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

الفعاليات الفارماكولوجية والاستعمالات:

تحل أملاح الكلورامفنكول محل هذا المضاد الحيوي وذلك لطعمه شديد المرارة، وأشهر الأملاح المستعملة هي نخلات الكلورامفنكول Palmitate chloramphenicol وشمعات الكلورامفنكول Stearate chloramphenicol. وتعطى هذه الأملاح ضمن محافظ تحتوي الواحدة على 250 ملغ، كما تعطى على شكل سائل معلق Suspension يعطى للأطفال، تعطى هذه الأملاح أيضاً على شكل مراهم ومحاليل بتركيز قدره 0.5-1% تستعمل بخاصة في التهابات الملتحمة. ويعطى هذا الدواء على شكل حقن عضلية.

تبرز أهمية هذا المضاد الحيوي في تأثيره النوعي في أمراض الأمعاء التي تنتج عن جراثيم السلمونيلا Salmonella (عصيات الحمى التنفية ونظيراتها). وكذلك عن جراثيم الريكتسيات.

(2) الفطور العقدية *Streptomyces mediterranei*

المنتجة للريفامايسين Rifamycine

التركيب الكيميائي: الريفامايسين مزيج من مركبات ماكروليد حلقي Macrocyclic مع وجود جذور جانبية ميتيلية، إلاّ أنه لايحتوي على وظائف لاكتونية ولا على سكاكر.

الريفامايسين S.V. على شكل ملح صودي ضد المكورات موجبة الغرام وبخاصة المكورات العنقودية (جدول C).

الفعاليات الفارماكولوجية والاستعمالات: الريفامبيسين Rifampicine وهو مشتق من الريفامايسين فيمتاز بكونه فعالاً عن طريق الفم. كما أنه يمتاز أيضاً بكونه فعالاً ضد العصيات السلية وبخاصة السل الرئوي. ويعطى إما واحدة بالمشاركة مع الإيزونيازيد، ويمتاز عن الستربتومايسين بكونه لايؤثر في العصب السمعي.

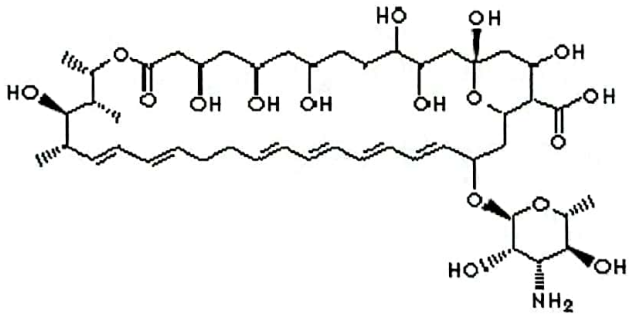
الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

خامساً – الفطور العقدية التي تنتج مضادات حيوية مبيدة للفطور

إن المواد الناتجة عن هذه الفطور هي غالباً مركبات ماكروليد تحتوي على روابط مضاعفة Macrolides polyenic وحلقة لاكتونية تتصل غالباً بسكاكر أمينية. وتعمل هذه المركبات على تغيير نفوذية الجدار الخلوي للفطور، ويجب الإشارة إلى أن هذه المركبات عديمة التأثير في الجراثيم.

(1) الفطور العقدية *Streptomyces noursei* المنتجة للنيستاتين Nystatine

عزل هذا المضاد الحيوي من مزارع الفطور العقدية *Streptomyces noursei* من قبل العالمين Hanzen, Brown في عام 1955.



التركيب الكيميائي: النيستاتين (جدول C) ذو بنية كيميائية معقدة، إذ يتألف من سكر أميني هو Mycosamine يرتبط بماكروليد مؤلف من 40 ذرة من الفحم، وتحتوي هذه السلسلة على 4 روابط مضاعفة.

الصفات الفيزيائية: مسحوق مبلور أصفر اللون، له رائحة الحبوب Cereal، محاليله المائية غير ثابتة إذ تتفكك تحت تأثير الحموض والأسس والحرارة.

التأثير الفيزيولوجي والاستعمال الدوائي:

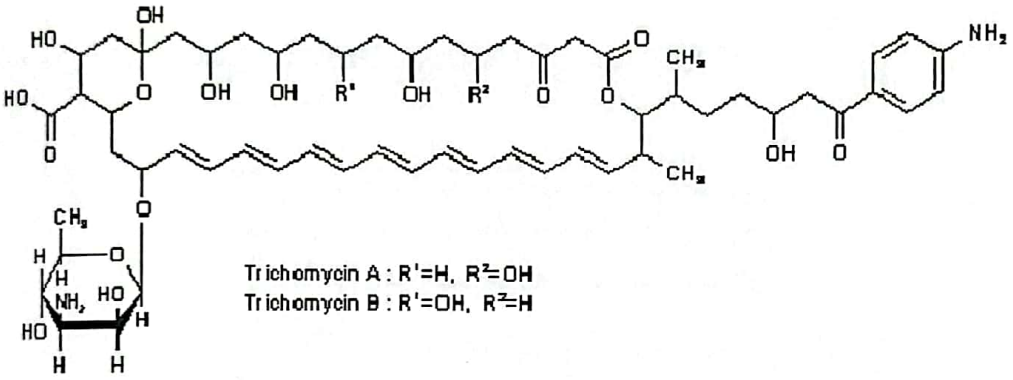
النيستاتين مركب مضاد لنمو الفطور Fongicide بخاصة ضد الخمائر الممرضة من نوع المبيضات البيض Candida albicans والفطور من نوع Microsporon, Trichophyton.

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

يستعمل هذا الدواء على شكل ملبسات تحتوي الواحدة على 500000 وحدة 3 مرات يومياً. ويوجد على شكل تحاميل مهبلية تحتوي الواحدة على 100000 وحدة تؤخذ مرتين يومياً. كما يمكن أن يستعمل على شكل موضعي.

(2) الفطور العقدية *Streptomyces hachijoensis* المنتجة للتريكومايسين Trichomycine

عزل هذا المضاد الحيوي من مزارع الفطور العفوية *S.hachijoensis* في اليابان عام 1952 .



التركيب الكيميائي: التريكومايسين ذو تفاعل حامضي، ويحتوي على سبعة روابط مضاعفة.

التأثير الفيزيولوجي والاستعمال الدوائي: يستعمل على شكل ملح صودي ويعطى ضد فطور المبيضات البيض *Mycoses candida albicans* والمشعرات المهبلية Trichomonases، ويعطى عن طريق الفم أو يستعمل موضعياً (مضغوطات مهبلية).

(3) الفطور العقدية *Streptomyces natalemsis*

المنتجة للبيماريسين Pimaricine

البنية الكيميائية: البيماريسين مركب ماكروليد ذو أربعة روابط مضاعفة، يرتبط بسكر أميني يدعى Mycosamine.

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

التأثير الفيزيولوجي والاستعمال الدوائي: البيماريسين فعال ضد الخمائر والمبيضات والفطور الجلدية Dermatophytes . ويستعمل على شكل تحاميل مهبلية أو على شكل مرهم.

سادساً – الفطور العقدية التي تنتج مضادات حيوية مبيدة للطفيليات Streptomyces antiprotozoaires

(1) الفطور العقدية *Streptomyces paromomycinus* المنتجة للبارومومايسين Parmomycine

البنية الكيميائية:

الباروماسين مزيج من السكاكر الأمينية، يشبه في بنيته النيومايسين، يغطي بالحلمهة أسساً آزوتية وسكاكر أمينية.

التأثير الفيزيولوجي والاستعمال الدوائي: يمتاز بكونه فعالاً ضد المتحولات Amibes واللامبليا Lamblia. يُعطى بطريق الفم على شكل محافظ، كما يعطى على شكل بيوض في داء المشعرات المهبلية Trichomonas vaginalis.

وحيدات البوغة الدقيقة Micromonospora

هي أحياء دقيقة تعيش في التربة، كما هو الحال بالنسبة للفطور العقدية. وتتألف من مشيجة متشعبة وغير مقطعة بحجب، قطرها 0.2-0.6 ميكروناً. تتكاثر عن طريق الأبواغ التي تتواجد في أعضاء خاصة تدعى بحاملات الأبواغ ومنها:

وحيدات البوغة الدقيقة الأرجوانية *Micro monospora purpurea* المنتجة للجانتامايسين Gentamycine

البنية الكيميائية:

مضاد حيوي ذو بنية غليكوزيدية (مركب أميني سكري) Aminoside ويتكون الجزء السكري فيه من غليكوز آمين Glucosamine ومن جانتوز آمين Gentosamine أما الجزء غير السكري فهو Desoxy treptamine.

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

التأثير الفيزيولوجي والاستعمال الدوائي: لايجتاز هذا المضاد الحيوي الحاجز المعوي لذلك يعطى حقناً عن طريق العضل أو عن طريق الوريد على شكل أملاح الكبريتات.

يستعمل في الانتانات الناجمة عن جراثيم موجبة الغرام وبخاصة المكورات العنقودية المقاومة على البنسلين. وكذلك في انتانات الجهاز البولي الناجمة عن جراثيم سلبية الغرام يظهر هذا المضاد الحيوي حوادث عدم تحمل تعود إلى سميته للكلية وللعصب السمعي الثامن (الجدول C).

الفطور الطبية

1- **البنيسيليوم المنتجة للبنيسيلين Penicillum produce pencilline**

الفطر المكنسي المبرقش *Penicillum notatum*

الفطر المكنسي الذهبي *Penicillium chrysogenum*

يُعد **Alexandre fleming** أول من لاحظ التضاد الحيوي الكائن بين الفطور والجراثيم عندما كان يعمل على دراسة جراثيم المجاري التنفسية في مستشفى St. Mary في لندن.

أطلق Fleming اسم بنيسيلين Penicilline على هذه الرشاحة الصفراء التي لا تملك أي تأثير سمي في حيوانات التجربة، كما أنها لا تؤذي الخلايا ولا تخرب الكريات البيض. بالإضافة إلى ذلك فقد استطاع Fleming أن يبين درجة تحسس الأنواع الجرثومية على البنيسيلين كالمكورات العنقودية والعقدية، أما المكورات الرئوية والعصيات الخناقية فقد ظهرت حساسة جداً على البنسلين في الزجاج على عكس العصيات الكولونية التي لم تتأثر به.

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

الوصف الظاهري لفطور البنيسيليوم:

تنتمي فطور البنيسيليوم إلى فصيلة الرشاشيات Aspergillaceae وهي فطور شائعة، تنمو بكثرة في الأماكن الرطبة والمظلمة، كما تنمو على الخبز الرطب محدثة طبقة خضراء. واستعملت هذه الفطور في الماضي للاستفادة من خواصها في إحداث التخمر الغولي في الأوساط السكرية، كما استعملت أيضاً في اصطناع بعض أنواع الجبن، أما في الوقت الحاضر فتعود أهمية هذه الفطور في إنتاج البنيسيلين. تظهر فطور البنيسيليوم بالفحص المجهري مكونة من خيوط فطرية متشعبة تقطعها حجب مستعرضة وتتكاثر بطريقة الأبواغ.

الشكل (40)

التركيب الكيميائي للبنيسيلين:

مركب آزوتي كبريتي، تتألف صيغته المفصلة من نواتين غير متجانستين.

تكون النواة الأولى خماسية تشتق من نواة التيازوليدين مع وجود مجموعات:

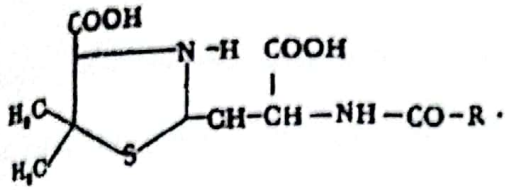
. Acide mono carboxylique (3). Dimethyle (2) thiazolidine

تكون النواة الثانية رباعية لاكتامية تحتوي على أميد داخلي Amide interne يرتبط على هذه النواة جذر جانبي R ويختلف باختلاف نوع البنيسيلين، مثال Penicilline .F.G.K.O.V.

وجد أن الفعالية الفيزيولوجية للبنسيلين ترتبط ارتباطاً وثيقاً بوجود النواة اللاكتامية، إذ إن تخربها يؤدي إلى ضياع الفعالية الدوائية لهذا المركب. أضف إلى ذلك كونها الجزء الحساس في ذرة البنيسيلين إذ إن الرباط اللاكتامي هو رباط حساس جداً ينفتح تحت تأثير الأسس في الدرجة العادية من الحرارة.

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

الصفات الفيزيائية والكيميائية: البينسيلين حمض عضوي ضعيف، يوجد على شكل مسحوق مبلور أبيض، ثابت في الحالة الجافة، أما محلوله فسرعان ما يتخرب تحت تأثير القلويات الخفيفة ما يؤدي إلى انفتاح الرباط اللاكتامي في ذرة البنسيلين وتكوين حمض Acide penicilloic عديم الفعالية.



يتخرب البنيسيلين أيضاً تحت تأثير خمائر البنيسيليناز Penicillinase ، حيث تنتج هذه الخمائر من مزارع بعض الجراثيم الكولونية، وتخرب البنيسيلين بانفتاح الحلقة اللاكتامية أيضاً.

أملاح البينسيلين الصودية والبوتاسية ذوابة في الماء وقليلة الذوبان في الغول.

ذاتية البنيسيلين: يذاب عدة سغ من البنيسيلين في وسط قلوي ثم يضاف قليل من كلور الزئبق ($HgCl_2$)، يسخن قليلاً فيظهر راسب أسود من كبريت الزئبق HgS.

تقدر الفعالية الفيزيولوجية للبنيسيلين بالوحدة الدولية Unite international وتعرف كما يلي : (كل وحدة دولية تعادل 0.6 ميكروغراماً من الملح الصودي للبنيسيلين المبلور والمجفف).

التأثير الفيزيولوجي والاستعمال الدوائي: يُعد البنيسيلين G من أشد أنواع البنيسيلين فعالية فهو بتركيز قدره و $\frac{10-1}{50000000}$ يمنع نمو الجراثيم المتلونة بطريقة غرام كالمكورات الرئوية والعنقودية والعقدية، كما يمنع نمو جراثيم الزهري. ويؤثر بتثبيط اصطناع الجدار الخلوي للجراثيم.

من جهة أخرى فإن البنيسيلين G عديم التأثير في الجراثيم المعوية والجراثيم غير المتلونة بالغرام والعصيات السلية.

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

تستعمل فطور البنيسيليوم (المكنسية – والذهبية) في إنتاج البنيسيلين في الدرجة الأولى. ويعطى هذا المضاد الحيوي على شكل ملح صودي يحضر على شكل محاليل مائية آنية، تستعمل على شكل حقن عضلية.

البنسيلين مركب سريع التأثير إلاّ أنه قليل الثبات لذلك كان من الواجب تجديد الحقن كل ثلاث ساعات. لذلك يلجأ أحياناً إلى استعمال البنيسيلين البطيء Penicilline retard، أخيراً يستعمل البنيسيلين على شكل مراهم أو محاليل أو قطرات.

على الرغم من ظهور عدد كبير من السلالات الجرثومية المقاومة على البنيسيلين يبقى هذا الدواء الأكثر استعمالاً نظراً لسميته الخفيفة.

السمية:

يمتاز البنيسيلين بكونه مركباً خفيف السمية حتى وإن أخذ عن طريق الوريد، فهو غير سام للإنسان ولا للثدييات ، غير أنه قد يحدث في بعض الأحيان حوادث حساسية Allergie.

يتخرب البنيسيلين بالعصارات الهاضمة لذلك لايمكن استعمال البنيسيلين عن طريق الفم، عدا أنواع البنيسيلين v، الذي يقاوم هذا التأثير، كما أن هناك 60-80% من سلالات المكورات العنقودية أصبحت مقاومة على تأثير البنيسيلين.

أما ما يسمى البنيسيلين الجديد Neo-Penicilline فهو مركب نصف اصطناعي يقاوم فعل العصارات الهاضمة ولا يتخرب بخمائر البنيسيليناز.

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner

الممسوحة ضوئيا بـ CamScanner