pharmacological properties of drugs الصفات الصيدلانية للدواء

Pharmacokinetics حركيات الدواء —What the patient does to the drug. For example, a patient with renal failure will have diminished renal clearance of gentamicin.

Pharmacodynamics فعل الدواء—What the drug does to the patient. For example, erythromycin stimulates gut motilin receptors and may induce nausea. The patient may stop taking the erythromycin.

Antibiotic Pharmacokinetics الحركيات الدوائية للمضادات الحيوية

يشير مصطلح الحركيات الدوائية (pharmacokinetics) للمضادات الحيوية إلى كيفية دخول المضادات الحيوية (وإلى أي حد) الجسم، الى اين تذهب بمجرد أن تكون "داخل"، وكيف تخرج. وعادة ما توصف هذه المراحل الثلاث من الحركيات الدوائية بأنها (absorption, الإفراز / والتمثيل الغذائي ، والتوزيع ، الامتصاص distribution, and metabolism/excretion) (في بعض الأحيان تختصر "ADME"). الحركيات الدوائية للمضادات الحيوية هي المفتاح لفعالية الأدوية في الممارسة السريرية، اذ ليس هناك فائدة بالنسبة للمريض لتلقي مضاد حيوي قوي في قتل المخمجات إذا لم يصل إلى موقع العدوى بتركيز عالٍ كافٍ للعمل. يوضح الشكل 3–1 هذه المراحل على منحنى تركيز–زمن (concentration–time curve)، مع تركيز الدواء على المحور Y والوقت منذ إعطاء الدواء على المحور X. ويشير أيضًا إلى المعلمات الحركية الدوائية الرئيسيةاتركيز الذروة (peak concentration)\ وتركيز القاع (trough concentration) والمنطقة تحت منحنى تركيز–زمن (area under the concentration–time curve (“AUC”).

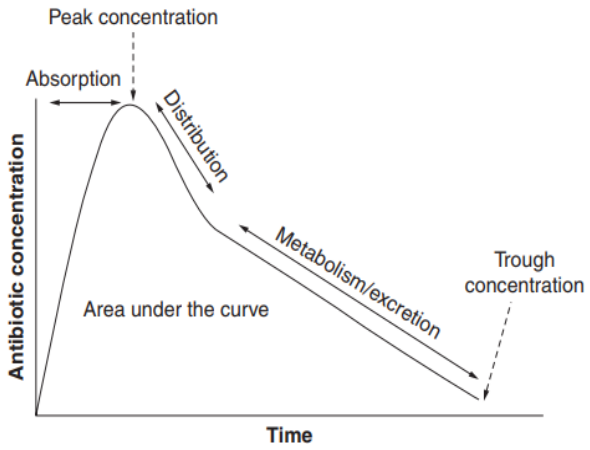

Figure 3–1
Pharmacokinetic Phases and Parameters

المراحل التي يمر بها المضاد في الجسم:

1– الامتصاص او الامتزاز: تتأثر سرعة امتصاص المضاد بصفاته كأن يكون حامضيا او قاعديا وذائبيته ووجود الغذاء في الامعاء والعمر والوزن ووجود امراض اخرى وغيرها، ولا يصل تركيز المضاد بالمستوى العلاجي الى مكانه الإصابة عندما تكون سرعة امتصاصه بطيئة

2– انتشار الدواء: ويعتمد على الصفات الفيزيوكيميائية كحجم الجزيئات وقابلية ذوبانه في الدهون ووزنه الجزيئي. يصل المضاد الى الاعضاء المشبعة بالسوائل كالقلب والكليتين عن طريق الدم خلال دقائق ويستغرق وصوله الى الجلد والأحشاء الداخلية من عدة دقائق الى عدة ساعات.

3– الاستقلاب Drug metabolism: تطرح بعض الادوية خارج الجسم دون تغير ألا ان معظم الادوية يحدث لها عملية استقلاب لجعل العلاج اكثر ملائمة للإفراز من قبل الكبد والكلية, ويمر الدواء بمرحلتين رئيستين في استقلابه:

أ. **الاكسدة والاختزال والتملك المائي**

ب. **ربطه مع جزيئات اخرى مثل حامض Glutamic acid**

اهم عضو في عملية الاستقلاب هو الكبد ألا ان بعض من هذه العمليات قد تحدث في اماكن اخرى مثل عملية التحلل المائي التي تحدث في بلازما الدم وتلعب الفلورا الطبيعية دورا في العملية وتتأيض نسبة معينة في الرئتين والكليتين او العضلات وجدار الامعاء.

4- التخلص من المضاد : معظم الادوية والنواتج الايضية تطرح عن طريق الكلية او الجهاز الهضمي (البراز) وقد يظهر جزء من في اللعاب والعرق وحليب الأم وافرازات الجهاز التناسلي وهواء الزفير وعند وجود خلل المبد والكلية يكون طرح الدواء بطيئا وقد يتراكم في الجسم مؤديا الى التسمم لذا يجب تقليل الجرعة في هذه الحالة ...

ديناميكا (فعل) المضادات الحيوية Antibiotic Pharmacodynamics

يشير مصطلح الديناميكيات الدوائية للمضادات الحيوية إلى الطريقة التي تتفاعل بها المضادات الحيوية مع كائناتها المستهدفة **لإظهار تأثيرها:** هل يقتل المضاد الحيوي الكائن الحي أو **فقط** يمنع نموه؟ هل من الأفضل إعطاء جرعة عالية من المضادات الحيوية دفعة واحدة أو تحقيق تركيزات أقل لفترة أطول؟ مثل هذه الاعتبارات **تعد** مهمة في تعظيم نجاح العلاج، خاصة بالنسبة للعدوى التي يصعب علاجها اوفي المرضى الذين يعانون من نقص المناعة.

اختبار الحساسية Susceptibility Testing: عادةً ما **يتم** الحكم **على حساسية** كائن حي معين لمضاد حيوي اعتمادا على الحد الأدنى من التركيز المثبط (**[**MIC] minimum inhibitory concentration) **لتوليفة** الكائن الحي–**المضاد الحيوي**. يحدد MIC في المختبر بخلط تركيز معياري للكائن الحي الذي **عزل من** المريض مع تركيزات متزايدة من المضاد الحيوي في **وسط المرق** broth (كلاسيكياً كان هذا **يجرى** في أنابيب الاختبار، ولكن اليوم يتم بشكل أكثر شيوعًا على ألواح التخفيف الدقيق Microdilution plates). يحضن الخليط لمدة يوم تقريبا، و تفحص الأنابيب أو اللوحات (بالعين المجردة أو مع الكمبيوتر) لوجود العكرة، مما يدل على نمو الكائن الحي. ويعتبر التركيز الأقل من المضاد الحيوي حيث لا يوجد نمو مرئي هو MIC. لكل زوج من توليفة الكائن الممرض–مضاد حيوي، هناك **نقطة العتبة** للتركيز المثبط (particular cutoff MIC) **والتي** تحدد الحساسية. سمي هذا التركيز MIC **بنقطة التوقف** breakpoint. يقدم الجدول 4–1 أمثلة على كيفية اختلاف نقاط التوقف بالنسبة لمجموعات المضادات الحيوية / الكائنات الممرضة المختلفة، وحتى على أساس موقع العدوى. لاحظ أنه مجرد احتواء المضاد الحيوي على أدنى تركيز مثبط لممرض لا يعني أنه الخيار الأفضل — فالمضادات الحيوية المختلفة تحقق تراكيزًا مختلفة في أماكن مختلفة في الجسم. وبالتالي، لا ينبغي مقارنة **التركيز المثبط الأدنى** MICs **لمضادات الحيوية** لكائن واحد **بين** الأدوية المختلفة في اختيار العلاج.

TABLE 4–1
Examples of Antibiotic Susceptibility Breakpoints

Organism Antibiotics	Susceptible (Breakpoint)	Intermediate	Resistant
E. coli			
Cefepime	≤ 8 mcg/ml	16 mcg/ml	≥ 32 mcg/ml
Levofloxacin	≤ 2 mcg/ml	4 mcg/ml	≥ 8 mcg/ml
Trimethoprim/ sulfamethoxazole	≤ 2/38 mcg/ml	—	≥ 4/76 mcg/ml
Streptococcus pneumoniae			
Cefepime (meningitis)	≤ 0.5 mcg/ml	1 mcg/ml	≥ 2 mcg/ml
(Nonmeningeal)	≤ 1 mcg/ml	2 mcg/ml	≥ 4 mcg/ml
Levofloxacin	≤ 2 mcg/ml	4 mcg/ml	≥ 8 mcg/ml
Trimethoprim/ sulfamethoxazole	≤ 0.5/9.5 mcg/ml	1–2/19–38 mcg/ml	≥ 4/76 mcg/ml

غالبا ما يساء تفسير قيم MIC عند اختيار أفضل علاج للمرضى، اذ قد يتجاهل عن غير قصد الاختلافات الحركية والديناميكية بين الادوية. على سبيل المثال، في الجدول 4–1، لاحظ أن نقطة توقف الليفوفلوكساسين ضد *E. coli* هي (2 mcg/ml) و للسيفبيم cefepime هي (8 mcg/ml). لذلك إذا كانت عزلة إشريكية قولونية من مجرى الدم لمريض لديها تركيز مثبط ادنى 1 ميكروغرام/مل لليفوفلوكساسين و 2 ميكروغرام/مل للسيفبيم، لا يعني أن الليفوفلوكساسين هو الخيار الأفضل لهذا المريض. مضاد الـ Levofloxacin هو دواء يعتمد على التركيز (concentration–dependent drug) وعادة ما يتم تناوله بجرعات تتراوح من 500 إلى 750 مجم يومياً. بينما الـ Cefepime هو دواء يعتمد على الوقت (time–dependent drug) و جرعاته عادةً بمعدل 1–2 غرام كل 8 إلى 12 ساعة. إن التركيزات

الأعلى من السيفبيم التي تحققت في الجسم (نتيجة لجرعات أعلى) تعني أن الكائنات الحية ذات قيم MIC اعلى للسيفبيم لا تزال حساسة لها. بمعنى آخر، الرقمان غير قابلان للمقارنة مباشرة. في الواقع ، إذا كان MIC لكلا الدواءين 8 ميكروغرام/لتر، فسيعتبر الكائن الممرض مقاوم لليفوفلوكساسين وحساس للسيفبيم. أخيرًا ، يجب يكون معلوما بأن هناك طرقًا أخرى لاختبار الحساسية ، بما في ذلك انتشار الاقراص (disk diffusion) واختبار E-tests(شريطًا يحتوي على تركيزات مختلفة من المضاد الحيوي يوضع على طبق أجار مزروع بالبكتريا. تشير النقطة التي تنمو بها البكتيريا حتى الشريط إلى الحد الأدنى من تركيز المضاد الحيوي المطلوب لتثبيط النمو. ولكن طرق تخفيف المرق (broth dilution methods) تعتبر عمومًا معيارًا ذهبيًا.

تقاس فعالية المضادات الحيوية خارج الجسم الحي In vintro للأغراض الاتية :

1. تحديد مدى تأثير المضادات الحيوية في المحاليل
2. تركيز المضاد في السوائل الجسمية
3. تحديد مدى حساسية الميكروبات لتراكيز المضاد ألمعروفة

بعض المصطلحات المستخدمة في هذا المجال:

Disc diffusion—A method for measuring antibiotic susceptibility. In this procedure, small paper discs, impregnated with antibiotics, are placed on top of an agar Petri plate that has been coated with bacteria. During overnight incubation, the bacteria grow and the antibiotics diffuse out of the disc, creating a zone of decreasing antibiotic concentration, at a greater distance from the disc. The next day, the zone without any bacterial growth around a disc is measured. The larger the zone, the more susceptible the microbe to the antibiotic. Frequently referred to as the Kirby–Bauer method, in honor of the developers of the technique.

Kirby–Bauer method— A method for measuring antibiotic susceptibility. (disc diffusion). **plating—**Spreading bacteria over the surface of an agar medium. This technique is used for some methods of antibiotic resistance testing.

العلاقة الحركية/الديناميكية للدواء [PK/PD]Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Relationships

إلى جانب اختلافها في ما إذا كانت تقتل الكائنات الدقيقة أو تمنع نموها فقط، تختلف المضادات الحيوية أيضًا في كيفية إظهار آثارها بمرور الوقت. و كشفت الدراسات الدقيقة أنه لبعض المضادات الحيوية، يكون النشاط ضد الكائنات الحية الدقيقة مرتبط مع مدة الوقت الذي يبقى تركيز الدواء فيه أعلى من MIC (النشاط المعتمد على الوقت time-dependent activity). بالنسبة للمضادات الحيوية الأخرى، لا يرتبط النشاط المضاد للبكتيريا بالوقت فوق الـ MIC ولكن مع النسبة لـ تركيز الذروة للدواء\MIC (نشاط معتمد على التركيز concentration-dependent activity أو نشاط مستقل عن الوقت time-independent activity). بالنسبة لبعض المضادات الحيوية ، يكون أفضل مؤشر للتنبؤ بالنشاط هو نسبة لـ المساحة تحت منحنى تركيز التركيز-الوقت \ MIC. يوضح الشكل 4-2 هذه المقاييس لعلاقة الحركية\الديناميكية للدواء (PK/PD) بشكل تخطيطي، ويبين الجدول 4-2 أي المقاييس أكثر تنبؤًا بالفعالية بالنسبة لفئات المضادات الحيوية. الآثار العملية لهذه النتائج هي في تصميم جداول جرعات المضادات الحيوية: مثلا، يتم إعطاء aminoglycosides في كثير من الأحيان كجرعة كبيرة واحدة يوميا للاستفادة من النشاط المعتمد على التركيز، في حين أن بعض الأطباء يصف أدوية بيتا لاكتام مثل السيفتازيديم ceftazidime كدفعات مستمرة أو لفترات طويلة بسبب نشاطه الذي يعتمد على الوقت.

وعندما يتم العثور على قيم الهدف لهذه المعلمات التي تتنبأ بالفعالية، قد يكون هناك زيادة في إضفاء الطابع الفردي على جرعات من المضادات الحيوية لتحقيق هذه القيم المستهدفة.

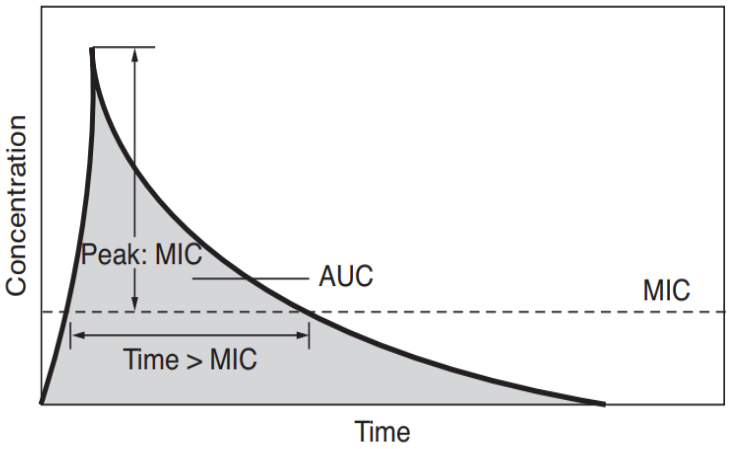

Figure 4–2
Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Relationships

TABLE 4–2
Antibiotic Pharmacodynamic Parameters

Antibiotic Class	Cidal or Static	Predictive PK/PD Parameter
Penicillins Cephalosporins Carbapenems Monobactams	Bactericidal	Time > MIC
Vancomycin	Bactericidal (slowly)	AUC/MIC
Fluoroquinolones Aminoglycosides Metronidazole Daptomycin	Bactericidal	Peak: MIC
Macrolides Tetracyclines Linezolid	Bacteriostatic	AUC/MIC

وبناء على ما سبق لكي يكون المضاد ناجح في العلاج يجب ان يعطى بالطريقة المناسبة وان يصل الى الموضع المطلوب علاجه وان يمتص من ذلك الموقع وينتشر فيه ثم يفرز عن طريقة الكلى (مع الادرار) او الكبد (مع الابراز)

طرائق اعطاء الدواء:

من المهم تعين طريقة اعطاء او تناول العلاج بالشكل الصحيح ويعطى الدواء بأكثر من طريقة

1. عن طريقة الفم حيث يصل الجهاز الهضمي او بخاخ الى الرئة.
2. الحقن بالعضلة Intramuscular ويصل الى الدم لينتشر الى انحاء الجسم المختلفة.
3. عن طريق القولون والأمعاء الغليظة (كما في التحاميل التي تؤخذ عن طريق الشرج) في حالة عدم امكانية اخذ الدواء عن طريق الفم بسبب التقيؤ مثلاً.
4. عن طريق الوريد Intravenous
5. عن طريق الجلد كالمراهم الموضعية

*** ان هناك مضادات تعطى عن طريق الحقن بالعضلة فقط مثلا Penicillin G , Procain penicillin**

*** يحصل احيانا تداخل مواد الجسم مع المضاد كالبروتينات والدهون والأملاح والأحماض النووية وافرازات الخلايا والمواد الحامضية والطعام الموجود في الامعاء مما يقلل من تأثيره.**

*** الاسس والتعليمات التي تؤخذ بنظر الاعتبار قبل وصف المضاد المعالجة:**

1. عندما تكون الاصابة فيروسية لا يوصف لها المضادات الحيوية المؤثرة في الاحياء المجهرية لان تركيب الفيروسات يختلف وبذلك لا تتأثر بهذه المضادات .

2. يجب معرفة الكائن المسبب للمرض وحساسيتهُ للمضادات ويساعد في ذلك اخذ نماذج من المريض (قشع، دم، ادرار.....) وزرعها للتعرف على الكائن الممرض وعمل اختيار الحساسية للمضادات الحيوية.
3. يجب تشخيص الحالة المرضية بشكل دقيق ومعرف السبب فمثلا اعطاء مضاداً حيويا في حالات الحمى الغير مشخصة قد يؤدي الى تعقيد الحالة وصعوبة تحديد السبب.....
4. متابعة المعلومات والتطورات حول المضادات وحساسية الكائن لها.....
5. تحديد الجرعة المناسبة للحالة المرضية, ويؤخذ بنظر الاعتبار في ذلك العمر و الوزن و وظيفة الكلى Renal function و شدة الاصابة و يجب الانتباه الى الحد الفاصل بين الجرعة العلاجية والجرعة السمية وتجنب الجرع الزائدة ولمعرفة ذلك يجرى تقيس لتركيز المضاد في بلازما الدم.....
6. طريقة آخذ المضاد Rout of administration وهي تعتمد على شده الحالة المرضية ومكانها وطبيعة المضاد, وعندما تكون الحالة خطرة وحياة المريض مهددة يفضل اعطاء المضاد عن طريق الوريد, وتجنب الحقن بالعضلة للصغار قدر الاماكن لتجنب الالم الناجم عن ذلك.....
7. معرفة بعض الامور المتعلقة بالمريض كالحساسية للمضادات الحيوية ووظائف الكلى والكبد وهل يعاني المريض من ضعف المناعة وقدرتهُ على تقبل الدواء عند اعطائه عن طريق الفم وشده المرض, وعندما يكون المريض امرأة يؤخذ بنظر الاعتبار هل المرأة حامل ام مرضع ام لا لتفادي الاضرار بالجنين.....
8. مدة العلاج Duration of therapy وهي تعتمد على طبيعة الاصابة....

اهمية موقع الاصابة في تعين وتحديد جرعته العلاجية :

لكي يكون فعالا فيجب ان يصل الى الموضع المصاب بتركيز مناسب خلال فترة العلاج ولموقع الاصابة Site of infection اهمية في تعين نوع المضاد اعتمادا على خواصه الطبية \العلاجية pharmacokinetic properties وجرعته من الامثلة على ذلك:

- السيفالوسبورينات (عدا الجيل الثالث) و Clindomycin و Aminoglycoside و Lincomycin لا تناسب علاج التهاب السحايا والدماغ لا نها لا تؤثر بالسائل الشوكي Cerebrospinal fluid .
- Erythromycin لا يستعمل لعلاج خمج القناة البولية لان الارثرومايسين و الازثرومايسين تفرز بشكل فعال في المقام الأول في الصفراء، مع مستويات منخفضة فقط تطرح مع الادرار.
- Ampicillin , Amoxicillin , Cephalexin , Rifampicin تصل الى الصفراء بتراكيز عاليه وبذلك تكون مناسبة لعلاج قناة الصفراء .
- Nitroforautoin يكون بتركيزه العلاجي فقط في الادرار لذا لا يجب استخدامه في غير حالات اصابة القناة البولية ..
- يستطيع Clindomycin , Lincomycin من النفوذ الى الانسجة العميقة لذا تكون مناسبة لعلاج التهابات الانسجة Osteomylitis , Cellulilis الناجمة عن بكتريا*Staph Bacteroides fragilis* ,
- لا تنفذ معظم المضادات الى العين والبروستات والعظام ألا بنسب قليلة لذلك تتطلب مثل هذه الاعطاء جرع عالية من المضادات ..
- المضادات التي تمتص بنسبة ضئيلة من القناة الهضمية لا تعطي عن طريق الفم المعالجة Systematic infection

- لا يعطي عالق procaine penicillin عن طريق الزرق بالوريد لأنه يسبب تقلص اوعية القلب cardio vascular والموت collapse ....

العوامل المؤثرة على فعالية المضاد خارج الجسم الحي:

1. **الاس الهيدروجيني pH:** بعض المضادات تكون فعالة في الوسط الحامضي مثال ذلك مضادات Nitroforautoin في حين تكون بعض المضادات فعالة في الوسط القاعدي مثل Sulfonamide و Aminoglycoside
2. **مكونات الوسط الزراعي** : وجد ان وجود بعض المركبات تؤثر على فعالية المضادات وكذلك بعض المنظفات detergents تثبط فعالية المضادات الحيوية مثل مضادات Aminoglycoside كما وجد ان بروتينات المصل ترتبط بمضادات البنسلينات بدرجات مختلفة .
3. **ثبوتية المضاد Stability of Antibiotics** بعض المضادات تفقد فعاليتها في درجة الحرارة الحاضنة وبشكل سريع مثل مضادات Chlorotetracycline (كلورتتراسايكلين) بينما مضادات البنسلين تفقد فعاليتها بشكل ابطأ0
4. **حجم اللقاح Size of inoculum:** بصورة عامة كلما كانت كمية اللقاح اكبر كلما كانت الحساسية للقاح اقل وكذلك ظهور سلالات مقاومة.
5. **فترة الحضانة** : كلما كانت فترة الحضانة اكثر تعطي فرصة لظهور سلالات مقاومة للمضادات الحيوية .
6. **الفعالية الايضية** بصورة عامة الاحياء المجهرية في طور نمو(اللوغارتمي) تكون اكثر حساسية للمضادات من طور الخمول (الركود) Lag phase

تصنيف المضادات الحياتية:

في الوقت الحاضر تصنف المضادات الحيوية تبعا للأسس التالية :

اولا: التصنيف حسب اليه عملها على الخلايا الحية: يمكن تصنيف المضادات الحيوية وفقًا لألية تأثيراتها على الكيمياء الحيوية أو البيولوجيا الجزيئية لمسببات الأمراض.

1. المؤثرة او المثبطة للجدار الخلوي (ممزقات جدار الخلية cell wall disrupters مثالها مجموعة البيتالاكتم β–lactams مثل Penicillin؛ Vancomycin)
2. المثبطة للغشاء الخلوي مثل Polymxin
3. المثبطة لتصنيع البروتين مثل Erythromycin , Tetracycline (مثبطات الرايبوسوم **ribosomal inhibitors** مجموعة الماكروليدات macrolides)
4. المؤثرة على تخليق الاحماض النووية مثل Actinomycin , Fampicin (متلفات الحمض النووي DNA disturbers مثل الفلوروكوينونات Fluoroquinolones)
5. المؤثرة على المسارات الايضية مثل Trimethoprim (السموم الأيضية metabolic poisons مثالها trimethoprim– Sulfamethoxazole).

كما يمكن تصنيف المضادات الحيوية أيضًا وفقًا لطبيعة تأثيراتها لما إذا كانت مثبتة ***static*** (مثبطة inhibitory) أو مميتة ***cidal*** (مميتة lethal). **ويستند تصنيف العقاقير إما مثبتة أو مميته على تقييم مختبري للتفاعل بين الممرض وعقاقير المضادات الحيوية.**

Bacteriostatic or Microstatic—Inhibits the growth of microorganisms, but does not kill, the number of microorganism remains constant for the duration of exposure to the antibiotic in the medium in which they are located. In this case the body's immune removing microorganism gradually, either in the case of the demise of the antibiotic from the middle of bacteria can grow again and multiply.

تكون التأثيرات مثبتة او مثبطة (**Static effects**) عندما تكون التأثيرات السامة (toxic effects) لعقار العلاج الكيميائي chemotherapeutic drug قابلة للعكس (reversible). مثلا ، يتداخل تثبيط تخليق حمض الفوليك inhibition of folate synthesis مع المثيلة methylation ، وهي عملية تخليقية بيوكيميائية مهمة (biochemical synthetic process). يمكن أن يحدث عكس هذا التأثير الساكن (static effect) عندما ينخفض تركيز المضاد الحيوي أو إذا حدثت زيادة تعويضية (compensatory increase) في تخليق الإنزيمات المثبطةinhibited enzymes .

Bactericidal or Microcidal—Antibiotic possesses deadly effective against microorganisms, which effect on the vitality of the bacterial cell, leads to cell killing, mechanical killing by break down the cell wall or tearing the cell membrane and cannot reform.

التأثير القاتل **Cidal effects** يمكن أن يكون نتيجة لاختلال جدار الخلية أو الغشاء (disruption of the cell wall or membrane). قد يحدث تحلل الخلية عندما تنتشر المياه في العصارة الخلوية البكتيرية (bacterial cytosol) عالية الأسموزية (high-osmolality) من خلال الثقوب التي يسببها المضاد الحيوي في الغشاء، مما يؤدي إلى انتفاخ البكتيريا وانفجارها (swell and burst). التأثير القاتل يمكن أن تحدث أيضا نتيجة لتثبيط تكرار الحمض النووي البكتيري أو النسخ (inhibition of bacterial DNA replication or transcription).

والوصف تأثيرات مثبطة مقابل تأثيرات القاتلة (The static versus cidal designation) هو تقسيم غير حقيقي، لأنه يوجد طيف مستمر من النشاط بين الفئتين. و يعتمد مكان الدواء في هذه العلاقة او الطيف على كل من الخصائص الدوائية للدواء (pharmacological properties) والعوامل السريرية (clinical factors) مثل وظيفة الجهاز المناعي وحجم اللقاح وتركيز الدواء في الأنسجة ومدة العلاج (immune system function, inoculums size, drug concentration in tissue, and duration of therapy). قد يثبت ان الدواء القاتل (A cidal drug) هو بالكاد او مجرد دواء مثبت او مثبط (merely static) إذا تم وصفه بجرعة منخفضة بشكل غير مناسب أو لدورة علاج قصيرة (inappropriately low dose or short treatment course). قد يصبح الدواء المثبت او المثبط (A static drug) قاتلا (be cidal) إذا تم إعطاؤه بجرعات عالية لدورات مطولة ضد مسببات المرض الحساسة جدًا(high doses for prolonged courses to exquisitely sensitive pathogens)

ثانيا: التصنيف حسب نوع الكائن الحي الخاضع لتأثيرها :

1. المضادات الحيوية المؤثرة على البكتريا G+ve مثل Erythromycin و Penicillin
2. المضادات الحيوية الواسعة الطيف ضد بكتريا G–ve و G+ve مثل Tetracycline
3. مضادات الفطريات مثل Nystatin
4. مضادات الفيروسات مثل Fumagillin
5. مضادات الاورام الخبيثة مثل Actinomycin C
6. مضادات الابتدائيات او الحشرات او النباتات

ثالثا: التصنيف حسب نوع الكائن الحي المنتج لها :

1. المضادات المنتجة من قبل البكتريا مثل Polymxin من *B. polymyxa*
2. المضادات المنتجة من البكتريا الخيطية مثل Streptomycin
3. المضادات المنتجة من الفطريات مثل penicillin من *P. notatum*
4. المضادات المنتجة من الطحالب و الاشنات منها Chlorellin منتج من الطحلب *Chorella yularian* .
5. المضادات المستخلصة من النباتات مثل Allicin من الثوم.
6. المضادات المعزولة من الحيوانات مثل Ekmolin من بعض الاسماك.

رابعا: التصنيف حسب طبيعة التركيب الكيماوي.

الاحياء المجهرية المنتجة للمضادات الحيوية

يمكن تقسيم الاحياء المجهرية المنتجة للمضادات الحيوية الى ثلاثة مجاميع كالاتي :-

1. مجموعة الاولى: وتشمل البكتريا الخيطية *Actinomycetes* وخاصة جنس *Streptomyces*, ينتج هذا الجنس حوالي 70% من مجموع المضادات الحيوية مثل Tetracycline و Erythromycin و Rifampicin وStreptomycin و Chaloraphenicol.
2. المجموعة الثانية: وتشمل الفطريات *Penicillum* و *Cephalosporium*, اذ تنتج 15% مثل Penicillin و Cephalosporin.
3. المجموعة الثالثة: وتشمل البكتريا التابعة لجنس *Bacillus* المكونة للسبورات اذ تنتج بنسبة (5–10)% وخاصة الانواع *Bacillus polymyxa* و *Bacillus brevis* و *Bacillus subtilis* و *Bacillus aurosporus* تنتج مضادات حيوية مثل Polymxin و Gramicidin و Bacitracin و Colistin.

كما ان هناك بكتريا اخرى تنتج بعض المضادات الحيوية لكن بنسبة اقل من الانواع المذكورة اعلاه مثل *pseudomonas aeruginosa* المنتجة للبايوسيانين و بكتريا *Serratia* spp , فضلا عن الطحالب و الاشنات المنتجة للمضادات الحيوية وبنسب قليله جدا ...

التخليق الحيوي للمضادات الحيوية :

من المعروف ان المضادات الحيوية هي احدى نواتج الايض الثانوية (Secondary metabolism) وتنتج بعد اكتمال النمو الخلوي وبعد ان يصل نمو الكائن المجهري المنتج طور الثبات Stationary phases. يسمى الطور الذي تنتج فيه المضادات بطور الانتاج (Production phase) ويعرف ايضا باسم Idiophase لذا اشارت بعض المصادر الى امكانية تسمية هذه المواد باسم Idiolites. تختلف مدة هذا الطور باختلاف الاحياء المجهرية, اذ يبدأ من الجزء الاخير من الطور اللوغاريتمي (نهاية الطور اللوغاريتمي)

الجينات المسؤولة عن تخليق المضادات الحيوية تكون بنائية Biosynthetic genes (اي انها تحمل المعلومات الوراثية التي تشفر لبناء المضاد الحيوي) و يتراوح عددها ما بين (10–30) جين، غالبا ما تكون كروموسومية الموقع (او احيانا بلازميديه) تشفر لعدد من الانزيمات متجمعة و متتابعة (الجينات تكون ضمن مجموعة Cluster يطلق عليها Operon مسيطر عليها بحين تنظيمي Regulatory gene).

يبدأ تحفيز الانزيمات المسؤولة عن تكوين اجزاء المضاد تباعا بعد 48 ساعة من بدا النمو, **لذا يفضل التحري عن انتاج المضاد بعد (2–3) يوم من عمليه الانتاج ويصل اقصاها خلال اسبوع.**

يمكن زيادة انتاج المضاد الحيوي باعتماد مطفرات مثل التشعيع او مواد الكيماوية. حيث نلاحظ ان فطر البنسليوم الذي اكتشف لأول مرة قد طور اكثر من مرة عن طريق تطفيره لغرض زيادة الانتاج والكمية و النوعية. كما يتم اعتماد طرائق الهندسة الوراثية لخلق مثل هذه الطفرات النوعية لزيادة كفاءة الانتاج, اذ وصلت الإنتاجية الى اكثر من 30 غم/لتر. كما تتأثر عملية بناء المضاد الحيوي بالتغيرات الكمية والنوعية التي يحددها المصدر الكربوني والنتروجيني و الفوسفاتي.

حساسية الاحياء المجهرية للمضادات الحيوية التي تنتجها:

1. ان تخليق المضاد الحيوي لا يتم خلال طور النمو السريع لخلايا الاحياء المجهرية والتي تكون حساسة له في هذا الطور, وإنما يتم في طور متأخر وتلعب التراكيز العالية لبعض المواد الموجودة في الوسط الزرعي دورا مهما في منع الاحياء المجهرية من انتاج المضاد مثل الكلوكوز والامونيا والفوسفات, وعندما تصبح هذه المواد واطئة التركيز في الوسط الزراعي وتقل سرعة النمو فان المضاد يبدا بالتكون وفي هذه الحالة تكون خلايا الاحياء المجهرية غير حساسة فسيولوجيا للمضاد الذي تنتجه .
2. تغير موضع الهدف الذي يعمل عليه المضاد ففي السلالات المطفره ذات الانتاجية العالية للمضادات الحيوية يتغير تركيب الموقع الهدف الذي يؤثر عليه المضاد وبالتالي تصبح الخلايا المنتجة قليله الحساسية له.
3. تستطيع بعض الاحياء المجهرية تغير نفاذية اغشيتها للمضاد الحيوي حيث تعمل على نقله الى الخارج (خارج الخلية) وتمنع رجوعه الى الداخل.
4. تقوم احياء مجهرية اخرى بإيقاف استمرارية انتاج المضاد الحيوي اما من خلال الاضمحلال التدريجي لواحد او اكثر من الانزيمات المسؤولة عن تصنيع المضاد الحيوي او عن طريق الية التغذية الاسترجاعية حيث يؤثر تجمع المضاد الحيوي على استمرارية انتاجيه.

العلاقة بين المضادات الحيوية والاحياء المجهرية المنتجة لها :

1. انتاج المضاد الحيوي يعود الى التنافس بين الكائنات المنتجة للمضادات الحيوية, حيث ان معظم هذه الكائنات موجودة في التربة وان الحياة في هذه البيئة تعتمد على التنافس من اجل الحصول على المواد الغذائية, كما ان انتاج المضادات الحيوية

يعمل على تنظيم الفعاليات الأيضية, حيث تتداخل المضادات الحياتية مع الافعال الأيضية للكائنات المنتجة لها خلال فتره محدودة من نمو هذه الكائنات وبذلك توقف فعاليات ايضية خاصة وتحفز على تمايز الخلايا.

2. ارتباط وثيق بين انتاج المضادات الحيوية وتكوين السبورات, فالإحياء المنتجة للمضادات الحيوية تحفز تكوين السبورات بصورة كبيرة عندما يكون هناك انتاج كبير لهذه المضادات, وينخفض تكوين السبورات عند انخفاض الانتاجية. ولوحظ عند حدوث طفرة تؤدي الى توقف انتاج المضاد فأنها تؤدي بالتالي الى ايقاف اي مرحلة من المراحل البدائية لتكوين السبورات.
3. ليس للمضادات اي دور وظيفي في نمو الاحياء المجهرية المنتجة لها وان دورها يتعلق ببقاء هذه الاحياء عندما تواجه ظروف بيئية صعبة, ففي اغلب الاحيان يحصل انتاج المضاد عندما تقل نسبة النمو عن المستوى الطبيعي بسبب الضغط التنافسي بين الاحياء المجهرية على الغذاء المتوفر.
4. ازاله المواد السامة من الخلايا كجزء من تكيف هذه الاحياء وذلك بتحويل الجزيئات السامة الى مواد غير سامة, ويعتقد ان المضادات الحيوية عبارة عن نفايات للأيض الخلوي سهلة الطرح الى خارج الخلية وتنتج من خلال التحولات الانزيمية للمنتجات الايضية الاولية تحت ظروف فسلجيه معنية كنهاية طور نمو الخلايا الا انه من الصعب الدفاع عن هذه الفرضية في الوقت الحاضر او انها مواد غذائية مخزونة.

استجابة الاحياء المجهرية للمضادات الحيوية :

1. عندما تكون البكتريا حساسة للمضاد اي يكون للمضاد تأثير حيوي على الخلايا يطلق عليها البكتريا الحساسة (Sensitive Bacteria) والتي تتأثر بفعل المضاد سواء كان هذا التأثير قاتل Bactericidal او مثبط Bacteriostatic.
2. البكتريا المقاومة للمضاد Resistant bacteria: عدم استجابة البكتريا لفعل المضاد، هذا الصنف من البكتريا المقاوم لمضاد معين. والمقاومة تعني اما انه لا يوجد موقع عمل لهذا للمضاد في الخلية البكتيرية، او ان البكتريا امتلكت الية مقاومة ضد المضاد الحيوي. حيث تخضع باستمرار الى طفرات وراثية وتعتمد الطفرات على "**نوع وكمية المضاد الحيوي المستخدم**".

Resistance—What the pathogen does to the drug. For example, some strains of *Pseudomonas aeruginosa* produce a plasmid–mediated adenylase that inactivates gentamicin by chemically altering its structure.

3. الاحياء المجهرية (البكتريا) في بعض الاحيان تكون غير قادرة على النمو والتكاثر بدون وجود مضاد حيوي معين و يسمى هذا النوع من الاستجابة بالاستجابة المعتمدة للمضاد Antibiotic dependent bacteria هذا النوع من الاستجابة يعود الى وجود طفرات وراثية معينة تحصل للبكتريا تجعلها بحاجة الى المضاد لغرض النمو والتكاثر وليس للمضاد اي علاقة بعامل التغذية, بل تنتج طفرة وراثية بحيث تكون ترجمة المعلومات الوراثية المسؤولة عن النمو بتحفيز من المضاد الحيوي فقط (هذه الظاهرة اكتشفت في الحيوان فقط اما الانسان فلم تكتشف فيه) مثل Treptomycin dependant.

الاستعمال الخلطي للمضادات الحيوية:

عند استعمال نوعين من المضادات الحيوية لعلاج حالة مرضية يجب الانتباه الى نوعية المضاد المستعمل وكيفية تفاعله داخل الجسم مع المضاد الاخر وغالبا ما يستعمل الخليط من اجل :

1. تقليل فرصة ظهور السلالات المقاومة لكل مضاد حيوي فيما لو استعمل لوحده , كما هو الحال في الاصابة بالسل الرئوي.
2. تقليل سمية كل مضاد , بتقليل الجرع المعطاة .

3. الحصول على طيف واسع الفعالية كما في حالات الاصابة المختلطة , مثلا : تزامن وجود البكتريا الهوائية واللاهوائية , في نهايات المجاري التناسلية.
4. يستعمل العلاج الخلطي في حالة التشخيص غير المبكر للكائن الممرض وفي الاصابات غير الظاهرة .
5. القتل السريع للكائن الممرض خاصة في حالات نقص المناعة.

ملاحظة : هناك اراء مختلفة للاستعمال الخلطي على اساس انها:

1. تزيد في تأثيرها الجانبية
2. زياد التكاليف
3. ظهور سلالات مقاومة لأكثر من مضاد حيوي

***ينتج عن خلط مضادين احدى الحالات التالية**

تآزري Synergism effect: عمل المضادين معا يكون اكثر بكثير من عمل اي منها على انفراد وأفضل مثال على ذلك استخدام مضادات البيتالاكتام والمجموعة الامينوكلايكوسيدية , حيث ان كلاهما من النوع القاتل لذلك يزداد فعل القتل.

Synergism effect—The work of two antibiotics together have effect more than any of antibiotic work in private, and the best example of this, the use β- Lactam group and aminoglycoside , where each of the deadly, so increasingly act of killing.

تضاد Antagonism: عمل المضادين معا اقل من عمل واحد منها لو استعمل على انفراد , كما في حاله خلط مضادين احدهما Bacterioecidal مثل امبسلين يعمل على الخلايا النامية وأخر من النوع المثبط Bacteriostatic مثل Tet او Eryth سوف يعمل هذا الاخير على ايقاف الانقسام فيما يلغي عمل المضاد القاتل (امبسلين).

Antagonism—The work of two antibiotic less than the work of antibiotic alone if used separately such as mixing two antibiotic one bactericidal and another Bacteriostatic.

تجميعي Addition: عمل الخليط مساو لمجموع عمل كل مضاد فيما لو استعمل على حدة او انفراد مثال على ذلك الجمع بين مضادين كلاهما النوع Bacteriostatic مثل Tet و Eryth يجعلها قاتلان.

Addition—Work the mixture of antibiotics is equal to the sum of the work of each antibiotic if used separately, such as collection two Bacteriostatic of antibiotic.

غير مؤثر ineffectual: عمل الخليط لا يقوي تأثير المضاد من الافضل لو يستخدم كل منهما على حدة لا عطاء فاعلية اكبر.

ineffectual—work the mixture of two antibiotics does not support the effect of antibiotic. Better use of antibiotic separately for greater efficiency.