المضـــــــــــــــــادات الحيوية
Antibiotic Drugs

الماكروليدات Macrolides

الدكتورة سلوى الدبس

٢٠٢٦

- **التركيب الكيميائي:** مضادات حيوية تحتوي على حلقة لاكتون كبيرة الحجم تتكون من ١٤-١٦ ذرة كربون ترتبط مع واحد أو أكثر من جزيئات سكر منقوص الأوكسجين، (من هنا جاءت تسميتها بالماكروليدات أي ذات الأجزاء الضخمة)، تملك بنية معقدة ووزن جزيئي أكبر من ٧٠٠ دالتون، وهي مركبات لاقطبية و ذات تفاعل قلوي خفيف، تذوب بصعوبة في الماء وبسهولة في المذيبات العضوية.

المواصفات العامة لمجموعة الماكروليدات: تعتبر مركبات الجيل الأول مثل الأرثرومايسين والتايلوزين

- قليلة الذوبان في الماء فهي تُحضر على شكل أملاح كي تذوب في سوائل الجسم

- كما تعاني من عدم الثباتية في الوسط الحمضي.

- والتوافر الحيوي الضعيف.

- وسرعة الاطراح.

- وسرعة تطور المقاومة الجرثومية ضدها.

مما دفع لاكتشاف الجيل الثاني من الماكروليدات نصف الصنعية الهامة جداً مثل أزيثرومايسين وكلاريثرومايسين، التي تتصف بـأنها:

ذات طيف تأثير أوسع ومدة تأثير أطول.

وبمعدل إزالة منخفض من الجسم.

ونصف عمر حيوي طويل، وتبدي ثباتية في الوسط الحمضي.

مع قدرة على مكافحة المقاومة الجرثومية.

بعد ذلك تم اكتشاف الجيل لثالث من الماكروليدات، وهي مشتقات نصف صنعية من الأرثرومايسن مثل تيليثرومايسين وذلك عام ١٩٨٠ لكن ترافق استخدامه مع مشاكل خطيرة(تمزق وتر أخيلس، انفصال شبكية العين، التسمم الكبدي) مما أدى إلى منع استخدامه عام ٢٠٠٧.

- **آلية العمل والتأثير: تثبط الماكروليدات تصنيع البروتين في الخلية الجرثومية من خلال الارتباط مع القطعة الريبوزومية الكبيرة (تحت الوحدة الريبوزومية) 50s.**
- **الجرعات القليلة من الماكروليدات تعتبر موقفة لنمو الجراثيم لكن في الجرعات العالية تصبح قاتلة للجراثيم.**
- **تكون الماكروليدات بأقوى فعاليتها عند درجة الباهاء ٨ .**
- **تؤثر بشكل أساسي على الجراثيم الايجابية الغرام وعلى قسم من الجراثيم السلبية الغرام، والجراثيم اللاهوائية وتتفوق في التأثير على البكتريا اللانمطية**

(المايكوبلازما، الكلاميديا، الليغيونيلا) بينما يبدي التايلوزين والتيلموكوزين فعالية ضد بعض الجراثيم سلبية الغرام مثل الباستوريلا والمستدمية.

- **الحركية الدوائية: الامتصاص: تمتص الماكروليدات من القناة الهضمية بشكل جيد وذلك عندما تكون مغلفة بمواد مقاومة للحمض، أما اذا لم تكن مغلفة فتتعرض للتخريب بنسبة كبيرة، وتمتص الأشكال المؤسترة منها بشكل جيد ولكنها تعتبر أكثر سمية من الأشكال العادية.**
- **يعتبر الأرثرومايسين أكثر الماكروليدات تأثراً بالوسط الحمضي.**
- **الانتشار والتوزع: تنتشر الماكروليدات بشكل جيد في أنسجة وسوائل الجسم وبالتالي تحقق تراكيز عالية في الأنسجة(الرئة، الكبد، الكلية، الرئة، الطحال، الجهاز التناسلي، الكريات البيض، وبتراكيز أقل في النسيج العضلي) ويكون تركيز الماكروليدات في الأنسجة أعلى من تركيزها في مصل الدم، كما أنها تبقى محتبسة لفترة طويلة في أنسجة الجسم بعد اختفاء تركيزها من مصل الدم.**
- **الاستقلاب:** تستقلب الماكروليدات بشكل أساسي في الكبد.
- **الاطراح:** تطرح الماكروليدات ومستقلباتها بشكل أساسي عن طريق الصفراء، وتكون التصفية الكلوية متغيرة وقليلة ولا تتجاوز ١٥٪، وتطرح الماكروليدات بنسبة عالية مع الحليب.

الاستعمالات الطبية للماكروليدات: ١: طيفها يشبه طيف البنسلينات لذلك تستخدم كبديل عن البنسلينات عند وجود حساسية أو مقاومة تجاه البنسلينات ، حيث تعتبر خط الدفاع الثاني من المضادات الحيوية (بعد البنسلينات) ضد الجراثيم الإيجابية الغرام والمايكوبلازما، كما تبدي فعالية عالية في علاج الأخماج الرئوية والتهاب الضرع وذلك لأنها تحقق تراكيز عالية في النسيج المصاب.

٢: الماكروليدات مهمة في اصابات المسالك التنفسية وبشكل خاص الإصابات التنفسية غير النمطية مثل المايكوبلازما، الخناق(الدفتريا)، السعال الديكي.

ملاحظة: في الالتهابات الرئوية اللانمطية نستخدم مضادات حيوية تؤثر على بروتين الخلية الجرثومية مثل الماكروليدات والتتراسكلينات، ولا نستخدم البنسلينات والسيفالوسبورينات لأنها تؤثر على جدار الخلية الجرثومية.

٣: الماكروليدات ممتازة في القضاء على اللولبيات البوابية التي تسبب القرحات المعدية حيث يستخدم كلاريثرومايسين بالمشاركة مع الأموكسيسللين.

٤: تتركز الماكروليدات بنسبة عالية في الأنسجة خاصة أنسجة الرئة.

٥: تزداد فعالية الماكروليدات في الأوساط القلوية خاصة عند معالجة المجاري البولية.

٦: يستعمل التايلوزين في معالجة المايكوبلازما عند الدواجن والقطط والكلاب والمجترات.

٧: تبدي الماكروليدات فعالية ضد بعض أخماج الخيول ولكن لايمكن استعمالها عند الخيول خاصة بعمر أكبر من سنة، لأنها تسبب اضطرابات هضمية قد تكون قاتلة، كما لايجوز استعمال اللينكومايسين عند الخيول.

٨: يستعمل مركب تيلموكوزين بشكل خاص عند الأبقار من أجل معالجة المشاكل التنفسية، لكنه شديد السمية عند الخيول والماعز والإنسان.

سمية الماكروليدات: تعتبر الماكروليدات من المركبات المهيجة وذات التأثير المخرش للأنسجة وللقناة الهضمية، فعند إعطائها عن طريق الفم تسبب تأثيرات هضمية جانبية علماً أن هذه التغيرات عكوسة وقابلة للشفاء بعد ايقاف اعطاء الدواء، لكنها قد تكون شديدة وخطيرة عند بعض أنواع الحيوانات، وعند اعطاء الماكروليدات عن طريق الحقن فهي تسبب ألم ويفضل أن يكون الحقن عميقاً، ويحذر من إعطائها عن طريق الوريد خشية حدوث التهاب الوريد الخثري(عند الاضطرار تعطى بالتسريب الوريدي).

- تكون الماكروليدات أكثر سميَّة عند المواليد الصغيرة بسبب ضعف الاستقلاب الكبدي، كما يُنصح بعدم إعطاء التايلوزين والتيلموكوزين للمواليد.
- كما يجب الحذر عند اعطاء الماكروليدات مع المخدرات والمرخيات العضلية خشية حدوث الشلل التنفسي بسبب حدوث احصار عصبي عضلي شديد، ويفضل عدم مشاركة الأرثروميسين والتايلوزين مع الأدوية الأخرى.

١. **الآثار الجانبية للماكروليدات:** مشاكل في القناة الهضمية مثل الغثيان والإقياء والاسهال.

٢. اليرقان الانسدادي المتسبب من توقف العصارة الصفراوية حيث أن هذه الادوية تطرح عن طريق الكبد بالإضافة لطرحها عن طريق الكلية، فإذا ترسبت في القنوات الصفراوية قد تؤدي إلى اليرقان الانسدادي.

٣. التهاب القولون الغشائي الكاذب وذلك عند إعطاء الماكروليدات لفترة طويلة.

٤. تباطؤ القلب وعدم انتظام ضرباته.

٥. الانسمام الأذني، الصمم المؤقت وخاصة بالجرعات العالية.

أهم أفراد عائلة الماكروليدات:

ارثرومايسين.

كلارثرومايسين.

أزثرومايسين.

سبايرامايسين.

تايلوزين.

تيلموكوزين.

جوزامايسن.

تيولاثروميسين.

تيليديبروسين.

جاميثرومايسين.

تيليثروميسين.

أريثرومايسين Erythromycin: ماكروليد طبيعي تم اكتشافه عام ١٩٥٢ موقف لنمو الجراثيم من خلال تثبيط تصنيع البروتين في الخلية الجرثومية، لكنه ذو تأثير قاتل للجراثيم عند استخدامه بالجرعات العالية.

الاستعمالات:

يستعمل الأرثرومايسين من أجل معالجة الأخماج التي تسببها الجراثيم الايجابية الغرام الهوائية واللاهوائية، وبعض الجراثيم السلبية.

يستخدم لمعالجة التهاب الأمعاء عند الكلاب، ويستخدم عند الأمهار لعلاج التهاب الرئة المسبب بالمكورات الحمراء، كما يستخدم عند الأبقار والدواجن لعلاج الاصابات التنفسية المسببة بالمايكوبلازما.

لا يُعطى للمجترات عن طريق الفم لأنه يسبب اسهال شديد، وإنما يعطى عن طريق الحقن العضلي العميق.

يمتص بسهولة من القناة الهضمية وينتشر في سوائل الجسم، يبدأ تأثيره بعد ١,٥-٢ ساعة وتكون ذروة تأثيره بعد ٤ ساعات ويستمر تأثيره ٦-١٠ ساعات، يستقلب في الكبد ويطرح بشكل أساسي عن طريق الصفراء.

من تأثيراته غير المرغوبة:

- أنه قد يؤدي لالتهاب الغشاء الكاذب في المعدة والأمعاء، ويسبب إسهال عند اعطائه عن طريق الفم، يسبب صمم سمي وسمية أذنية مؤقتة إذا استخدم بجرعات عالية، كما يمكن أن يسبب صدمة إذا تم استخدامه عند الخيول، عندها يجب إيقافه واستخدام دواء آخر.

التداخلات الدوائية:

- يتنافس الأرثرومايسين مع اللينكوزاميدات(لينكومايسين، كليندامايسين) ومع الكلورامفنكول على الارتباط مع تحت الوحدة الريبوزومية لذلك يفضل عدم استخدام هذه المركبات مع بعضها البعض.
- لا يجوز استعمال الماكروليدات مع المضادات الحيوية القاتلة للجراثيم مثل البنسبينات والسيفالوسبورينات.

- يقلل الارثرومايسين من استقلاب ميتيل بريدنيزولون.
- يزيد الأرثرومايسين من فعالية الوارفارين مما يؤدي إلى زيادة زمن التخثر.
- يزيد الأرثرومايسين من التوافر الحيوي للديجوكسين مما يزيد من سمية الأخير.
- يزيد الارثرومايسين من سمية السايلكلوسبورين والثيوفيللين.

الجرعة:

- الأبقار: ١٠ملغ/كغ مرتين بالعضل.
- الكلاب: ٥-٢٠ ملغ/كغ.
- الأغنام: ٣ملغ/كغ بالعضل مرة باليوم.
- الخنازير: ٣-٧ ملغ/ كغ بالعضل مرة باليوم.
- الخيول: لمعالجة الإصابة بجراثيم المكورات الحمراء الخيلية عند الأمهار بجرعة ٢٥ ملغ/كغ عن طريق الفم مرتين باليوم مع الريفامبيسين بجرعة ٥ملغ/كغ مرتين باليوم.

٢. تايلوزين: يمتلك التايلوزين نفس آلية عمل الأرثرومايسين، ويؤثر على الجراثيم ايجابية الغرام وبعض الجراثيم سلبية الغرام بالإضافة لتأثيره على المايكوبلازما.

الاستعمالات:

يستعمل التايلوزين عند الدواجن والقطط والمجترات، وبشكل خاص لعلاج الاصابة بالمفطورة(المايكوبلازما)، يستعمل عن طريق الفم لعلاج التهاب القولون

المزمن عند الحيوانات الصغيرة(الكلاب والقطط).

التأثيرات الجانبية:

يسبب ألم وتفاعلات موضعية عند استخدامه عن طريق الحقن كما يمكن أن يسبب اضطراباً هضمياً متوسط الشدة(قهم، اسهال)، وإذا أعطي التايلوزين عن طريق الفم يسبب اسهال شديد، أما عند الخيل فهو يسبب الاسهال الشديد عن أي طريق أعطي، يسبب عند الخنازير وذمة المستقيم انقلاب في فتحة الشرج، والتهاب جلد حطاطي وشري واسهال.

الجرعات:

الكلاب ٦-١٢ ملغ/كغ بالعضل مرة أومرتين في اليوم.

الأبقار: ١٨ ملغ/كغ بالعضل مرة في اليوم.

الأغنام والماعز: ١٠ملغ/ كغ بالعضل مرة باليوم ويفضل أن لا تستمر المعالجة أكثر من ٥ أيام.

الطيور:

يستعمل التايلوزين بشكل واسع عند الدواجن للوقاية والمعالجة للإصابات التنفسية وخاصة الاصابة بالمايكوبلازما، يعطى إما مع العلف ٣٠٠-٥٠٠ غ/طن، ويمكن أن يستعمل مع ماء الشرب لكن من سلبيات اعطاء التايلوزين مع ماء الشرب ترسبه في المشارب وطعمه المر، كما يستعمل بجرعة ٤٠ملغ/كغ من محلول تركيزه ٢٠٪، حقناً عضلياً وهو فعال جداً إذا تم استخدامه بهذه الطريقة.

- ❑ **٣. تيلموكوزين**ماكروليد مهم ذو فعالية عالية ضد الجراثيم الإيجابية الغرام وضد طيف واسع من الجراثيم السلبية الغرام مثل الباستوريلا متعددة النفوق والباستوريلا المحللة للدم، كما أنه أقوى من التايلوزين في التأثير على الباستوريلا.
- ❑ يعتبر التيلميكوزين مضاد حيوي للاستخدام البيطري فقط حيث ارتبط استخدامه بشرياً بحدوث العديد من الوفيات لذلك يجب توخي الحذر من قبل الأطباء البيطريين عند استخدامه في العلاج، كما ينصح بتجنب ملامسته للعيون لأنه يسبب تهيج عند استخدامه.
- ❑ يتواجد التيلموكوزين بتراكيز عالية في النسيج الرئوي حيث يكون تركيزه في الرئة ستون ضعفاً لما هو عليه في مصل الدم، ويستمر بقاءه لفترة طويلة تستمر حتى بعد ٣-٤ أيام من آخر جرعة دوائية.
- ❑ يستعمل التيلموكوزين بنجاح لمعالجة الالتهابات التنفسية عند الأبقار والأغنام خاصة المسبب بالباستوريلا والمايكوبلازما.
- ❑ وجد أن ٩٥٪ من جراثيم الباستوريلا تتحسس بالتليلموكوزين.

- **مضادات الاستطباب: لا يُعطى تيلموكوزين عن طريق الوريد أبداً** خشية حدوث الوفاة، كما أنه **يبدي تأثير مميت عند الخنازير، ويبدي تأثيرات سمية قاتلة عند الخيول والماعز والإنسان**.

الجرعة: للأبقار: ١٠ملغ/كغ تحت الجلد كل ٧٢ ساعة، لا يعطى عن طريق الفم لأنه يسبب الاسهال عند المجترات والقضاء على ميكروفلورا الكرش، الحقن الموضعي يسبب تورماً، وأحياناً تنكرزاً في مكان الحقن.

الأغنام: ١٠ملغ/كغ تحت الجلد، لا يستعمل عند الحملان بوزن أقل من ١٥كغ، يسبب طعماً مراً للحليب.

الدواجن: عن طريق ماء الشرب لكن له طعم مر شديد لذلك عند اعطائه مع ماء الشرب لوحظ انخفاض كمية الماء المستهلك من قبل الطيور.

السمية الحادة:

الهامش العلاجي للتيلموكوزين **ضيق**، أي أن الجرعة السامة قريبة من الجرعة العلاجية، وبالتالي يجب الالتزام بدقة بالجرعات العلاجية وعدم زيادة أو مضاعفة الجرعة بشكل عشوائي، حيث يبدي تيلموكوزين تأثير سمي حاد على الجهاز الدوراني، وعلى العضلة

القلبية بسبب حصار قنوات الكالسيوم مما يؤدي إلى ضعف الانقباضات القلبية، كما أن اعطاء جرعة مقدراها ١٥٠ملغ/كغ عند الأبقار أدت لحدوث الموت.

- كما أن إعطاء جرعة مقدارها ٣٠ملغ/ كغ عند الخنازير أدت لحدوث الموت.

٤. أزيثرومايسينAzithromycin يعتبر من أهم أفراد هذه العائلة حيث يؤثر بفعالية على الجراثيم الإيجابية والسلبية واللاهوائية، وعمره النصفي طويل يصل حتى ٦٨ ساعة، وليس له تأثير على أنزيمات الكبد، وهو نوعي لإنتانات البلعوم والجهاز التنفسي ويستخدم لعلاج التهاب الأذن وذات الرئة والالتهابات المعوية، ويمكن استخدامه لعلاج الأمراض المنقولة جنسياً مثلاً عدوى الكلاميديا والسيلان، يتميز بفترة مكوثه الطويلة في الأنسجة(بشكل خاص النسيج التنفسي) حيث يستمر بقاؤه في الأنسجة لمدة ٤ أيام بعد آخر جرعة علاجية.

الاستعمال: يستعمل عند الكلاب والقطط والخيول والدواجن في الاصابات التنفسية، يستخدم بشكل بديل لمركب أريثرومايسين من أجل علاج المكورات الخيلية الحمراء عند الأمهار، ولعلاج الالتهاب الرئوي المزمن بسبب المستدمية النزلية، والمفطورة الرئوية، لكنه مستخدم بشرياً بشكل أوسع من استخدامه بيطرياً.

- الحركية الدوائية: يتركز الأزيثرومايسين في الأنسجة بعد امتصاصه، حيث يوجد في الأنسجة الرئوية بتراكيز عالية تعادل ١٥-١٧ ضعف من تركيزه في المصل، كما يتواجد في الكريات البيض، وفي نسيج العظام والبروستات والمبيض والرحم والمعدة والكبد والمرارة.
- الأعراض الجانبية: تشمل الأعراض الجانبية الغثيان والاقياء واضطراب المعدة، الاسهال الناجم عن نشاط المطثية العسرة، التهاب الغشاء القولوني الكاذب.
- يعتبر الأزيثرومايسن آمن للحيوانات الحوامل ويقع ضمن التصنيف الحملي B.