

## مقدمة للأصناف الرئيسية للمضادات الحيوية وطرق العمل INTRODUCTION TO MAJOR ANTIBIOTIC CLASSES AND MODES OF ACTION

الأصناف الرئيسية للمضادات الحيوية في الاستعمال السريري للإنسان

مع أنه قد تم عزل المئات إلى الآلاف من تراكيب المنتجات الطبيعية للبحث عن مضادات حيوية جديدة، إلا أن عدداً قليلاً فقط من الأنواع التركيبية أثبتت أنها فعالة وآمنة بما فيه الكفاية لأن تُطوّر للاستخدام السريري في معالجة الأمراض البكتيرية السريرية. بالإمكان تصنيف الأدوية المضادة للبكتيريا في الاستخدام الحالي بطرق متعددة.

أحدها هو الأثر الاقتصادي كما هو مبين في الجدول (٢.١) لسنة ١٩٩٧م. كان صنف الكيفالوسبورين من مضادات البيتاكتام الحيوية الأكثر مبيعاً، في حين يمثل الأموكسيسيلين-أموكسيل (amoxicillin-Amoxil) الأشكال الكلاسيكية للبنسلين من مضادات البيتاكتام الحيوية إلى حد كبير. كما أن الجمع بين مثبطات إنزيم البيتاكتاماز (β-lactamase inhibitors) مع البيتاكتام في الأموكسيسيلين - كلافولينيوت بوتاسيوم (amoxicillin-potassium clavulanate) (أوجمنتين Augmentin)، إيميبينيم - سيلاستاتين (imipenem-cilastatin) (بريماكسين Primaxin)، وأميسيلين - سلباكتام (ampicillin-sulbactam) (أناسين Unasyn) رفع مبيعات صنف البيتاكتام إلى حوالي ٦ بليون دولار لتلك السنة. وبلغت مبيعات المضادين الحيويين واسعي - المدى من صنف إرثروميسين، كلاريثروميسين (clarithromycin) (بياكسين Biaxin) وأزيثروميسين (azithromycin) (زيثروماكس Zithromax) ما يقرب من ٢ بليون دولار. والصنف الثالث والرئيسي، الكوينولون، ممثلاً بالسبروفلوكساسين دواء المليون دولار. هذه الأصناف الثلاثة من الأدوية تثبط البناء الحيوي لجدار الخلية، البناء الحيوي للبروتين وإنزيم تكرار الحمض النووي دنا (DNA) والإنزيم اللفافني دنا غايراز (DNA gyrase) على التوالي. ويشير الجزء الأوسع في سوق المضادات الحيوية وهذه المرة لسنة ١٩٩٥م بصورة عامة (انظر الجدول ٢.٢) إلى ثلاثة أصناف من الأدوية المضادة للبكتيريا التي حققت أكثر من ٤٠٠ مليون دولار من المبيعات في تلك السنة: أنواع التتراسيكلين، امينوغلوكوسيد، وغلبيكوبيتيدي. وأدرج في القائمة كذلك الدواء المضاد للدرن (للسل) (antitubercular) ريفامبين (rifampin) ونسخة الكاربابينيم (carbapenem) من البيتاكتام إيميبينيم

(imipenem). وأشار كذلك إلى الأسماء التجارية، فضلا عن العداوى التي استخدمت فيها هذه الأدوية وحيث توجد مقاومة سريرية معتدة. وهذه الأصناف من المضادات الحيوية يتم تناولها بالتفصيل في هذا القسم والفصول الأخيرة من الكتاب، مع مناقشة آليات العمل، أنماط نمو المقاومة، وآفاق تطوُّر صيغ جديدة للتغلب على المقاومة. وصلت المبيعات العالمية لهذه المضادات الحيوية إلى ما يقارب ٢٤ بليون دولار بحلول عام ٢٠٠٠م. الطريقة الثانية لتصنيف المضادات الحيوية هي بواسطة الأمراض البكتيرية التي توصف لعلاجها (مجهول Anonymus, 1999، ليفي Levy, 1998). يبين الجدول (٢,٣) بعض العداوى الشائعة، وقُسمت إلى عمودين على أساس ما إذا كانت العوامل المسببة هي البكتيريا الموجبة - لغرام (gram- positive) أم السالبة - لغرام (gram-negative). وتعكس حالة التصنيع بصبغة غرام الفروق في تعقيد جدار الخلية (الفصل الثالث) وتعتبر مقياس أوسع للحساسية للمضادات الحيوية.

الجدول (٢,١). مبيعات المضادات الحيوية في ١٩٩٧م.

الدواء	ملايين الدولارات
<b>كيفالوسبورين Cephalosporins</b>	
روسيفين Rocephin (روش Roche)	933
سيفتين Cefitin (جلاكسو ويلكوم GlaxoWellcome)	640
سيكلور Ceclor (ليلي Lilly)	542
فورتاز Fortaz (جلاكسو ويلكوم GlaxoWellcome)	449
كلافوران Claforan (هوفمان لا روش Hofmann LaRoche)	335
<b>ماكروليد Macrolides</b>	
بياكسين Biaxin (أبوت Abbott)	1.150
زيثروماكس Zithromax (فايزر Pfizer)	619
<b>مثبطات البيتاكتاميز <math>\beta</math>-lactamase inhibitors</b>	
أوجمنتين Augmentin (جلاكسو سميث كلاين GlaxoSmith Kline)	1.354
بريماكسين Primaxin (ميرك Merck)	555
أوناسين Unasyn (فايزر Pfizer)	619
<b>بنسيليّن Penicillins</b>	
أموكسيل Amoxil (جلاكسو سميث كلاين GlaxoSmithKline)	406
<b>كوينولون Quinolones</b>	
سبروفلوكساسين Ciprofloxacin (باير Bayer)	1.290

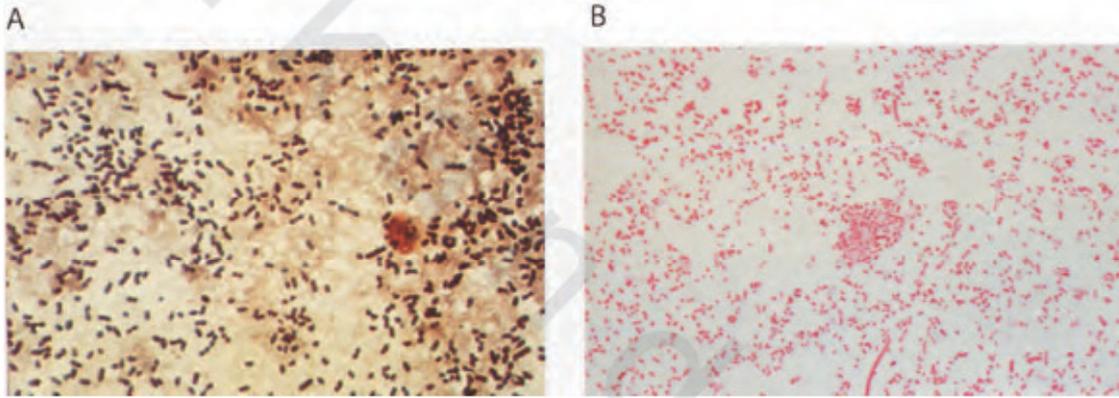
الجدول (٢،٢). سوق المضادات الحيوية في ١٩٩٥م.

العدوى التي طورت المقاومة	الأدوية المُمثلة	المبيعات في جميع أنحاء العالم (ملايين الدولارات)	الصنف
التهاب القصبة، الالتهاب الرئوي، التهاب السحايا	سيفاكلور (Cefaclor) سيفيروكسيم (Ceuroxime)	8.446	كيفالوسبورين
الالتهاب الرئوي، الإنسمام الدموي، التهاب القصبة	أموكسيسيلين، أمبيسيلين (Amoxicillin, Ampicillin)	4.413	بنسيلين
متلازمة الصدمة السمية، التهاب السحايا	سبروفلوكساسين، أوفلوكساسين (Ciprofloxacin, Ofloxacin)	3.309	فلوروكوينولون
متلازمة الصدمة السمية، التهاب السحايا	كلاريثروميسين، إريثروميسين Clarithromycin, Erythromycin	2.927	ماكروليد
عدوى مجرى البول، مرض الحوض الالتهابي	مينوسيكليين Minocycline	744	تتراسيكليين
العدوى المعوية، الإنسمام الدموي	جنتاميسين Gentamicin	729	أمينوكليكوسيد
العدوى المعوية	فانكوميسين Vancomycin	462	غليكوببتيد
التهاب القصبة، الدرن	إميبينيم، ريفامبين (Imipenem, Rifampin)	1.873	جميع المضادات الحيوية الجهازية الأخرى

الجدول (٢،٣). البكتيريا الشائعة التي تسبب العدوى.

العدوى	الممرضات المسالبة - لغرام	الممرضات الموجبة - لغرام
الحروق	الزائفة الزنجارية	المكورة العنقودية الذهبية
عدوى الجلد		المكورة العنقودية الذهبية
الحلق		المكورة العقدية القيحية
التهاب الأذن الوسطى	المستدمية النزلية	المكورة العقدية الرئوية
الالتهاب الرئوي	المستدمية النزلية	المكورة العقدية الرئوية
التهاب شغاف القلب		المكورة العنقودية الذهبية، المكورة المعوية
الإنسمام (الإنتان) الدموي	الإشريكية القولونية	المكورة العنقودية الذهبية، المكورة العقدية القيحية
القناة المعدية المعوية	السالمونلا ملهية الأمعاء - الضرب المصلي تيفيموريم، اللولبية البوابية، الإشريكية القولونية، الشيغلا الزحارية	
القناة البولية	الإشريكية القولونية	أنواع المكورة المعوية

تتمتع الكائنات الدقيقة السالبة - لغرام بحاجز سليم ضد نفاذية الغشاء الخارجي، في حين أن الكائنات الدقيقة الموجبة - لغرام لا تتمتع بذلك، وبشكل عام، ولهذا السبب، فالمضادات الحيوية كالفانكوميسين تستطيع أن تمنع النمو البكتيري للبكتيريا الموجبة - لغرام وليس للبكتيريا السالبة - لغرام، كما سُرح بالتفصيل في الفصول اللاحقة من هذا القسم. بعد اختبار التصيغ، تظهر البكتيريا الموجبة - لغرام أرجوانية/سوداء في حين تُظهر البكتيريا السالبة - لغرام ألواناً حمراء. تُظهر اللوحة الملونة (A ٢,١) صورة للبكتيريا المكورة الرئوية (Streptococcus pneumoniae) الموجبة - لغرام والمعزولة من السائل المخي الشوكي (cerebrospinal fluid) لمريض مصاب بالتهاب السحايا (meningitis). تُظهر اللوحة الملونة (B ٢,١) صبغة غرام لمزرعة الإشريكية القولونية (*Escherichia coli*)، مع الظهور النمطي الأحمر للبكتيريا السالبة - لغرام.



اللوحة الملونة (٢,١). صبغات غرام للمكورة الرئوية الموجبة - لغرام (A) والإشريكية القولونية السالبة - لغرام (B). (من إيوت وآخرون 1997, Elliot).

تعتبر المكورات العقدية (streptococci) مُمرضات مهمة في الالتهاب الرئوي، التهاب السحايا، وعداوى الأذن الوسطى في حين أن المكورات العنقودية (staphylococci) الموجبة - لغرام والمكورات المعوية (enterococci) مُمرضات ذات إشكالية في عداوى بعد - الجراحة. ما زالت المتفطرة السلية (*Mycobacterium tuberculosis*) الموجبة - لغرام تسبب ملايين الوفيات سنوياً. كما أن التاريخ الكارثي للطاعون والكوليرا سببه نوعان من البكتيريا السالبة - لغرام، اليرسنية الطاعونية (*Yersinia pestis*) والضممة الكوليرية (*Vibrio cholerae*)، على التوالي، في حين أن سلالات الإشريكية القولونية، السالمونيلا (*Salmonella*) والشيغيلا (*Shigella*) هي الأسباب الشائعة للأمراض الاسهالية. غالباً ما توصف الزائفة الزنجارية (*Pseudomonas aeruginosa*) السالبة - لغرام بأنها مُمرضات انتهازية (opportunistic pathogen)، وتسبب أمراض في الحالات التي قد يكون للمريض مناعة منقوصة و/أو بعض الأمراض المستبطنة مثل التليف الكيسي (cystic fibrosis). وسنلاحظ أن للزائفة الزنجارية جوانب كثيرة تسهم في انخفاض الحساسية للعديد من أصناف الأدوية المضادة للبكتيريا، مما يجعلها مُمرض صعب المعالجة.

لن يركز هذا الكتاب على نواحي الصيدلة السريرية للأدوية المضادة للمكروبات الموجودة أو النظم المستخدمة في معالجة الأمراض المعدية. إن اثنين من الكتب الممتازة الوافية وذات التغطية الحديثة التي تخص الجوانب الرئيسة للمضادات الحيوية هي *الأدوية المضادة للمكروبات (The Antimicrobial Drugs)* (الطبعة الثانية)، بواسطة شولار وبرات (Scholar and Pratt, 2000)، و*المعالجة الكيميائية المضادة للمكروبات (Antimicrobial Chemotherapy)* حررت بواسطة جرينود (Greenwood, 2000). وفي الكتاب الأخير يوجد قسم مخصص لمعالجة الأمراض البكتيرية في مختلف الأنسجة، مثل عداوى القناة التنفسية، وعداوى القناة البولية، وعداوى الجلد والأنسجة الرخوة، وتجرثم الدم، والتهاب شغاف القلب، والدرن.

بعض العداوى البكتيرية مثل الالتهاب الرئوي غالباً ما تُكتسب من بيئة المجتمع، وكذلك الطاعون والكوليرا والأمراض الإسهالية، في حين أن البعض الآخر قد يُكتسب أثناء الإقامة بالمستشفى أو ما يسمى بالعداوى المستشفوية (nosocomial infections). تقع المكورات العنقودية والمكورات المعوية التي تسبب عداوى بعد - الجراحة (post-surgical infections) ضمن الفئة الأخيرة، ونظراً لأنها توجد في بيئات تُستعمل فيها المضادات الحيوية بشكل مستمر، فالكثير من سلالات المكورات العنقودية والمكورات المعوية مقاومة للمضادات الحيوية وتُعتبر بكتيريا ذات إشكالية على وجه الخصوص (لوي Lowy, 1998). إن المكورات العنقودية ذات المقاومة للبنسيلين وخاصة للمثيلين (methicillin) يمكن أن تحدث بمعدل عالٍ (40% معدل الإصابة بالمكورة العنقودية الذهبية المقاومة للمثيلين (MRSA)) و(50% بالمكورة العنقودية البشرية (*S.epidermidis*) في بعض الأجنحة السريرية). وتتميز هذه العوامل المسببة للأمراض بمعدلات وفيات عالية (25-63%) في عداوى الدم بالمستشفى (تجرثم الدم bacteremias). وفي أواخر التسعينيات بلغت عداوى المستشفى بالمكورات المعوية إلى 12% في بعض المدن الأمريكية مع زيادة 15% في معدل المقاومة للفانكوميسين. وينتج عن العداوى بالمكورات المعوية المقاومة للفانكوميسين (vancomycin-resistant enterococcal (VRE infections) معدل وفيات من 42-81%.

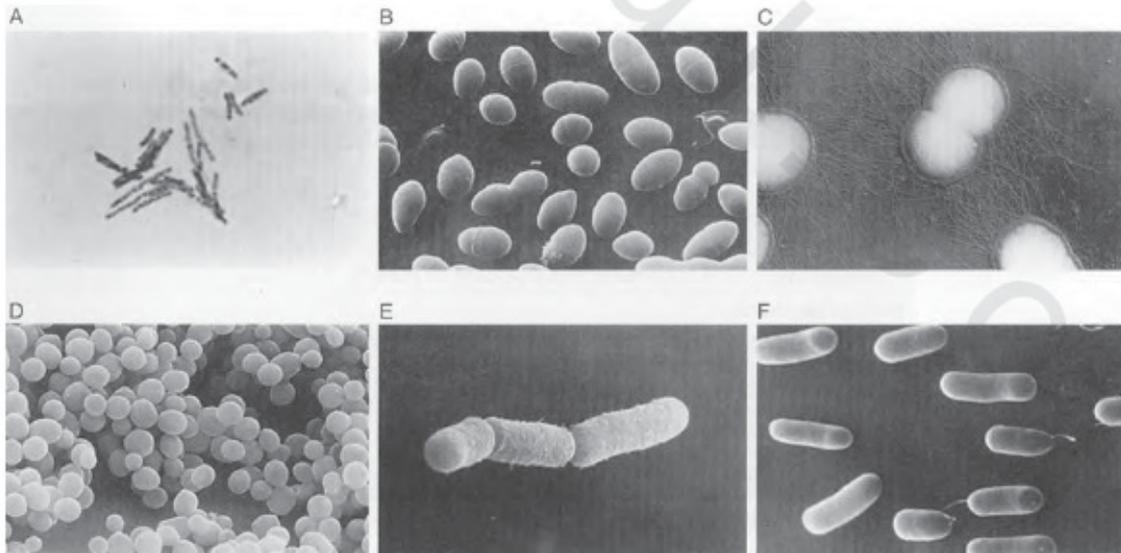
الخط الأول النموذجي لسبل المعالجة بالمضاد الحيوي، كما نُشر في *الرسالة الطبية (The Medical Letter)* (مجهول 2001، Anonymous)، لُخص في الجدول (٢،٤).

الجدول (٢،٤) يتداخل مع بيانات الجدولين (٢،١) و(٢،٢) على استخدام الكيفالوسبورين، ماكروليد، كوينولون، أمينوغليكوسيد، وفانكوميسين. ويلاحظ أيضاً تجميعاً (توليفة) تراميثوبريم - وسلفاميثوكسازول (trimethoprim-sulfamethoxazole combination)، فوسفوميسين (fosfomycin)، وكوكثيل الدواء المضاد للدرن، وجميعها سيتم تقييمها أكثر في فصول هذا القسم. يمكن الحصول على قائمة أوسع من المضادات الحيوية الموصى بها للأمراض البكتيرية والعوامل المرجحة المسببة في الجدول (١،٣) من شولار وبرات (Scholar and Pratt, 2000)، وكذلك جدولهم (١،٥) الذي يشتمل على المضادات الحيوية المستعملة في التوقية الجراحية على أساس المواقع الجراحية النظيفة مقابل الملوثة.

تُستخدم العديد من المضادّات الحيوية في حالات معينة وضد المُمْرَضات الخاصة، على سبيل المثال، يُستخدم باستراسين (bacitracin) موضعياً ضد عداوى الجلد وتتراسيكلين ضد العداوى التي تسببها اللولبية (*Helicobacter*)، الضمة الكوليرية، والبروسيللا (*Brucella*). وبعض هذه العوامل المسببة للأمراض تظهر في الشكل (٢،١)، الذي يسلط الضوء على أشكالها (morphology) المتميزة.

الجدول (٢،٤). موجز لسبل الخط - الأول النوعي للمعالجة بالمضادّات الحيوية.

العدوى	المُمرض المرجح	الاختيار الأول المعقول للمعالجة
التهاب الرئة المكتسب من المجتمع	المكورة العقديّة الرئوية	للمرضى النومين: واسع - المدى أو كيفالوسبورين "الجيل الرابع"، للمرضى المتحركين: مكاروليد المتوفر فمويّاً أو فلوروكوينولون
التهاب الرئة المكتسب من المستشفى	البكتيريا السالبة - لغرام أو المكورة العنقودية	للزائفة الزنجارية: كيفالوسبورين واسع المدى أو "الجيل الرابع"، إمينيم، وأمينوغليكوسيد، وفانكوميسين لـ MRSA
التهاب السحايا	المكورة الرئوية أو النيسرية السحائية	كيفالوسبورين واسع - المدى + فانكوميسين + ريفامبين
متلازمة الإلتان	العصيات السالبة لغرام ولكن كذلك المكورات الموجبة لغرام مثل MRSA	كيفالوسبورين + أمينوغليكوسيد، فانكوميسين
عداوى القناة البولية	البكتيريا السالبة لغرام مثل الإشريكية القولونية	سلفاميثوكسازول + تراميثوبريم، فلوروكوينولون، فوسفوميسين
الدرن	المتفطرة السلية	أيزونيازيد + ريفامبين + بيرازيناميد + إيثامبيوتول



الشكل (٢،١). عرض صور المجهر الإلكتروني لبعض المُمْرَضات البكتيرية. (A) المتفطرة السلية في البلغم، (B) المكورة المعوية البرازية (*Enterococcus faecalis*)، (C) المكورة العقديّة الرئوية، (D) المكورة العنقودية الذهبية، (E) الزائفة الفلورية (*Pseudomonas fluorescens*)، (F) المستدمية الرئوية (*Haemophilus influenzae*). الرئيات غير المحدودة، جميعاً © د. م. فليز (D.M.Philips) ما عدا الشكل (A) © م. آبي (M.Abbey).

كل واحد من أصناف المضادات الحيوية المعروضة في الجدول (٢,٥) قد ظهر بواسطة الخبرة المتراكمة أنه يكون أكثر فائدة ضد بعض الممرضات البكتيرية أكثر من غيرها في الحالات السريرية المختلفة. وعلى الأرجح فإن القيود على استعمالها هي مزيج من كل من مستويات المضادات الحيوية وكفاءة الاختراق (penetration efficacy) في مكان العدوى والحساسية الداخلية لهدف المضاد الحيوي في البكتيريا المستقبلة (recipient bacteria). ولقد تقدمت مضادات البيتالاكتام الحيوية من خلال عدة مراحل من الاستمثال للبنسيلين ذي الخمس - حلقات (five-ring) وإلى أربعة تكرارات للكيفالوسبورين ذي الست - حلقات (six-ring) للتغلب على ظهور السلالات المقاومة للأجيال السابقة من هذه الأصناف من المضادات الحيوية. وبالمثل، في مضادات الميكروليد، سواء إريثروميسين الأصلي وما تبعه مثل كلاريثروميسين وأزيثروميسين وكليهما في السوق. تظهر تراكيب بعض أنواع البنسيلين والكيفالوسبورين التي تستخدم على نطاق واسع في الوقت الحالي في الجدول (٢,٥)، وكذلك مزيج الأموكسيسيلين والكلافولينيت، الذي يباع تحت الاسم التجاري، أوجمنتين (Augmentin). كما تستخدم المضادات الحيوية ضيقة - المدى (إريثروميسين) والواسعة - المدى (أزيثروميسين وكلاريثروميسين) الأعضاء من مضادات بوليكتيد ميكروليد (macrolide polyketide) على نطاق واسع وكذلك الفلوروكوينولونات (fluoroquinolones) والأمينوغلوكوسيد ممثلة أيضاً، جنباً إلى جنب مع مضادات الغليكوببتيد (glycopeptides) الحيوية فانكوميسين وتيكوبلانين (teicoplanin). أما مجموعة الترايمايثوبريم - سلفاميثوكسازول، وهي ضمن أقدم المضادات الحيوية فما زالت في السوق بعد عقود من الإدخال السريري لها.

الجدول (٢,٥). المضادات الحيوية الرئيسية: تركيبات الأصناف، الأهداف، وآليات المقاومة.

المضاد الحيوي	الهدف	آلية المقاومة
جدار الخلية بيتالاكتام	ترانسبيتيداز / Transpeptidases ترانسغلوكوزيلايز (PBP's <sup>1</sup> ) transglycosylase	بيتلاكتامازات $\beta$ -lactamases، طفرات PBP
فانكوميسين تيكوبلانين	د-ألا-د-ألا-المحطة الفرعية للبيتيدوغليكان والدهن 11 (-Ala-D-Ala terminal of peptidoglycan and lipid 2)	إعادة برمجة د-ألا-د-ألا إلى د-ألا-د-لاس أو د-ألا-د-سير (D-Ala-D-Lac or D-Ala-D-Ser)
تكوين البروتين إريثروميسين	بيتيديل ترانسفيراز (ناقلة البيبتيديل) (peptidyltransferase) / ريبوسوم	مثيلة rRNA / تدفق
تتراسيكلين	بيتيديل ترانسفيراز (ناقلة البيبتيديل)	تدفق الدواء
امينوغلوكوسيد أوكسازوليدونون	بيتيديل ترانسفيراز (ناقلة البيبتيديل)	تعديل الدواء غير المعروف
تكرار / وتعديل دنا فلوروكوينولون	دنا غيراز (DNA gyrase)	طفرات الجيريز

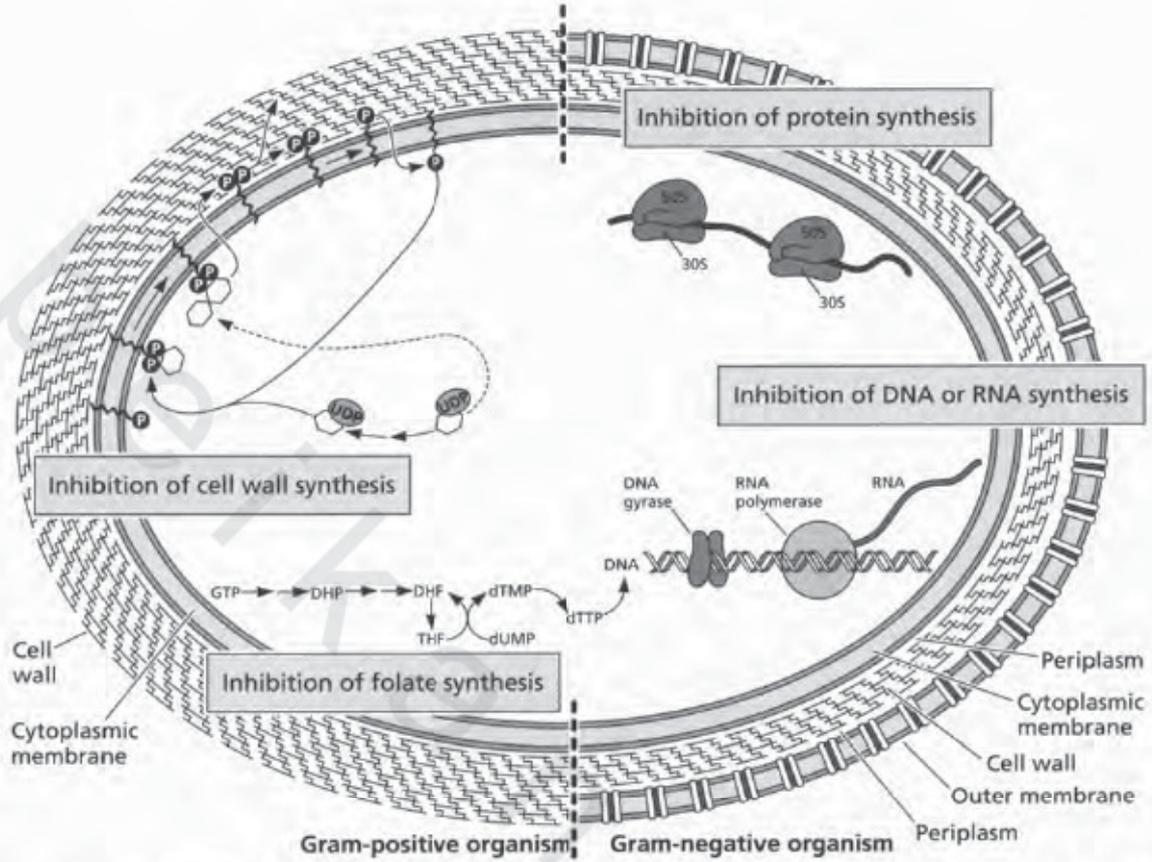
PBP<sup>1</sup>: البروتين المرتبط بالنسيلين.

### الأهداف التي تصيها المضادّات الحيوية في البكتيريا

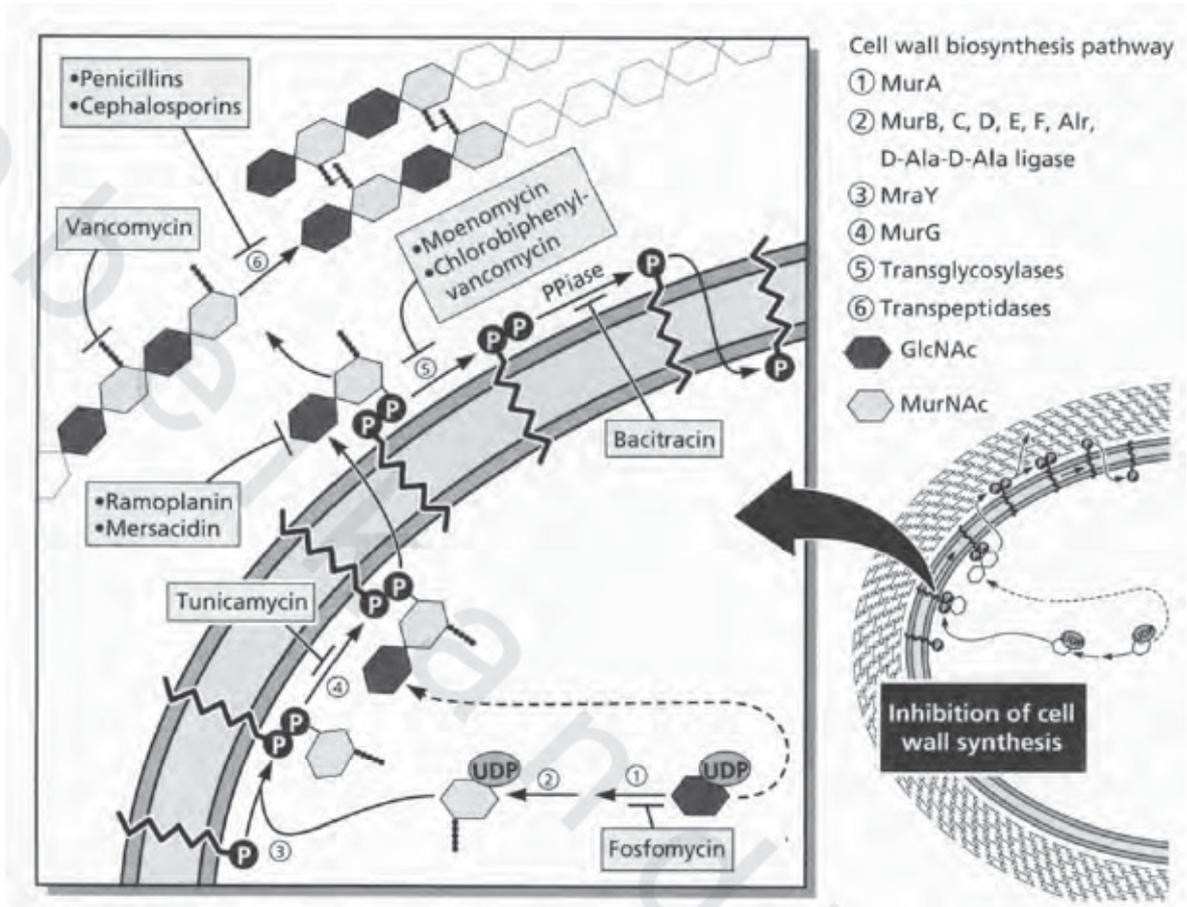
تم إثبات آليات عمل معظم الأدوية المضادة للبكتيريا بعد اكتشاف أن للجزيئات آثار على النمو البكتيري، إما بإبطاء النمو إلى حد كبير (مثبط للنمو) وإما قاتل للبكتيريا (مبيد للبكتيريا) ثم تم فحص الجزيئات ذات الفائدة العلاجية الواضحة والمحتملة لدراسة الأساس الجزيئي لخصائصها المضادة للبكتيريا وانتقائيتها (selectivity) وكذلك السمية المصاحبة لها وقد انبثقت أربعة أهداف رئيسة في المُمرضات البكتيرية بعد عقود من دراسة آلية عمل المضاد الحيوي (الشكل ٢.٢) وهي التكوين الحيوي لجدار الخلية، والتكوين الحيوي للبروتين، تكرار وإصلاح الحمض النووي دنا، والتكوين الحيوي للإنزيم المساعد للفلويت. وكل من هذه الأهداف وآليات عمل الأصناف الرئيسة من المضادّات الحيوية التي تعترض واحداً أو أكثر من الخطوات في هذه السبل سوف تناقش بالتفصيل في الفصول من الثالث إلى السابع. الشكل (٢.٢) عبارة عن رسم توضيحي للفصول من الثالث إلى العاشر، وسوف تركز هذه الفصول على توضيح المسارات المتميزة لعمل المضادّات الحيوية والمقاومة للمضادّات الحيوية.

أحد المبادئ الرئيسة للقتل الانتقائي للبكتيريا مع تجنب المضيف البشري الذي يستعمل المضاد الحيوي، هو بأن يعمل المضاد الحيوي ضد الهدف الموجود في البكتيريا والذي لا يوجد في الحيوانات والإنسان. ينطبق هذا المبدأ على هدفين من الأهداف المحددة، وهي إنزيمات البناء الحيوي لجدار الخلية البكتيرية وإنزيمات البناء الحيوي لمسارات حمض الفوليك (folic acid)، التي ليس لها نظيريات في الإنسان. ومن الواضح أن للهدفين الرئيسين الآخرين للمضادّات البكتيرية، البناء الحيوي للبروتين وآلية تكرار وإصلاح الحمض النووي دنا نظراء في الإنسان، ولكن توجد اختلافات تركيبية كافية في الحمض النووي وآلية بناء البروتين بين بدائية النواة (prokaryotic) وسوية النواة (euokaryotic) مما يحقق الشبيط الانتقائي.

عمليات التكوين الحيوي لجدار الخلية والبناء الحيوي للبروتين على الريبوسومات والتي كانت تاريخياً موقع عمل أكبر عدد من المضادّات الحيوية وربما بسبب العديد من الخطوات الإنزيمية التي توفر فرص متعددة لتعطيل هذه الخصائص الرئيسة للخلية البكتيرية السليمة. إن التسلسل الجيني (genomic sequencing) لأهم مسببات الأمراض البكتيرية قد اكتمل أساساً، والجهود المبذولة لتحديد الجينات الأساسية أو الجينات المعززة للفوعة (virulence-enhancing genes) جارية على قدم وساق، كما جاء في الفصل الخامس عشر، والتي تعرض نهج جزيئي وجيني جديد للأهداف المقصودة الجديدة التي لم تكن مستهدفة بواسطة المنتجات الطبيعية من المضادّات الحيوية القائمة. وستكون هذه هي المرشحات الرئيسة للمسوحات المبنية على المكتبة -الاصطناعية لتطوير مضادّات حيوية فعالة جديدة.



الشكل (٢،٢). الأهداف الرئيسية لعمل المضادات البكتيرية. (مقتبسة من ملصق عن آليات العمل والمقاومة للمضادات الحيوية / *Mechanisms of Antibiotic Action and Resistance*, سي والش، جي تروجو، بي كورفالين، وجي ديفيس (2001)، الاتجاهات في علم الأحياء الدقيقة (*Trends In Microbiology*), لانيسيت للأمراض المعدية (*Lancet Infectious Diseases*), الرأي الحالي في الأحياء الدقيقة (*Current Opinion in Microbiology*), الاتجاهات في الطب الجزيئي (*Trends in Molecular Medicine*)).



المضادات الحيوية التي تعمل على التكوين الحيوي لجدار الخلية