البنسيلنات (مركبات البيتا لاكتام) Penicillin's

تعريف مركبات البيتالاكتام (البنسيلينات):

هي مجموعة من المركبات المبيدة للجراثيم الحاوية على حلقة البتيا لاكتام الرباعية لذلك تدعى البنسيلينات بمركبات بيتالاكتام .

تصنيف مركبات البيتا لاكتام (البنسيلينات) :

تصنف في ثلاث فئات :

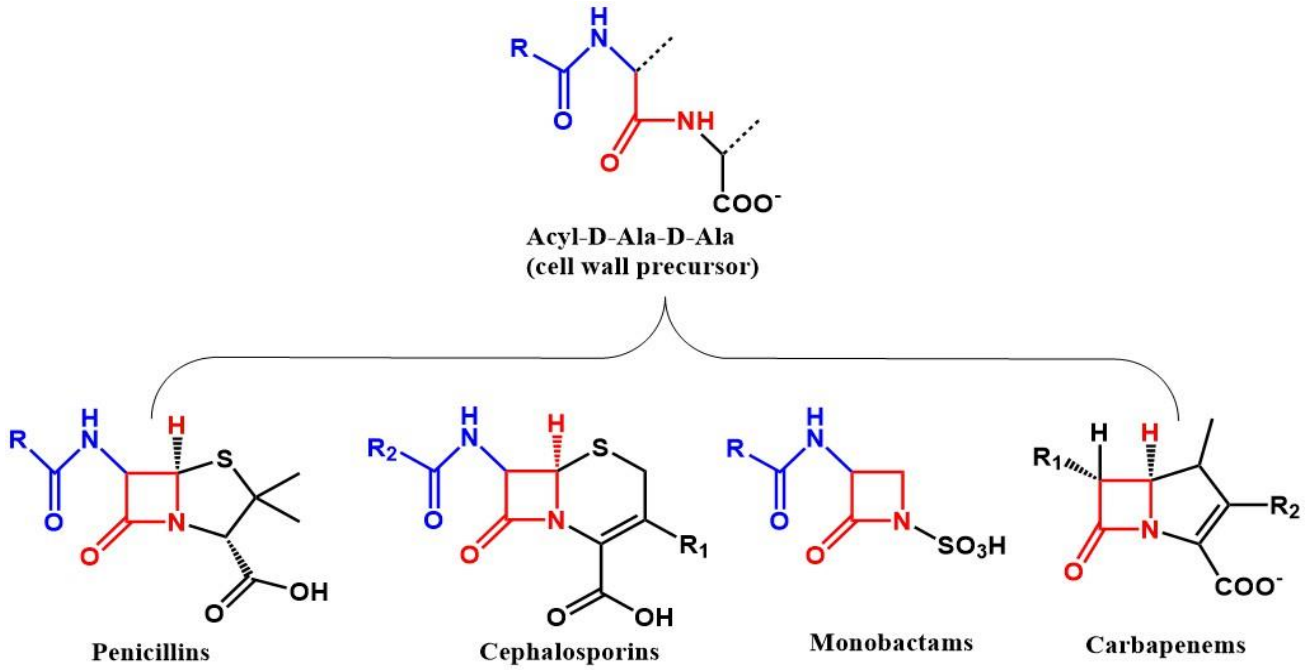
مركبات بيتا لاكتام I : وتضم البنسيللينات والبنسيلينات نصف الصنعية .

مركبات بيتا لاكتام II : تضم السيفالوسبورينات .

مركبات بيتا لاكتام III : (غير نموذجية) و تضم مركبات الكاربابينيم Carbapenem ، و مركبات المونوباكتام monobactam .

تحتوي مركبات بيتا لاكتام :

- حلقة خماسية تحتوي على عنصر الكبريت و تسمى حلقة الثيازوليدين Thiasolidine أو الحلقة A
- حلقة بيتا لاكتام الرباعية : وهي مغلقة و تحتوي على جذر كيتون و عنصر نيتروجين ، و تدعى أيضا الحلقة B.
- سلسلة جانبية تحتوي على الجذر R تتصل بالحلقة B ويختلف نوع البنسلين بإختلاف الجذر .



Core structure of beta-lactam antibiotics

المحاضرة السابعة

المعايرة الحيوية :

تعتمد المعايرة الحيوية للبنسيلين G على تقويم تأثيره المبيد للجراثيم ، والذي تقدر فعاليته بالوحدات الدولية ، وليس بال مغ . أو ما يعرف بوحدة أوكسفورد الدولية .

تعرف الوحدة الدولية من البنسيلين G بأنها تحوي 0.6 مكغ من البنسيلين النقي المبلور ، و بالتالي فإن كل 1مغ من البنسيلين G الصودي يعادل 1667 وحدة دولية .

كل مليون وحدة دولية من البنسيلين G تحوي 0.6 غ من البنسيلين G المبلر أو النقي .

كل مليون وحدة دولية من البنسيلين G الصودي تحوي 39 مغ من الصوديوم .

كل مليون وحدة دولية من البنسيلين G البوتاسي تحوي 66 مغ من البوتاسيوم .

التصنيف :

تصنف البنسيلينات و البنسيلينات نصف الصنعية إلى ثمانية فئات و هي :

تصنيف البنسيلينات		
البنسيلينات سريعة التأثير	بنسيلين G الصودي و البوتاسي	
البنسيلينات مديدة التأثير و بطيئة الانطراح	بروكائين بنسلين G	بنزاثين بنسلين Penzathin Penicilline
البنسيلينات نصف الصنعية المقاومة للحمض غير المقاومة للبنسيليناز	بنسلين V	فينيثيسللين
	إيبيسلين Epicillin	كلوميتوسيللين
	بروبيسللين Propicilline	
البنسيلينات نصف الصنعية و المقاومة للبنسيليناز و غير المقاومة للحمض (ايزوكسازوليل بنسلين)	ميثيسللين Methicillin	أوكساسللين Oxacilline
	كلوكساسيللين Cloxacilline	دي كلوكساسللين Dicloxacilline
	فلوكلوكساسللين Flucloxacillin	تيموسللين Temocilline

(**Isoxazolyl Penicilline**)	Nafcilline نافسللين	
البنسلينات نصف الصنعية واسعة الطيف المقاومة للحمض غير المقاومة للبنسيليناز	أمبيسلين	Hetacilline هيتاسللين
	أموكسيسللين Amoxicilline	Carbencilline كاربنسللين
	Carbicilline كاربيسللين	Ticarcilline تيكارسللين
	تالامبيسللين Talampicilline	Empicilline إمبيسللين
	باكامبيسللين Bacampicilline	بيفامبيسللين Pivampicilline
	ميثامبيسللين	
البنسيلينات نصف الصنعية من مشتقات يوريدوبنسلين D Urido penicillin غير المقاومة للبنسليناز	ميزلوسيللين Mezlocilline	Azlocilline آزلوسيللين
	بيبراسيللين Pipracillin	
التآزرات الدوائية بين البنسلينات نصف الصنعية و مثبطات إنزيم البنسليناز	كلافونيليك أسيد + الأموكسيسللين	سولباكتام + الأمبيسللين
	تازوباكتام + البيبراسيللين	كلافونيليك أسيد + تيكارسيللين

التآزر بين البنسلينات نصف الصنعية و ذات الطيف الواسع	أمبيسللين + كلوكساسللين	أمبيسللين + فلوكلوكساسللين
	أمبيسللين + دي كلوكساسللين	أمبيسللين + فلوكساسللين

أولا : البنسلينات سريعة التأثير :

يمثلها مركب بنسلين G الصودي و البوتاسي ، و هو غير مقاوم للحمض و غير مقاوم للبنسليناز ، و لا يعطى عن طريق الفم و إنما بالحقن العضلي أو الوريدي .

يمكن المشاركة بين البروبنسيد و البنسلين G في وقت واحد للمحافظة على مستويات عالية و ثابتة من البنسلين G في البلازما .

الآلية :هي أن مركب البروبنسيد يؤخر انطراح البنسلين من خلال تثبيط الإفراز الأنبوبي للبنسلين G في الأنبوب المعوج القريب ، مما يؤدي إلى زيادة تركيز البنسلين و إطالة مدة تأثيره .

تآزر هام :

المشاركة : بنسلين G مليون وحدة + 0.5 غ ستربتومايسين ، ويلاحظ أن كل منهما مبيد (قاتل) .

أن هذه المشاركة لا تعطى عند الحوامل بسبب التأثيرات السمية للستربتومايسين إذ يعطى البنسلين وحيدا في هذه المشاركة وذلك في إنتان السحايا.

ملاحظه هامه: يجب عدم الخلط بين محاليل البنسيلينات (المشحونة سلبا) والأمينوغليكوزيدات (المشحونة ايجابيا) في نفس المحقن.

ثانيا : البنسلينات مديدة التأثير و بطيئة الانطراح :

- بروكائين بنسلين G (بروكائين + بنزيل بنسلين) .
- بنزاثين بنسلين Penzathin Penicillin : يعطى بالحقن العضلي للوقاية من إنتان الحمى الرثوية و إنتان اللوزتين المتكرر .

ملاحظات :

أهم اختلاطات إنتان اللوزتين المتكرر :

- الحمى الرثوية الحادة .

- آفات الدسم القلبية .
- التهاب الكبد و الكلية الحاد .

ثالثا : البنسيلينات نصف الصنعية المقاومة للحمض غير المقاومة للبنسليناز :

- إيبيسلين Epicillin .
- **بنسلين V**
- بروبيسللين Propicilline

رابعا : البنسيلينات نصف الصنعية و المقاومة للبنسيليناز و غير المقاومة للحمض :

و تعطى عن طريق الحقن ، و نذكر منها :

- ميثيسللين Methicillin
- أوكساسللين Oxacilline
- **كلوكساسيللين Cloxacilline**
- **فلوكلوكساسللين Flucloxacillin**
- نافسللين Nafcilline

و تعرف المركبات السابقة بـ إيزوكسازوليل بنسلين Isoxazolyl Penicillin .

خامسا : البنسلينات نصف الصنعية واسعة الطيف المقاومة للحمض غير المقاومة للبنسيليناز

- **أمبيسلين Ampicilline**
- هيتاسللين Hetacilline
- **أموكسيسللين Amoxicilline**
- كاربنسللين Carbencilline
- تالامبيسللين Talampicilline
- إمبيسللين Empicilline

سادسا : البنسيلينات نصف الصنعية من مشتقات يوريدوبنسلين D Uridopencillin غير المقاومة للبنسليناز :

و هي مركبات حديثة و تضم :

- ميزلوسيللين Mezlocilline
- آزلوسيللين Azlocilline
- **بيبراسيللين Pipracilline**

سابعا : التآزرات الدوائية بين البنسلينات نصف الصنعية و مثبطات إنزيم البنسليناز :

✓ **كلافونيليك أسيد + الأموكسيسللين :**

125 مغ (كلافونيليك أسيد) + 500 مغ (أموكسيسللين) = 625 مغ يعطى ثلاث مرات يوميا

125 مغ (كلافونيليك أسيد) + 875 مغ (أموكسيسللين) = 1000مغ يعطى مرتين يوميا

✓ **سولباكتام + الأمبيسللين :**

1 غ (أمبيسللين) + 0.5 غ (سلباكتام) = 1.5 غ.

✓ **تازوباكتام + البيبراسيللين :**

3 غ (بيبراسيللين) +375 مغ (تازوباكتام) = 3.375 غ.

✓ **كلافونيليك أسيد + تيكارسيللين (مشاركة حديثة) .**

ثامنا : التآزر بين البنسلينات نصف الصنعية و ذات الطيف الواسع :

- **أمبيسللين + كلوكساسللين**
- أمبيسللين + فلوكساسللين.

آلية التأثير :

لفهم آلية تأثير مركبات البنسلينات على الغلاف الجرثومي يجب معرفة الآلية التي يصنع بها الغلاف .

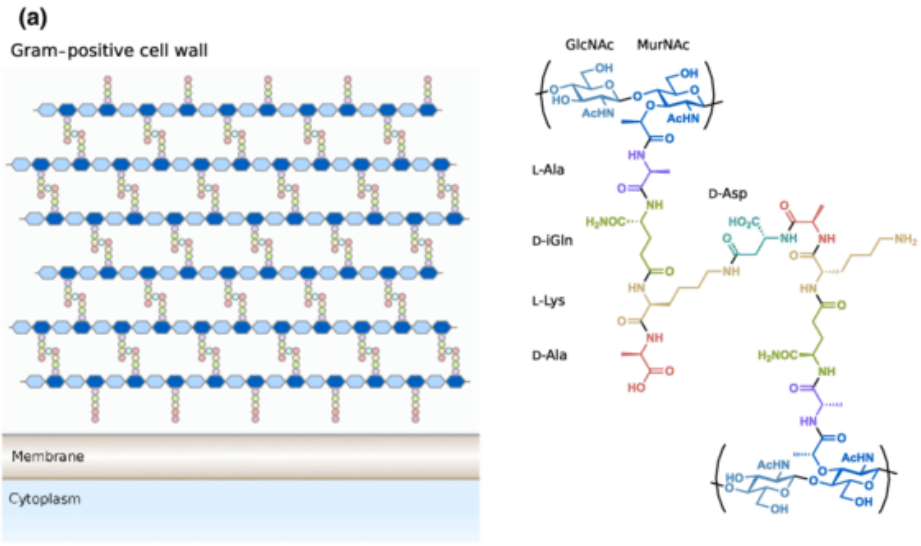
تركيب الغلاف الخلوي و الاصطناع الحيوي لمركبات الببتيدوغليكان :

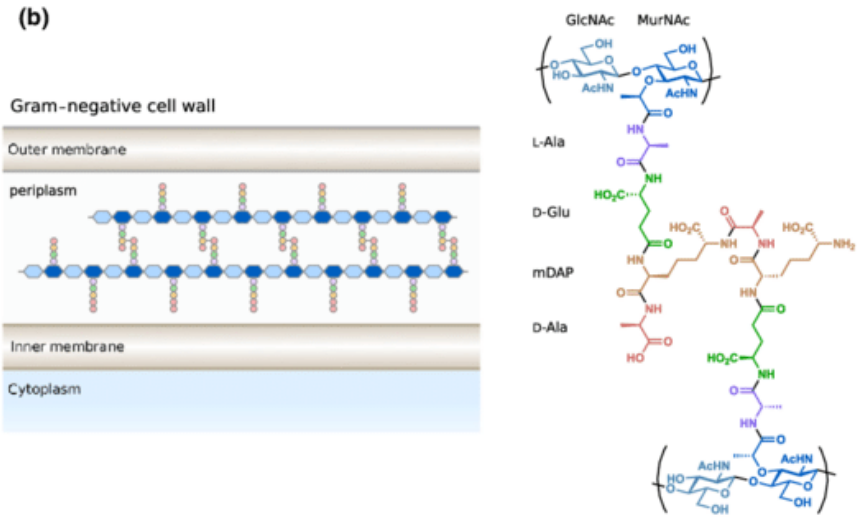
يتألف البناء الأساسي للغلاف الخلوي الجرثومي من طبقات متعددة من مركب الببتيدوغليكان الذي يعرف أيضا بالميوريكسين Murexin و هو ذو وزن جزيئي مرتفع .

المحاضرة السابعة

يختلف عدد طبقات الببتيدوغليكان بين الجراثيم الإيجابية و الجراثيم سلبية الغرام :

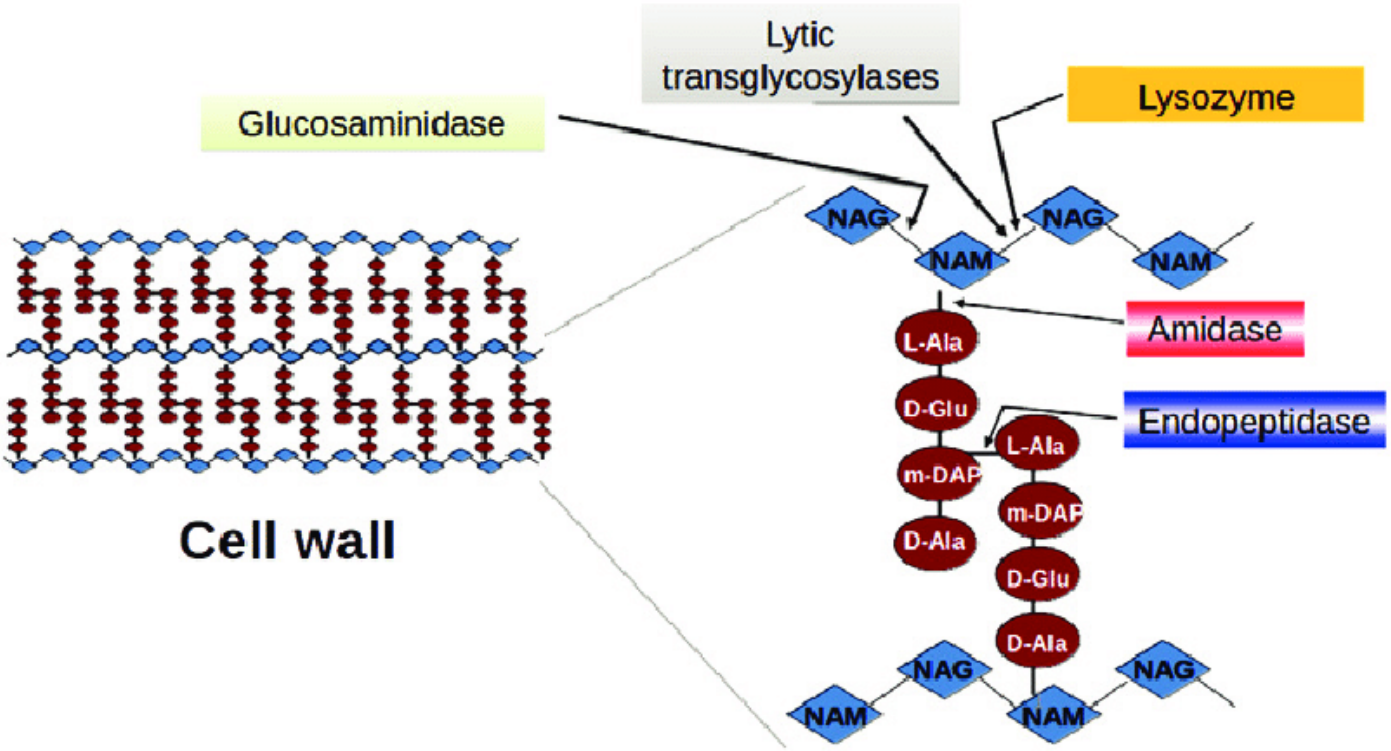
- 20-30 طبقة في الجراثيم إيجابية الغرام.
- 1-5 طبقة في الجراثيم سلبية الغرام.





تتألف كل طبقة من :

- جزيئات سكرية أمينية بمعدل 50-100 جزيء و هي على نوعين
  - ✓ N- أسيتيل موراميك أسيد (N-AMA)
  - ✓ N- أسيتيل غلوكوز أمين (N-AG) .
- سلاسل عديدة ببتيد تتألف من نحو 30 حمض مرتبطة مع مركب الغليكول و الغليكوكول
- سكاكر متعددة (بولي سكاريد) .



آلية التأثير الدقيقة :

إن جميع المركبات (البنسلينات ، البنسلينات نصف الصنعية ، السيفالوسبورينات ، الكاربابينيم و المونو باكتام) لها آلية تأثير واحدة ، وهي **تثبيط نشاط الإنزيم ترانس بيبتيداز** .

المقاومة الجرثومية تجاه البنسلينات :

يمكن لبعض الجراثيم أن تقاوم فعل البنسلينات بعدة آليات :

❖ افراز البيتالاكتاماز(البنسيليناز):

تتميز بعض السلالات الجرثومية مثل

- ✓ المكورات العنقودية الذهبية Staphylococcus
- ✓ العصيات الكولونية E .Coli
- ✓ المكورات البنية Nisseria Gonrrhoea
- ✓ مستدميات الانفلونزا Hemophilus Influenza
- ✓ عصيات الكليبسيلا Klebsilla

بقدرتها على إفراز إنزيم البنسليناز ، وفتح حلقة البيتالاكتام في بناء البنسلين G و تحويله إلى مركب غير فعال و هو البنسلوئيك أسيد الذي يحوي حلقة بيتا لاكتام ثلاثية .

يمكن أن يرتبط الحمض السابق Pencillinoic acid مع بروتينات البلازما و يحدث تفاعلات أرجية تحسسية .

تمكن العلماء من الحصول على مركبات أخرى لها القدرة على تثبيط إفراز البنسيليناز ، و بالتالي لها تأثير داعم لفعل البنسيلينات ، و هذه المركبات هي :

- كلافونيليك أسيد الذي يشارك مع الأموكسيسللين .
- سولباكتام الذي يشارك مع الأمبيسللين .
- تازوباكتام الذي يشارك مع البيبراسيللين .

❖إفراز الأميداز :

بعض الجراثيم مثل العصيات الكولونية E.Coli يمكنها إفراز أنزيم الأميداز Amidase الذي يفصل السلسة الجانبية المتصلة بحلقة بيتالاكتام ذات النشاط الحيوي و الفعال في تركيب البنسيلين G و تحوله إلى 6 – أمينو بنيسيلانيك أسيد (6- Amino Penicillanic Acid) 6-APA ، و هو مركب غير فعال .

إن هذا الانشطار يفعل الأنزيم أميداز و تشكل نواة حمض 6 – أمينوبينيسيلانيك أسيد قد أثار انتباه الباحثين من اجل الاستفادة من هذا الجزء الحيوي من خلال إضافة سلاسل جانبية و جذور إلى هذه النواة ، ونتيجة لذلك تم اكتشاف البنسيلينات نصف الصنعية و التي منها ما هو مقاوم للحمض و منها ما هو مقاوم للبنسيلليناز ، و منها ما يتميز بطيف واسع مبيد للجراثيم .

❖التحول إلى الشكل اللامي L-form :

تتمكن بعض الجراثيم مثل العصيات الجمرة الخبيثة Anthrax والكلوستريديا (المحدثة للكزاز) و الباستيوريلا Pasteurella multocida (المحثة للإنتانات في الجروح الناجمة عن عض الكلاب و القطط) ، والعصيات الكولونية و الشيغلا (المحدثة للزحار العصوي الإنتاني) من التحول إلى الشكل اللامي L-form ، فإن هذه البنسلينات تفقد فعاليتها .

❖المقاومة المكتسبة عبر البلاسميدات .

❖انعدام حساسية الترانس ببتيداز :

يمكن لبعض الجراثيم مثل العصيات الكولونية و العنقودية الذهبية و البشرية أن تصبح مقاومة للميثيسللين ، ويعلل ذلك بسبب عدم حساسية إنزيم ترانس ببتيداز (الموجود في الجدار الخلوي الجرثومي) تجاه الميثيسلين و بالتالي عدم ارتباط

الميثيسللين بالبروتين الرابط . و في هذه الحالة ينبغي وصف البديل عن الميثيسللين و هو مركب الفانكومايسين بمفرده أو بالتآزر مع الأوكساسيللين .

التأثيرات الجانبية للبنسلينات :

تتميز البنسلينات بأنها أقل الصادات الحيوية إحداثا للتأثيرات الجانبية و السمية ، و إن معظم الأعراض الجانبية تنجم عن فرط التحسس تجاه البنسلينات ، و أهم هذه التأثيرات :

أولا:التأثيرات التحسسية الأرجية :

تعزى هذه التأثيرات إلى العامل المستضد (المؤرج) الناجم عن تفكك و تحطم جزيء البنسلين بواسطة إنزيم البنسليناز (تشكل حمض بنسلوئيك) أو ارتباط نواتج البنسلين مع بروتينات البلازما و تشكل مركب بنسللويك بولي ليزين P.P.L و الذي يمكن أن يتحسس له بعض الأشخاص .

ثانيا:الصدمة التأقية التحسسية :

ينبغي الانتباه إلى حدوث ظاهرة تحسسية خطيرة هي الصدمة التأقية التحسسية و ذلك عند حقن البنسلينات مهما كان نوعها ، سواء أكان الحقن عضليا أو وريديا أو عند إعطائها عن طريق الفم و يحدث هذا التفاعل الخطير بنسبة 1/10000 - 5/10000 من الأشخاص .

تتظاهر أعراض الصدمة بما يلي :

✓ **أعراض تنفسية:**

☒ تشنج وتضيق قصبي زلة تنفسية . تسرع تنفس . سعال وأزيز

✓ **أعراض قلبية:**

☒ هبوط ضغط شديد تسرع قلب انعكاسي . زرقة .

✓ **أعراض تحسسية :**

☒ وذمة عرقية عصبية . اندفاعات جلدية . حكة شديدة . توزم مفاصل.

✓ **أعراض هضمية** :تتمثل في الغثيان والألم البطني

و يعقب ذلك زيادة عدد الحمضات و انهيار قلبي وعائي و انحلال الدم و حدوث فقر دم انحلالي .

يجب اللجوء إلى اختبارات التحسس و ذلك بإحداث خدش الجلد عبر حقن كمية ضئيلة في الأدمة بمقدار 5-10 وحدات من بنسلين G (على بعد 0.2 مم من سطح الجلد) أو تطبيق قطرة عينية 1000 وحدة من بنسلين G في ملتحمة العين ، ثم ننتظر لمدة ربع أو نصف ساعة ، أو لمدة 3-6 ساعات (بسبب ضآلة الحساسية).

هناك طريقة أخرى لإجراء اختبار التحسس : حيث نقوم بحقن حمض البنسلوئيك أو P.P.L بتراكيز ضئيلة 0.05 مل تحت الجلد و نراقب ظهور تفاعلات التحسس خلال 0.5-6 ساعات .

علاج الصدمة التأقية:

- حقن الادرينالين تحت الجلد بجرعة 0.2-0.5 ملغ والأطفال 0.01 ملغ/كغ
- الديفينهيدرامين أوالكلورفينرامين حقن غضلي
- الهيدروكورتيزن بجرعة 100 ملغ والأطفال بجرعة 7 ملغ/كغ

ثالثا :متلازمة جونسون و متلازمة ليبل

تحدث مركبات البنسلين هاتان المتلازمتان .

التأثيرات السمية للبنسلينات :

✓ **التخريش الموضعي المباشر :**

- الألم الموضعي مكان الحقن .
- التهاب الوريد الخثري .
- الاستحالة العصبية وذلك في حالة الحقن في العصب

✓ **تعتبر جميع البنسلينات مخرشة و منبهة للجملة العصبية المركزية بالجرعات العالية .**

✓ **يسبب مركب الميتيسللين التهاب كلية خلالي.**

الاستعمالات الدوائية للبنسيلينات :

أولا : البنسلينات سريعة التأثير:

- **البنسلين G** :وهو الدواء الأفضل Drug of choice لمعالجة الإنتانات التي تسببها المكورات الرئوية و المكورات العقدية و السحائية و العنقودية غير المفرزة للبنسليناز و اللولبيات الشاحبة و عصيات الجمرة الخبيثة و المكورات البنية (المسببة للسيلان البني) ، و تستجيب معظم الحالات السابقة للمعالجة بالبنسلين G

ثانيا : البنسلينات مديدة التأثير و بطيئة الانطراح :

- **بنزاثين بنسلين Penzathin penicillin :**

يعطى البنزاثين بنسلين بجرعة 1.2-2.4 مليون وحدة حقنا عضليا دفعة واحدة ، و يمكن الاستمرار بحقن هذه الجرعة كل 2-3 أسابيع ، وذلك للوقاية من حدوث الاختلاطات الناجمة عن المكورات العقدية الحالة للدم من النمط ß ، وتسبب التهاب مفاصل رثوي ، التهاب كبب و كلية ، آفات قلبية دسامية ، و تستمر المعالجة لعدة سنوات .

ثالثا : البنسيلينات نصف الصنعية المقاومة للحمض غير المقاومة للبنسليناز :

- **البنسلين V**: يفيد في علاج إنتان الطرق التنفسية العلوية و إنتانات البلعوم و الجيوب و الأذن الوسطى ويعطى بجرعة من 1-3غ يوميا

رابعا : البنسلينات نصف الصنعية واسعة الطيف المقاومة للحمض غير المقاومة للبنسيليناز :

- **أموكسيسيللين** :يفيد في علاج الإنتانات التنفسية العلوية و المجاري البولية و السحايا و مرض الزهري و لايتأثر بوجود الطعام حيث يمكن تناوله بعد أو قبل الطعام ويعطى بجرعة من 3-4غ مقسوما على أربع جرعات.

خامسا : البنسلينات نصف الصنعية واسعة الطيف غير مقاومة للحمض مقاومة للبنسيليناز

- **الميتيسللين** : يستخدم لعلاج المكورات العنقودية الذهبية

البنسيلينات التي تستخدم في معالجة الزوائف الزنجارية:الكاربينيسلين والتيكارسلين والبيبراسللين

البنسلينات التي تطرح عن طريق الصفراء:الأمبيسلين والنافاسيللين.

المراجع :
علم الأدوية د.أحمد مانعي
Lippincott's illustrated Reviews