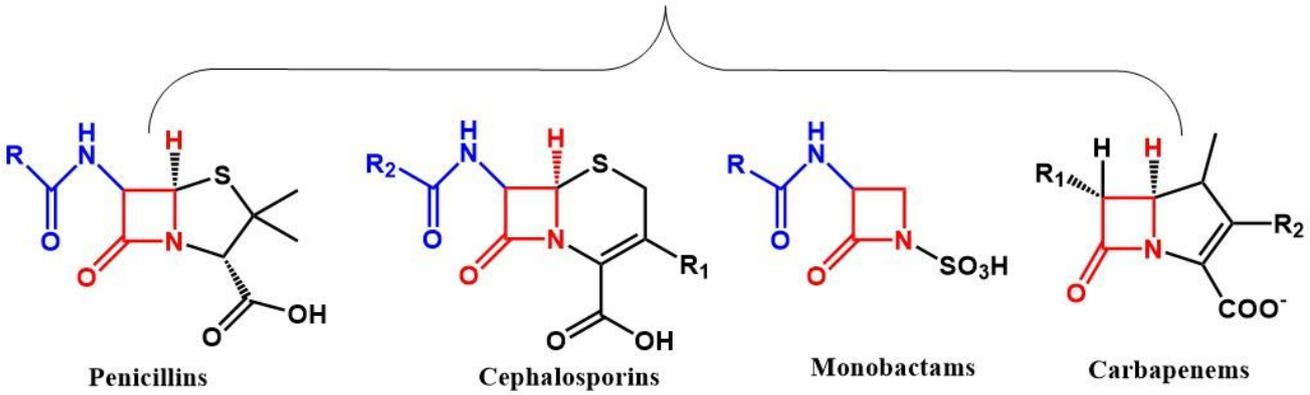
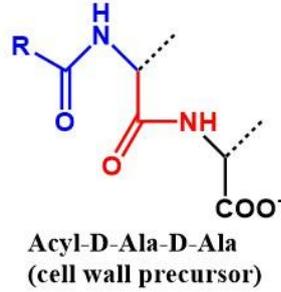


## Cephalosporin's السيفالوسبورينات

مجموعة كبيرة من المركبات التي تنتمي إلى طائفة البيتالاكتام 2 ، وتصنف إلى أربعة أجيال و أساس بنائها الكيميائي هو نواة سيفيم Chphem nucleus .

و إن البناء الكيميائي لهذه النواة هو :

### 7- Amino Cephalosporinic Acid -7 أمينو سيفالوسبورانيك أسيد



#### Core structure of beta-lactam antibiotics

تتألف هذه النواة من حلقة سداسية تتصل بالجذور التالية :

- ذرة كبريت في الموقع رقم 1 .
- جذر كربوكسيل في الموقع رقم 4 .
- ذرة نيتروجين في الموقع رقم 5 .

تدعى هذه الحلقة بحلقة دي هيدروثيازيد السداسية ، وهي المكون الأول لنواة السيفيم .

تتصل هذه الحلقة بحلقة بيتالاكتام الرباعية المغلقة .

يتم اشتقاق العديد من مركبات السيفالوسبورينات بإضافة الجذور المختلفة R2 في الموقع رقم 3 في حلقة الذي هيدروثيازيد وهذه الجذور هي المسؤولة عن الحرائك الدوائية و الخصائص الفيزيوكيميائية لهذه المركبات أما الجذور المتوضعة محل الجذر R1 المتصلة بحلقة البتالاكتام هي المسؤولة عن الفعالية المبيدة للجراثيم .

آلية التأثير و الفعالية المبيدة و المقاومة الجرثومية تجاه السيفالوسبورينات :

جميع مركبات السيفالوسبورينات هي مبيدة للجراثيم بآلية تشبه البنسلينات في تأثيرها المثبط لتشكيل الغلاف الخلوي .

تبدى السيفالوسبورينات فعالية مبيدة للجراثيم إيجابية الغرام كما أن الجراثيم سلبية الغرام تتحسس لها. و بشكل عام تبدى جميع مركبات السيفالوسبورينات بالتراكيز الضئيلة فعالية كاجحة لنمو الجراثيم ، و لكن التراكيز العالية لها تأثيرات مبيدة للجراثيم .

كما تقاوم السيفالوسبورينات إنزيم الأميداز الذي يخرب الرباط الأميني ، كما تقاوم إنزيم البنسليناز 1 و كذلك تقاوم الأستيلاز و ذلك عندما يكون الجذر R2 مستبدلا بجذر أستيل .

بعض الجراثيم تقوم بإفراز السيفالوسبوريناز أو ما يسمى البنسليناز 2 و التي تقوم بفتح حلقة البيتالاكتام حيث أن هذا الأنزيم يفرز من قبل 3 أنواع من الجراثيم :

○ الزوائف .

○ البكتريا المعوية .

○ السرانيا .

و تعلق المقاومة الجرثومية للسيفالوسبورينات باليتين :

✓ عدم وصول السيفالوسبورينات إلى تركيز علاجي فعال و بالتالي عدم إحداث أية تأثيرات .

✓ عوز المستقبلات الجرثومية الخاصة بالارتباط مع السيفالوسبورينات .

تصنيف السيفالوسبورينات :

الجيل الرابع	الجيل الثالث	الجيل الثاني	الجيل الأول
سيفيبيم <b>Cefepime</b>	سيفترياكسون <b>Ceftriaxon</b>	سيفاكلور <b>Cefaclor</b>	سيفازولين <b>Cephazoline</b>
سيفيبروم <b>Cefiprome</b>	سيفوتاكسيم <b>Cefotaxime</b>	سيفوروكسيم <b>Cefuroxime</b>	سيفاليكسين <b>Cephalexine</b>
	سيفوبودوكسيم <b>Cefopodxime</b>	سيفوروكسيم أكسيتيل <b>Cefuroxime</b>	سيفادروكسيل <b>Cephadroxile</b>

		<b>Axetil</b>	
	سيفيكسيم <b>Cefixime</b>	سيفونيسيد Cefonicide	سيفالوتين Chephalothine
	سيفتازيديم <b>Ceftazidime</b>	سيفوكسيتين Cefoxitine	سيفالوريدين Chephaloridine
	سيفيتيزوكسيم Ceftizoxim	سيفامندول Cephmandole	سيفرادين Chephradine
	سيفوبيرازون Cefoperazon	سيفوتيتان Cefotetan	سيفابيرين Chephapirine
	موكسالكتام Moxalactame	سيفبروزيل Cefprzil	
		لوراكاربف Loracarbef	

### الجيل الأول :

لهذا الجيل تأثير واسع على إيجابية الغرام وتأثير ضعيف على سلبيات الغرام ، ويشمل المركبات التالية :

(a) سيفازولين **Cephazoline** : الجرعة : 1-1.5 غ كل 6 ساعات .

(b) سيفاليكسين **Cephalexine** : الجرعة : 1 غ كل 6 ساعات .

(c) سيفادروكسيل **Cephadroxile** : يفيد بمعالجة إنتانات الطرق التنفسية العلوية و

السفلية و في ذات الرئة الجرعة : 1 غ كل 12 ساعة .

(d) سيفالوتين **Cephalothine** .

### (e) الجيل الثاني :

تدعى هذه المركبات بالسيفاميسين و تختلف في بنائها الكيميائي عن السيفالوسبورين الأساسي باحتوائها على جذر كارباونيل O-CO-NH<sub>2</sub> في الموضع R<sub>2</sub> ، كما تحتوي على جذر الميثوكسي CH<sub>3</sub> في

## المحاضرة الثامنة

الموضع R1 تكسب الجذور السابقة مركبات السيفاميسين الثبات و مقاومة إنزيمات البنسليناز و البنسليناز 2 أو السيفالوسبوريناز .

أمكن تمييز 3 مجموعات : A, B, C من مركبات السيفاميسين Cefamycin ، و لكن أكثرها فعالية هي مجموعة سيفاميسين C .

لهذا الجيل تأثير واسع على إيجابيات الغرام وتأثير ضعيف على سلبيات الغرام

(a) سيفاكلور **Cefaclor** : يستعمل لإنتانات الأذن الوسطى التي تسببها المكورات الرئوية ، و

المستدميات النزلية و الموراكسيلا الجرعة للبالغين : 1-2 غ يوميا كل 6 ساعات .

(b) سيفوروكسيم **Cefuroxime** : الجرعة : 1-3 غ كل 8 ساعات عن طريق الحقن

(c) سيفوروكسيم أوكسيتيل **Cefuroxime Axetil** : تم تطوير هذا المركب من

السيفوروكسيم وهو (1-أستيل أوكسي ايتيل استر) يستقلب بالاماهة إلى سيفوروكسيم و يعطى عن

طريق الفم الجرعة : 250-500 ملغ يوميا كل 12 ساعات

(d) سيفامندول **Cephmandole** : يطرح عن طريق الصفراء في الكبد .

### الجيل الثالث :

لها طيف واسع يشمل الجراثيم موجبة وسلبية الغرام ومقاومة للبنسليناز وكلها تعطى حقنا عدا السيفبودكسيم بروكسيتيل والسيفكسيم وتعتبر الBBB.

(a) سيفترياكسون **Ceftriaxone** : له طيف واسع في معالجة : تجرثم الدم - التهاب السحايا

- التهاب الأمعاء بالسالمونيلا (بديلا عن الكلورامفينكول) - إنتانات المجاري البولية - السيلان

البنى (خط العلاج الأول) - إنتانات الطرق التنفسية العلوية و السفلية و إنتانات الأنسجة الرخوة -

إنتان نقي العظم .

الجرعة : 1-2 غ كل 12 ساعة حقنا في الوريد أو جرعة واحدة ، وللأطفال من 50-100 ملغ/كغ

مقسومة على جرعة أو جرعتين يوميا.

يعطى بالحقن الوريدي لأنه يسبب ألام شديدة بالحقن العضلي.

(b) سيفوتاكسيم **Cefotaxime** : يستعمل لإنتانات الطرق التنفسية العلوية و السفلية

والقصبات و الرئتين و الإنتانات البولية و التناسلية و الإنتانات التالية للعملية القيصرية .

حيث يعطى بجرعة 1 غ وريديا بعد ربط الحبل السري ثم 1 غ بعد 6 ساعات ثم 1 غ بعد 12 سا  
يعبر الحاجز الدماغي الشوكي BBB و يفيد بإنتانات الجراثيم سالبة الغرام و فعالية ضعيفة ضد موجبة  
الغرام .

(c) سيفوبودوكسيم **Cefopodxime** : يفيد سيفوبودوكسيم بروكسيتل في إنتانات الجيوب و

إنتانات الرئة و الجنب وفي CAP (ذات الرئة المكتسبة) و إنتانات الجلد و الأنسجة الرخوة

الجرعة : 100 ملغ كل 12 ساعة ويزداد التوافر الحيوي بوجود الطعام .

(d) سيفيكسيم **Cefixime** : يستخدم لإنتانات المجاري البولية و الإنتانات المسببة بالكليسيلا

و المتقلبات الاعتيادية و الرائحة و العصيات الكولونية .

يستفاد منه في انتانات الأذن الوسطى و يجب أن لا يعطى مع الطعام .

الجرعة : 200-400 ملغ كل 12 ساعة أو جرعة وحيدة يوميا والأطفال 8 ملغ /كغ كل 12 ساعة.

(e) سيفتازيديم **Ceftazidime** : يفيد في معالجة الزوائف الزنجارية والعصيات اللاهوائية

الهشة، بجرعة 2 غ كل 8 ساعات والأطفال 30-50 ملغ/كغ على ثلاث جرعات.

### الجيل الرابع :

(a) سيفيبيم **Cefepime** : فعالية عالية تجاه الجراثيم سلبية الغرام ومقاوم لأنزيم البيبتالاكتاماز

ويعبر الحاجز الوعائي الدماغي ويفيد في معالجة انتانات السحايا والزوائف الزنجارية ويعطى بجرعة 1-

2 غ كل 12 ساعة

(b) سيفيبروم **Cefiprome** : دواء مفضل لمعالجة الأنتانات المهددة للحياة الناتجة عن مفرزات

البيتا لاكتاماز والتي تسبب نقص في الكريات البيضاء ونقص نشاط الجهاز المناعي وله تأثير ضد

الزوائف الزنجارية والمكورات العنقودية الذهبية.

### داء لايم **Lyme Disease** :

العامل المسبب : الملتويات البوريلية *Porrelia spirochete*

## المحاضرة الثامنة

العامل الناقل هي حشرة من نوع القراد Tick تدعى اللبود و هي تتطفل على الإنسان و الحيوان ، و يمكن أن تنتقل عن طريق الفئران و الكلاب أو المواشي و الحصان وحتى الغزلان .  
أكثر الأعضاء تعرضا للدغ (العض) هي الإبطين و الثنيات و المغبنين و الفخذين و الخاصرتين و الوجه و الأطراف .

أمكن تمييز ثلاث مراحل لدورة هذا المرض :

### المرحلة الأولى :

تظهر في الأسبوع الأول من العض بشكل علامات تشبه الانفلونزا تتمثل في :

☒ ترفع حروري

☒ توعك عام

☒ عرواءات

☒ آلام عضلية و مفصلية

☒ اندفاعات جلدية

تتراجع هذه العلامات خلال 3-4 أسابيع بعد الأسبوع الأول من الإصابة .

### المرحلة الثانية :

تظهر الاختلاطات العصبية بنوعها مركزية و محيطية بعد أسبوعين إلى عدة أشهر ، و تتمثل في :

**محيطية :** شلل العصب الوجهي = اللقوة حيث ينسدل الجفن في الطرف المصاب و تشل العضلات الوجهية مع ارتخاء الشفاه و نميز هنا لقوة يمني و لقوة يسرى .

**مركزية :** إنتان السحايا ، إنتانات دماغية ، صلابة الرقبة ، اعتلالات عصبية حسية و حركية .

### المرحلة الثالثة :

تظهر بعد عدة أشهر إلى عدة سنوات .

يحدث التهاب المفاصل ، آلام عضلية حول المفصل المصاب ، حدوث هجمات متكررة و معاودة بفواصل زمنية متباعدة من الإنتانات ضمن الجهاز العصبي المركزي CNS أو الجهاز الحركي المفصلي العضلي .

### الموجودات المخبرية :

▪ ارتفاع المستضد (HLA = Human Leukocyte Antigen) HLA – DR4 .

## المحاضرة الثامنة

- ارتفاع بعض البروتينات المرضية و هي نوعية بداء لايم (OPSA – OSPB) و يتم كشفها في السوائل المصلية المفصلية .
- ارتفاع الأضداد IgG , IgM .
- الكشف عن الحمض النووي النوعي DNA الخاص بالبوريليا .

### العلاج :

- سيفترياكسون ، سيفوتاكسيم (الجيل الثالث) .
- سيفوروكسيم ، سيفوتيوكسيم (الجيل الثاني) .
- إيمبيينيم (مركبات الكارينيم) .
- أوكسي سيكلين (مركبات التتراسيكلين) .
- إريثرومايسين (الماكروليدات) .

### التأثيرات الجانبية للسيفالوسبورينات :

- تأثيرات تحسسية أرجية تتمثل بالصدمة التأقية.
- ترفع حروري و خاصة عند استعمال السيفوكسيتين .

### التأثيرات السمية :

- ☒ إمكانية حدوث التهاب وريد خثري لدى الحقن الوريدي المتكرر .
- ☒ حدوث ألم موضعي مكان الحقن العضلي .
- ☒ زيادة عدد الحمضات ونقص الكريات البيض والمحبة
- ☒ إمكانية حدوث فقر دم انحلاي .
- ☒ تأثيرات هضمية واضطراب في وظائف الكبد.
- ☒ تأثيرات سمية كلوية (و خاصة مركب سيفوكسيتين) ، حيث يسبب تنخرا في الأنابيب الكلوية .

### التداخلات الدوائية للسيفالوسبورينات :

سيفوتاكسيم (من الجيل الثالث) + ميترونيدازول = يستفاد من هذه المشاركة في معالجة الإنتانات المختلطة بالجراثيم الهوائية و اللاهوائية .

○ سيفالوريدين أو سيفالوتين (من الجيل الأول) (ذو سمية كلوية شديدة) + فورسيميد أو إيثاكرينيك أسيد (مدرات بولية) = زيادة السمية الكلوية .

○ سيفالوسبورينات + جنتاميسين = زيادة وتعزيز السمية الكلوية .

○ سيفالوسبورينات + بروبنسيد = ينقص من التصفية الكلوية للسيفالوسبورينات = يزداد تركيز السيفالوسبورينات في الدم = ظهور التأثيرات السمية و الآثار الجانبية للسيفالوسبورينات .

○ سيفاليكسين (من الجيل الأول) + بروبنسيد = زيادة انطراح السفاليكسين في الصفراء لذلك يستفاد منه في انتانات الصفراء .

○ تتصف المركبات (سيفوتيتان ، سيفامندول ، سيفويرازون) باحتوائها على سلسلة جانبية تدعى **Methyl Thio Tetrazole MTT** ، ولهذه السلسلة أو الجذر أهمية عند تداخله مع الكحول و مميغات الدم الفموية مثل الوارفارين .

○ لا يجوز وصف أحد هذه المركبات الثلاثة مع الكحول أو الأدوية التي تحتوي على الكحول لأن الجذر MTT يعمل على تثبيط أنزيم ألدهيد هيدروجيناز مما يؤدي إلى ارتفاع مستوى الاسيت ألدهيد بآلية مشابهة لتداخل الكحول مع مركب ديسلفرام ، وإن ارتفاع مستوى الأسيت ألدهيد يؤدي إلى ظهور علامات خطيرة مثل :

تسرع القلب ، صداع ، غثيان وإقياء ، تعرق ، هبوط ضغط شرياني .

○ لا يجوز تداخل أحد هذه المركبات الثلاثة مع مميغات الدم الفموية مثل الوارفارين لأن ذلك يؤدي إلى نزوف دموية شديدة بسبب تميغ الدم و الذي يعزى إلى التداخل مع الجذر الجانبي MTT أيضا (MTT المسؤول عن إحداث نقص بروثرومبين الدم و تميغ للدم بتأثيرمضاد للفيتامين K)

ملاحظة هامة : هناك ثلاث مركبات من السيفالوسبورينات تطرح عن طريق الصفراء لذلك يستفاد

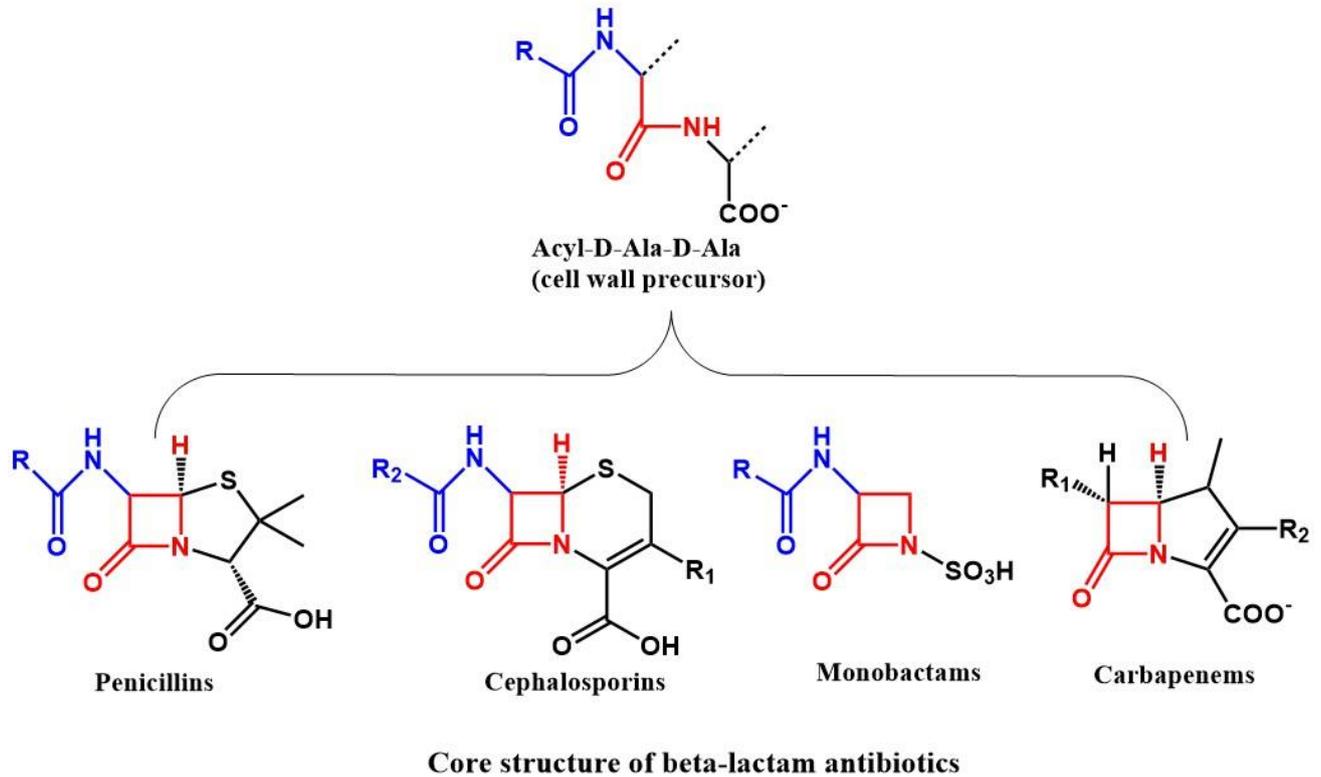
منها في حالات القصور الكلوي وهي: السيفامندول والسيفترياكسون والسيفويرازون

مضادات استطباب السيفالوسبورينات :

- ✓ الحساسية تجاه السيفالوسبورينات : يجب الحذر عند وصف السيفالوسبورينات للمرضى المصابين بالشرى و الأكزيما و الربو التحسسي ، لأنها تزيد من التفاعل التحسسي .
- ✓ يجب الحذر عند حقنها في العضل مع الليدوكائين و خاصة عند الأطفال دون 30 شهرا بسبب التأثيرات المنبهة ل CNS و حدوث اختلاجات عضلية بفعل الليدوكائين أو البروكائين .

3 مركبات البيتالاكتام

تعرف بمركبات الكاربابينيم Carbapenem و مركبات المونوباكتم Monobactam ، وهي مركبات بيتالاكتام غير نموذجية ، ليست بنسلينية و لا سيفالوسبورينية .  
تحتوي في بنائها الكيميائي على حلقة بيتالاكتام الرباعية متصلة بحلقة خماسية و جذر جانبي .



أولا : مركبات الكاربابينيم :

- ✓ إيمبينيم Imepenem .
- ✓ ميروبينيم Meropenem .
- ✓ إرتابينيم Ertapenem .

### ❖ إيمي بينيم Imepenem:

يتعرض للإمهاة بإنزيم دي هيدروبيتيدياز . و قد حاول الباحثون التغلب على هذه المشكلة و تمكنوا من اكتشاف مركب مثبط نوعي لهذا الأنزيم ، وهذا المركب هو : سيلاستاتين **Cilastatin** حيث تتم المشاركة بين الإيمبينيم و السيلاستاتين بنسبة متساوية (500 إيمبينيم + 500 مغ سيلاستاتين) .

**الاستعمالات السريرية :** يستفاد منه في معالجة إنتانات الجهاز البولي و التنفسي و إنتانات الملحقات الأثنوية (نفير فالوب ، المبيضين ، أربطة الرحم) والانتانات المعوية المعندة على بقية الصادات .

### ❖ ميروبينيم Meropenem :

لا يحتاج للتأزر مع السيلاستاتين ، لأنه بحد ذاته مقاوم للدي هيدروبيتيدياز .

### ثانيا : مركبات المونوبكتام Monobactam :

و يمثلها مركب واحد وحيد هو :

❖ أزتريونام **Aztrionam** : مقاوم للبنسليناز ويستفاد منه في معالجة الزوائف الزنجارية والكلبسيلا

المراجع :

علم الأدوية د.أحمد مانعي

Lippincott's illustrated Reviews