penicillines

نوع البنسيلين	طيف التأثير	الحرائك الفارماكولوجية
Penicilline G , V	C+ : العقديات ،الرئويات (peni S) C – : السحائيات +B :الرتيات الخناقية اللاسترية المستوحدة المقلويات البنية والبريميات والبوريلات والعطثيات	يتخرب الـ peni G بالحموضة المعدية لذلك يستعمل فقط بالطريق الخاثلي ، بينما يستعمل الـ peni V من طريق الفم (جاهزية ضعيفة)
Penicilline A	نفس طيف الـ peni G + أهيافاً الجراثيم المعوية	امتصاص متغير ampicilline%40 amoxicilline%80
Penicilline M	طيف الـ peni G + العنقوديات الذهبية المنتجة	الامتصاص الفموي 40-70 %
carboxypenicillines	طيف الـ peni A +الزوائف الزنجارية والمعويات المفرزة السيتاز مجورينار	تستعمل فقط من طريق الخاثل ومحصرة في المستشفى
ureidopenicillines	طيف الـ carboxypenicillines +المعويات	تستعمل بالطريق الخاثلي وتنتشر بسهولة للسحايا وتشكل ممتاز للصفراء
Carbapenemes	واسع جداً تقاومها العنقوديات R المنتجة	تعطى بالطريق الخاثلي فقط وتشرك بالـcilastatine (مثبط تعطيلها في الكلية)
Monobactames	المحسيات سلبية الغرام الهوائية فقط	فقط في الطريق الخاثلي

Penicillins

تحتوي البنسيلينات على حلقة البيتالاكتام فتعمل على تثبيط تشكيل البيتيدوغليكان في الجدار الخلوي (إيجابيات الغرام خاصة)

بعض المواد

- ***Penicillin G (IV), Penicillin V (oral)***
- **Antistaphylococcal**
- ***nafcillin, oxacillin, dicloxacillin***
- **Extended spectrum**
- ***ampicillin, amoxicillin***
- ***ticarcillin, piperacillin***

- **الاستعمالات السريرية**

- **التهاب البلعوم بالعقديات Streptococcal phayngitis**
- **(nafcillin) MSSA**
- **(ampicilin) E.coli, Proteus**
- **(piperacillin) Pseudomonas**

69

Penicillins

- آلية التأثير
  - تثبيط اصطناع الجدار الجرثومي
  - الارتباط مع البروتينات الرابطة للبنسيلين
  - مبيدة للجراثيم
- آلية المقاومة الجرثومية
  - تلف في البروتينات الرابطة للبنسيلين (PBPs)
  - الجراثيم المقاومة MRSA, Strep. Pneumo
  - انتاج أنزيمات البيتالاكتاماز (penicillinases)
  - تناقص دخول / تزايد خروج (pseudomonas)

Antistaphylococcus penicillins

- ***Methicillin, nafcillin, oxacillin, cloxacillin and dicloxacillin.***
  - تقاوم التخرب بالـ penicillinase
  - تستعمل في معالجة الإنتان بالـ *S. aureus*.
  - لا تضيف أي فائدة في معالجة *Strep.* species.
  - ***Methicillin*** نادراً ما يستعمل نظراً لسميته
  - ***Dicloxacillin*** يصل إلى تراكيز عالية في البلاسما عندما يستعمل من طريق الفم بلعاً
  - ***Nafcillin*** يفضل استعماله من طريق الخلال
  - ***Flucloxacillin*** مقاوم للحموضة يستعمل من طريق الفم بلعاً أو من طريق الخلال مقاوم للبيتالاكتاماز طيف تأثيره محدود في معالجة الإنتانات بـ ***Staphylococcus aureus***

- ***Azlocillin*** يتأثر بالحموضة ويستعمل فقط من طريق الخلال، حساس للـb-lactamase وذو طيف تأثير واسع يتناول ***Pseudomonas aeruginosa*** و***Proteus*** species
- يستعمل من طريق الوريد في معالجة الإنتانات التي تهدد الحياة عند المرضى ذوي المناعة المنبطة مشركاً مع صادة تتبع مجموعة الـ aminoglycosides

71

الاستعمالات السريرية للبنسيلينات

- إنتانات المعديات : التهاب البلعوم ، الحمى القرمزية peni V
- إنتانات الطرق التنفسية العليا،التهاب الجيوب،التهاب القصبات amoxicilline,ampicilline
- التهاب الجلد والأنسجة الرخوة flucloxacilline
- التهاب الأذن الوسطى amoxicilline, ampicilline
- الإنتان بالزوائف piperacilline
- الجمرة والإفرنجي والموات الغازي peni G
- التيفية ampicilline
- إنتانات العظم والمفاصل flucloxacilline
- داء Lyme amoxicilline

72

مثبطات أنزيمات البيتالاكتاماز

clavulinic acid , sulbactam , tazobactam

آلية التأثير	هي من البيتالاكتامينات ذات فعالية ضد ضعيفة عندما تشرك مع بعض البيتالاكتامينات تساعد في التأثير فتزداد فعاليتها عن طريق تثبيط أنزيمات البيتالاكتاماز
طيف التأثير	العنقوديات oxa S ، اللاهوائيات ،المكورات البنية ، المستدميات النزلية ،المعويات ليس لها تأثير على الزائريات ذات التحسس المتناقص للبنسلين والعنقوديات oxa R لأن الآلية في المقاومة ليست أنزيمات البيتالاكتاماز وإنما نتيجة تبديل في الهدف PLP
التأثيرات غير المرغوبة	هي نفسها بالنسبة للبيتالاكتامينات + اضطرابات هضمية : خثيثات وإقياءات ، إسهال وداء القطر بالمبيضات البيضاء
المستحضرات المتوفرة	clavulinic acid + amoxicilline sulbactam + ampicillline

73

Beta-lactamase Inhibitors

- **Clavulanate**
  - **With amoxicillin *(Augmentin)***
  - **With ticarcillin *(Timentin)***
- **Sulbactam**
  - **With ampicillin *(Unasyn)***
- **Tazobactam**
  - **With piperacillin *(Zosyn)***

74

بعض النصائح الإرشادية أثناء المعالجة بالـ penicillins

* الـ penicilline G , V العلاج المختار للخناق اللوزي الحاد بالعقديات المقيحة ولمدة 10 أيام
* الـ penicilline M العلاج المختار للإنتانات بالعنقوديات
* الـ penicilline A في علاج الإنتانات بالأيشريشيا الكولونية ، المستدميات النزلية ،الإنتانات التنفسية السفلية ، إنتانات الأذن والأنف والحنجرة ، إنتانات البول (عدا إنتانات اليروستات)
* يتناقص امتصاص الـampicilline الهضمي بوجود الطعام
* الـ amoxicilline + clavulinic acid في معالجة الإنتانات بالجراثيم المقاومة للـamoxicillinne والإنتانات متعددة العوامل الجرثومية (الجراثيم اللاهوائية)

التأثيرات الأليرجيائية :

تحدث عند 0,7 – 1 % من المرضى (طفح، ذفق، التهاب نسيج خلوي خلالي)

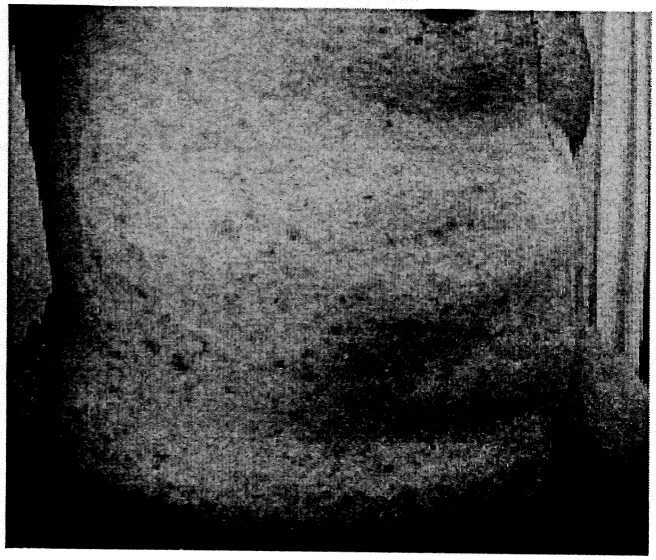
- إسهال بعد amoxicillin/clavulanate (augmentin)
- طفح بعد ampicillin وزيادة في الحمولة الصرنية بعد ticarcillin
- نوبات بعد تناول مقادير كبيرة وعند المصابين بقصور في الكلية

77

ارتكاسات فرط التحسس

يتطور عند 5 % من المرضى ارتكاسات فرط تحسس (penicilloic acid)

- الطفح هو الارتكاس الأكثر حدوثاً و 50% من المرضى لا يشتكون من عودة الطفح
- الطفح عند 50-100% من المرضى الذين يستعملون الـAmpicillin يترافق مع الـ mononucleosis
- 10000\1 من المرضى يصابون بحوادث حادة
  - وتمة وعائية بركلم، ريو وتاق
  - 10% نسبة الوفيات
  - يمكن حدوث التاق بعد اختبار الجلد السلبي
  - يمكن إجراء نزع التحسس إذا لابد من استعمال الـ penicillin
  - يجب منع جميع أفراد الـB-lactams الأخرى



79

Carbapenems

- هي الأوسع طيفاً من جميع الصادات المعروفة
- تتناول في فعّاليتها الجراثيم ايجابية الغرام وسلبية الغرام الهوائية واللاهوائية
- الجراثيم التي لا تتناولها في طيف تأثيرها MRSA staph coagulase-negative

C. difficile, S. maltophilia, Nocardia

أهم المواد ، تعطى من طريق الوريد فقط وهي ذات طيف تأثير واسع

(Primaxin) cilastin مع الـ *Imipenem*

(Merrem) *Meropenem*

(Invanz) *Ertapenem*

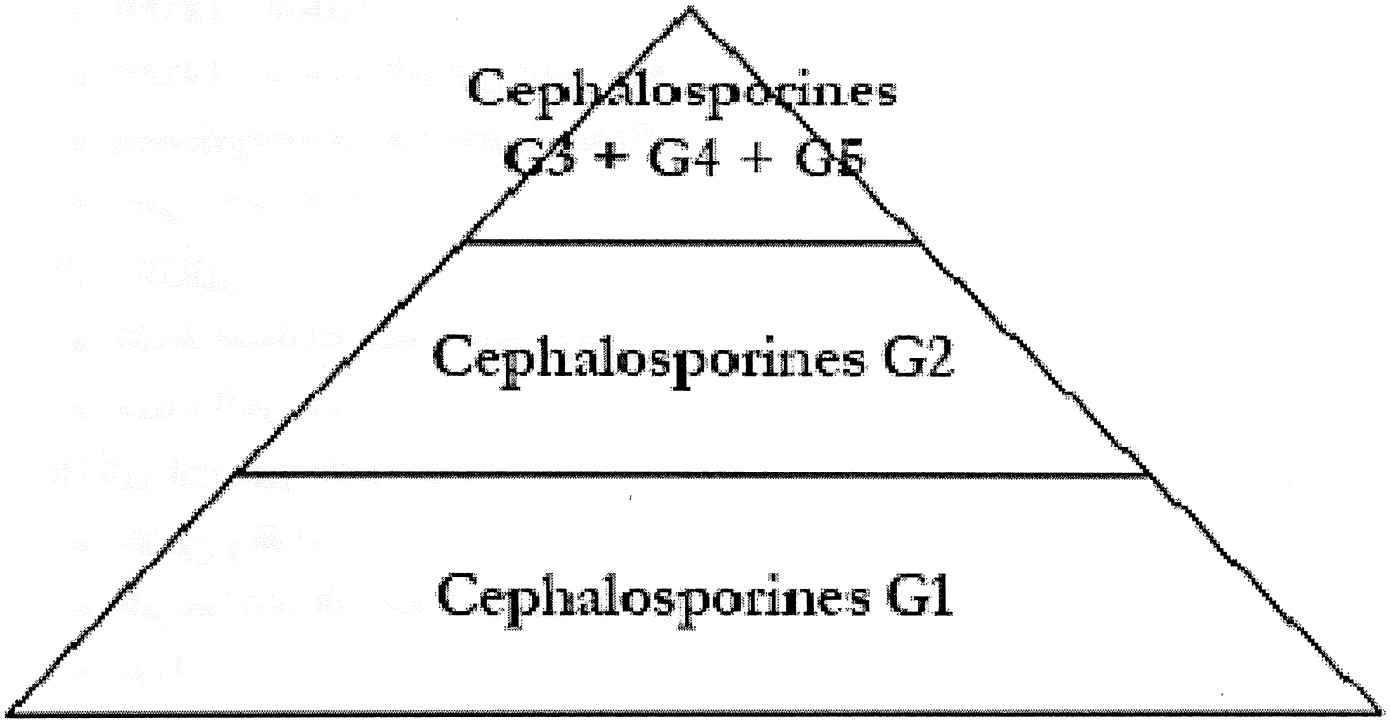
(Doribax) *Doripenem*

75

Carbapenems

- الاستعمالات السريرية
  - الإنتانات البطنية
  - الإنتانات متعددة العوامل الممرضة
  - *Pseudomonas aeruginosa*
  - حمى نقص المعتدلات
- آلية التأثير
  - تثبيط اصطناع الجدار الجرثومي
  - مبيدة للجراثيم
- التأثيرات غير المرغوبة
  - غثيان وإقياء
  - ألرجيا تتصالب مع الـ pencillin
  - دوبات

Cephalosporines



Cephalosporins

- 1st generation – *cefazolin*
- 2nd generation - *cefuroxime*
- 3rd generation - *ceftriaxone*
- 4th generation - *cefepime*
- 5th generation – *ceftobiprole*

- تختلف فيما بينها بطيف التأثير ومقاومتها للـ beta lactamases ودخولها للـCNS
- تعطى من طريق الفم بلعاً الأجيال 1st, 2nd,3rd وبقية الأجيال حقناً في الوريد أو العضل

80

Cephalosporins

- مركبات نصف صنعية مشتقة من البيتالاكتامينات
- أكثر مقاومة للـ β-lactamases عامة
- مبيدة للجراثيم
- تعتبر بدائل جيدة للـ penicillins عندما تتطلب المعالجة طيف تأثير واسع
- يجب أن لا تستعمل كخيار علاجي أولي إلا إذا كانت الجراثيم معروفة التحسس لها

51

Cephalosporines

طيف التأثير	C G1 :الفتيات ،العنقوديات ،oxa S ،المستدميات النزلية غير المفرزة للبيتالاكتاماز، سلالات المعويات غير المفرزة للسيفالوسبورينات(أيشيريشيةالقولونية والميرابيلية)
	C G2 :زيادة الفعلية على الجراثيم المعوية وزيادة الفعلية على اللاهوائيات (cephamycine)
	C G3 / النم :زيادة الفعالية علىالجراثيم - الغرام وتناقصهاعلى المكورات + الغرام
	C G3 /الخلال :فعالة على الزنويات ذات التحسس المتناقص للبنسيلين (PDSP)
	CG4 فعالة على العديد من سلبيات الغرام وبعضها فعال على الزوائف
	CG5 ceftobiprole
	جميع السيفالوسبورينات عاطلة على الليستريا والمكورات المعوية والعنقوديات oxa R والجراثيم داخل الخلايا
الحرائك القارماكولوجية	٧ ينتشر الجيل الأول والثاني إلى السائل الدماغي الشوكي
	يتصف الجيل الثالث الفموي بجاهزية سيئة أقل من جاهزية الجيل الأول
	يتصف الجيل الثالث الخلالي بانتشار جيد وبخاصة للسحايا
	إطراح السيفالوسبورينات عن طريق الكلية (عدا الـ ceftriaxone)
	يتصف الceftriaxone لوحده بنصف عمر حيوي طويل مما يسمح باستعماله مرة واحدة / اليوم
	82

Cephalosporins

الاستعمالات السريرية

- التهاب الهلل Cellulitis *(cephalexin)*
- *الوقاية في الجراحة (cefotetan)*
- *التهاب السحايا (ceftriaxone)*

آلية التأثير

- تثبيط اصطناع الجدار الجرثومي
- مبيدة للجراثيم

آليات المقاومة الجرثومية

- تخريب بـbeta-lactamases (cephalosporinases)
- تلف الألفة بين الـcephalosporins والـ(PBPs)
- تدفق الـ cephalosporins من الجرثوم

83

التأثيرات غير المرغوبة للـCephalosporins

- ارتكاسات أليرجيائية ≈ 10% تتصالب مع الـ penicillins
- ركودة صفراوية باستعمال مقادير كبيرة من الـ ceftriaxone
- اضطرابات دموية وظاهرة الـ disulfiram بعد استعمال لـ cefotetan
- إنتان بالـ Clostridium difficile
- التهاب كلية وقصور كلوي
- خمج إضافي
- انزعاج هضمي عندما تستعمل من طريق الفم بلعاً

•الـcephalosporines

* تختلف الأجيال بطيف تأثيرها ومقدار الـCMI
* لا تستعمل أفراد الجيل الأول والثاني في معالجة التهاب السحايا المؤكد والمثبت (انتشارها ضئيل للمسافات تحت العنكبوتية)
* تستعمل أفراد الجيل الثالث والرابع في معالجة الإنتانات المكتسبة في المشافي ولاسيما الأمعائيات المتعددة المقاومة (إجراء اختبار التحسس)
* تتناقص فعالية السيفالوسبورينات المضادة للعنقوديات من الجيل الأول إلى الأجيال التالية، بينما تزداد فعاليتها المضادة للعضويات سلبية الغرام
* تستعمل الأشكال الفموية في الإنتانات قليلة الخطورة

مركبات monobactames ذات طيف تأثير محدود يتناول الهوائيات سلبية الغرام

Glycopeptides

آلية التأثير	تثبيط اصطناع الجدار الجرثومي في مراحله الأولى تأثير مبيد للجرثوم بطيء معتمد على الزمن
طيف التأثير	تأثير أساسي في الإنتانات بالعنقوديات R ocs ،تؤثر فقط في الجراثيم إيجابية الغرام (العنقوديات ،العتديات ،الرئويات ،المعويات ،الليستريا ،المطثيات الصعبة) لا تؤثر في سلبيات الغرام واللاهوائيات السلبية والجراثيم داخل الخلايا
آلية المقاومة	نادرة الحدوث حتى الآن وتطال العنقوديات والمعويات (يجب الحد من الاستعمال)
الحرائك الفارماكولوجية	لاتمتص من السبيل الهضمي . تطرح من طريق الكلية (teicoplanine ٢/٣ طويل)
التأثيرات غير المرغوبة	تسمم كلوي ، تسمم سمعي ، التهاب وريد وفرط تحسس
التحذيرات	تستعمل غالباً بالمشاركة للحد من اتساع المقاومة . يعطى الـvancomycine فقط من طريق الوريد وببطء . الـteicoplanine من طريق الوريد أو من طريق العضل (طول نصف عمره الحيوي)
المواد المتوفرة	Teicoplanine , vancomycine

95

Vancomycin

آلية التأثير والمقاومة

- تثبيط اصطناع الجدار الجرثومي في موقع مختلف عن الـbeta-lactams
- تثبيط اصطناع وتركيب المرحلة الثانية من الـpeptidoglycan polymers
- يرتبط بدقة مع الجزء الطليعي من الجدار الخلوي D-alanyl-D-alanine
- مبيد للجراثيم باستثناء الـ Enterococcus

المقاومة الجرثومية

- يؤدي الاستعمال المطول والعشوائي إلى نشوء المقاومة الجرثومية
- تنتج المقاومة عن تبديل في موقع ارتباط الـ D-alanyl-D-alanine على الـ peptidoglycan
  - تستبدل نهاية الـ D-alanine بالـ D-lactate
  - تناقص الارتباط وبالتالي الفعالية الفارماكولوجية
  - إنتاج مركبات خلوية جديدة لا يمكن للـ vancomycin تثبيطها

97

Vancomycin

طيف التأثير

Gram-positive bacteria

- **Methicillin-Susceptible AND Methicillin-Resistant *S. aureus* and coagulase-negative staphylococci**
- ***Streptococcus pneumoniae* (including PRSP), viridans streptococcus, Group streptococcus**
- ***Enterococcus* sp.**
- ***Corynebacterium, Bacillus. Listeria, Actinomyces***
- ***Clostridium* sp. (including *C. difficile*), *Peptococcus, Peptostreptococcus***

لا يملك فعالية ضد سلبيات الغرام الهوائية واللاهوائية

88

Vancomycin
التأثيرات غير المرغوبة

- تتشابه سميته مع الـ aminoglycoside لذلك يجب مراقبة تراكيزه البلاسمية
- السمية الكلوية والسمعية
  - نادرة الحدوث عندما يستعمل لوحده وكثيرة الحدوث عندما يشترك مع أدوية سامة للكلية والسمع
  - من عوامل الخطورة التلف الكلوي والمعالجة المطولة والعقادير الكبيرة والمشاركة بأدوية سامة
- الجلدية – الطفح
- الدموية –نقص الكريات البيضاء، الصفيحات والمعدلات إثر المعالجة المطولة
- التهاب الوريد الخثري

متلازمة الرجل الأحمر

- احمرار، حكة، حمامى، طفح على الوجه وأعلى الصدر
- ينتج من سرعة تسريبه في الوريد (يجب تسريبه على الأقل خلال 60 دقيقة) يمكن إطالة التسريب (2-3 ساعة) أو معالجة مسبقة بـ antibistamines في بعض الحالات