

①

الكيمياء + ~~البيولوجيا~~



Subject: \_\_\_\_\_

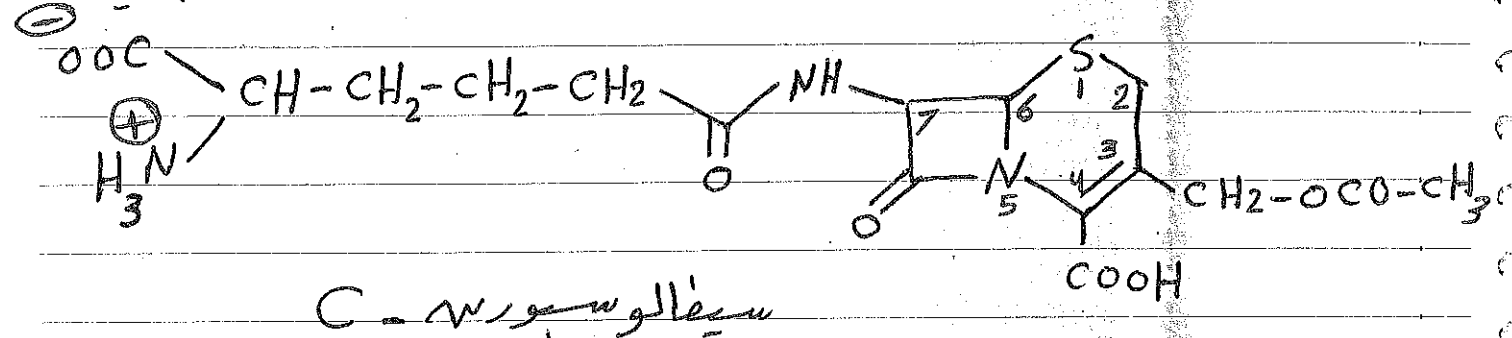
الكيمياء الصيدلانية (2)

المادة الثالثة

\* السيفالوسبورينات : Cephalosporines

هي مضادات حيوية ينتجها فطر : Cephalosporium acremonium

من الأنواع الطبيعية المنشأ للسيفالوسبورينات ، سيفالوسبورين - C



\* آلية تأثير السيفالوسبورينات : (وكذلك البنسلينات)

مُبطِّئة لاصطناع الجدار الخلوي الجرثومي

يحتوي هيدرازيم الخلية الجرثومية على هزيئات كبيرة معقدة ببتيدات

مخاطلة وسكريات ببتيدية peptidoglycans يتم تشكيلها

بواسطة ممرات حيوية تكون غائبة في حياة الثدييات

ترتبط مضادات  $\beta$ -Lactame بروتينات البنية

للبنسلين PBPs متوصفة على الغشاء الهلامي للخلية الجرثومية

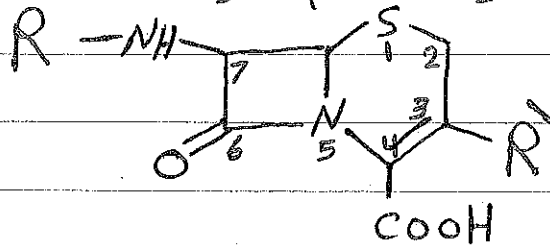
وهذا يقود إلى تنشيط فعاليات ناقلة الببتيد Transpeptidase

التي تكون لازمة للارتباط المتصالب للسلاسل السكرية الذي

الذي يشكل الخطوة الأخيرة في إنشاء جدار الخلية.

خواص الكيمائية للسيفالوسبورينات:

البنية العامة:



① خواص تعود لحلقة ال-B - لاكتام:

إنه حلقة B - لاكتام هي المركز الأكثر أهمية وظيفياً في بنية السيفالوسبورينات من سهولة الفتح الكواسف المحبة للأكترونات والمحبة للنواة، ورغم ذلك فإن أوجه مقاومة للحموضة من حلقة B - لاكتام الموجودة في البسليينات والسبب هو:

الحلقة الأساسية في بنية السيفالوسبورينات.

إضافة إلى الجذر R<sup>1</sup> في الموقع (3) الذي يلعب دوراً في التوزيع الأكتوني وتقوية حلقة B - لاكتام إضافة إلى دوره المحركة الدوائية.

② خواص تعود للجذر في الموقع (4):

وهي غالباً كاربوكسيل، وعادة يكون الكاربوكسيل في البنية العامة الدائمة، ويعطي السيفالوسبورين بواً طرّاً أملاح قابلية (سرعة الطرح) وثراً مبيدة وإسترات (معدة التأثير).

③ خواص تعود لمجموعة الأميد في الموقع (7):

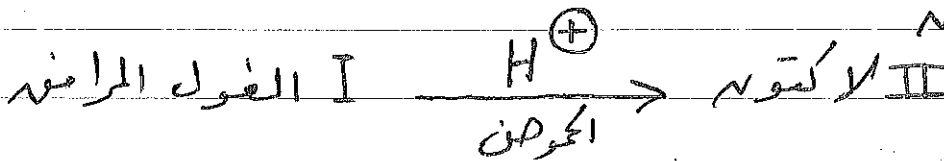
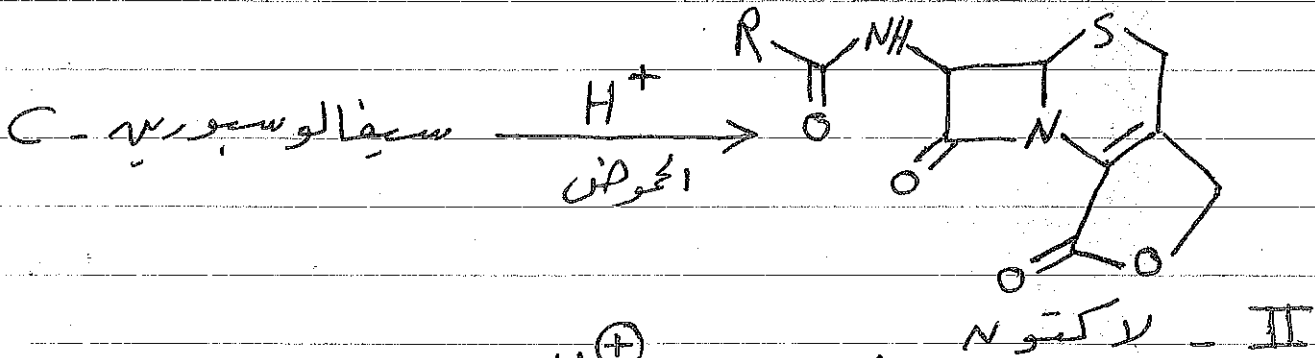
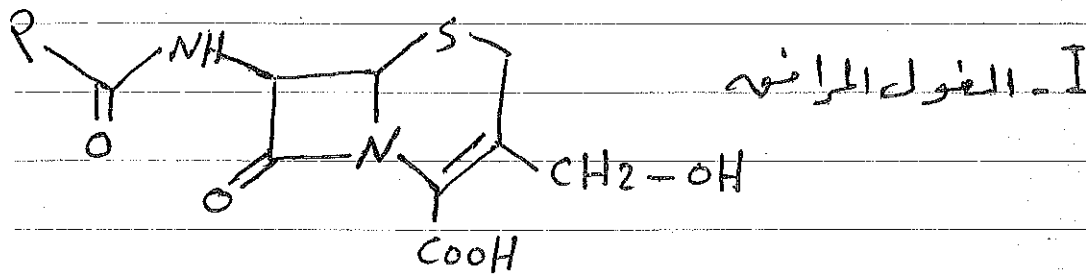
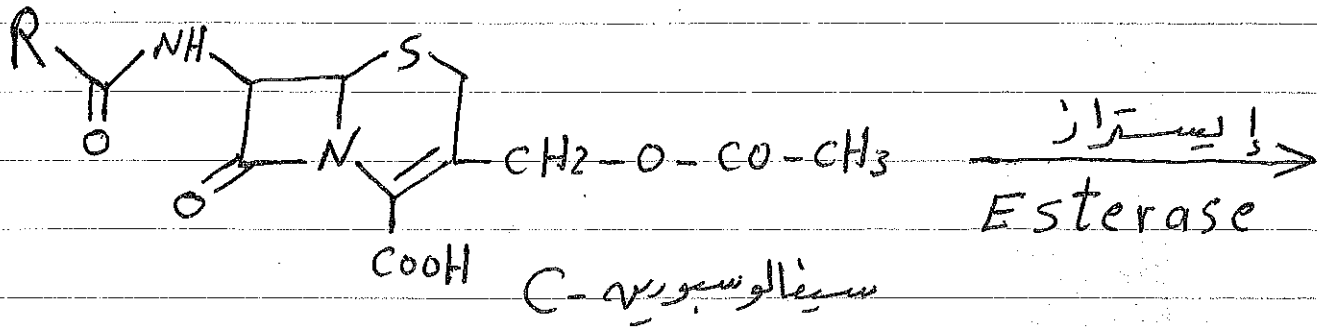
لا يعرف متى الآن أي إنزيم أميداز يستطيع أن يحلله الوظيفية الأميدية على الفهم (7) ولكنه ذلك يحدث بتأثير المحوض و يعطي حمض أمينو سيفالوسبوراني.

④ خواص تعود لجذر أسيووكسي ميثيل:

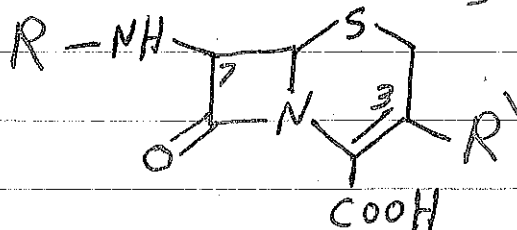
قريب هذا الجذر من الرابط المضاعف الموجود في حلقة الثيازيبين جعل منه إسترّاً ذات فعالية كيميائية نشطة.

فالسيفالوسبورين C يتحلل بسهولة بتأثير:

- أ. أنزيمات الإستراز ← الفول المراضة.
- ب. المحمن ← عموماً يكون أسترًا داخلياً يعرف بـ لاكتون وذلك مع هذر الكاربوكسيل المجاور.



\* \* \* السيفالوسبورينات نصف الاصطناعية:



علاقة البنية بالتأثير:

فلا الهلج على سيفالوسبورينات جديدة كان الاطلاقاً غرضياً  
تؤمركبات جديدة بنية مقاومة (التي لا تتأثر) (البقايا كفاغاز)



البنسليناز لا تستخدمها في الاثنان المقتدة على البنسلينات  
وقد تركز البحث في عدة اتجاهات:

\* الاتجاه الأول: إدخال هذر R على الموقع (7)  
هو الكحول عليها باستخدام الطريقة نفسها التي تم فيها اصطناع  
البنسلينات نصف الاصطناعية والتي تعد على إدخال هذر أسيلة  
Acyls على بنية بعض أمينو-7 سيفالوسبورينيك، وقد تم  
ذلك بعد الحصول على هذا الكحول من هامة السيفالوسبورين - C  
بواسطة الكحول، وبهذا الشكل فقد تم الحصول على الجيل الأول  
من السيفالوسبورينات نصف الاصطناعية مثل السيفالوتيم.

\* الاتجاه الثاني: استبدال هذر مكانه الأستوكس موقع (3)  
استبدال مجموعات ذات خواص قلووية ضعيفة بمجموعة  
الأستوكس Acetoxy المتبادلة في الموقع (3) من بنية  
السيفالوسبورين - C وبهذا الشكل فقد تم الحصول على السيفالوريدين  
من معالجة السيفالوتيم مع البيريدين.

\* الاتجاه الثالث: إدخال هذر من نوع  $C_6H_5-CH-CO-$   
في الموقع (7)

وذلك بالمشاركة مع الأحماسيد وتم الحصول على  
السيفالوغليسين Cephaloglycine (السيفالوغاميسين)  
إذاً إدخال هذا الجذر أضعف على السيفالوسبورينات  
إمكانية الاستخدام عن طريق الفم.

\* الاتجاه الرابع: مقارنة بنية البنسلينات  
تعد على تحويل النواة الخماسية من البنسلينات إلى سداسية  
ولكن هذا الاتجاه تعد اصعب الاصطناع وقلة المردود.

(5)

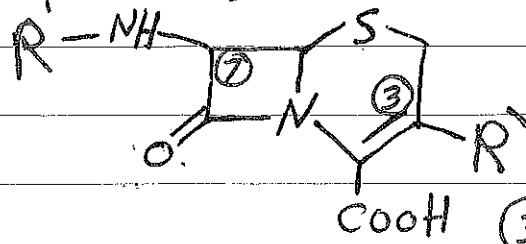
\* مقاومة الجراثيم للسيفالوسبورينات

① عندما تضعف البروتينات الرابطة pBps

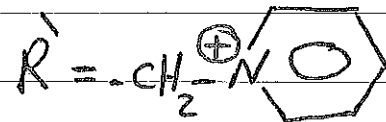
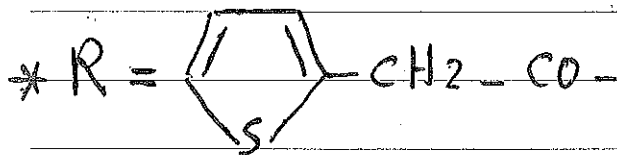
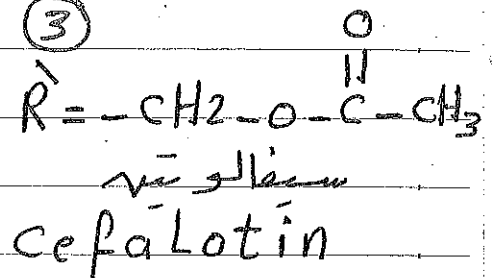
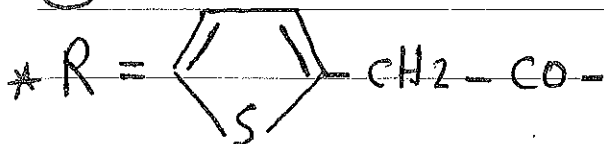
② إذا كان الجدار الخلوي ضعيفاً جداً ← عدم القدرة على عبور الدواء

\* تقسم السيفالوسبورينات نصف الصيغة إلى عدة أجيال

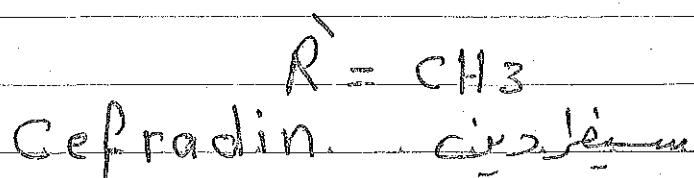
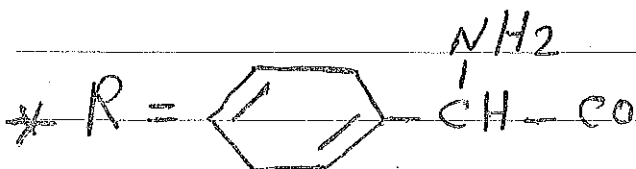
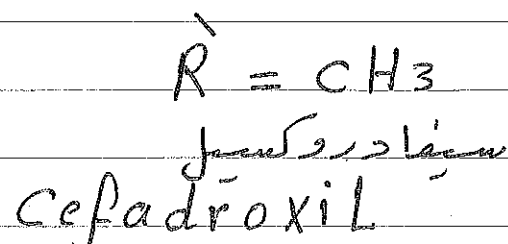
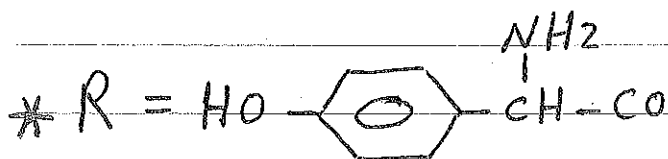
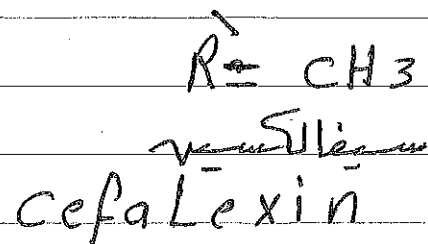
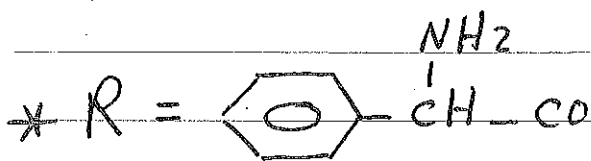
① الجيل الأول من السيفالوسبورينات



⑦



سيفالوريدين  
Cefaloridin



\* وصفه سيفالوسبورينات الجيل الأول  
سيفابيرين Cefapirin - سيفازولين Cefazolin

\* سيفالوسبورينات الجيل الأول:  
جميعها فعالة ضد الجراثيم موجبة الغرام و الجراثيم سالبة الغرام  
وهي مقاومة للأثر المبيد للبكتيريا (بمثال كماماز) وفعالة ضد  
E. coli (إيسيريشيا كولاي) وهذه المكورات العنقودية الذهبية  
بعد تناول و امتصاص (500) ملغ منه المضاد الحيوي يصل  
للتراكيز الأعلى بعد (2 h) ، و سيفالوسبورينات الجيل  
الأول قادرة على دخول الدماغ ، ويمكن إعطاؤها "موضعيًا"  
ولكنه أغلبها "عقنًا" (المفضل للإعطاء الحقن) ، ويتم الإطراح  
عنه طريقه الرشح الكبيبي (عنه طريقه البول) .

\* السيفالوتين Cefalotin  
يستعمل بشكل ملح هودى ، و تشمل فعالية السيفالوتين  
مضج الجراثيم إيجابية الغرام وبعض الجراثيم سالبة الغرام ، تقاوم  
البكتيريا ، لا يعمل السيفالوتين الهودى عن طريقه الفم  
إنما يعمل عن طريقه الحقن في الوريد أو مع المصل الفريولو هي  
لا ينصح بإعطائه عن طريقه الحقن في العضل لأنه يسبب  
الألم بعض مقدار (1 - 4) غرامات يومياً موزعة على  
عدة حقنات ، ويمكن أن يصل المقدار حتى (12) غم يومياً حسب  
شدة الالتهاب ، يجب استعماله بعض الاضطرابات التحسسية  
الجلدية و يستعمل بحد في حالة القيحور الكروي  
كل املغ منه السيفالوتين الهودى تقاوم (938) وهدمة دولية

\* السيفرادين Cefradin  
يستعمل عن طريقه الفم ويمكن استعماله أيضاً عن طريقه الحقن  
في العضل أو في الوريد كما في استعمال السيفالورين  
يعطى مقدار (1 - 2) غم يومياً "موزعة على عدة جرعات ويمكنه

أن يصل المقدار في الحالات الحادة إلى (4) غم يومياً للمريض ولا يعطى في حالة القصور الكلوي.

\* \* \* ويشكل عام تستخدم سيفالوسبورينات الجيل الأول في حالات تجرثم الدم - التهاب الأذن الوسطى - التهابات الجهاز التنفسي - التهاب العظام والمفاصل - التهاب الجلد والأنسجة الرخوة.

\* يتزامن استخدام سيفالوسبورينات مع تفاعلات تحسسية أربحية (طفح جلدي).

\* عند ما يكون الكبد (R) في الموقع (7) والكبد (R) في الموقع (3) يساهم على انحلالية سريعة مع الحفاظ على الفعالية العلاجية يكون المركب أقل سمية.

\* تسبب هذه المركبات وخاصة الأملاح الأمينية الماء أثناء الحقن العضلي، وتكون عادة عالية السمية وتزداد تلك السمية عند مشاركتها مع مركبات أخرى مثل الأمينو غليكوزيدات.

\* تكون سيفالوسبورينات الجيل الأول وحسب طبيعة الملح ذات تأثير مديد أو سريعة الاطلاق، وإيه أكثر الأملاح المستخدمة هيودية، وموطة عمرها  $h(1-2)$ .

\* تمتلك سيفالوسبورينات الجيل الأول فعالية أقوى تجاه الجراثيم إيجابية الغرام أكثر من سيفالوسبورينات الأجيال الأخرى، ولكنه فعاليتها ضد الجراثيم سالبة الغرام ضعيفة نسبياً بالمقارنة مع الأجيال الأخرى.

\* سيفالوسبورينات الجيل الأول عند فعالية تجاه عصيات الفتح الأزرق *pseudomonas*، وهي تمتلك سمية كلوية بدرجة محدودة.

\* بالمقارنة مع البنسلينات تعتبر سيفالوسبورينات الجيل الأول أكثر نجاحاً تجاه البكتيريا كماماز (البنسلينات).



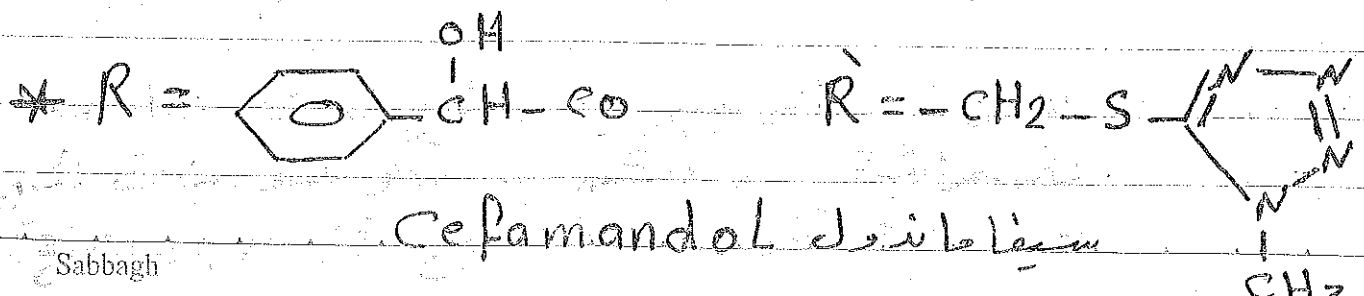
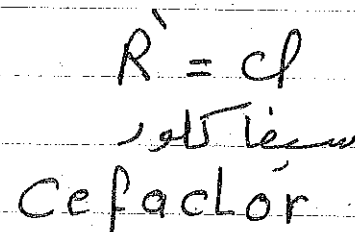
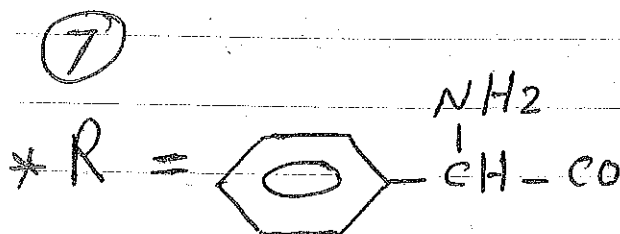
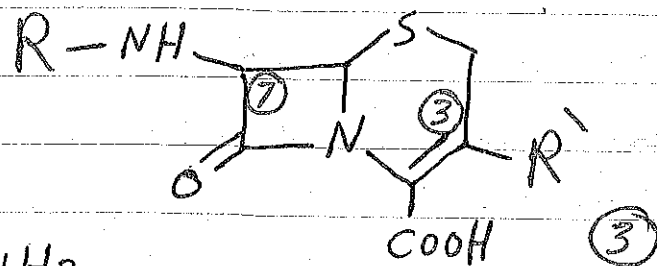
## \* سيفالوكسين : Cefalexin

يؤثر بشكل خاص في العقوديات المفردة على المسلسلات  
إضافة لذلك فهو يستعمل في أمراض الفم و يعطى بمقدار (1-2) غم  
يوميًا موزعة على عدة جرعات ، بسبب استعمال السيفالوكسين  
بعض الأعراض الثانوية كالقيء ، الغث ، الاسهال ، و ألم  
بطني و بسبب أحياناً ظهور طفح جلدي .

## \* سيفازولين Cefazolin

يتبع السيفازولين بديلاً جرثومي مشابه للسيفالوريد  
و يعطى بمقدار (5-1) غم موزعاً على مرتين يوميًا عن طريق  
الحقن في العضل أو في الوريد بشكل يومي أو كل 12 ساعة  
للأطفال الرضع بعد الشهر الأول من العمر بمقدار (25-50)  
ملغ / كغ ، و ينقص المقدار في حالة القصور الكلوي ،  
وهو لا ينفذ إلى الجهاز العصبي المركزي لذلك لا يستخدم في علاج  
\* \* انتان السحايا .

## \* \* سيفالوسبورينات الجيل الثاني :







\* من سيفالوسبورينات الجيل الثاني :

Cefaclor - Cefamandol - Cefuroxime

~~Cefazolin~~ - Cefotetan - Cefprozil.

Cefonicid.

\* الجواهر والاستعمال :

- السيفاكلور يعطى عن طريق الفم.

- متوسط عمر هذه الأدوية يختلف حسب المركب وغالباً ما يكون (7-8) h ويصل إلى حوالي (8-12) ساعة في السيفوروكسيم.

\* تعطى هذه المركبات للكالات التي لم تنجب للأميسليد و الأموكسيسيلين و تستخدم بشكل فعال ضد جراثيم الأنفلونزا إنتناة السحايا ، الجراثيم اللاهوائية إضافة إلى تأثيرها على الكليبيديلا والإيثرية كوكلي.

\* مركبات الجيل الثاني تتميز بحليف أوسع من الجيل الأول وخاصة على سلبيات الفرام من الجراثيم.

\* تأثير الجيل الثاني على الجراثيم إيجابية الفرام هو نفس تأثير الجيل الأول أداً أقل منه ولكنه بشكل بسيط ( تأثير الجيل الثاني أقل بشكل بسيط على الجراثيم إيجابية الفرام من الجيل الأول ) ، ولكنه الجيل الثاني من السيفالوسبورينات يزداد تأثيره بشكل واضح على الجراثيم سلبية الفرام.

\* بعض سيفالوسبورينات الجيل الثاني فعال ضد الجراثيم اللاهوائية ، ولكنه سيفالوسبورينات الجيل الثاني غير فعالة تجاه عصيات القيع الأزرق *P. aeruginosa*.

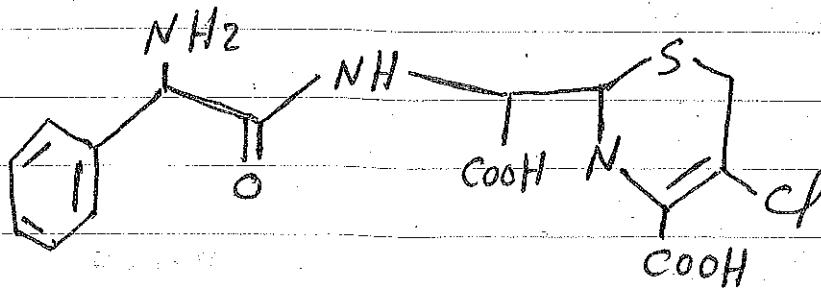
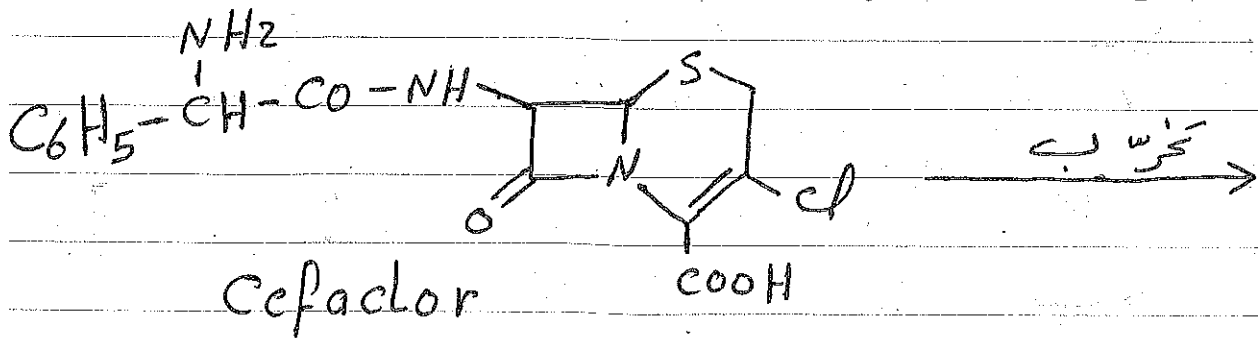


\* سيفالوسبورينات الجيل الثاني تكون ثابتة تجاه العديد من أنواع البكتيريا كما فاز و تملك حمية كلوية أقل من الجيل الأول.

### \* سيفوروكسيم Cefuroxime

هو سيفالوسبورين الوحيد من الجيل الثاني الذي يعد الحابر الدموي الدماغي بشكل جيد وكاف مما يسمح باستخدامه في علاج إصابات السحايا ، يستخدم محوياً وحقناً (IV) يستخدم سيفوروكسيم بشكل واسع عند الأطفال لعلاج الإصابات الرئوية ، و إصابات المستدمية النزلية وكذلك إصابات السحايا.

\* \* يمكنه أن يتحارب بعض سيفالوسبورينات الجيل الثاني متأثر البتالام كما فاز أو بعض الكواشف الأخرى حيث تنفتح حلقة البتالام كما في السيفاكلور كما يلي :

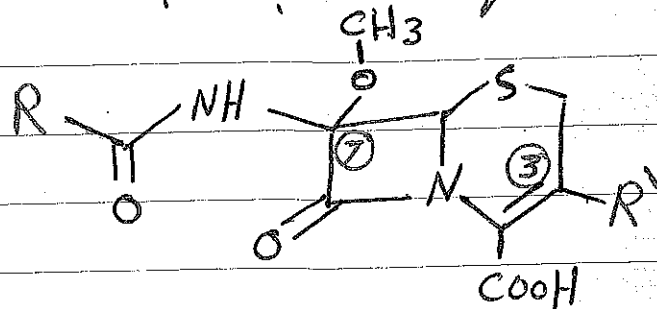


\* حيث من نواتج تحارب السيفاكلور (delta-3-cefaclor)

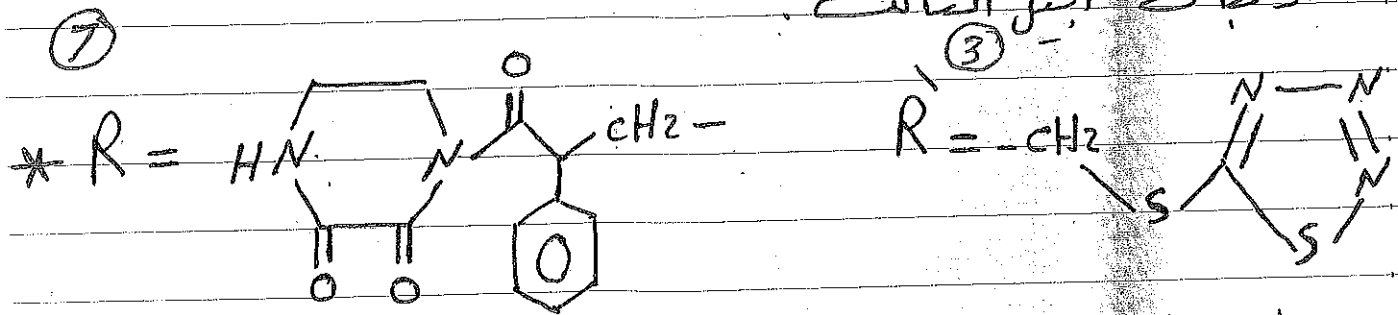
\* السيفالوسبورينات من الجيل الثالث:

- تتميز بقدرة عالية على اختراق الحاجز الدموي الدماغي كما تتميز بفعالية زائدة نحو الجراثيم سالبة الغرام ومضامها فعال ضد الجراثيم اللاهوائية:

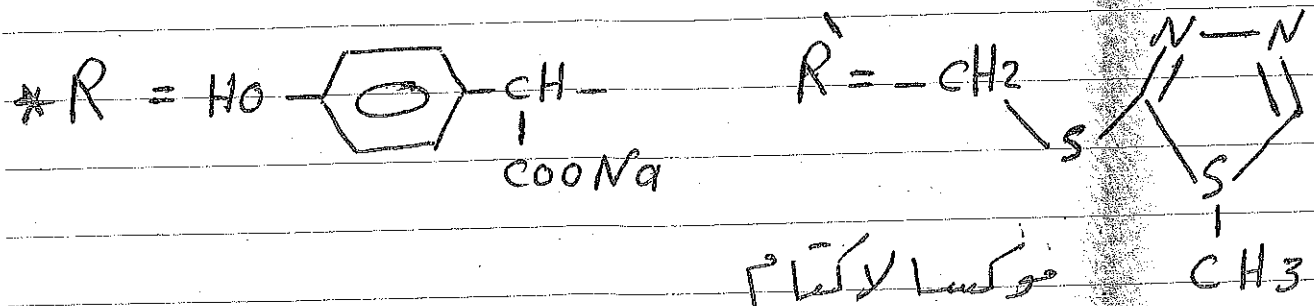
\* الصيغة العامة لهذه المركبات:



\* ملاحظة: وجود  $-O-CH_3$  يعني أن المركب من الجيل الثالث ولكنه ليس بالضرورة وجود هذه الزمرة في جميع مركبات الجيل الثالث.



سيفوبيرازون  
( نصف عمره الحيوي 2h يؤخذ حقنة كل 8 ساعات )



\* يتركز الفوكسالاكسام في حليب الثدي والبراز والبول

\* تمتلك سيفالوسبورينات الجيل الثالث المضاد الأكبر والمقاومة الأكبر لأنتريبات B - لاكتاماز ( $\beta$ -Lactamase).

حيث تمتلك مركبات الجيل الثالث من السيفالوسبورينات شبات عال ضد أنتريبات البنسليناز و السيفالوسبوريناز و تمتلك "هيفاً مضاداً للجراثيم واسعاً".

\* حيث أن مركبات الجيل الثالث من السيفالوسبورينات تتبع الطيف الأوسع من بقية أجيال السيفالوسبورينات، وهي تمتلك الفعالية الأعلى المضادة للجراثيم سلبية الغرام و تمتلك الفعالية الأفضل (الأقل) للجراثيم إيجابية الغرام.

\* ومنه مركبات الجيل الثالث من السيفالوسبورينات:

Cefoxitin - Cefotaxime - Ceftriaxone

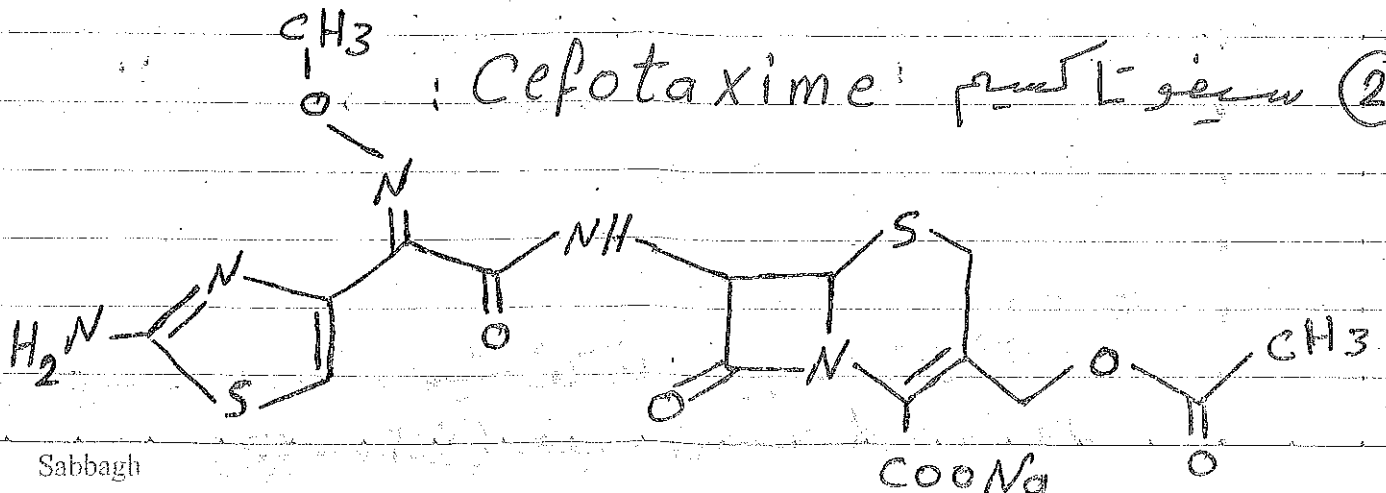
Ceftazidime - Cefoperazone

Ceftizoxime - Cefixime - Cefpodoxime

① سيفوكسيتين Cefoxitin

يملك السيفوكسيتين المراكز العصبية، لذلك يمكن استخدامه لانتان السحايا مع السيفوبيرازون، نصف عمره الحيوي (7-8) h يمكن أن يوزع بفترة عملية كل (12 - 24) ساعة

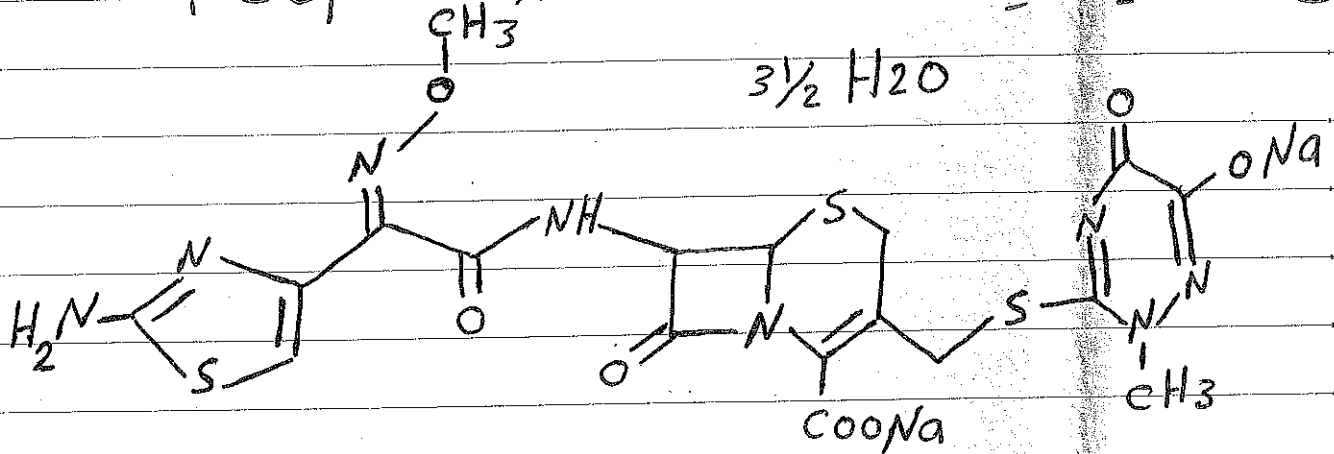
② سيفوتاكسيم Cefotaxime





\* السيفترياكسيم يستخدم بالطريق الحقني (IV) حيث يكون بشكل ملح صودي ، فعال ضد أغلب الجراثيم سلبية الغرام ، كما أنه فعال في حال الانتانات الرئوية ، والمستدمية النزلية (H-flu) ، وال Neisseria (أ نفلوترا) يستخدم في علاج إنتانات السحايا ، الانتانات البولية ، وإنتانات البريتوان الجرثومية .  
- يُطرح عن طريق البول ، وعن طريق الجراحات الرضحية .

### (3) السيفترياكسون Ceftriaxone :



\* يكون بشكل ملح صودي فينبور مع جزيئات ماء .  
سيفترياكسون يستخدم بالطريق الحقني (IM, IV) جرعة واحدة يوميا تقطع ارتباط بدروسينات البلازما بنسبة 95% مما يعطيه نصف عمر حيوي طويل .  
- فعال في علاج الانتانات الرئوية كما أنه فعال في علاج إنتانات أغلب الجراثيم اللاهوائية ، وسيعمل في علاج إنتانات السحايا .  
- يُطرح بنسبة 50% في البول ونسبة 50% في الصفراء ولا حاجة لضبط وظائف الكلى عند استعماله ، عكسه أنه يحدث حالات إسهال عند استعماله .

### \* التأثيرات الجانبية :

التأثيرات الجانبية الأكثر شيوعاً هي الحساسية إذ تحدث حالات خرف خمس بنسبة (5% - 10%)

\* أثناء العلاج سيفالوسبورينات الجيل الثالث فإنه يمكنه أن تحدث أنه بعض الآلات الجراثيم والقطور يمكنه أن تطور مقاومة لها من حال الاستخدام العشوائي والطويل مما يؤدي إلى ظهور الآلات بمرئومية معدة على العلاج وبالتالي الإصابة بآثار جانبية شديدة معدة على العلاج.

- ( يمكنه أن تحدث الإصابة بالمبيضات البيضاء (Candidiasis) )

\* سيفالوسبورينات الجيل الأول ذات سمية كلوية محدودة (أذى كلوي - تأذي البويضات الكلوية - أو هتت تخثر البويضات الكلوية)

- أما سيفالوسبورينات الجيل الثاني تكون ذات سمية قليلة وبطيئة وفضيلة للكلية.

- سيفالوسبورينات الجيل الثالث ليس لها سمية كلوية.

\* مما يحذر سيفالوسبورينات الجيل الثالث:

- تمتلك النفوذية الأفضل إلى الجهاز العصبي المركزي ، وكذلك ليس لها سمية كلوية ، كما أنها فعالة ضد عصيات الفتح الأزرق وفعالة ضد الجراثيم المعوية.

\* شروط التخزين:

- على سبيل المثال سيفوتاكسيم Cefotaxime

سيفوتاكسيم : مسحوق أبيض مائل للاصفرار ، يخل بشكل جيد في الماء (مالح صودي) ، التقدير والتنوع في اللون للحاليل المحضرة حديثاً لا يشير بالضرورة إلى تغير في فعالية المضاد الحيوي .

- يتم تخزين هذه المادة في أوعية محكمة الإغلاق بحمض الهوايد وبحمض الهوايد

\* المحاليل المائية للسيفوتاكسيم في درجة pH (2 و 6 → 3 و 4) تكون ثابتة لمدة (21 → 14) يوماً عندما تخزن في حرارة (5C - 0C)