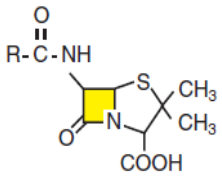
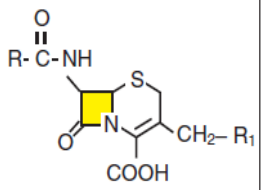
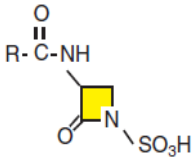
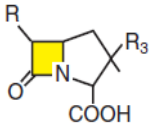
مجموعة البيتالاكتام β-lactam antibiotics:

عدد من المضادات الحيوية التي تنتجها الفطريات والبكتريا. هذه المضادات الحيوية تحتوي على حلقة β–lactam. و تضم بالإضافة إلى العديد من أنواع البنسلينات و السيفالوسبورينات المستخدمة، ثلاثة أصناف أخرى من مضادات الـ β–lactam للاستخدام السريري. هذه هي carbapenems و Carbacephems و Monobactms. جميع مضادات الـ β–lactam لها نفس آلية العمل، منع خطوة حاسمة في تركيب جدار الخلية البكتيرية. تعد هذه المجموعة من أوسع العلاجات المستعملة ضد الاصابات البكتيرية و انجحها وآمنها. الا ان المقاومة الموجهة ضد انواع المضادات التابعة لها ازدادت. تضم هذه المضادات الحياتية عده مجاميع رئيسية والتي بدورها تقسم الى مجاميع فرعية وتشترك جميعها بامتلاكها حلقة البيتالاكتام.

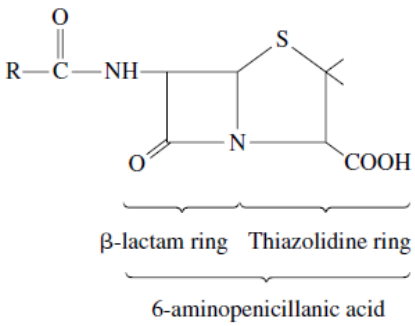
Beta-lactam class	Examples	Base molecular structure
Penicillins	Penicillin Ampicillin Piperacillin Mezlocillin	
Cephalosporins	Cefazolin Cefuroxime Cefotetan Cefotaxime Ceftriaxone Ceftazidime Cefepime	
Monobactams	Aztreonam	
Carbapenems	Imipenem Meropenem Doripenem	

المجاميع الرئيسية هي :

1. **البنسيلينات Penicillins**
2. **مجموعة الكلافام Clavams**
3. **السيفالوسبورينات Cephalosporins**
4. **مجموعة المونوباكتم Monobactms**
5. **مجموعة الكاربابنيم Carbapenems**
6. **مجموعة الكارباسيفم Carbacephems**
7. **مجموعة النوكارديسين Nocardicins**

1- مجموعة البنسيلينات Penicillins:

اول مضاد حيوي في هذه المجموعة Penicillin G تم اكتشافه من قبل العالم Fleming عام 1928 و جاءت التسمية بسبب عزله من الفطر *Penicillium notatum*. البنسيلينات مجموعة كبيرة من المركبات القاتلة للبكتيريا. التركيب العام للبنسيلينات هو حلقة β–lactam مرتبطة مع نواة ثيازوليدين Thiazolidine nucleus، ليكون نواه البنسيلين 6–Aminopenicillonic acid (الشكل 1). ترتبط النواة بالسلسلة الجانبية (Side chain –R–) وهي التي تحدد نوع المضاد.



The structure of Penicillin

تؤدي إضافة سلاسل جانبية مختلفة (R) إلى جزيء البنسلين الأساسي (او تغير المجموعة الكيميائية لهذه السلسلة) إلى تكوين مشتقات جديدة من المركبات لها نفس آلية عمل البنسلين (النشاط المضاد للميكروبات موجود في حلقة β –lactam) مع خصائص كيميائية و

بيولوجية مختلفة، و تدعى هذه المشتقات بالمضادات الحياتية شبه المصنعة Semi synthetic antibiotic. الغرض من هذه التغيرات في السلسلة الجانبية هو للحصول على مواصفات اضافية مرغوبة كأن تكون ذات نفاذية اعلى عبر الغشاء الخارجي, أو طيف فاعلية اوسع ضد البكتريا, او مقاومة اقوي للأنزيمات المحطمة. على سبيل المثال ، بعض نظائرها تقاوم التحلل المائي بالحامض أو بأنزيمات β–lactamases (شطر حلقة β–lactam بالتحليل الحامضي أو بأنزيمات β–lactamases يؤدي إلى تكوين حامض Penicillonic acid ، وهو غير فعال.)، بعضها ذات طيف واسع من النشاط المضاد للبكتيريا. وأخرى تظهر امتصاص افضل من الأمعاء.

ويمكن تقسيمها وتصنيفها حسب هيكلها الكيميائي و طيف نشاطها. تصنف البنسلينات إلى أربع مجاميع: مجموعة البنسلينات الطبيعية (G و V) ، و مجموعة البنسلينات المضادات للمكورات العنقودية المقاومة Antistaphylococcal (penicillinase–resistant) penicillins و مجموعة البنسلينات الامينية Aminopenicillins و مجموعة البنسلينات المضادة للزائفات Antipseudomonal penicillins).

CLASSIFICATION					
Natural Penicillins	**Penicillinase-resistant Penicillins**	**Aminopenicillins**	**Carboxypenicillins**	**Ureidopenicillins**	**Penicillin-β-lactamase inhibitors**
• Penicillin G • Peniclin G procaine • Penicillin G benzathine • Penicillin VK	• Nafcillin • Dicloxacillin	• Amoxicillin • Ampicillin	• Ticarcillin	• Piperacillin	• Amoxicillin-clavulanic acid • Ampicillin-sulbactam • Ticarcillin-clavulanic acid • Piperacillin-tazobactam

TABLE–1: Pharmacokinetic Parameters of Selected Penicillins

Drug	Route	Half-life (hr)	Renal Excretion (%)	Dose Adjustment in Renal Failure
Natural penicillins				
Penicillin G	IM, IV	0.5	79–85	Yes
Penicillin V	Oral	0.5	20–40	Yes
Antistaphylococcal penicillins (penicillinase resistant)				
Nafcillin	IM, IV	0.8–1.2	31–38	No
Oxacillin	IM, IV	0.4–0.7	39–66	No
Cloxacillin	Oral	0.5–0.6	40–70	No
Dicloxacillin	Oral	0.6–0.8	35–90	No
Aminopenicillins				
Ampicillin	Oral, IM, IV	1.1–1.5	40–92	Yes
Amoxicillin	Oral	1.4–2.0	86	Yes
Antipseudomonal penicillins				
Carbenicillin	Oral	0.8–1.2	85	Yes
Mezlocillin	IM, IV	0.9–1.7	61–69	Yes
Piperacillin	IM, IV	0.8–1.1	74–89	Yes
Ticarcillin	IM, IV	1.0–1.4	95	Yes

IM, intramuscular; IV, intravenous.

1- مجموعة البنسيلينات الطبيعية Natural Penicillins والتي تشمل :

اولا: . **Benzyl penicillin or Penicillin** : البنسلين الطبيعي benzyl penicillin و يسمى ايضا Penicillin G، مركب حامضي عند تناوله عن طريق الفم يكون تواجده الحيوي في الجسم متغاير بسبب عدم ثبوتيته في عصارة المعدة. و بالتالي يعطى للعلاج العضلي intramuscular أو الوريدي intravenous, إذ لا يعطى فموياً. ينتشر الدواء على معظم الأنسجة و التجاويف المبطنة serosa-lined cavities في المفاصل الملتهبة، مستويات التركيز مقاربة لمستوى المصل. ظهور تركيز منخفضة للبنسلين G في حليب الثدي وسائل النخاع الشوكي. و في حالة التهاب السحايا ، هذه التراكيز تقارب 5٪ من تركيز المصل.

يتم إفراز البنسلين G بواسطة الكلى، مع 90 ٪ من الافراز الكلوي يحدث عن طريق إفراز أنبوبي tubular secretion و 10 ٪ عن طريق glomerular filtration. عقار الـ Probenecid (يستخدم لعلاج النقرس) يغلق عملية الافراز الانبوبي و لذلك استخدم العقار لزيادة تركيز البنسلين G في المصل و إطالة عمر النصف له و للبنسيلينات الأخرى. معلومات دوائية إضافية يمكن العثور عليها في الجدول -1.

البنسلينات الطبيعية لها تأثير علاجي مقتصر على المكورات السبحية streptococci و قليل من السلبية لملون كرام. تشمل الاستخدامات السريرية للبنسلين G التهاب الشغاف (endocarditis) الذي تسببه بكتريا *S. viridans* (أو *Streptococcus bovis*)، والتهاب البلعوم (pharyngitis) الذي تسببه مجموعة group A β-hemolytic streptococci، والتهاب الانسجة الرابطة تحت الجلد(من عظة القطط cat bite cellulitis) الذي تسببه بكتريا *Pasteurella multocida* ، والزهري (syphilis) الذي تسببه *Treponema pallidum*.(يستعمل لحالات Cellulitis و Meningitis و Gonorrihea و Bacterial endocarditic و pneumonia).

ثانيا: **Benzathine benzyl penicillin ويدعى Benzathine** مستحضرات عضلية من البنسلين G (Depot intramuscular formulations) وتشمل بروكاين بنسلين Procaine penicillin و البنزاثاين بنسلين Benzathine penicillin، **لها قابلية الذوبان اقل و تأخر الامتصاص و نصف عمر طويل,. تراكيز الدواء قابلة للكشف بعد 24 ساعة من حقن بروكاين بنسلين**، و مستويات قليلة (0.003 وحدة / مل) من البنزاثاين بنسلين يمكن اكتشافها بعد 4 أسابيع من الحقن. يمتص ببطء في الدورة الدموية بعد حقنه في العضلة .I.M وتحلله الى Benzyl penicillin داخل الجسم الحي *In vivo*. يعد الدواء المختار (Drug of choice) عندما يتطلب تركيز واطئ من المضاد ولفترة طويلة, اذ يعطي تأثير طويل الامد من المضاد (2-4) اسابيع بعد جرعة مفردة من المضاد. يعطى لحالات Rheumatic fever و Syphilis.

ثالثا- Phenoxy methyl penicillin و يدعى Penicillin V: البنسلين V هو مركب فينوكسيميثيل phenoxymethyl من مشتقات البنسلين G و له فعالية طيف مضاد للبكتيريا مشابه لطيف البنسلين Penicillin G. و يعطى فموياً (عن طريق الفم) لعدم تأثره بالعصارة المعدية, الا انه اقل فاعلية من Benzyl penicillin، يستخدم لعلاج الالتهابات بالسبحات عندما يكون العلاج الفموي مناسبًا و مرغوبًا, يستعمل لحالات Rheumatic fever و Gingivitis و Skin infection و Pharyngitis و Tonsillitis و يعد الخط العلاجي الاول للالتهابات المصاحبة لتكون الاسنان Odontogenic infection.

2- مجموعة البنسيلينات شبه المصنعة Semi-synthetic Penicillin: وتشمل

أ- البنسلين ضيق الطيف المقاوم للبنسلينيز Narrow-spectrum penicillinase resistant penicillin

تعد هذه المجموعة علاج متخصص ضد الاصابات التي تسببها البكتريا الموجبة لصبغة غرام وخصوصاً بكتريا *Staphylococcus aureus* المنتجة لأنزيمات البيتالاكتميز لذا تدعى **البنسلين المقاوم للبنسلينيز المضاد للمكورات العنقودية**

Antistaphylococcal (penicillinase–resistant) Penicillins وتضم كل من المضادات Nafcillin و Oxacillin و Cloxacillin و Dicloxacillin تكون أكثر مقاومة لـ β–Lactamases البكتيرية من Penicillin G. وبالتالي هذه المضادات الحيوية فعالة ضد السبحات ومعظم المكورات العنقودية المنتجة للبنسلينيز والتي تكتسب في المجتمع (community–acquired penicillinase–producing staphylococci).. تستخدم لعلاج اصابات الجهاز التنفسي العلوي (Pneumonia) , واصابات الجلد المتسببة عن بكتريا *S. aureus*. البنسلينات المضادة للمكورات العنقودية (المقاومة البنسلين) تعالج العدوى التي تسببها المكورات السبحة و المكورات العنقودية ولكنها لا تؤثر على الـ MRSA.

الميثيسيلين Methicillin الذي لم يعد يسوق، هو مضاد حيوي مقاوم للبنسلينيز شبيه بالنفسيللين Nafcillin و الأوكساسيلين Oxacillin. لأسباب تاريخية توصفت المكورات العنقودية المقاومة للأوكساسيلين أو النفسيلين بالمقاومة للميثيسيلينMethicillin. وتعتبر العديد من المستشفيات عبارة عن خزانات لجرثومة الـ MRSA و لجرثومة الـMRSE (*Staphylococcus epidermidis* المقاوم للميثيسيلين). هذه الممرضات التي تكتسب من المستشفيات nosocomial pathogens عند فحصها مختبريا تكون مقاومة لجميع المضادات الحيوية من مجموعة β–lactam.

ب– Narrow –Spectrum β–Lactamase resistant penicillins

تمتلك هذه المجموعة من المضادات الحياتية فاعلية ضد البكتريا السالبة لصبغة غرام, الا انها لا تؤثر على بكتريا *Pseudomonas aeruginosa* وبكتريا *Acinetobacter* spp وهذا النوع من مقاوم لأي نوع من انواع انزيمات البيتالاكتاميز, و يعود الى هذه المجموعة المضاد الحياتي **Temocillin**.

3– Moderate–spectrum penicillins ويطلق عليها أمينو بنسلين Aminopenicillins:

البنسلينات الامينية Aminopenicillins تضم هذه المجموعة **Ampicillin , Amoxicillin** الذين لهما القدرة على اختراق الغشاء الخارجي للبكتريا السالبة لصبغة غرام. فعالة ضد المكورات السبحة streptococci و المكورات المعوية enterococci و بعض الكائنات سلبية الغرام و لكن لها نشاط متغير ضد المكورات العنقودية وغير فعالة ضد *P. aeruginosa*.

الحركيات الدوائية للأمبيسلين و أموكسيسيلين تتشابه (الجدول –1). يتمتع كلاهما بالتوافر الحيوي bioavailability الفموي الجيد. الأمبيسيلين يكون أيضا متوافر حيويا بعد الحقن العضلي و يؤدي تناول الطعام المتزامن إلى تقليل التوافر الحيوي للأمبيسيلين ولكن ليس الأموكسيسيلين، لذلك ينبغي إعطاء الجرعات الفموية من الأمبيسيلين على معدة فارغة. **يحقق الأمبيسيلين تراكيز علاجية في السائل المخي الشوكي cerebrospinal fluid خلال فترة الاستسقاء inflammation. لذلك ، الأمبيسيلين هو العلاج الفعال لالتهاب السحايا الناجم عن الليستريا مونوسيتوجينيس *Listeria monocytogenes*. في حين لا يصل الأموكسيسيلين إلى التراكيز الكافية في الجهاز العصبي المركزي لذا لا يلائم علاج التهاب السحايا.** وتشمل الاستخدامات أخرى للأمبيسلين الإصابات الخطيرة مثل التهاب الشغاف الناشئ عن المكورات المعوية enterococcal endocarditis والالتهاب الرئوي pneumonia الناجم عن الاصابة ببكتريا *H. influenzae* β–lactamase–negative. يعتبر العلاج بالأموكسيسيلين عن طريق الفم مناسبًا للعدوى البكتيرية غير الحادة سريريًا مثل التهاب الأذن الوسطى والتهاب الجيوب الأنفية. يستخدم أموكسيسيلين أيضا في نظم متعددة الأدوية multidrug regimens للقضاء على بكتيريا *Helicobacter pylori* في القرحة الاثني عشرية وقرحة المعدة. اي بعبارة اخرى يمكن تلخيص استخدام المضادين بالاتي:

يستعمل Ampicillin في علاج UTIs و Otitis media و Community–acquired pneumonia ويكون فعال ضد بكتريا *Heamophilus infleunzae* و *Salmonella* الا ان جميع بكتريا *Pseudomonas aeruginosa* ومعظم بكتريا *Klebsiella* تكون مقاومة له.

في حين يكون Amoxicillin فعال ضد بكتريا *streptococcus pneumoniae* Penicillin –susceptible و *S. aureus* و Non–β–Lactamase producing staph و *Enterococcus faecalis* ويكون فعال ضد *Heamophilus infleunzae* غير المنتجة لأنزيمات البيتالاكتام وبكتريا *E.coli* , *Proteus mirabilis* , *Salmonella* spp الا ان جميع البكتريا *Pseudomonas aeruginosa* وبكتريا *Klebsiella* spp وبعض انـواع بكتريا *Proteus* Indole–positive و *Citrobacter* تكون مقاومة له.

4– Extended–spectrum penicillin البنسلينات المضادة للزائفات Antipseudomonal Penicillins:

لقد طورت هذه المجموعة من المضادات لزيادة كفاءتها ضد البكتريا السالبة لصبغة غرام حيث تمتلك تأثيرات إضافية ضد السالبة لملون كرام بما في ذلك بكتيريا *Enterobacteriaceae* بضمنها بكتريا الزائفة الزنجاريه *Pseudomonas aeruginosa*. و أنها فعالة ضد المكورات العنقودية.

أ) من هذه المجموعة المضادات الحيوية الميزلوسيللين Mezlocillin و بيبراسيلين Piperacillin و التيكارسلين Ticarcillin هي تعطى بالحقن صيغتها كأملاح الصوديوم لذلك يجب النظر في محتوى الصوديوم في هذه المضادات الحيوية عند إعطائها للمرضى الذين يعانون من قصور القلب الاحتقاني congestive heart failure.

ب) خلال طور انتشارها distribution phase **لا تحقق البنسلينات المضادة للزائفات الا تركيزًا منخفضًا فقط في السائل المخي الشوكي. وبالتالي ، فإنها ليست من بين أدوية الخيار الأول drugs of first choice التي تستخدم لعلاج التهاب السحايا.**

ج) تخضع البنسلينات المضادة للزائفات للطرح الكلوي (الجدول 1). الـ Piperacillin و Ticarcillin لديها استقلاب كبدي متدني. في المقابل ، لدى الميزلوسيللين Mezlocillin استقلاب كبدي ملحوظ و يتطلب ضبط الجرعة عند المرضى الذين يعانون من قصور في وظائف الكبد.

دواعي الاستعمال: لدى البنسلينات المضادة للزائفات طيف متماثل من النشاط ضد العديد من مسببات الأمراض الإيجابية والسلبية لملون كرام، بما في ذلك معظم اللاهوائيات. المزلوسيللين Mezlocillin و بيبراسيلين Piperacillin و Ticarcillin لها نتائج سريرية مماثلة في المرضى الذين يعانون من عدوى معروفة بـ *P. aeruginosa* أو المشتبه بها. يتم استخدامها ايضا لعلاج التهاب الرئة المرتبطة بالتليف الكيسي cystic fibrosis أو التهوية الميكانيكية mechanical ventilation.

تقسم هذه المجموعة الى قسمين:

A. **Ureido–penicillin**: والتي تشمل **Piperacillin** و**Mezlocillin** و **Azlocillin**.

المضاد الحيوي **Piperacillin** يستعمل في اغلب الاحيان خلطاً اي بشكل توليفة مع احد مثبطات انزيمات البيتالاكتاميز وهو (Tazobactam)، التوليفه تدعى Tzocin, تمتلك التوليفه فاعلية ضد البكتريا الموجبة والسالبة لصبغة غرام مثل *Pseudomonas aeruginosa* فضلاً عن البكتريا اللاهوائية . يعطى حقناً .I.V ويستعمل في وحدة العناية المركزة لعلاج Pneumonia و Peritonitis وبعض اصابات القدم لدى المرضى المصابين بداء السكري.

المضاد الحيوي **Mezlocillin** من افراد هذه المجموعة التي تمتلك فاعلية ضد البكتريا الموجبة والسالبة لصبغة غرام و يستعمل ضد بكتريا , *Pseudomonas aeruginosa* , *Proteus spp* , *Bacteroides spp*, *Enterobacter spp* , *E.coli* *Klebsiella spp*,.

المضاد الحيوي **Azlocillin** الذي يعود الى هذه المجموعة يمتلك فاعلية مشابهة **Piperacillin , Mezlocillin** إذ يُظهر طيف واسع من الفاعلية ضد البكتريا ومن ضمنها بكتريا *Pseudomonas aeruginosa* , كما انه يتميز بفاعلية ضد بكتريا *Enterococci*

B. **Carboxy penicillin** :- والتي تشتمل **Carbenicilin** و **Ticarcillin** واللذان يتميزان بفاعليه عالية ضد البكتريا السالبة لصبغة غرام وخصوصاً بكتريا *Pseudomonas aeruginosa*, الا ان تأثيرها محدود على مجموعة من البكتريا الموجبة لملون كرام.

الكاربنيسيللين Carbenicillin indanyl sodium تمت صياغته للإعطاء عن طريق الفم oral administration. يحقق الكاربنيسيللين تراكيز لا تذكر في بول المرضى الذين يعانون من الفشل الكلوي. وبالتالي، فإنcarbenicillin غير مناسب للمرضى الذين يعانون من الفشل الكلوي. اما في المرضى ذوي وظائف الكلى الطبيعية، يستخدم carbenicillin indanyl sodium لعلاج التهابات المسالك البولية التي تسببها *P. aeruginosa* و *Proteus spp* و *Escherichia coli*.

مضادات Clavams (المركبات المثبطة لأنزيمات البيتالاكتاميز β-Lactamase inhibitors)

تمتاز هذه المركبات لوحدها بفاعلية ضعيفة ضد البكتريا, الا انها تعمل على زيادة كفاءة المضاد الحياتي (من نوع البيتالاكتام) بعد خلطه معها (Combination) بنسب معينه, والسبب يعود الى ان هذه المركبات تشابه مجموعة مضادات البيتالاكنم تركيباً, إذ انها تمتلك حلقة البيتالاكتام, وعليه فان الانزيم β –Lactamase سوف يرتبط معها تاركاً المضاد يعمل بحرية. وتشمل هذه المثبطات **Clavulanic acid** و **Tazobactam** و**Sulbactam**. إن إضافة مثبط β–lactamase يوسّع بشكل كبير طيف النشاط المضاد للبكتيريا ضد الكائنات الحية المنتجة للبيتالاكتميز. وبالتالي فإن هذه الأدوية لها استخدام سريري في علاج الالتهابات البكتيرية المختلطة المعروفة أو المشتبه بها بكتريا النبيت الطبيعي mixed bacterial flora مثل التهابات المرارة biliary infections و قرحة قدم لسكري diabetic foot ulcers و التهاب بطانة الرحم endomyometritis ، والتهاب الصفاق peritonitis.

Clavulanic acid يشبه نواة البنسلين ويختلف عنها بامتلاكه السلسلة الجانبية أسيل امين acyl amine كما يمتلك الاوكسجين بدلاً من الكبريت ويحتوي على β–hydroxyl ethlidine احلت بدلاً من Oxazolidine ring وهناك مثبطات اخر. و هناك عدة توليفات تجمع بين المضاد الحيوي من مجموعة β–lactam ومثبط انزيم البيتالاكتاميز (β–Lactamase) ومنها

توليفة Augmentin تتألف من Amoxicillin + Clavulanic acid هو الدواء المركب الوحيد توافر البيولوجي عن طريق الفم. يستعمل لزيادة طيف الفاعلية وإعادة الكفاءة ضد β–Lactamase–producing amoxicillin–resistant bacteria, إذ يستعمل كشراب للأطفال لعلاج الاصابات التنفسية , وكذلك متوفر بشكل حبوب لعلاج اصابات المجاري البولية والتناسلية وإصابات الاذن الوسطى.

توليفة Timentin تتألف من Ticarcillin+ Clavulanic acid تستعمل لعلاج الحالات التي تسببها بكتريا *Pseudomonas aeruginosa* وبكتريا *Haemophilus infleunzae* .

توليفة Unasyn تتألف من Ampicillin+Sulbactam تستعمل في حالات العلاج التجريبي Intra–abdominal infections و Empiric therapy و Skin infection و Pneumonia و Gynecologic infection تعد هذه التوليفة ذات فاعلية ضد بكتريا *Staph. aureus* و Enterobacteriaceae والبكتريا اللاهوائية, الا انها غير فعاله ضد *Pseudomonas aeruginosa*

توليفه Tozacin (تازوسين) تتألف من Piperacillin+Tazobactam تستخدم في علاج الاصابات المكتسبة من المستشفيات وخاصة بكتريا *E. coli* , *Proteus vulgaris* , كما له فعالية قوية ضد اصابات الجهاز التنفسي المزمن. تمتلك التوليفه فاعلية ضد

البكتريا الموجبة والسالبة لصبغة غرام مثل *Pseudomonas aeruginosa* فضلاً عن البكتريا اللاهوائية . يعطى حقناً I.V. ويستعمل في وحدة العناية المركزة لعلاج Pneumonia و Peritonitis وبعض اصابات القدم لدى مرضى داء السكري.(مكرر)

جميع تركيبات مثبطات β–lactamase باستثناء Amoxicillin–clavulanic acid هي تركيبات تعطى بالحقن. طرح تركيبات الدواء هذه تحدث في المقام الأول عن طريق إفراز الكلى. ولذلك ، فإن جميع تركيبات مثبطات β–lactamase تتطلب ضبط الجرعة في المرضى الذين يعانون من قصور كلوي.

مجموعة المضادات البيتالاكتام في الحمل

تُصنَّف جميع مضادات مجموعة البنسلينات من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) في فئة الحمل "ب" (pregnancy category B)، [أي أنه لا توجد أي مخاطرة جنينية في الدراسات على الحيوانات، لكن التجارب على البشر غير كافية، أو أن الدراسات على الحيوانات تظهر آثارًا جنينية ضارة ولكن التجارب البشرية المنظمة بشكل جيد (well controlled human trials) لم تكشف عن أي ضرر للجنين]. كثيرا ما يصف أطباء التوليد (Obstetricians) الأمبيسيلين والبنسلين G والبنسلين V لأنها فعالة ضد العدوى الأكثر شيوعا في رعاية النساء الحوامل (على سبيل المثال ، التهابات الجهاز التنفسي العلوي و المسالك البولية السفلى).

الآثار السلبية

على الرغم من كون مضادات الـ β–lactam ترتبط مع نسبة منخفضة من ردود الفعل السلبية، التكرار العام للتأثيرات الضارة المرتبطة باستخدام البنسلين أقل من 10٪ ، بما في ذلك الحساسية وغيرها من التفاعلات. الا انها تعد المصدر الأكثر شيوعا للحساسية allergic reactions بين المضادات الحيوية. و يجب التفريق بين الحساسية المفرطة و الطفح الجلدي غير التحسسي

الحساسية المفرطة Anaphylaxis هي استجابات انية بوساطة الاضداد نوع E (IgE–mediated) لفرط الحساسية من النوع الاول type I immune responses. قد تشمل أعراض وعلامات التفاعل بوساطة IgE (الشرى Urticaria ، حكة pruritus ، تشنج قصبي bronchospasm ، وذمة وعائية angioedema ، وذمة الحنجرة laryngeal edema ، وانخفاض ضغط الدم hypotension). قد تظهر التفاعلات المناعية المتأخرة ايضا لمضادات β–lactam على شكل (فرط خلايا الحمضات eosinophilia، فقر الدم الانحلالي hemolytic anemia، التهاب الكلية الخلالي interstitial nephritis، أو داء المصل serum sickness). هي استجابة حساسية خطيرة ونادرة بمعدل حدوث بين 0.004 ٪ و 0.015 ٪ من برامج العلاج بالبنسلين penicillin courses.

الطفح الجلدي غير التحسسي nonallergic β–lactam rashes على النقيض من ردود الفعل التحسسية النادرة ، الطفح الجلدي غير التحسسي شائع. حيث يرتبط الأمبيسيلين بالطفح الجلدي غير التحسسي في 5 إلى 10٪ من المستلمين. ونسبة حدوث الفورات غير التحسسية للأمبيسيلين المصاحبة للإصابة بفيروس ابشتاين بار (Epstein–Barr virus) (داء وحيدات النواةmononucleosis) او الفيروس المضخم للخلايا cytomegalovirus او اللوكيميا الليمفاوية الحادة acute lymphocytic leukemia او الليمفوما lymphoma أو الساركوما الشبكية Reticulosarcoma تتراوح بين 40 إلى 100٪ في المرضى.

طفح البنسلين الجلدي غير التحسسي هو انفجارات متموجة. بداية الثوران الانفجاري عادة بعد أكثر من 72 ساعة من التعرض لـ β–lactam. آلية طفح الأمبيسيلين غير التحسسي غير معروفة ، وليس لها علاقة بالأضداد نوع IgE أو النوع الأول فرط الحساسية.

اختبارات البنسلين الجلدية ليست مفيدة في تقييم طفح الأمبيسيلين غير الشروي (غير التحسسي). المرضى الذين لديهم تاريخ من الطفح الجلدي الأمبيسيلين غير الشروي قد يتلقون مضادات حيوية أخرى من β–lactam دون خطر أكبر من تفاعلات أرجية خطيرة لاحقة.

تداخل تفاعلات الحساسية (cross–reactivity) بين مضادات الـ β–lactam كبير. اي ان تكرر حدوث تفاعلات الحساسية في المرضى الذين لديهم فرط حساسية (بوساطة IgE) ضد احد مضادات الـ β–lactam (مع نتيجة إيجابية لاختبار للبنسلين الجلدي) يكون بشكل عام بنسبة 5.6٪. لمضاد حيوي آخر من مجموعة الـ β–lactam. لذا يجب على المرضى الذين لديهم تاريخ ثابت من تفاعل الحساسية النوع الأول تجاه اي من مضادات β–lactam تجنب جميع المضادات الـ β–lactam الأخرى ماعدا aztreonam. الا انه و بسبب الخلط مع طفح الأمبيسيلين غير التحسسي ، معظم المرضى يعطون تواريخ غير موثوق بها لحساسية البنسلين. 80 إلى 90 ٪ من المرضى الذين يبلغون عن حساسية البنسلين، لديهم نتائج سلبية لاختبارات للبنسلين في الجلد و 98 ٪ منهم يتحمل العلاجات اللاحقة بالمضادات الحيوية β–lactam. اخذ التاريخ المرضي الدقيق قد يميز التفاعلات غير التحسسية عن الحساسية للبنسلين و يسمح بالعلاج الآمن بـ β–lactam.

علل:

Q1\ معظم المرضى يعطون تواريخ غير موثوق بها لحساسية البنسلين وان 80 إلى 90 ٪ من المرضى الذين يبلغون عن حساسية البنسلين، لديهم نتائج سلبية لاختبارات للبنسلين في الجلد و ان 98 ٪ منهم يتحمل العلاجات اللاحقة بالمضادات الحيوية β-lactam؟

معظم المرضى يعطون تواريخ غير موثوق بها لحساسية البنسلين بسبب الخلط مع طفح البنسلينات **الجلدي غير التحسسي** (غير الشروي)**nonallergic β–lactam rashes** ، **حيث ان** الطفح الجلدي غير التحسسي شائع (يرتبط الأمبيسيلين بالطفح الجلدي غير التحسسي في 5 إلى 10٪ من المستلمين) على النقيض من ردود الفعل التحسسية النادرة (بمعدل حدوث بين 0.004 ٪ و 0.015 ٪ من حالات العلاج بالبنسلين penicillin courses). آلية طفح الأمبيسيلين غير التحسسي غير معروفة ، وليس لها علاقة بالأضداد نوع IgE أو النوع الأول فرط الحساسية، طفح البنسلين الجلدي غير التحسسي هو انفجارات متموجة، بداية الثوران الانفجاري عادة بعد أكثر من 72 ساعة من التعرض لـ β–lactam. اختبارات البنسلين الجلدية ليست مفيدة في تقييم طفح الأمبيسيلين (غير التحسسي). المرضى الذين لديهم تاريخ طفح جلدي غير الشروي للأمبيسيلين قد يتلقون مضادات حيوية أخرى من نوع β–lactam بدون خطر كبير لحدوث تفاعلات أرجية خطيرة لاحقة.

Q\ البنسلينات المضادة للزائفات ليست من بين أدوية الخيار الأول drugs of first choice التي تستخدم لعلاج التهاب السحايا؟

خلال طور انتشارها distribution phase لا تحقق البنسلينات المضادة للزائفات الا تركيزًا منخفضًا فقط في السائل المخي الشوكي. وبالتالي ، فإنها ليست من بين أدوية الخيار الأول drugs of first choice التي تستخدم لعلاج التهاب السحايا.