

# مروری بر آنتی بیوتیک‌های مقاوم به پنی سیلیناز

دکتر بهروز جمشیدی، دکتر شادی صبری

واحد تحقیق و توسعه شرکت داروسازی جابرابن حیان

## ■ مقدمه

پنی سیلین‌ها، آنتی بیوتیک‌های شناخته شده و دارای چند دهه سابقه مصرف هستند. این گروه از آنتی بیوتیک‌ها، اولین گروه از آنتی بیوتیک‌ها بودند که به طور بالینی مورد استفاده قرار گرفتند و اولین بار به صورت مخلوط از کپک‌های پنی سیلیوم به دست آمدند ولی بعدها به طریق نیمه سنتتیک و یا سنتتیک تهیه شده و هنوز هم به طور وسیع مورد استفاده قرار می‌گیرند.

انواع مختلف پنی سیلین‌ها دارای یک هسته ساختمانی مشترک هستند که حاوی حلقه بتالاکتام می‌باشند و بر حسب نوع شاخه‌های

جانبی که روی این هسته مشترک قرار می‌گیرد انواع مختلف پنی سیلین‌ها ایجاد می‌شوند.

## ■ مقاومت به پنی سیلین‌ها

اولین پنی سیلین‌های ساخته شده اغلب بر علیه باکتری‌های گرم مثبت فعالیت درمانی داشتند ولی گروهی از باکتری‌ها که توانایی ساخت و ترشح آنزیم پنی سیلیناز دارند، باعث می‌شوند حلقه بتالاکتام تخریب شود و به این علت مولکول پنی سیلین بر علیه چنین باکتری‌هایی فعالیت نخواهد داشت و لذا نیاز به وجود یک ترکیب مهار کننده آنزیم پنی سیلیناز (که معمولاً بتالاکتامان نامیده می‌شود) دارند

## □ خوراکی

آموکسی سیلین + کلوالانات پتاسیم که به فرم‌های سوسپانسیون خوراکی و قرص خوراکی در بازارهای خارجی و داخلی عرضه می‌شوند و در بازار خارجی قرص جویدنی نیز موجود است.

Susp: 125 + 31 , 250 + 62 , 250 + 125 mg

Tab: 250 + 125 , 500 + 125 , 750 + 250 mg

## □ تزریقی

آمپی سیلین + سولباکتام: که در بازار خارجی موجود است و در آینده نزدیک در بازار داخلی نیز عرضه خواهد شد. ویال‌های

powder for Injection; (1 + 0.5)g , (2 + 1)g

پیپراسیلین + تازوباکتام: که در بازار خارجی موجود است و در آینده نزدیک در بازار داخلی نیز عرضه خواهد شد. ویال‌های

powder for Injection; (2 + 0.25)g ,

(3 + 0.375)g

تیکارسیلین + کلوالانات پتاسیم: که در بازار خارجی موجود است.

همچنانکه اشاره شد، در محصولات فوق؛ سولباکتام، تازوباکتام و کلوالانات پتاسیم نقش مهار کنندگی بر آنزیم بتالاکتاماز را دارند.

ب- تغییر در ساختمان حلقه بتالاکتام و هسته اصلی پنی‌سیلین به طوری که در اثر آنزیم پنی‌سیلیناز قابل تخریب نباشد ولی در عین حال بتواند به سایت اثر پنی‌سیلین‌ها در دیواره سلولی باکتری‌ها (PBP\*) وصل شود و مانع از رشد باکتری شود و در نهایت کشنده باکتری باشد.

اگر چه به نظر می‌رسد استفاده از

که باید همراه داروی اصلی به کار رود. از طرفی چون حلقه بتالاکتام به اسید معده نیز حساس است و در اسید معده تخریب می‌شود، پس این پنی‌سیلین‌های اولیه فقط به طور تزریقی قابل استفاده هستند. البته با تغییراتی در شاخه‌های جانبی روی هسته اولیه بتالاکتام، پنی‌سیلین‌های مقاوم به اسید معده به دست آمدند که به طور خوراکی قابل استفاده هستند (۱).

## ■ مکانیسم مقاومت به پنی‌سیلین‌ها

مقاومت به پنی‌سیلین‌ها عمدتاً از طریق توانایی ذاتی یا اکتسابی باکتری برای ترشح آنزیم پنی‌سیلیناز حاصل می‌گردد که این توان ساخت و ترشح آنزیم فوق، از طریق پلاسمید می‌تواند به سایر گونه‌های باکتری هم انتقال یابد و به همین علت امروزه شاهد افزایش مقاومت به پنی‌سیلین‌هایی هستیم که سابقاً اثرات درمانی شدیدتری نشان می‌دادند (۲).

## ■ راه‌های حفاظت هسته بتالاکتام در

### مقابل آنزیم پنی‌سیلیناز

بدین منظور می‌توان به ۲ طریق عمل کرد:

الف - ماده شیمیایی مهار کننده آنزیم پنی‌سیلیناز به همراه پنی‌سیلین‌های حساس به آنزیم یاد شده به کار برده می‌شود. با استفاده از این طریق چندین محصول دارویی ساخته و عرضه شده که هم‌اکنون در بازار دارویی جهان و بعضاً در بازار دارویی داخلی موجود هستند از جمله:

از آنجا که عامل نیمی از عفونت های بیمارستانی که تهدید کننده جان بیماران هستند، باکتری های گرم منفی می باشند و ضمناً در سال های اخیر در برابر سفالوسپورین های نسل سوم و سایر آنتی بیوتیک های جدیدتر، مقاومت میکروبی رو به افزایش مشاهده گردیده است لذا روند تحقیقات در جهت بهبود ساختار یا تهیه مولکول های جدیدتر و مقاوم تر برای آنتی بیوتیک ها همچنان ادامه دارد (۲).

#### زیرنویس

\* Penicillin binding protein

#### منابع

1. Martindale 33. 2002; Vol:1 P: 111,112.
2. Journal of medical chemistry, 1998; Vol (41), P: 3961-3971.
3. Internet, Medline plus.

پنی سیلین ها به همراه مهارگر آنزیم پنی سیلیناز می تواند مشکل مقاومت میکروبی را حل نماید ولیکن دیده شده است که نوعی از آنزیم یاد شده در برخی گونه های باکتریایی ساخته می شود که به نام:  $\beta$ -lactamase نامیده می شود و مهار کننده های آنزیمی فوق الذکر بر علیه این نوع از آنزیم غیرفعال هستند و لذا باز هم هسته پنی سیلین در معرض تخریب واقع می شود. به منظور مقابله با این نوع از آنزیم پنی سیلیناز، با ایجاد تغییرات در ساختار حلقه بتسالاکتام، هسته اصلی مونوباکتام (monobaetam) حاصل گردید که در این گروه می توان به داروی (Aztreonam) اشاره نمود که در حال حاضر در بازار دارویی جهان به فرم تزریقی وجود دارد.

مکانیسم اثر آن شباهت به سفالوسپورین ها دارد ولی طیف اثر آن محدود به باکتری های گرم منفی هوازی می باشد و بر علیه سودوموناس آئروژینوزا هم اثرات خوبی دارد (۱ و ۲). از سایر مونوباکتام ها می توان (carumonam) را برشمرد (۱).

