ترجمه و تلخیص: دکتر محمد حسین پورغلامی
گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی
دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

پنی سیلین ها
(پوریدوپنی سیلین ها)

مقدمه:

با اینکه ۶۳ سال از کشف (۱۹۲۹) و ۵۱ سال از معرفی بالینی (۱۹۴۱) پنی‌سیلین‌ها می‌گذرد، این گروه از آنتی‌بیوتیکها بدون شک هنوز قسمت مهمی از رژیم دارو درمانی عفونتهای باکتریایی به‌شمار می‌آیند. به‌طور کلی این ترکیبات دارای فعالیت باکتریسیدال، توزیع گسترده در بدن، سمیت پائین و اثربخشی مناسب علیه عفونتهای باکتریایی حساس به پنی‌سیلین می‌باشند.

معرفی اولیه پنی‌سیلین G برای درمان عفونتهای استرپتوکوکی و استافیلوکوکی گامی بزرگ در درمان عفونت محسوب می‌گردید. ظاهر شدن گونه‌های Staphylococcus aureus که قادر به تولید

● هر چند که یوریدوپنی‌سیلین‌ها در مقایسه با کار بوکسی‌پنی‌سیلین‌ها اثرات ضد میکروبی قویتری دارند، ولی هنوز بطور بالینی برتری آنها برای درمان عفونتهای گرم منفی به اثبات نرسیده است. کاربرد این داروها به تنهائی با ناکامی نیز همراه بوده است.

پنی‌سیلیناز می‌باشند ضربه‌ای سخت اما موقتی بود بر سیر درمانی بیماریهای عفونی که با ساخت پنی‌سیلین‌های مقاوم به پنی‌سیلیناز نظیر متی‌سیلین، اکساسیلین ونفسیلین تا حدودی جبران گردید. این مشتقات جدید پنی‌سیلینی با داشتن یک زنجیرهٔ جانبی آسیل می‌توانستند حلقهٔ بتالاکتام را در برابر حملهٔ آنزیم بتالاکتاماز (پنی‌سیلیناز) محافظت نمایند.

● یوورید و پنی‌سیلین‌ها ترکیبات پنی‌سیلین‌های نیمه صناعی هستند که با تغییراتی برروی زنجیره جانبی آسیل از مولکول آمپی‌سیلین بدست می‌آیند.

به لحاظ نیاز فعالیت بیشتر ضد میکروبی علیه باکتریهای گرم منفی بود که آمینوپنی‌سیلین‌هایی چون آمپی‌سیلین و آموکسی‌سیلین سنتز گردیدند. این ترکیبات طیف ضد میکروبی وسیع‌تری داشته و برروی گونه‌هایی چون Escherichi coli, Proteus mirabilis, Shigella, Salmonella, Listeria, Haemophilus و Niesseria نیز موثر بودند.

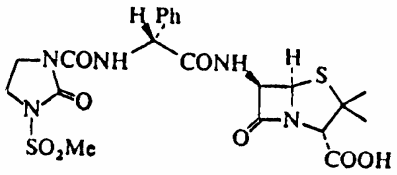
تحقیق برای دستیابی به پنی‌سیلینی که بر روی Enterobacteriaceae و Pseudomonas aeruginosa نیز موثر باشد منجر به ساخت کاربوکسی پنی‌سیلین‌ها یعنی کاربنی‌سیلین، تیکارسیلین و تموسیلین گردید. هر چند کاربوکسی‌پنی‌سیلین‌ها طیف ضدمیکروبی وسیع‌تری نسبت به آمینوپنی‌سیلین‌ها دارند ولی هنوز نیاز به داشتن دارویی که اثرات قویتری علیه روشهای گرم منفی و خصوصاً سودومونا داشته و از طرف دیگر عوارض جانبی کمتری نیز نسبت به کاربوکسی‌پنی سیلین‌ها داشته باشد احساس می‌گردید. به دنبال این هدف بود که یوریدوپنی‌سیلین‌ها ساخته شدند. این گروه دارویی شامل آزلوسیلین، مزلوسیلین و پیپراسیلین بوده که اخیراً نیز آپالسیلین (Apalcillin) به آن اضافه شده است. این ترکیبات پنی‌سیلین‌های نیمه صناعی هستند که با تغییراتی برروی زنجیرهٔ جانبی آسیل از مولکول آمپی‌سیلین بدست می‌آیند. زنجیره جانبی آسیل در آزلوسیلین و مزلوسیلین یک گروه یوریدو (از Urea = اوره) داشته و براین اساس به آنها یوریدوپنی‌سیلین یا به‌طور اختصاصی‌تر آسیل یوریدوپنی‌سیلین گفته می‌شود. پیپراسیلین علاوه‌بر گروه یوریدو یک حلقهٔ پیپرازینی نیز دارد و لذا به آن آسیل پیپرازین پنی‌سیلین نیز گفته می‌شود (شکل شماره ۱).

طیف ضدمیکروبی:

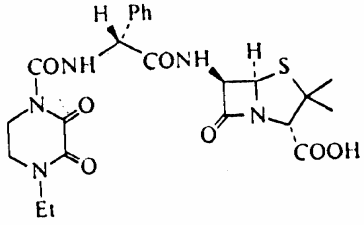
یوریدوپنی‌سیلین‌ها طیف ضد میکروبی وسیعی علیه باکتریهای گرم مثبت و گرم منفی دارند. این گسترده بودن طیف نسبت به سایر پنی‌سیلین‌ها به علت نفوذپذیری بیشتر آنها از دیوارهٔ سلولی و همینطور تمایل بیشتر آنها برای اتصال به پروتئینهایی است که پنی‌سیلین‌ها به آن متصل می‌شوند (PBP). یکی دیگر

از خصوصیات این ترکیبات تمایل ترجیحی آنها برای وقفه دیوارهٔ سلولی باکتریهای در حال تقسیم می‌باشد.

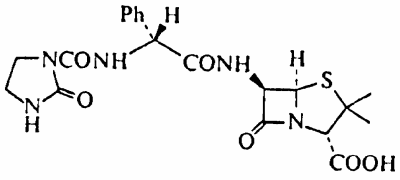
● معرفی اولیه پنی‌سیلین برای درمان عفونتهای استرپتوکوکی و استافیلوکوکی، گامی بزرگ در درمان عفونت محسوب می‌گردید.



Mezlocillin



Piperacillin



Azlocillin

شکل (۱): ساختمان آزلوسیلین، مزلوسیلین و پیپراسیلین

به‌طور اختصاصی در محیط invitro علیه سوشهایی چون streptococci , enterococci اکثر Enterobacteriaceae , Pseudomonas، بسیاری از باکتریهای بی‌هوازی مثل Clostridium, Fusobacterium, Bacteroides fragilis و peptostreptococci فعال می‌باشند. استافیلوکوکها و هموفیلوس اینفلوانزا تولید کنندهٔ بتالاکتاماز نسبت به یوریدوپنی‌سیلین‌ها مقاوم می‌باشند. در مقایسه با پنی‌سیلین G یا آمپی‌سیلین، فعالیت این داروها علیه استرپتوکوکها و انتروکوکها قدری ضعیف‌تر بوده در حالی که در برابر سوشهایی از H.influenzae یا N.gonorrhoeae که تولید بتا - لاکتاماز نمی‌کنند قدری فعالتر می‌باشند. در مقایسه با کاربوکسی پنی‌سیلین‌ها، یوریدوپنی‌سیلین‌ها فعالیت بیشتری علیه آنتروباکتریاسه‌هایی چون Enterobacter, Klebsiella و serratia دارند. به دلیل دیده شدن ۲۰ تا ۴۰ درصد مقاومت در عفونتهای آنتروباکتریاسه، استفاده از یوریدوپنی‌سیلین‌ها در این موارد به تنهایی

● یورید و پنی‌سیلین‌ها در نتیجه نفوذپذیری بسیار خوب، به غلظتهای بالائی در بافتهای بدن می‌رسند. در این زمینه می‌توان به غلظت خوب دارو در مایع مغزی - نخاعی در زمان التهاب و یا غلظت آن در استخوان در بیماران مبتلا به استئومیلیت اشاره نمود.

توصیه نمی‌شود. شاید بزرگترین مزیت یوریدوپنی‌سیلین‌ها بر سایر پنی‌سیلین‌ها فعالیت خوب آنها علیه P.aeruginosa باشد. در این رابطه پیپراسیلین فعالتر از آزلوسیلین و آزلوسیلین فعالتر از مزلوسیلین می‌باشد. در محیط invitro فعالیت پیپراسیلین در برابر این سوش را ۸ برابر کاربنی‌سیلین ذکر کرده‌اند. دو مسئله نگران کننده نیز در مورد یوریدوپنی‌سیلین‌ها گزارش شده است. یکی اثر تلقیحی (inoculum effect) و کاهش اثربخشی آن علیه بعضی از سوشها مثل Enterobacter یا E-coli و P.aeruginosa در محیط invitro می‌باشد. در اینجا افزایش غلظت باکتریها از 10^3 به 10^7 (cfu در میلی‌لیتر) موجب افزایش چشمگیری در حداقل فعالیت وقفه‌ای (MIA) این آنتی‌بیوتیکها می‌گردد. این اثر تلقیح، در مورد هر سه داروی این گروه گزارش شده است. علت این امر احتمالاً افزایش تولید آنزیم بتا-لاکتاماز به علت افزایش تعداد باکتریها و یا به علت تکثیر بیش از اندازه زیرمجموعه باکتریهای مقاوم می‌باشد. مسئله دوم کاهش فعالیت باکتریسیدال این داروها می‌باشد.

فارمارکوکینتیک:

یوریدوپنی‌سیلین‌ها نمکهای مونوسدیم بوده و لذا نسبت به کاربوکسی پنی‌سیلین‌ها که نمکهای دی‌سدیم می‌باشند مقدار کمتری نمک دارند. از جائیکه این داروها جذب خوراکی ندارند لذا ناچاراً باید به صورت تزریقی مورد استفاده قرار گیرند. در مقایسه با کاربوکسی پنی‌سیلین‌ها، یوریدوپنی‌سیلین‌ها اتصال پروتئینی کمتر، نیمه عمر کوتاه‌تر ولی حجم ظاهری توزیع بزرگتری دارند (جدول شماره ۱).

کمتر از ۱۰ درصد دارو متابولیزه شده و درصد عمده‌ای (۶۰-۵۰ درصد) نیز بدون تغییر و به شکل داروی فعال از طریق فیلتراسیون گلومرولی و ترشح توبولی دفع می‌شود. مابقی (۳۰-۲۰ درصد) داروی مصرفی نیز از طریق صفراوی دفع می‌شود که این امر موجب پیدایش غلظتهای بالای آنتی‌بیوتیک در مجرای صفراوی می‌گردد. یکی از تفاوتهای اساسی این گروه با کاربوکسی‌پنی‌سیلین‌ها نیز در همین مسئله می‌باشد. در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی به علت کاهش چشمگیر کلیرانس و دفع کلیوی، نیمه عمر کاربوکسی پنی‌سیلین‌ها افزایش یافته و تدریجاً دارو در بدن تجمع خواهد یافت، در حالی که به علت کمتر وابسته بودن یوریدوپنی‌سیلین‌ها به دفع کلیوی و امکان دفع دارو از راههای دیگر، تجمع دارو در بدن به شکل خفیفتری صورت خواهد گرفت. یوریدوپنی‌سیلین‌ها در نتیجه نفوذپذیری بسیار خوب، به غلظتهای بالایی

Comparison of Pharmacokinetic Properties

Type of penicillin	Sodium content (meq/g)	Protein binding (%)	Half-life (h)	Volume of distribution (L)	Drug accumulation associated with renal dysfunction	Urinary excretion in 24 h (%)	Biliary excretion (%)
Carbenicillin	4.7	50-60	1.1	12-16	Yes	90-95	0.2
Ticarcillin	5.2	50-60	1.2	14-16	Yes	80-90	3-5
Mezlocillin	1.85	20-40	1.0	18-19	Minimal	50-70	20-30
Piperacillin	1.85	15-20	1.0	16-19	Minimal	60-80	20-30
Azlocillin	2.17	20-40	1.0	18-19	Minimal	50-70	20-30

جدول (۱): مقایسهٔ فارماکوکینتیک یوریدوپنی‌سیلین‌ها با کاربوکسی پنی‌سیلین

در بافتهای بدن می‌رسند. در این زمینه می‌توان به غلظت خوب دارو در مایع مغزی - نخاعی در زمان التهاب مننژ و یا به غلظت آن در استخوان بیماران مبتلا به استئومیلیت اشاره نمود. مقدار مصرف این داروها به‌طور کلی بین ۸ تا ۱۶ گرم در روز برای عفونتهای ملایم تا متوسط و ۱۸ تا ۲۴ گرم در روز برای عفونتهای شدید و خطرناک ذکر گردیده است. مقادیر کم دارو (۱ تا ۲ گرم هر ۶ ساعت) را می‌توان از طریق تزریق داخل عضلانی تجویز نمود در حالیکه برای مقادیر بیشتر استفاده از انفوزیون وریدی اجتناب‌ناپذیر است.

یکی از خصوصیات مهم فارماکوکینتیکی یوریدوپنی‌سیلین‌ها غیر خطی بودن رابطه مقدار مصرف و غلظت پلاسمایی دارو می‌باشد. احتمالاً به علت اشباع راههای دفعی غیرکلیوی (صفراوی و متابولیکی)، افزایش مقدار مصرف دارو موجب کاهش کلیرانس و افزایش غلظت پلاسمایی آن می‌گردد. در بیمارانی که مبتلا به اختلالات کلیوی نیز می‌باشند این امر منجر به بروز غلظتهای پلاسمایی بالاتر خواهد گشت.

کاربرد بالینی:

یوریدوپنی‌سیلین‌ها در مقایسه با کاربوکسی پنی‌سیلی‌ها از طیف ضد میکروبی وسیعتری (خصوصاً علیه Pseudomonas, Klebsiella) برخوردار بوده و علاوه‌بر این مزیتهای دیگری را نیز دارا می‌باشند. این داروها مقدار سدیم کمتری داشته و بروز هیپوکالمی با آنها کمتر دیده می‌شود. اختلال در عملکرد پلاکتی در آنها ضعیفتر بوده و در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی نیاز به حداقل تغییر در مقدار مصرف دارو می‌باشد. هر چند این مزیتها موجب گردیده‌تا بسیاری از پزشکان یوریدوپنی‌سیلین‌ها را بر کاربنی‌سیلین یا تی‌کارسیلین ترجیح دهند اما مقایسات بالینی نتوانسته‌اند به‌طور مشخص این برتری را اثبات نمایند.

استفاده از این داروها به تنهایی در مواردی چون پنومونی، باکتریمی، عفونتهای مجرای ادراری، استئومیلیت و عفونتهای بافتهای نرم با اثربخشی همراه بوده است، هر چند در حین درمان ممکن است در ۱۰ تا ۱۵ درصد از بیماران مقاومت بروز نمایند. هر چند که یوریدوپنی‌سیلین‌ها در مقایسه با کاربوکسی پنی‌سیلین‌ها اثرات ضدمیکروبی قویتری دارند ولی هنوز بطور بالینی برتری آنها برای درمان عفونتهای گرم منفی به اثبات نرسیده است. کاربرد این داروها به تنهایی باناکامی نیز همراه بوده است. شاید علت این امر مقاومت موجود در آنتروباکتریاسه‌ها (۲۰ تا ۴۰ درصد) باشد. در این موارد توصیه شده است که به همراه یوریدوپنی‌سیلین از یک آمینوگلیکوزید نیز استفاده شود. این دو با هم اثرات سینرژیستیک در برابر سوشهای گرم منفی مثل P.aeruginosa داشته و احتمال بروز مقاومت ضمن دارو درمانی کاهش می‌یابد. همچون کاربنی‌سیلین‌ها، یوریدوپنی‌سیلین‌ها رانیز نباید مستقیماً با آمینوگلیکوزیدها مخلوط نمود بلکه هریک را باید به تنهایی و با فاصله تزریق نمود. شاید عمده‌ترین اندیکاسیون یوریدوپنی‌سیلین‌ها در مقابله با عفونتهای P.aeruginosa و البته به همراه یک آمینوگلیکوزید می‌باشد.

عوارض جانبی:

به نظر می‌رسد که واکنشهای آلرژیک یا فوق حساسیتی رایج‌ترین عارضه جانبی پنی‌سیلین‌ها می‌باشد که در ۳ تا ۱۰ درصد افراد ممکن است دیده شود. وقوع واکنشهای آنافیلاکتیک نسبت به پنی‌سیلین‌ها نادر بوده و به صورت ٤ در هر صدهزار تا

۱۵ در هر صدهزار مورد مصرف گزارش شده است و مرگ ناشی از آن یک در هر ۵۰ هزار مورد مصرف گزارش گردیده است. احتمال بروز واکنش آلرژیک نسبت به فرآورده‌های خوراکی حداقل بوده در حالیکه تزریق داخل عضلانی فرآوردهٔ پروکائین‌پنی‌سیلین با بیشترین احتمال بروز این نوع واکنش روبرو می‌باشد. مقادیر بالا یا مصرف طولانی مدت پنی‌سیلین‌ها نیز احتمال بروز واکنشهای آلرژیک را افزایش می‌دهند. بیمارانی که نسبت به یک نوع پنی‌سیلین حساسیت نشان داده‌اند باید حساس به سایر پنی‌سیلین‌ها در نظر گرفته شوند. علاوه‌بر شوکهای آنافیلاکتیک واکنشهای آلرژیک دیگری نیز چون تب دارویی، بیماری سرم (serum sickness)، واسکولیت جلدی، نفریت بینابینی، بثورات جلدی مثل کهیر و درماتیت اکسفولیاتیو نیز براثر مصرف پنی‌سیلین‌ها گزارش شده است. مصرف خوراکی پنی‌سیلین‌ها نیز عوارض گوارشی را بدنبال دارد اما یوریدوپنی‌سیلین‌ها از این طریق مورد استفاده قرار نمی‌گیرند. مصرف مقادیر بالای پنی‌سیلین‌ها خصوصاً در حضور اختلالات کلیوی منجر به بروز یک‌سری عوارض نورولوژیک از

● یورید و پنی‌سیلین‌ها نمکهای مونوسدیم بوده و لذا نسبت به کاربوکسی پنی‌سیلین‌ها که نمکهای دی‌سدیم می‌باشند، مقدار کمتری نمک دارند.

قبیل تحریک‌پذیری، گیجی، توهمات بینایی و شنوایی، تشنجات میوکلونیک یا عمومی یا حتی کوما خواهد گردید. از دیگر عوارض گزارش شده در مورد پنی‌سیلین‌ها می‌توان به بروز نارسایی کلیوی (در صورت مصرف مقادیر بالای دارو)، مسمومیت کبدی، فراهم نمودن محیط رشد برای عفونتهای فرصت‌طلب (خصوصاً با پنی‌سیلین‌های وسیع‌الطیف) و انتروکولیت اشاره نمود. هر چند که پنی‌سیلین‌ها جزو داروهای هماتوتوکسیک محسوب نمی‌شوند ولی بعد از مصرف آنها بعضی عوارض خونی مثل آنمی‌همولیتیک، گرانولوسیتوپنی و اختلالات پلاکتی گزارش شده‌اند. اختلالات پلاکتی از جمله مهمترین عوارض جانبی کاربوکسی پنی‌سیلین‌ها بوده و به نظر می‌رسد که دارو با اتصال به گیرنده‌های آدنوزین دی‌فسفات پلاکتی موجب بروز اختلال در عملکرد آنها می‌گردد. این عارضه با مصرف یوریدوپنی‌سیلین‌ها ضعیف‌تر از کاربوکسی پنی‌سیلین‌ها می‌باشد. علاوه‌بر این از دیگر مزیت‌های مطرح شده در مورد یوریدوپنی‌سیلین‌ها کمتر بودن بار سدیم و کاهش احتمال بروز هیپوکالمی می‌باشد که از عوارض جانبی عمدهٔ و محدود کنندهٔ مصرف کاربوکسی پنی‌سیلین‌ها بشمار می‌آید.

همچون سایر موارد بکارگیری آنتی‌بیوتیکها، در اینجا نیز توصیه شده است که انتخاب یک یوریدوپنی‌سیلین باید براساس مورد بالینی خاص، مشخص بودن حساسیت سوش پاتوژن، خواص فارماکوکینتیک دارو و بالاخره هزینه درمان صورت گیرد. در مواردی که باکتری عفونت‌زا حساس به یک پنی‌سیلین با طیف کوتاه می‌باشد بهتر است از مصرف پنی‌سیلین‌های وسیع‌الطیف اجتناب نمود. مصرف نابجا و بی‌رویهٔ پنی‌سیلین‌های وسیع‌الطیف به بروز مقاومت باکتریایی، عدم موفقیت در درمان و هزینه‌های بالای درمانی منجر خواهد گشت.

مأخذ:

Wright, A.J. & Wilkowske, C.J.: Symposium On Antimicrobial Agents - part II(The Penicillins). Mayo Clin.Proc. 66: 1047-1063,1991.