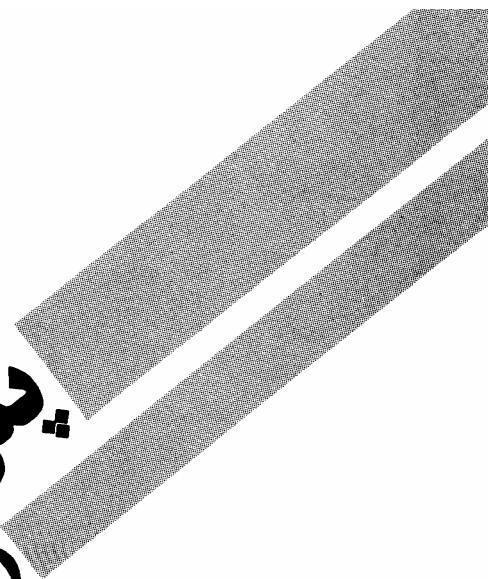


ترجمه و تلخیص: دکتر محمد حسین پور غلامی
گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی
دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

پنی سیلین ها (پنیدوننی سیلین ها)



مقدمه:

با اینکه ۶۳ سال از کشف (۱۹۲۹) و ۵۱ سال از معرفی بالینی (۱۹۴۱) پنی سیلین ها می گذرد، این گروه از آنتی بیوتیکها بدون شک هنوز قسمت مهمی از رژیم دارو درمانی عفونتهای باکتریایی به شمار می آیند. به طور کلی این ترکیبات دارای فعالیت باکتریسیدال، توزیع گسترده در بدن، سمیت پائین و اثربخشی مناسب علیه عفونتهای باکتریایی حساس به پنی سیلین می باشند.

معرفی اولیه پنی سیلین G برای درمان عفونتهای استرپتوكوکی و استافیلوکوکی گامی بزرگ در درمان عفونت محسوب می گردید. ظاهر شدن گونه های Staphylococcus aureus که قادر به تولید

- هر چند که یورید و پنی سیلین ها در مقایسه با کاربوکسی پنی سیلین ها 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.

طیف ضد میکروبی وسیع تری نسبت به آمینو پنی سیلین ها دارند ولی هنوز نیاز به داشتن دارویی که اثرات قویتری علیه روشاهای گرم منفی و خصوصاً سودومونا داشته و از طرف دیگر عوارض جانبی کمتری نیز نسبت به کاربوکسی پنی سیلین ها داشته باشد احساس می گردد. به دنبال این هدف بود که یورید و پنی سیلین ها ساخته شدند. این گروه دارویی شامل آزلوسیلین، مزلوسیلین و پیراسیلین بوده که اخیراً نیز آپالسیلین (Apalcillin) به آن اضافه شده است. این ترکیبات پنی سیلین های نیمه صناعی هستند که با تغییراتی بر روی زنجیره جانبی آسیل از مولکول آمیبی سیلین بدست می آیند. زنجیره جانبی آسیل در آزلوسیلین و مزلوسیلین یک گروه یورید و (از Urea = اوره) داشته و براین اساس به آنها یورید و پنی سیلین یا با طور اختصاصی تر آسیل یورید و پنی سیلین گفته می شود. پیراسیلین علاوه بر گروه یورید و یک حلقه پیپرازینی نیز دارد و لذا به آن آسیل پیپرازین پنی سیلین نیز گفته می شود (شکل شماره ۱).

طیف ضد میکروبی:

یورید و پنی سیلین ها طیف ضد میکروبی وسیعی علیه باکتریهای گرم منفی بود که آمینو پنی سیلین هایی چون آمیبی سیلین و آموکسی سیلین ستر گردیدند. این ترکیبات طیف ضد میکروبی وسیع تری داشته و بر روی گونه هایی چون *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Proteus mirabilis*, *Listeria* و *Haemophilus* نیز موثر بودند.

پنی سیلیناز می باشد ضربه ای سخت اما موقتی بود بر سیر درمانی بیماریهای عفونی که با ساخت پنی سیلین های مقاوم به پنی سیلیناز نظر می سیلین، اکساسیلین و فنسیلین تا حدودی جبران گردید. این مشتقات جدید پنی سیلینی با داشتن یک زنجیره جانبی آسیل می توانستند حلقه بتالاکتان را در برابر حمله آنزیم بتالاکتماز (پنی سیلیناز) محافظت نمایند.

- یورید و پنی سیلین ها ترکیبات پنی سیلین های نیمه صناعی هستند که با تغییراتی بر روی زنجیره جانبی آسیل از مولکول آمیبی سیلین بدست می آیند.

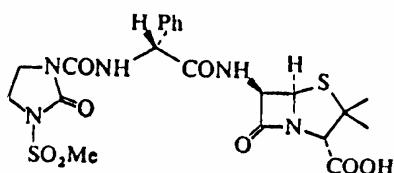
به لحاظ نیاز فعالیت بیشتر ضد میکروبی علیه باکتریهای گرم منفی بود که آمینو پنی سیلین هایی چون آمیبی سیلین و آموکسی سیلین ستر گردیدند. این ترکیبات طیف ضد میکروبی وسیع تری داشته و بر روی گونه هایی چون *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Proteus mirabilis*, *Listeria* و *Haemophilus* نیز موثر بودند.

تحقیق برای دستیابی به پنی سیلینی که بر روی *Pseudomonas aeruginosa* و *Enterobacteriaceae* نیز موثر باشد منجر به ساخت کاربوکسی پنی سیلین ها یعنی کاربئی سیلین، تیکارسیلین و تموسیلین گردید. هر چند کاربوکسی پنی سیلین ها

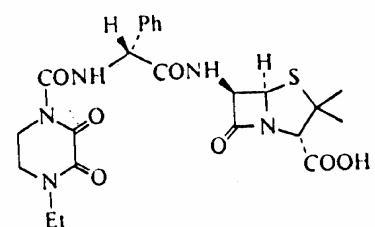
از خصوصیات این ترکیبات تمایل ترجیحی آنها برای وقفه دیواره سلولی باکتریهای در حال تقسیم می‌باشد.

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

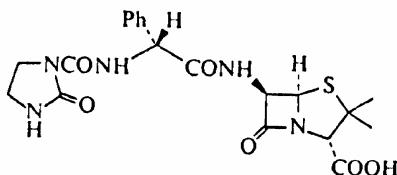
به طور اختصاصی در محیط *in vitro* علیه سوشهای *enterococci*, *streptococci*, *Pseudomonas*, *Enterobacteriaceae*, *Clostridium* از باکتریهای بی‌هوایی مثل *Fusobacterium*, *Bacteroides fragilis* و *peptostreptococci* فعال می‌باشد. استافیلوکوکها و هموفلوس اینفلوانزا تولید کننده بتالاکتاماز نسبت به یورید و پنی‌سیلین‌ها مقاوم می‌باشند. در مقایسه با پنی‌سیلین G یا آمپی‌سیلین، فعالیت این داروها علیه استرپتوکوکها و انتروکوکها قدری ضعیفتر بوده در حالی که در برابر سوشهای از *H.influenzae* یا *N.gonorrhoeae* که تولید بتا - لاکتاماز نمی‌کنند قدری فعالتر می‌باشد. در مقایسه با کاربوبکسی پنی‌سیلین‌ها، یورید و پنی‌سیلین‌ها فعالیت بیشتری علیه آنروباکریاسهای چون *Enterobacter*, *serrattia* و *Klebsiella* دارند. به دلیل دیده شدن ۲۰ تا ۴۰ درصد مقاومت در عفونتهای آنروباکریاسه، استفاده از یورید و پنی‌سیلین‌ها در این موارد به تنهایی



Mezlocillin



Piperacillin



Azlocillin

شکل (۱): ساختمان آزلوسیلین، مزلوسیلین و پیراسیلین

- یورید و پنی‌سیلین‌ها در نتیجه نفوذپذیری بسیار خوب، به غلظتهاي 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 استخوانیت اشاره نمود.

نسبت به کاربوکسی پنی سیلین ها که نمکهای دی سدیم می باشند مقدار کمتری نمک دارند. از جاییکه این داروها جذب خوراکی ندارند لذا ناچار آباید به صورت تزریقی مورد استفاده قرار گیرند. در مقایسه با کاربوکسی پنی سیلین ها، یوریدوپنی سیلین ها اتصال پروتئینی کمتر، نیمه عمر کوتاه تر ولی حجم ظاهری توزیع بزرگتری دارند (جدول شماره ۱).

کمتر از ۱۰ درصد دارو متabolیزه شده و درصد عمدۀ ای (۵۰-۶۰ درصد) نیز بدون تغییر و به شکل داروی فعال از طریق فیلتراسیون گلومرولی و ترشح توپولی دفع می شود. مابقی (۲۰-۳۰ درصد) داروی مصرفی نیز از طریق صفراء دفع می شود که این امر موجب پیدایش غلظتهاي بالاي آنتي بيوتيك در مجرای صفراء می گردد. یکی از تفاوتهاي اساسی اين گروه با کاربوکسی پنی سیلین ها نیز در همین مسئله می باشد. در بیماران مبتلا به نارسایي کلیوی به علت کاهش چشمگیر کلیرانس و دفع کلیوی، نیمه عمر کاربوکسی پنی سیلین ها افزایش يافته و تدریجاً دارو در بدن تجمع خواهد یافت، در حالی که به علت کمتر وابسته بودن یوریدوپنی سیلین ها به دفع کلیوی و امكان دفع دارو از راههای دیگر، تجمع دارو در بدن به شکل خفیفتری صورت خواهد گرفت. یوریدوپنی سیلین ها در نتیجه تفویضی بری بسیار خوب، به غلظتهاي بالاي

تصویبه نمی شود. شاید بزرگترین مزیت یوریدوپنی سیلین ها بر سایر پنی سیلین ها فعالیت خوب آنها علیه *P.aeruginosa* باشد. در این رابطه پپراسیلین فعالتر از آزلوسیلین و آزلوسیلین فعالتر از مزلوسیلین می باشد. در محیط invitro فعالیت پپراسیلین در برابر این سوش را ۸ برابر کاربنی سیلین ذکر کرده‌اند. دو مسئله نگران کننده نیز در مورد یوریدوپنی سیلین ها گزارش شده است. یکی اثر تلقیحی (inoculum effect) و کاهش اثربخشی آن علیه بعضی از سوشها مثل *E.coli* یا *Enterobacter* در محیط *P.aeruginosa* invitro می باشد. در اینجا افزایش غلظت باکتریها از 10^3 به 10^7 cfu در میلی لیتر) موجب افزایش چشمگیر در حداقل فعالیت وقفای (MIA) این آنتی بیوتیکها می گردد. این اثر تلقیح، در مورد هر سه دارو این گروه گزارش شده است. علت این امر احتمالاً افزایش تولید آنزیم بتا- لاكتاماز به علت افزایش تعداد باکتریها و یا به علت تکثیر بیش از اندازه زیرمجموعه باکتریهای مقاوم می باشد. مسئله دوم کاهش فعالیت باکتریسیدال این داروها می باشد.

فارماکوکنیتیک:

یوریدوپنی سیلین ها نمکهای مونوسدیم بوده ولذا

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): مقایسه فارماکوکنیتیک یوریدوپنی سیلین ها با کاربوکسی پنی سیلین

کاربینی سیلین یا تی کارسیلین ترجیح دهنده اما مقایسه بالینی توانسته اند به طور مشخص این برتری را اثبات نمایند.

استفاده از این داروها به تنها بر در مواردی چون پنومونی، باکتریمی، عفونتهای مجرای ادراری، استئومیلیت و عفونتهای بافتی ترم 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 یوریدوپنی سیلین ها در مقایسه با کاربوکسی پنی سیلین ها اثرات ضد میکروبی قویتری دارند ولی هنوز بطور بالینی برتری آنها برای درمان عفونتهای گرم منفی به اثبات نرسیده است. کاربرد این داروها به تنها بر این کامی نیز همراه بوده است. شاید علت این امر مقاومت موجود در آنتروباکتریاسه ها (۲۰ تا ۴۰ درصد) باشد. در این موارد توصیه شده است که به همراه یوریدوپنی سیلین 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 می یابد. همچون کاربینی سیلین ها، یوریدوپنی سیلین ها رانیز نباید مستقیماً با آمینوگلیکوزیدها مخلوط نمود بلکه هریک را باید به تنها و با فاصله تزریق نمود. شاید عمدترين اندیکاسیون یوریدوپنی سیلین ها در مقابله با عفونتهای *P.aeruginosa* و البته به همراه یک آمینوگلیکوزید می باشد.

عوارض جانبی:

به نظر می رسد که واکنشهای آлерژیک یا فوق حساسیتی رایج ترین عارضه جانبی پنی سیلین ها می باشد که در ۳ تا ۱۰ درصد افراد ممکن است دیده شود. وقوع واکنشهای آنافیلاکتیک نسبت به پنی سیلین ها نادر بوده و به صورت ۴ در هر صدهزار تا

در بافتی های بدن می رستد. در این زمینه می توان به غلظت خوب دارو در مایع مغزی - نخاعی در زمان التهاب منیر و یا به غلظت آن در استخوان بیماران مبتلا به استئومیلیت اشاره نمود. مقدار مصرف این داروها به طور کلی بین ۸ تا ۱۶ گرم در روز برای عفونتهای ملایم تا متوسط و ۱۸ تا ۲۴ گرم در روز برای عفونتهای شدید و خطیرناک ذکر گردیده است. مقادیر کم دارو (۱ تا ۲ گرم هر ۶ ساعت) را می توان از طریق تزریق داخل عضلانی تجویز نمود در حالیکه برای مقادیر بیشتر استفاده از انفuzion و ریدی اجتناب ناپذیر است.

یکی از خصوصیات مهم فارماکوکنیتیکی یوریدوپنی سیلین ها غیر خطی بودن رابطه مقدار مصرف و غلظت پلاسمای دارو می باشد. احتمالاً به علت اشاع راههای دفعی غیر کلیوی (صفراوی و متabolیکی)، افزایش مقدار مصرف دارو موجب کاهش کلیرانس و افزایش غلظت پلاسمای آن می گردد. در بیمارانی که مبتلا به اختلالات کلیوی نیز می باشند این امر منجر به بروز غلظتهای پلاسمای بالاتر خواهد گشت.

کاربرد بالینی:

یوریدوپنی سیلین ها در مقایسه با کاربوکسی پنی سیلی ها از طیف ضد میکروبی وسیعتری (*Pseudomonas, Klebsiella*) (خصوصاً علیه برخوردار بوده و علاوه بر این مزیتهای دیگری را نیز دارا می باشند. این داروها مقدار سدیم کمتری داشته و بروز هیپوکالمی با آنها کمتر دیده می شود. اختلال در عملکرد پلاکتی در آنها ضعیفتر بوده و در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی نیاز به حداقل تغییر در مقدار مصرف دارو می باشد. هر چند این مزیتها موجب گردیده تا بسیاری از پزشکان یوریدوپنی سیلین ها را بر

کبدی، فراهم نمودن محیط رشد برای عفونتهای فرست طلب (خصوصاً با پنی سیلین های وسیع الطیف) و انتروكولیت اشاره نمود. هر چند که پنی سیلین ها جزو داروهای هماتوتوکسیک محسوب نمی شوند ولی بعد از مصرف آنها بعضی عوارض خونی مثل آنمی همولیتیک، گرانولوسیتوپنی و اختلالات پلاکتی گزارش شده اند. اختلالات پلاکتی از جمله مهمترین عوارض جانبی کاربوبکسی پنی سیلین ها بوده و به نظر می رسد که دارو با اتصال به گیرنده های آدنوزین دی فسفات پلاکتی موجب بروز اختلال در عملکرد آنها می گردد. این عارضه با مصرف یورید و پنی سیلین ها ضعیفتر از کاربوبکسی پنی سیلین ها می باشد. علاوه بر این از دیگر مزیت های مطرح شده در مورد یورید و پنی سیلین ها کمتر بودن بار سدیم و کاهش احتمال بروز هیپوکالمی می باشد که از عوارض جانبی عمده و محدود کننده مصرف کاربوبکسی پنی سیلین ها بشمار می آید.

همچون سایر موارد بکارگیری آنتی بیوتیکها، در اینجا نیز توصیه شده است که انتخاب یک یورید و پنی سیلین باید براساس مورد بالینی خاص، مشخص بودن حساسیت سوش پاتوژن، خواص فارماکوکنیتیک دارو و بالاخره هزینه درمان صورت گیرد. در مواردی که با کتری عفونت زا حساس به یک پنی سیلین با طیف کوتاه می باشد بهتر است از مصرف پنی سیلین های وسیع الطیف اجتناب نمود. مصرف نابجا و بی رویه پنی سیلین های وسیع الطیف به بروز مقاومت باکتریایی، عدم موفقیت در درمان و هزینه های 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.

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 فرآوردهای خوراکی حداقل بوده در حالیکه تزریق داخل عضلانی فرآورده پروکائین پنی سیلین با بیشترین احتمال بروز این نوع واکنش روبرو می باشد. مقدادی بالا یا مصرف طولانی مدت پنی سیلین ها نیز احتمال بروز واکنشهای آلرژیک را افزایش می دهند. بیمارانی که نسبت به یک نوع پنی سیلین حساسیت نشان داده اند باید حساس به سایر پنی سیلین ها در نظر گرفته شوند. علاوه بر شوکهای آنافیلاکتیک واکنشهای آلرژیک دیگری نیز چون تب دارویی، بیماری سرم (serum sickness)، واسکولیت جلدی، نفریت بینایی، بشورات جلدی مثل کهیر و درماتیت اکسفلیاتیو نیز برازیر مصرف پنی سیلین ها گزارش شده است. مصرف خوراکی پنی سیلین ها نیز عوارض گوارشی را بدنبال دارد اما یورید و پنی سیلین ها از این طریق مورد استفاده قرار نمی گیرند. مصرف مقدادی بالای پنی سیلین ها خصوصاً در حضور اختلالات کلیوی منجر به بروز یکسری عوارض نورولوژیک از

● یورید و پنی سیلین ها نمکهای مونوسدیم بوده و لذا نسبت به کاربوبکسی پنی سیلین ها که نمکهای دی سدیم می باشند، مقدار کمتری نمک دارند.

قبيل تحريك پذيری، گيжи، توهمات بینای و شناوی، تشنجات ميوکلونیک یا عمومی یا حتی کوما خواهد گردید. از دیگر عوارض گزارش شده در مورد پنی سیلین ها می توان به بروز نارسایی کلیوی (در صورت مصرف مقدادی بالای دارو)، مسمومیت