

پنی سیلین به علت برخوردار بودن از اثر ویژه ضدباکتریایی، ضریب درمانی بالا، سلامت نسبی، یکی از کم خطرترین و مفیدترین آنتی بیوتیک ها محسوب میشود.

### ساختمان شیمیایی

ساختمان اصلی پنی سیلین از يك حلقه تiazolidine تشکیل شده است که به حلقه بتالاکتام متصل میشود که به این حلقه زنجیر جانبی R اتصال می یابد. هسته پنی سیلین بخش اصلی جهت برقراری فرآیندهای بیولوژیکی است. تغییرات متابولیکی یا تغییرات شیمیایی این قسمت از ملکول سبب کاهش تمام اثرات ضدباکتریایی میشود (شکل شماره ۱).

### نحوه عمل ضد میکروبی

قسمت اعظم دیواره سلولی باکتریهای گرم مثبت (۶۰٪) و قسمت کمی از دیواره باکتریهای گرم منفی (۱۰٪) از يك ماده موکوپپتید بنام پپتیدوگلیکان تشکیل شده است. (شکل شماره ۲) در مورد مکانیسم اثر پنی سیلین ها مشاهده شده است که پنی سیلینها با آنزیم ترانس پپتیداز که مسئول تشکیل ارتباطات متقاطع بین رشته های موازی شبکه پپتیدوگلیکان بوده و نهایتاً یکپارچگی و تمامیت دیواره سلولی باکتری را موجب میشوند پیوند کوئوالان تشکیل داده و باعث غیرفعال شدن این آنزیم می گردند در نتیجه دیواره سلولی ساخته نشده و یا اینکه دیواره سلولی ظرفی ایجاد می شود که در اثر فشار زیاد باکتریهای گرم مثبت (۲۰ تا ۳۰ اتمسفر) مقاومت نداشته، در نتیجه غشاء سیتوپلاسمی پاره و با خارج شدن محتویات سلولی باکتری نابود می شود. در باکتریهای گرم منفی لایه خارجی لیپوپولی ساکاریدی از نفوذ بنزیل پنی سیلین جلوگیری کرده مضافاً اینکه فشار داخلی این باکتریها ۵ تا ۱۰ اتمسفر است که از دلایل بی تأثیر بودن پنی سیلین روی اغلب باکتریهای گرم منفی می باشد. شکل شماره ۳ پنی سیلین ها، آنتی بیوتیک های باکتری کش هستند و تنها باعث مرگ باکتریهای در حال رشد می گردند و فاقد هرگونه اثر روی دیواره سلولی باکتریهای خفته می باشند یا به عبارت دیگر ارگانسیم های حساس باید شدیداً در حال تکثیر و در خلال فاز لگاریتمی رشد باشند تا تحت تأثیر قرار گیرند. پنی سیلینها بر سلولهای پستانداران به علت اینکه فاقد دیواره سلولی نظیر دیواره سلولی باکتریها هستند بی اثر می باشد.

### تقسیم بندی پنی سیلینها

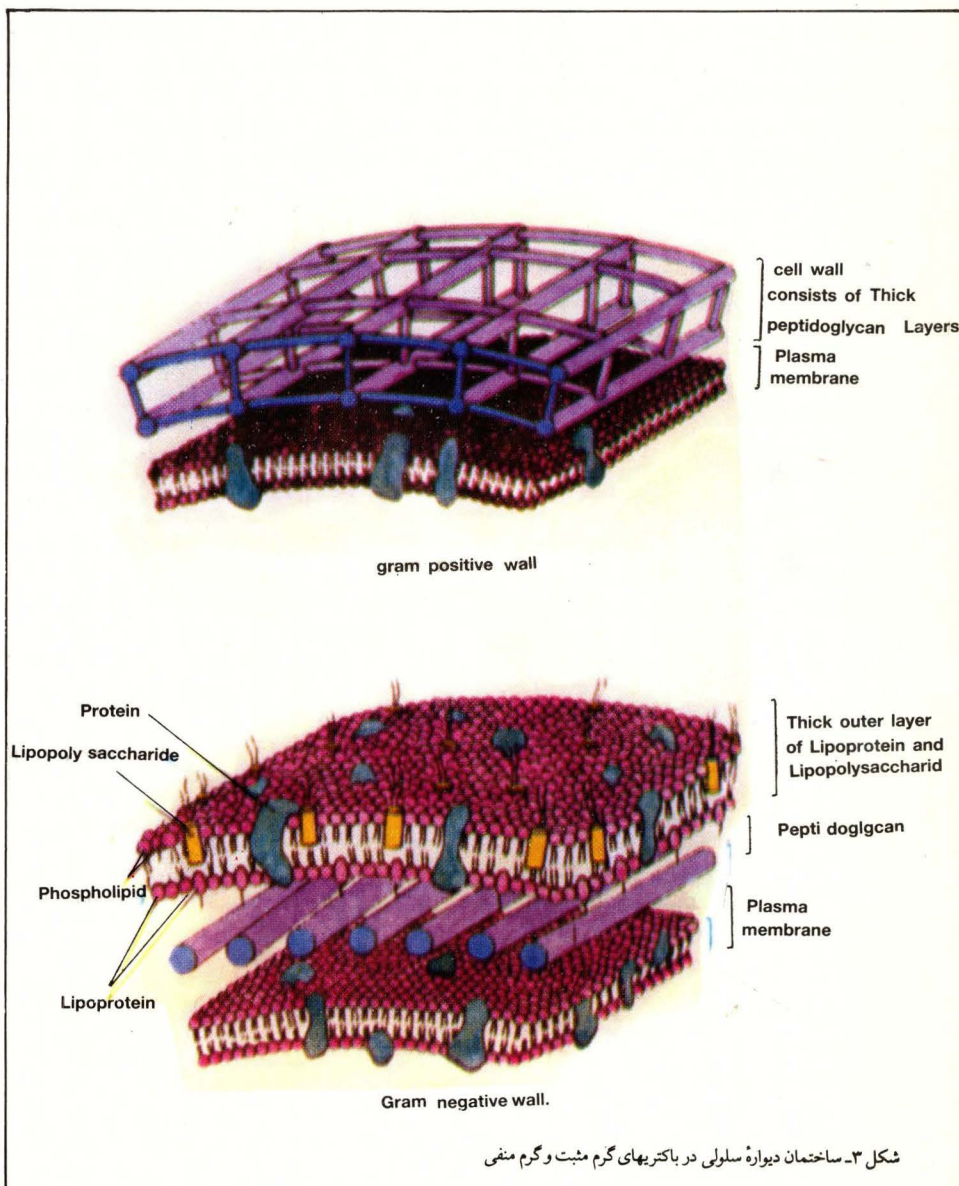
هنگامی که اصطلاح پنی سیلین به کار می رود منظور پنی سیلین G می باشد.

### الف- پنی سیلینهای تزریقی

۱- پنی سیلین G پتاسیم و سدیم- که بدان بنزیل پنی سیلین هم اطلاق می شود که بصورت ماده کریستاله

# آشنایی بیشتر با پنی سیلین

تألیف: دکتر احمد فاطمی عضو هیات علمی دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران



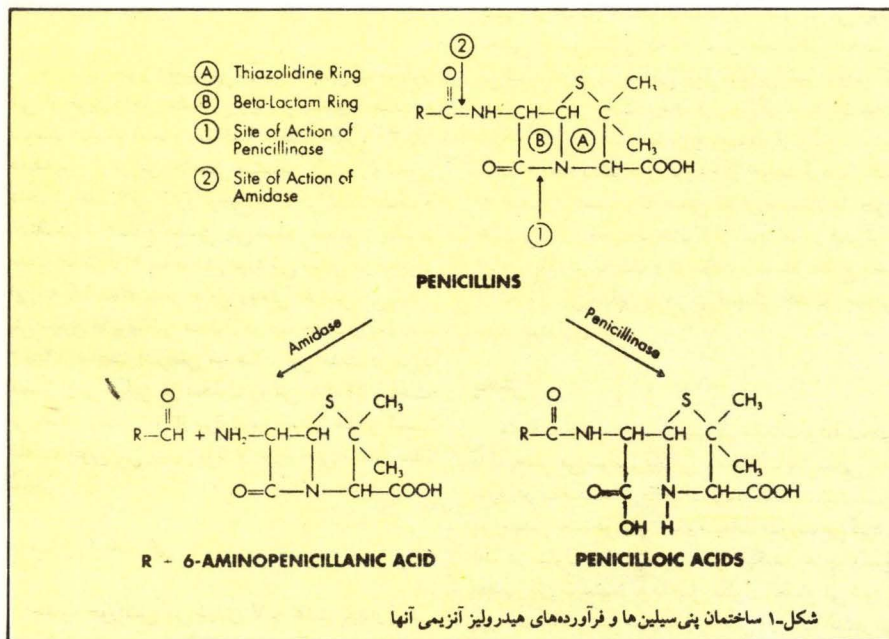
شکل ۳- ساختمان دیواره سلولی در باکتریهای گرم مثبت و گرم منفی

بهمراه دارد. بعلاوه خود پنی سیلین نیز در شکمبه از بین رفته و یا بی اثر می شود. بدین لحاظ از پنی سیلینهای خوراکی به منظور درمان نشخوارکنندگان به غیر از شیرخواران استفاده نمی شود. منتهای مراتب از این خاصیت متوقف کننده رشد باکتریها میتوان جهت درمان نفخ نشخوارکنندگان بالغ استفاده کرد.

### ۳- موضعی

زمانی که تزریق دارو به یک نقطه و یا قسمتی از بدن

متوالی محلولهای غلیظ پنی سیلین بوجود آید. تجویز پنی سیلین به صورت انفوزیون مداوم وریدی تنها در مواردی نظیر آندوکاردیت باکتریایی حاد که بالا نگهداشتن غلظت دارو ضرورت دارد انجام می شود. از آنجائیکه پنی سیلین به راحتی از طریق جریان خون به فضای زیر نخاعی وارد نمی شود ممکن است در مننژیت هم تجویز داخل نخاعی و هم عضلانی توصیه شود. از پنی سیلین در درمان برخی ورم پستانها از راه آئورت شکمی نیز استفاده کرده اند.



محدود بوده و عمومی نباشد بدان تجویز موضعی اطلاق می شود که به شکل استعمال سطحی، داخل پستانی و داخل نایی انجام می شود.

**سطحی:** پنی سیلین به صورت سطحی به شکل پودر، محلول آبی، پماد یا اسپری مورد استفاده قرار می گیرد. به منظور کاهش دادن احتمال واکنشهای آلرژیک و بروز مقاومت باکتریایی از پنی سیلین تا تشخیص باکتریولوژیکی نباید بطور موضعی استفاده کرد. فقط در صورتیکه سایر داروهای ضدباکتریال موضعی نتوانند مورد استفاده واقع شوند امکان بهره گیری از آن وجود دارد.

**داخل پستانی:** پنی سیلین را با تزریق داخل کاترته، داخل مخزن پستان (سیسترن)، آئورت شکمی و نهایتاً به شکل عمومی جهت درمان ورم پستان مورد استفاده قرار داده اند. البته راه داخل پستانی به لحاظ راحتی و تأثیرپذیری دارو ترجیح دارد. عموماً پنی سیلینهای محلول در چربی یا حاملهای روغن معدنی در مقایسه با پنی سیلینهای محلول در حامل آبی به مدت طولانی تر در پستان گاو باقی می مانند. در حالیکه حاملهای آبی با آزادسازی سریع آنتی بیوتیک ماکزیم غلظت درمانی را ایجاد می کنند.

**داخل نایی:** تجویز برخی آنتی بیوتیکها به طریق

### ۲- خوراکی

تجویز پنی سیلین از راه خوراکی به خوک- کره اسب و نشخوارکنندگان شیرخوار محدود می شود. اسیدیته معده و فلور میکروبی دو عامل محدودکننده در استفاده از پنی سیلین بدین طریق می باشند. بهمین جهت املاح معدنی یا پنی سیلین پروکائین به علت تخریب در برابر اسید معده از این راه تجویز نمی گردند. تجویز خوراکی پنی سیلین در انسان و دامهای شیرخوار بیش از دامهای بالغ و حیوانات مولد غذاست. غلظت دارو در خون و بافتها از راه خوراکی بسیار کمتر از میزان آن از راه تزریقی است. لذا مقدار مورد استفاده باید ۲ تا ۵ برابر راه تزریقی باشد تا غلظت خونی برابر حاصل گردد. چرا که جذب دارو با حجم و نوع غذای خورده شده و میزان حرکات معده و روده تغییر می کند. بدنبال تجویز پنی سیلین ۷ و فتسیلین به نشخوارکنندگان شیرخوار به علت مقاومت در برابر اسید معده، دارو بدون تغییر به طرف روده که از PH قلیایی برخوردار است رفته و در آنجا بخوبی جذب می گردند.

پنی سیلین به علت از بین بردن فلورمیکروبی شکمبه باعث توقف متابولیسم باکتریایی در دستگاه گوارش علفخواران شده که موجب کندی و حتی توقف حرکات شکمبه شده که بی اشتهاهی و افسردگی را

سفيد و جاذبه الرطوبه بوده که ملح سدیم و پتاسیم آن در دسترس بوده که ملح پتاسیم آن بیشتر مورد مصرف قرار می گیرد. اصلاح پتاسیم و سدیم پنی سیلین G عموماً جهت تزریقات عمومی مورد استفاده قرار گرفته و به سرعت از محل تزریق جذب می شوند.

به کمک ترکیب بازهای مختلف با بخش اسیدی پنی سیلین ترکیباتی را سنتز کرده اند که به صورت سوسپانسیون آبی یا روغنی بوده که بسیار آهسته جذب می شوند و به طور نسبی غلظت های کم اما مداوم آنتی بیوتیک را در خون ایجاد می کنند که به آنها ترکیبات ذخیره ای یا طویل الاثر اطلاق شده که انواع ذیل را در برمی گیرد.

۲- بنزاتین پنی سیلین G: پودر کریستاله سفیدی است که به مقدار کمتری در آب محلول بوده و جذب آن توسط بافتها آهسته است.

۳- پروکائین پنی سیلین G: پودر کریستاله نرم و سفیدرنگی است که به سرعت توسط اسیدها- قلیاها و عوامل اکسیدکننده غیرفعال می شود.

علاوه بر پنی سیلین G که به تنهایی مورد مصرف قرار می گیرد مخلوط آنها هم در دسترس بوده که واجد مریت بیشتر و غلظت خونی بالاتر می باشند که شامل انواع ذیل می باشد.

۱- بنزاتین پنی سیلین G و پنی سیلین G پتاسیم و پروکائین پنی سیلین G (6:3:3).

۲- بنزاتین پنی سیلین G و پنی سیلین G پروکائین.

۳- پروکائین پنی سیلین G و پنی سیلین G پتاسیم.

ب- پنی سیلین خوراکی یا پنی سیلینهای مقاوم به اسید

۱- فنوکسی متیل پنی سیلین (پنی سیلین V) - هم به صورت ملح بنزاتین و هم به صورت ملح پتاسیم در دسترس می باشد. در مقابل تجزیه شدن توسط اسید معدی مقاوم بوده و بصورت خوراکی تجویز میشود.

۲- فنوکسی اتیل پنی سیلین (فنسیلین) - هومولوگ ساختگی فنوکسی متیل پنی سیلین می باشد که بصورت خوراکی تجویز می شود.

### راههای تجویز

پنی سیلین را از راههای زیر میتوان تجویز کرد.

#### ۱- عمومی

اصلاح پنی سیلین G عموماً به صورت داخل عضلانی مورد مصرف قرار می گیرند. این ترکیبات معمولاً به علت تجزیه و غیرفعال شدن توسط اسید معده به صورت خوراکی تجویز نمی شوند. در صورتیکه از محلولهای آبی پنی سیلین استفاده نمایند دارو سریعتر جذب می شود. پروکائین پنی سیلین G در حامل آبی یا روغنی و نیز بنزاتین پنی سیلین G بطور متعارف از راه عضلانی مورد استفاده قرار می گیرد. از این ترکیبات هرگز نباید از راه ورید استفاده کرد.

پنی سیلین را بدون اینکه ترومبوفلیت برجسته ای ایجاد نماید میتوان براه داخل وریدی تجویز نمود. عارضه ترومبوفلیت ممکن است به دنبال تزریقات

داخل نایی در درمان پنومونی گاو طرفدارانی دارد. جهت این کار آنتی بیوتیک را در سرم فیزیولوژی حل نموده و به مقدار 2ml/Kg وزن دام در نای وارد کرده که البته روش مفیدی محسوب نمی شود.

## جذب

جذب پنی سیلین و عوامل مؤثر بر آن را از راههای عمومی خوراکی-رحمی و پستانی مورد بررسی و مذاقه قرار میدهم.

## جذب از راه عمومی

به دنبال تجویز اغلب پنی سیلین ها بصورت محلول آبی از طریق داخل عضلانی و یا زیر جلدی، جذب به سرعت انجام شده و حداکثر غلظت خونی ۱۵-۳۰ دقیقه پس از تزریق حاصل میشود. البته راه تجویز داخل عضلانی دارو ترجیح داده می شود. هنگام استفاده از اصلاح معدنی پنی سیلین سدیم و پتاسیم مدت جذب از ۴ ساعت در مورد پنی سیلین در محلول آبی به ۱۸ ساعت در حامل روغنی افزایش می یابد. پنی سیلین G پروکائین محلول در آب جذب را به مدت ۱۲-۲۴ ساعت افزایش میدهد. این مدت در مورد همین پنی سیلین در محلول روغنی ۲۴-۴۸ ساعت می باشد. یک تزریق از بنزاتین پنی سیلین ممکن است غلظت خونی پنی سیلین را تا ۷ روز و حتی بیشتر حفظ نماید.

## جذب از راه خوراکی

جذب خوراکی پنی سیلین V به علت پایداری در محیط اسیدی معده از پنی سیلین G بهتر صورت می گیرد شیره معدی با PH برابر ۲ دارو را سریعاً از بین می برد. در این ارتباط معتقدند اسیدکلریدریک موجود در شیره معده قادر است زنجیر جانبی آمیدی را هیدرولیز کرده در نتیجه حلقه بتالاکتام باز شده که با کاهش اثر ضدباکتریایی دارو همراه می باشد. بدنبال تجویز خوراکی پنی سیلین، جذب آن ناکامل و نامرتب بوده و بستگی زیادی به وجود غذا در معده و میزان تخلیه آن دارد. تنها بخش کوچکی توسط معده جذب می شود. بیشترین جذب دارو در دوازده بطور نامنظم و آهسته صورت گرفته اما میزان آن در پنی سیلینهای مختلف بسیار متغیر است. در مورد آمپی سیلین حضور غذا جذب دارو را کاهش می دهد. همچنین نشومایسین با مکانیسمی ناشناخته جذب بعضی از پنی سیلینها را کاهش می دهد.

## جذب رحمی

پنی سیلین G سدیم از رحم مادیان به سرعت جذب می شود. در صورتیکه بعد از انفوزیون داخل رحمی هوا را به کمک دست خارج ساخته و مقدار دارو را هم کاهش دهیم میزان جذب افزایش می یابد. همچنین تجویز داخل وریدی پنی سیلین G سدیم به گاو و یا مادیان مبتلا به انسداد اویدوکت باعث جذب کمتر دارو می گردد.

تجویز بنزوات استرادیول همزمان یا یک ساعت قبل از تجویز داخل رحمی پنی سیلین جذب رحمی و بدنبال آن دفع پنی سیلین در شیر گاو را افزایش می دهد. ظاهراً افزایش جریان خون رحمی ایجاد شده توسط استروژنهای افزاینده همراه با افزایش جذب رحمی عیار پلاسمایی پنی سیلین را افزایش میدهد.

## جذب پستانی

به دنبال انفوزیون داخل پستانی پنی سیلین، جذب کمی از آن در چند ساعت اول صورت می گیرد. بخشی از پنی سیلین که به طریق عضلانی تجویز می شوند در شیر دفع می گردد بنابراین شیر گاوانی که به طور عمومی تحت درمان قرار می گیرند تا پاک شدن شیر از آنتی بیوتیک نباید مورد مصرف قرار گیرند. این موضوع بعداً بیشتر مورد توجه قرار خواهد گرفت. البته نه اقتصادی است و نه علمی که تورم پستان با تجویز عمومی دارو تحت درمان قرار گیرد اما در صورتیکه تهاجم باکتری به بدن و درجه حرارت بالا مطرح باشد از تجویز پنی سیلین یا هراتنی بیوتیکی بطریق عمومی نباید خودداری کرد.

## پخش

متعاقب جذب- پنی سیلینها در مایعات و بافت های بدن پخش می شوند. مادامی که غلظت پلاسمایی آزاد دارو در بافت ها و مایعات زیاد باشد انتشار پنی سیلین به داخل بافت ها و مایعات صورت می گیرد. اما در سلول بمقدار جزئی نفوذ میکند. هرچند نفوذ بعضی پنی سیلینها به داخل سلول انجام می شود. پروبسید پخش پنی سیلینها را کاهش ولی تب انتشار آن را افزایش میدهد.

در پلاسمای، پنی سیلینها بطور قابل برگشت و سست تا ۶۵٪ به پروتئینهای پلاسمای (آلبومین) می چسبند. میزان اتصال در پنی سیلینهای مختلف فرق می کند به طور مثال آمپی سیلین معمولاً تا ۲۰٪ و کلوکساسیلین تا ۸٪ به پروتئینهای پلاسمای اتصال می یابند. میزان قابل توجهی از پنی سیلینهای مختلف در کبد، کلیه، عضلات و ریه ها وارد شده اما مقدار کمی از آن در قرنیه و مایع سینوویال نفوذ می کند. حداکثر غلظت پنی سیلین در کلیه ها ایجاد شده که بعنوان یک یافته ثابت تلقی می شود هرچند گاهی غلظت آن در کبد نیز بالا می باشد.

## عوامل متأثرکننده پخش پنی سیلین

### سد جفت:

پنی سیلینها معمولاً از جفت عبور نمی کنند. نظیر سد مغزی خونی اگر مقدار دارو بالا باشد مقادیری از پنی سیلین قادرند وارد گردش خون جنین گردند. حدود ۶۰ تا ۹۰ دقیقه پس از تجویز پنی سیلین از راه عضلانی به دام آبستن دارو از جفت گذشته و وارد گردش خون جنین می شود. در حالیکه این عمل از جنین به مادر به سادگی صورت نمی پذیرد.

## سد روده ای

پنی سیلینها جزء در غلظت های بالا و یا وجود التهاب از سد روده ای قادر به عبور نیستند.

## سد مغزی خونی

پنی سیلینها جزء بهنگام التهاب پرده های مننژ قادر به انتشار به داخل سیستم اعصاب مرکزی نیستند. حتی در صورت وجود التهاب مقادیر زیاد دارو به طریق داخل وریدی یا عضلانی نیازی می باشد. لذا مؤثرترین راه تجویز در این شرایط راه داخل نخاعی است که با تجویز محلول پنی سیلین ایزوتونیک به مقدار ۲۰-۵۰ ml هزار واحد ml/l صورت گرفته اما باید دقت بسیاری را در انجام آن اعمال کرد زیرا تزریق داخل نخاعی پنی سیلین می تواند سبب کلاپس شدید عروق و نهایتاً مرگ شود. در هنگام التهاب پرده های مغزی و بنسید قادر است از دفع دارو از مایع مغزی نخاعی به خون جلوگیری کرده لذا منجر به افزایش پنی سیلین مایع مغزی نخاعی می شود.

## سد غشاهای سرمرزی:

بنزیل پنی سیلین بمقدار بسیار کم در تمام غشاهای سرمرزی منتشر میشود به این جهت در عفونت های پرده صفاقی و جنب بهتر است که تزریقات مستقیماً به داخل حفره های سرمرزی انجام شود. این عمل در پرده های سینوویال انجام میشود. البته در صورتیکه غشاء دچار التهاب باشد دارو از آن عبور می نمایند و مقادیر متناسبی از پنی سیلین به پرده جنب- صفاق و مایعات سینوویال میرسد.

## سد پستانی:

بنزیل پنی سیلین در غلظت های درمانی که با مقدار زیاد به طریق داخل وریدی یا عضلانی تجویز می گردد بدخل شیر وارد میشود. البته همانطور که قبلاً اشاره شد درمان تورم پستان بطریق عمومی مگر بهنگام تب نه اقتصادی و نه علمی است. لذا درمان داخل پستانی ارجحیت دارد.

## متابولیسم

پنی سیلینها معمولاً بدون تغییر دفع می شوند. مکانیسم تغییرات متابولیکی آن ناشناخته است اما معتقدند قسمتی از پنی سیلین در بافت ها دچار تغییر می گردند. چگونگی متابولیسم آن نیازمند بررسیهای بیشتر است.

## دفع

پنی سیلین از راههای مختلفی دفع میگردد.

## دفع کلیوی:

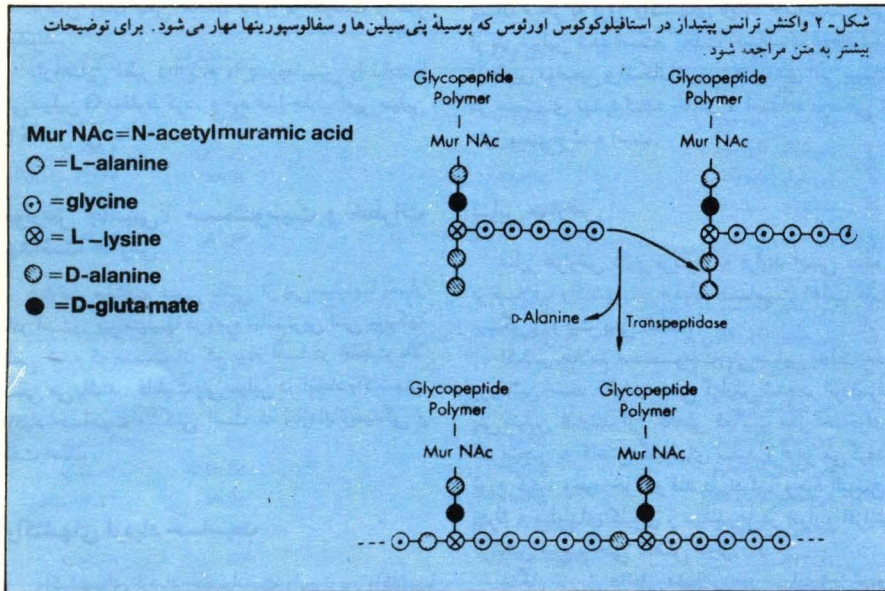
تحت شرایط طبیعی، پنی سیلین عمدتاً توسط کلیه

پنی سیلین دارند. استرپتوکوک فکالیس (آنزوکوکها) معمولاً در برابر پنی سیلین مقاوم می باشند همچنین گزارش شده است بعضی از باکتریها نظیر استافیلوکوکها- اشرشیاکلی- پروتوسها پزودوموناس آروژینوزا و باسیل سل با ترشح آنزیم پنی سیلینار در برابر پنی سیلین مقاومت می کنند.

### سینترزیسم و تداخل دارویی

پنی سیلین با استرپتومایسین یا جنتامایسین برضد لیستریا و یا باسفالوسپورینها برضد پزودوموناس

حساس بودند هنوز حساسیت خود را حفظ کرده اند. پنی سیلینهای مختلف برضد ارگانیزم های بیمارزا واجد اثرات متفاوتی می باشند. باکتری گرم مثبت معمولاً از باکتری گرم منفی به پنی سیلین G حساس تر است و بعلت پیچیده بودن جدار سلولی باکتریهای گرم منفی بر آنها بی اثر یا کم اثر می باشد. البته باکتریهای گرم منفی کوکسی N منشرتیوس و N گورنه آب به پنی سیلین حساسیت دارند. همچنین برخی پنی سیلینهای نیمه سنتتیک به میزان قابل توجهی بر ضد باسیل گرم منفی بیش از پنی سیلین G مؤثر می باشند.



سینترزیست می باشند. استفاده توأم پنی سیلین و استرپتومایسین واجد اثر سینترزیستی بالایی برضد باکتریها بویژه استرپتوکوک بوده که ممکن است به علت اثر پنی سیلین روی جدار سلولی باکتری بوده که به استرپتومایسین اجازه ورود به ارگانیزم را بسیار راحت تر فراهم می نماید. پنی سیلین با باسیتراسین و نئومایسین اثر سینترزیست دارند. هرچند معتقدند که نئومایسین با مکانیسمی ناشناخته جذب بعضی پنی سیلینها را کاهش می دهد.

بین آنتی بیوتیک های باکتریسید (پنی سیلینها، سفالوسپورینها، آمینوگلیکوزیدها) و باکتریواستاتیکها نظیر تتراسکلینها- سولفانامیدها و کلرامفنیکل يك اثر تضاد وجود دارد. بنابراین هرگز نباید این دو دسته آنتی بیوتیک بطور همزمان مورد مصرف قرار گیرند. زیرا از يك طرف باکتری مورد نظر از بین نرفته و از طرف دیگر اشکال L (اشکال فاقد جدار و مقاوم) بوجود می آیند علت آن است که داروهای باکتریواستات از تکثیر باکتری جلوگیری نموده درحالیکه باکتریسیدها باکتریهای تکثیر یافته را از بین می برد بهمین دلیل پنی سیلین را هرگز نباید با تتراسیکلین مصرف کرد اما چنانچه در ابتدا، آنتی بیوتیک باکتریسید و سپس باکتریواستات مصرف شود این تضاد اثر ایجاد

پنی سیلین G يك آنتی بیوتیک محدود الطیف تلقی می گردد. مشتقات خوراکی پنی سیلین نظیر پنی سیلین V در غلظت رایج درمانی برضد ارگانیزم های هوازی و بیهوازی گرم مثبت فعال بوده و با استثنائاتی برضد ارگانیزم های گرم منفی غیرفعال می باشند. از آنجایی که غلظت دارو در صفرا بالاست ممکنست از پنی سیلین برای درمان عفونت دستگاه صفراوی ناشی از بعضی آنزوباکتریهای گرم منفی و نیز آنزوکوکها مورد استفاده قرار گیرد. تقریباً تمامی استرپتوکوکهای گروه A و B باهامولیتیک و استرپتوکوکهای بیهوازی نسبت به پنی سیلین حساس بوده و نیازی به انجام تست حساسیت نیست. در محیط آزمایشگاه ارگانیزم های حساس به پنی سیلین G عبارتند از استرپتوکوک آگالاکتیه، کورینه باکتریوم اکویی، کورینه باکتریوم رناله، کورینه باکتریوم بیژن، کلسترییدیوم پرفرنزآنس، اکتینوماسیس بوویس، لپتوسپیر اکانیکولا، باسیلوس آنتراسیس، سویه های پزودوموناس استافیلوکوک اورئوس، پاستورلا، هموفیلوس، سالمونلا، بروسلا، اغلب پنوموکوکها، لیستریا منوسیتوزنز. استافیلوکوک بخصوص واریته اورئوس و استرپتوکوک ویریدانس حساسیت متغیری در برابر

دفع میگردد. بین ۶۰ تا ۹۰٪ پنی سیلین که از راه عمومی تجویز می گردد طی مدت کوتاهی از راه ادرار بدون تغییر دفع می گردد بیش از ۹۰٪ پنی سیلین G سدیم یا پتاسیم طی ۶ ساعت اول بسرعت از کلیهها دفع شده و بیشترین مقدار دارو در يك ساعت اول پس از تزریق در ادرار ظاهر می شود. میزان تصفیه پنی سیلین در نوزادان و شیرخواران به علت عدم تکامل کلیهها به مراتب کمتر از بالغین است. همچنین عدم دفع ادرار ممکن است نیمه عمر پنی سیلین را از ۳۰ دقیقه به ۱۰ ساعت افزایش دهد. در هنگام آسیب کلیهها ۱۰-۷٪ دارو ممکن است توسط کبد غیرفعال گردد.

در ارتباط با دفع پنی سیلین معتقدند که تقریباً ۸۰٪ دارو توسط لوله های کلیوی و ۲۰٪ بوسیله تصفیه گلومرولی در ادرار ترشح می شود. فقط ملکولهای پنی سیلین اتصال نیافته به پلاسما هستند که برای تصفیه در دسترس قرار می گیرند.

به منظور جلوگیری از دفع سریع پنی سیلین اقدامات زیر صورت می گیرد.  
۱- طولانی نمودن جذب دارو از محل تزریق به کمک ترکیب بازهای مختلف با قسمت اسیدی پنی سیلین و تهیه آن به صورت سوسپانسیون روغنی یا آبی که قبلاً هم ذکر شد.  
۲- به تأخیر انداختن دفع ادراری پنی سیلین با استفاده از مواد رقابتی با آن نظیر پروبنسید که بر دفع توسط لوله های کلیوی (۸۰٪) متأثر بوده و فاقد اثر بر دفع توسط تصفیه گلومرولی (۲۰٪) است.

### دفع صفراوی:

تحت شرایط طبیعی میزان کمی از پنی سیلین توسط صفرا دفع می گردد. راه صفراوی يك راه دفعی مهم و عمده جهت پنی سیلینهای نیمه سنتتیک و وسیع الطیف است. دفع صفراوی دارو به کفایت عمل کبد بستگی دارد.

### دفع پستانی:

پستان یکی از مهمترین راههای دفع پنی سیلین است که ممکن است تا بیش از ۹۰ ساعت بعد از تزریق بسته به نوع فراورده دارویی همچنان تداوم داشته باشد. بهمین دلیل شیر گاوان درمان شده با پنی سیلین را به علت احتمال ایجاد واکنشهای آلرژیک جهت مصارف انسانی نباید استفاده کرد. این موضوع در قسمت اثرات جانبی بیشتر مورد بحث قرار خواهد گرفت.

به دنبال تجویز داخل رحمی پنی سیلین G، آمپی سیلین، آموکسی سیلین و نیز تجویز عمومی پنی سیلین G مقادیری از دارو در شیر گاوان ظاهر شده است.

### طیف ضد میکروبی

بسیاری از باکتریها که در ابتدا نسبت به پنی سیلین

نمی شود، معهذاً اغلب پنی سیلین را همراه با کلرامفنیکل جهت درمان مننژیت باکتریایی مورد استفاده قرار داده اند.

فنیل بوتازون نظیر پروبنسید با تداخل در دفع پنی سیلین، نیمه عمر آن را افزایش داده در نتیجه پنی سیلین مدت زمان بیشتری در خون باقی می ماند. همچنین داروهایی نظیر اسپیرین، ایندومتاسین و دیگر اسیدهای ضعیف در دفع کلیوی پنی سیلین تداخل و باعث تأخیر آن می گردند. همچنین سولفانامیدها پنی سیلین را غیرفعال می نمایند. دیورتیکهای تiazیدی با تداخل در حمل فعال در لوله های پروگزیمال دفع پنی سیلین را کاهش داده که منجر به حساسیت دارویی یا افزایش زمان باقی ماندن دارو در گوشت و شیر میشوند.

داروهایی نظیر ديازپام واریترومایسین را نباید با پنی سیلین G مخلوط کرد. وجود غذا جذب آمپی سیلین را کاهش می دهد.

### عوارض جانبی، مسمومیت و خطرات بهداشت عمومی

عوارض مستقیم سمی ناشی از پنی سیلینها بسیار نادر است. پنی سیلینها در زمره سالم ترین آنتی بیوتیکها تلقی شده که سمیت آن کم بوده اما در غلظت بالا سمی می باشند. قابلیت پنی سیلین در ایجاد واکنشهای ازدیاد حساسیت مشکلی است که نیازمند رسیدگی و دقت است.

### واکنشهای ازدیاد حساسیت

واکنشهای ازدیاد حساسیت رایج ترین واکنشها هستند و از يك حالت ملایم واکنش پوستی موقت تا شوک آنافیلاکسی کشنده متغیر است که با علائم درمانگاهی جلدی نظیر کهیر و تظاهرات غیرجلدی همچون بیماری سرم، آنژیوادم، تب دارویی، نفروپاتی، ندرتاً آنمی همولیتیک، پریکاردیت غیرشایع، واکنش آرتوس، آنتروپاتی، سمیت کبدی-علائم هماتولوژیک، واکنشهای خودایمن ناشی از دارو همراه است. آنافیلاکسی يك واکنش عمومی و تهدیدکننده حیات است که با کاهش فشار خون، اسپاسم روی، خیز قفسه صدری-کهیر-سرخي و خارش تظاهر می کند میزان شیوع اثرات بسته به شکل و راه تجویز دارو متغیر است. اغلب این علائم بدنبال تجویز تزریقی دارو رخ میدهد اما ممکنست از راه خوراکی و استنشاقی نیز بروز نماید اما موارد وقوع آن کم است. تقریباً ۱۰٪ موارد آنافیلاکسی عمومی نتیجه ای کشنده داشته و مرگ اغلب به علت ایست قلبی- شوک و یا خفگی می باشد. واکنشهای آنافیلاکتیک در گاو شایع نبوده و در صورت استفاده از کربوکسی متیل سلولز به عنوان آجوان، احتمال آن افزایش می یابد.

بیماری سرم يك واکنش ازدیاد حساسیت عمومی در پاسخ به بعضی داروها و مواد بیولوژیک تولید شده در بدن می باشد و با ضایعه در ندولهای لنفوی-آسیب عصبی-آماس عروقی- کهیر و تب مشخص میگردد و

علائم بالینی ممکن است روزها پس از قطع دارو ادامه داشته باشد. علائم هماتولوژیک، کم خونی همولیتیک، کاهش ترومبوسیتها و آگرانولوسیتوز ممکن است در برخی موارد با واسطه ایمنی باشد.

در حیواناتی که با پنی سیلین درمان می شوند واکنشهای ازدیاد حساسیت نسبتاً رایج به پنی سیلین، درماتیت تماسی است که به شکل موضعی در پوست بعضی از سگها دیده می شود دامپزشکان، پزشکان، پرستاران و فارماکولوژیست ها گاهی بدنبال استفاده از ترکیبات پنی سیلین به درماتیت تماسی مبتلا شده اند. اما واکنش آلرژیک موضعی بیشتر در چشم است. بعلاوه کاربرد موضعی ترکیبات پنی سیلین در درمان تورم پستان منجر به بروز واکنشهای ازدیاد حساسیت ناشی از پنی سیلین شده است. بعلت حساسیت ایجاد شده از طریق موضعی و اشکال در مصرف بعدی آنتی بیوتیک در عفونتهای تهدیدکننده زندگی، استفاده موضعی از دارو منسوخ شده است.

### سایر عوارض

سایر عوارض دارو مربوط به فرآیند ایمنی نبوده و برخلاف واکنشهای ازدیاد حساسیت اغلب قابل پیشگیری و پیش بینی است.

اکثر علائم مسمومیت پنی سیلین بعلت ملح پروکائین است. اثرات سمی گزارش شده در اثر مصرف پنی سیلین عبارتند از: کاهش فعالیت مغز استخوان که منجر به کاهش گلبولهای سفید و قرمز می گردد، تورم کبد، وجود خون و قند در ادرار، وجود البومین، چرک و سلولهای کلیوی و سیلندرها در ادرار، افزایش کراتینین سرم و حتی کاهش ادرار.

هنگام تزریق داخل عضلانی پنی سیلینها با حجم زیاد، احتمال درد و واکنشهای التهابی استریل در محل تزریق وجود دارد. در برخی موارد، تزریقات داخل وریدی پنی سیلینها ایجاد ترومبوفلیت می نماید.

تجویز خوراکی پنی سیلینهای وسیع الطیف اغلب با از بین بردن ارگانیزم های حساس باعث بروز تغییرات در نوع و مقدار میکروارگانیزم های دستگاه گوارش شده که میزان این تغییرات با مقدار پنی سیلین تجویز شده نسبت مستقیم دارد این تغییر منجر به عفونت اضافی در طی دوره درمان شده که به علت میکروارگانیزم های مقاوم به پنی سیلین می باشد که مسئول آن غالباً استافیلوکوک، یزدوموناس- پروتئوس یا قارچها می باشند که هرچه سریعتر باید کیمیوتراپی مناسب اعمال شود. همچنین در نتیجه کاهش باکتریهای روده ای مسئول سنتز ویتامین K ممکنست اختلالات انعقاد خون بروز نماید. اثرات جانبی تجویز پنی سیلینهای خوراکی تهوع- استفراغ- درد اپیگاستر و اسهال می باشد. متعاقب تجویز داخل نخاعی پنی سیلین بیقراری- سردرد- تهوع- استفراغ- اشکالات تنفسی، سیانوز- افت فشار خون- نبض نخی شکل، لرزش عضلانی و تشنج بروز نموده که با قطع دارو برطرف میشوند. با تزریق داخل وریدی باریتوراتها نیز میتوان تحریکات مرکزی ناشی از پنی سیلین را برطرف نمود. تجویز پنی سیلین پروکائین از راه عضله در سگ

ایجاد علائم عصبی میکند. همچنین اسبها ممکن است واکنش حاد یا مزمن نامطلوبی را با تجویز پنی سیلین در حامل روغنی بروز دهند.

از نظر آزمایشگاهی پنی سیلین میزان الکالن فسفاتاز، SGPT، SGOT، پروترومبین و تعداد ائوزینوفیلها را افزایش و میزان گلبولهای سفید و قرمز خون را کاهش میدهند.

### باقی ماندن پنی سیلین در شیر و گوشت

باقیمانده های باقی پنی سیلین در دامهای کشتاری به علت ایجاد ازدیاد حساسیت در مصرف کنندگان تهدیدی جهت بهداشت عمومی بشمار می آید. به علت دفع پنی سیلین در شیر گاوان درمان شده با پنی سیلین بطریق عمومی و احتمال ایجاد واکنشهای ازدیاد حساسیت در افراد مستد- شیر دام تا دفع کامل آنتی بیوتیک نباید مورد مصرف انسان قرار گیرد. دامپزشکان باید ضمن در اختیار داشتن اطلاعات فارماکولوژیک مناسب در مورد آنتی بیوتیکها، از زمان دفع ترکیبات تجویز شده بخوبی مطلع باشند. در این ارتباط آمده است که از شیر گاوان درمان شده با آنتی بیوتیک باید تا ۹۶ ساعت و یا هر زمان کوتاهتری که شیر بکلی از آن پاک میگردد در جهت مصرف انسانی خودداری کرد. در این ارتباط شکل حلال یا حامل پنی سیلین در فرآورده های انفوزیونی جهت درمان تورم پستان عاملی است که زمان مورد نیاز جهت دفع آنتی بیوتیک و ملاً پاک شدن شیر از دارو را مشخص میکند.

بطور کلی پنی سیلین تجویز شده در حامل روغنی نسبت به پنی سیلین تجویز شده در حامل آبی به مدت طولانی تر در پستان گاو می ماند.

مدت عدم مصرف شیر بستگی به نوع فرآورده دارویی دارد مثلاً بدنبال تجویز ۳ میلیون واحد پنی سیلین پروکائین به طریق داخل عضلانی دارو تا ۳ روز در شیر قابل جستجو می باشد. در حالیکه این مدت در مورد بنزاتین پنی سیلین با همان مقدار و همان راه تجویز تا ۴ روز می باشد. کلوکساسیلین و اکسالیلین در پستان گاو غیرشیردار حداقل تا ۳ هفته بعد از تزریق تداوم دارد.

جدول زیر زمان قطع انواع پنی سیلین و نیز مدت پاک شدن شیر از آنها را در گاو و گوسفند نشان می دهد.

پنی سیلین	دام	زمان قطع پاک شدن از شیر (روز)
پنی سیلین G پروکائین (داخل عضلانی)	گاو	۱۰
بنزاتین پنی سیلین G (داخل عضلانی)	گاو	۳۰
پنی سیلین G پروکائین (داخل عضلانی)	گوسفند	۹

نکته جالب آنکه شیر می تواند با ادرار گاو یا گاوانی که توسط پنی سیلین درمان میشوند آلوده گردد در این ارتباط، نمونه برداری از شیر گاوی بدون هیچگونه سابقه تجویز پنی سیلین دارو را در شیر نشان داد.

بدنبال جستجوی بیشتر به منظور کشف علت معلوم شد که پستان گاوسالم در اثر ادرار گاو مجاورکه با پنی سیلین تحت درمان قرار گرفته بود آلوده و در نتیجه پنی سیلین را در شیر ظاهر ساخته بود.

### احتیاطات

پنی سیلینها نسبت به گرما، نور PH، فلزات سنگین- عوامل اکسیدکننده و احیاکننده حساس می باشند. رعایت نکات زیر هنگام مصرف پنی سیلینها حایز اهمیت بوده و باید آنها را در نظر داشت:

۱- این داروها را نباید در حرارت بیش از ۳۰ ° سانتیگراد نگهداری نمود.

۲- اثر دارو غالباً در محلولهای آبی کاهش می یابد. در محلولهای آبی خنثی شده در ۴ ° سانتیگراد تقریباً ۱۶٪ و در ۲۴ ° سانتیگراد ۷۸٪ اثر خود را طی ۷ روز از دست می دهد.

۳- محلولهای آماده بلافاصله باید مورد استفاده قرار گرفته و با نگهداری در یخچال تا ۷ روز هم قابل مصرف است اما ترجیحاً طی ۴ روز باید مورد استفاده قرار گیرد چرا که گزارش شده است محلول پنی سیلین در عرض چند روز حتی در سرما شروع به تجزیه شدن میکند.

۴- از آنجایی که پنی سیلین توسط بسیاری از فلزات سنگین نظیر مس- جیوه، آهن و روی متأثر و باعث اضمحلال حلقه تیازولیدین می شوند باید احتیاط بسیاری را در استفاده از آنها رعایت کرد. از میان آنها، روی به واسطه استفاده از آن در تولید فیبر در پوشهای پلاستیکی حایز اهمیت بیشتری است.

۵- به علت ضدیت گروههای الکلیک با پنی سیلین، تجزیه آن توسط گروه الکلیک به علت نگهداری سرنگ در الکل صورت گرفته که باید از تماس الکل با سرنگ جلوگیری کرد. در صورت وقوع لازم است سرنگ را قبل از مصرف کاملاً مورد شستشو قرار دهند.

۶- پنی سیلین G پروکائین و بنزاتین پنی سیلین را هرگز نباید از راه ورید تجویز کرد.

۷- به علت هیدرولیز و تخریب و کاهش اثر پنی سیلین، از مخلوط کردن پنی سیلین با داروی دیگر در سرنگ اجتناب شود.

۸- جهت تجویز داخل نخاعی ملح قابل حل استفاده شود.

۹- تجویز خوراکی پنی سیلین G الّا در عفونت های شدید نباید صورت گیرد.

۱۰- مخلوط کردن پنی سیلینها با آمینوگلیکوزیدها ممکنست منجر به غیرفعال شدن آنها گردد. در صورت لزوم مصرف همزمان میتوان از دو نقطه جداگانه جهت تزریق استفاده کرد.

۱۱- به دلیل احتمال بروز عدم تعادل الکترولیتی- مصرف ۱۰ میلیون واحد یا بیشتر پنی سیلین G در روز، باید بکمک انفوزیون وریدی آهسته یا متناوب انجام شود.

۱۲- بیمارانی که به یکی از پنی سیلینها عدم تحمل

نشان می دهند ممکن است سایر پنی سیلینها را نیز تحمل نکنند.

۱۳- بیمارانی که به پروکائین یا سایر بیحس کننده های موضعی عدم تحمل نشان می دهند ممکن است پنی سیلینها را نیز تحمل نکنند.

۱۴- بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی در صورت مصرف ترکیبات داخل وریدی نیاز به کمتر شدن مقدار دارو دارند. اما در مورد پنی سیلینهای خوراکی مگر در موارد شدید نارسایی به کاهش مقدار مصرف نیازی نیست.

مطلوبست هنگام درمان اسب ها به علت احتمال واکنشهای غیرمطلوب با پنی سیلین G پروکائین روغنی

جدول ۱ دوز عمومی انواع پنی سیلین در انواع دامها را نشان می دهد.

تکرار دوز پنی سیلین به شکل و حامل آن بستگی دارد. بطورکلی دوزهای نگهدارنده باید در فواصل زیر تجویز شوند.

I چهار ساعت در صورت استفاده از پنی سیلین G سدیم و پتاسیم

II ۲۴ ساعت جهت پنی سیلین G پروکائین در سوسپانسیون آبی.

III ۴۸-۷۲ ساعت جهت پنی سیلین G پروکائین در روغن همراه با منواسترات آلومینیم.

IV ۵-۷ روز جهت بنزاتین پنی سیلین G. □

نوع پنی سیلین	مقدار دارو	راه مصرف	خواص مصرف
الف- گاو			
پنی سیلین G سدیم	۱۰,۰۰۰-۲۰,۰۰۰ lu/Kg	IV,Im	۶ ساعت
پنی سیلین G پتاسیم	۲۵,۰۰۰ lu/Kg	خوراکی	۶ ساعت
پنی سیلین G پروکائین	۱۰,۰۰۰-۳۰,۰۰۰ lu/Kg	Im,Sc	۱۲-۲۴ ساعت
بنزاتین پنی سیلین G	۱۰,۰۰۰-۴۰,۰۰۰ lu/Kg	Sc	۴۸-۷۲ ساعت
پنی سیلین V	۱۵۰۰۰ lu/Kg یا ۸-۱۰ mg/Kg	خوراکی	۸ ساعت
ب- اسب			
پنی سیلین G سدیم یا پتاسیم	۲۰,۰۰۰-۶۰,۰۰۰ lu/Kg	Im,IV,Sc	۶ ساعت
پنی سیلین G پروکائین	۲۰,۰۰۰-۵۰,۰۰۰ lu/Kg	Im	۱۲-۲۴ ساعت
بنزاتین پنی سیلین G	۱۰,۰۰۰ lu/Kg	Im	۴۸ ساعت
ج- سگ و گربه			
پنی سیلین G سدیم	۴۰,۰۰۰ lu/Kg	Po	۶ ساعت
پنی سیلین G پتاسیم	۲۰,۰۰۰ lu/Kg	IV,Im,Sc	۴ ساعت
پنی سیلین G پروکائین	۲۰,۰۰۰ lu/Kg	Im,Sc	۱۲-۲۴ ساعت
بنزاتین پنی سیلین G	۴۰,۰۰۰ lu/Kg	Im	۵ روز
پنی سیلین V	۱۰ mg/Kg	Po	۸ ساعت

منابع مورد استفاده:

- 1- BOOTH; N & MccDonald; L (1988) Veterinary Pharmacology & therapeutic. 6th. ed. Iowa state university. Press AMESS PP 788-802
- 2- BRANDER: GC et al. (1991) Veterinary Applied Pharmacology & Therapeutic 5th ed. Bailliere Tindall PP 430-438.
- 3- FRASER; C.M. & MAYS; A (1986) The Merck Veterinary Manual. 6th ed Merck & Co Inc PP 1509-1515.
- 4- GOODMan and GIILLMAN (1985) The Pharmacological Basis of Therapeutics 7th ed. Macmillan Publishing company. PP 1115-1124, 1134-1137.
- 5- [HOWARD,] (1986) Current Veterinary Therapy. W.B. Saunders Company PP 12-17.
- 6- MURROW, D,A (1986) Current Therapy Theriogenology W.B. Saunders. company PP 23-33.
- 7- OSLO; A (1980) Remingto's Pharmaceutical Sciences. 16th ed. Philadelphia college of Pharmacy and Science PP 1134-1136, 1141-1143.

از پنی سیلین G پروکائین در سوسپانسیون آبی استفاده شود.

۱۶- تجویز پنی سیلین G پتاسیم به صورت داخل وریدی بویژه در حضور هیپرکالمی باید همراه با احتیاط باشد.

۱۷- بنزاتین پنی سیلین G باید آهسته و یکنواخت تزریق شود تا از انسداد سوزن سرنگ به علت غلظت زیاد سوسپانسیون آن جلوگیری شود.

۱۸- پنی سیلین V بهتر است با معده خالی مصرف شود.

### دوز

دوز داروهای ضدباکتریال يك مفهوم مطلق نیست و باید برطبق ارگانیزم مورد درمان و حساسیت آن تعیین شود. از این رو، دوز توصیه شده بر روی جعبه دارو اغلب کمتر از دوز مورد نیاز به منظور درمان مؤثر برعلیه ارگانیزم های مقاوم تر است. اما برارگانیزم های حساس مؤثر است. در صورتیکه دوز دارو با توجه به عامل بیماری بدرستی انتخاب شده و بیمار به درمان پاسخ نمی دهد باید دوز را افزایش و یا اینکه دارو را عوض نمایند. از این رو بسیار لازم بنظر می رسد که مقدار دارو و فواصل مصرف آن براساس نیاز هر دام تعیین و تنظیم گردد.