پنی‌سیلین و دستگاه انعقاد خون

مجله نظام پزشکی
سال ششم ، شماره ۳ ، صفحه ۲۰۲، ۲۵۳۶

دکتر عباس پوستی *

بتازگی ثابت کرده‌اند که یکی از علل مهم اختلال انعقاد خون وخونریزی شدید در بیماران مبتلا به اورمی که پنی‌سیلین دریافت میکنند، افزایش غلظت پلاسمائی پنی‌سیلین است.

همچنین نشان داده‌اند که مقادیر زیاد پنی‌سیلین موجب تشدید اختلال انعقادخون میشود. اگرچه خونریزی خودبخود، توسط پنی‌سیلین بندرت دیده میشود ولی نسبت این خونریزی بعد از عمل جراحی بیمارانی‌که آمادگی قبلی دارند (زخم معده و یا افرادیکه بعلت ترمبوسیتوپنی یا مصرف دیکومارول، هپارین ویا مهارکننده‌های تجمع‌پلاکتی، خصیصه انعقاد خون‌آنها تغییر کرده است) بشدت افزایش میابد.

فارماکوکینتیك پنی‌سیلین: پنی‌سیلین با غلظت سرمی ۰٫۰۱–۲ واحد / سانتیمتر مکعب دارای فعالیت ضد باکتری‌گرم مثبت و با غلظت ۰٫۵–۶۴ واحد/سانتیمتر مکعب اثر ضد باکتری‌گرم منفی دارد . میزان درمانی کربنی‌سیلین (ازگروه پنی‌سیلین‌های وسیع‌الطیف) برای‌عفونتهای‌غیرپسودوموناتی۲–۱۰میکروگرم/ سانتیمترمکعب وبرای عفونتهای پسودوموناتی ۵۰ میکروگرم/ سانتیمتر مکعب سرم است. نزدیك ۵۰٪ از پنی‌سیلین تجویزشده بطور قابل برگشت به‌پروتئین‌های سرم متصل میشود (۷). بجز پنی‌سیلین، متابولیتهای‌آن مثل اسیدپنی‌سیلنیك نیز به‌پروتئین‌های پلاسما می‌چسبند. محل انتشارپنی‌سیلین یامتابولیتهای آن‌درمایع خارج‌سلولی است. پنی‌سیلین بیشتر ازراه‌کلیه دفع میشود وحدود ۳۰٪ از مقدار درمانی پنی‌سیلین G درکبد استیله شده و به اسید پنی‌سیلوئیك تبدیل‌میشود که بعداً بتوسط کلیه‌ترشح میگردد (۶).

ترشح کلیوی‌پنی‌سیلین هم ازراه تصفیه‌گلومرولی وهم ازراه‌ترشح لوله‌ای‌صورت‌میگیرد. نسبت کلیرنس‌پنی‌سیلین به‌کراتینین۵–۱۰ است. در بیماران آنوریك نیمه عمر پنی‌سیلین طولانی شده از ۴۰ دقیقه به ۷–۱۰ ساعت میرسد (۱۰). درنارسائی‌کلیه نه‌تنها ترشح کلیوی‌پنی‌سیلین بتأخیرمیافتد بلکه اتصال‌آن به‌پروتئین‌های پلاسما نیزکاهش میابد (۱۴).

مشتقات‌صناعی پنی‌سیلین ازبعضی جهات با پنی‌سیلین طبیعی‌تفاوت دارند. مثلا اتصال‌پروتئینی آمپی‌سیلین کمتراز پنی‌سیلین وبرای متی‌سیلین و اکساسیلین زیادتر است .

همچنین استیلاسیون کبدی برای‌کربنی‌سیلین و آمپی‌سیلین کمتر صورت میگیرد (۶) و چون ترشح لوله‌ای آمپی‌سیلین وکربنی‌سیلین نیز خفیف است در نتیجه نیمه عمر سرمی آنها طولانی‌تر میباشد (۷).

خونریزی در بیمارانی‌که با پنی‌سیلین درمان میشوند: فلمینگ در سال ۱۹۴۷ (۸) مشاهده کرد در بیمارانی‌که تحت عمل جراحی دندان قرارگرفته‌اند، استعمال موضعی پنی‌سیلین G خونریزی میدهد . ولی خونریزی بعلت تزریق پنی‌سیلین G یا مشتقات آن بخصوص‌کربنی‌سیلین از راه عمومی تا سال ۱۹۷۰، مشخص نشده بود تاوقتیکه Lurie (۱۴) گزارش داد سه‌بیماری که درمراحل‌آخر نارسائی‌کلیه بودند و مقادیر زیادی‌پنی‌سیلین (۲۴ گرم در روز) برای مدت چند روز دریافت‌کرده بودند ، دچارخونریزی شدید ومداوم گشتند. شبیه چنین مشاهداتی‌توسط Waisbren (۱۵) و Yudis (۱۶) اعلام شد ودر همان سال

* گروه فارماکولوژی،دانشکده‌پزشکی‌دانشگاه‌تهران.

Andrassy و همکارانش (۳) در بیماری که بعد از پیوند کلیه مورد همودیالیز قرار گرفته و مقادیر زیادی پنی‌سیلین دریافت داشته بود، یك اثر ضد انعقادی‌شبه هپارینی که منجر بخونریزی‌های شدید خودبخود از مخاط بینی، دهان، مهبل، مفاصل، مقعد وخونریزی درمحل تزریقات ناحیه ران و جدار شکم شده بود، مشاهده کردند و توانستند با تجویز پروتامین کلراید این خونریزیهارا متوقف سازند. بعداً معلوم شدکه این خونریزیها بعلت تجویز پنی‌سیلین (کربنی‌سیلین) بوده است. گرچه راجع بخونریزی با کربنی سیلین گزارش‌ها چندان زیاد نیست ولی ممکن است موارد بیشتری وجود داشته باشدکه مورد توجه‌قرار نگرفته است.

گزارش دیگری ازهمین پژوهشگر نشان‌میدهدکه در ۷ بیماری که بامقادیرمتوسط ۲۰ـ۳۰ گرم پنی‌سیلین درروز درمان‌میشدند ۳ موردآنها بخونریزی از مخاط بینی، محل تزریق وهماتوری دچارشدند.

اختلال‌های خون همراه با کربنی‌سیلین نه‌تنها دربیماران کلیوی (نارسائی کلیه) بلکه در بیماران باکلیه سالم نیزدیده شده است. Brown (۵) پیداکردکه در داوطلبین سالمی‌که روزانه مقادیر ۳۰۰ ـ ۶۰۰ میلی‌گرم/ کیلو وزن پنی‌سیلین دریافت میکنند، چسبندگی پلاکتی آنها مختل می‌شود ولی تجمع پلاکتهای آنها آسیب کمتری می‌بیند و دستگاه انعقادی پلاسماتیك آنها طبیعی باقی میماند.

این یافته‌ها بانتایج تحقیقات McClure(۱۳) و Lederer(۱۱) قابل تطبیق بود.

درحقیقت مصرف مقادیر زیاد وطولانی پنی‌سیلین باعث بروزاین عوارض میشود.

Houbouyan و همکارانش (۹) توجه کردندکه در بیماری که برای درمان آندوکاردیت باکتریائی مقادیر زیادی پنی‌سیلین G دریافت میکرد، در حین دندان‌کشیدن دچار خونریزی شدید می‌گشت. در این بیمار زمان خونریزی افزایش یافته و تجمع پلاکتها مختل شده بود.

همچنین‌مشاهده کردند(۲) دربیماران‌مبتلا به‌اورمی که‌فیلتراسیون گلومرولی طبیعی داشتند و روزانه ۱۰ـ۴۰ میلیون واحد پنی‌سیلین G دریافت میداشتند، علاوه برافزایش زمان خونریزی و اختلال تجمع پلاکت‌ها فعالیت آنتی‌ترمبین III افزایش یافته از فعالیت فاکتور Xa کاسته میگرددکه باکربنی سیلین درمانی هم این عوارض تأیید شده بود (۴). زمینه خونریزی دهنده دراین گروه از بیماران اورمیك آنقدر زیاد بودکه حتی بعد از شکافتن یك دمل چنان خونریزی میکردند که احتیاج به تزریق خون پیدا میشد.

بدین‌ترتیب پیشنهاد شدکه مقادیر زیاد پنی‌سیلین، بطورنهفته در انعقادخون اختلال ایجاد میکند و وقتی‌که یك‌عامل مستعدکننده بریك نقص‌انعقاد افزوده شود (مثل‌اورمی‌ویاعمل‌جراحی) موجب آشکارشدن تظاهرات خونریزی میگردد. اینطور بنظر میرسد که زمینه خونریزی‌دهنده بیماران مبتلا به‌آندوکاردیت تحت‌حاد باکتریائی مربوط به دریافت مقادیر زیاد پنی‌سیلین باشد.

اثر پنی‌سیلین روی اعمال پلاکت‌ها ودستگاه انعقادی پلاسما:

پنی‌سیلین ومشتقات صناعی آن هم درعمل پلاکتها وهم دردستگاه انعقادی پلاسما، هردو، دخالت می‌کنند. بدین ترتیب‌که اعمال پلاکت‌هارا مختل‌کرده (زمان خونریزی طولانی میشود) تبدیل فیبرینوژن به‌فیبرین‌را متوقف‌میسازند. بعلاوه یك‌اثرشبه هپارینی ظاهر میسازندکه بعلت افزایش فعالیت آنتی ترمبین III ونقصان فعالیت‌فاکتور Xa میباشد، زیرا بعدازاستعمال هپارین نیزچنین اختلالی در آنتی ترمبین III و فاکتور Xa ظاهر میشود.

مشاهده‌کرده‌اندکه بامقادیر متوسط درمانی کربنی‌سیلین (حدود ۱۳ میکروگرم/سانتیمترمکعب سرم) زمان سیلان طولانی‌میشود واگر غلظت سرمی این‌دارو از ۶۰ میکروگرم/سانتیمترمکعب تجاوزکند زمان سیلان از ۳۰ دقیقه هم بیشتر میشود.

چنین شباهتی در افزایش زمان خونریزی توسط پنی‌سیلین G با مقادیر بالاتر از ۲۰ میلیون واحد در روز دیده میشود. طولانی شدن زمان‌خونریزی درساعت اول بعدازتجویز پنی‌سیلین (حتی اگر از راه ورید تزریق شود) قابل نشان دادن نیست ولی این عارضه حتی ۴ـ۱۰ روز پس‌ازقطع پنی‌سیلین‌که میزان سرمی‌آن به صفر هم رسیده باشد، هنوز ادامه دارد. با توجه باین یافته‌ها چنین‌می‌پندارندکه‌اثر پنی‌سیلین روی‌زمان خونریزی، غیرمستقیم و احتمالا مربوط به متابولیتهای آنست. جالب آنکه بعداز قطع پنی‌سیلین (دربیماریکه مقادیر زیاد و طولانی آنرا مصرف‌کرده است) ترمبوسیتوز موقتی دیده میشود و زمان خونریزی بحالت طبیعی برمیگردد.

چنانچه پلاکتهای شخص سالمی بطور in vitro در مجاورت پلاسمای بیماریکه مقادیر زیادی پنی‌سیلین دریافت کرده است قرارگیرد ناهنجاری(آنومالی) درآن پلاکتها تولید نمیشود(۵).

بدین جهت چنین تصور می‌رودکه دراختلال‌های‌انعقاد مربوط به پنی‌سیلین ابتدا غشاء یاکارپلاکتها است‌که تغییر می‌کند. اگرچه ناهنجاری و نقص پلاکتی (اشکال بهم چسبیدن و تجمع پلاکتها)

در بیماران درمان شده با پنی‌سیلین بطور ثابت وجود دارد، ولی تنها اختلال کار پلاکت‌ها نمیتواند طولانی شدن زمان خونریزی و زمان ترمبین کوآگولاز، افزایش فعالیت آنتی ترمبین III و کاهش فعالیت فاکتور Xa را توجیه کند (۱۲). بنابراین معلوم میشود که اصولا باید نظم انعقادی پلاسماتیك بهم خورده باشد. گرچه فاکتورهای II و V و VII و VIII و X سالم باقی میمانند ولی باتوجه‌بآزمایش‌های in vitro معلوم شده‌است که درمراحل آخری انعقاد اشکال پیدا میشود و شاید پنی‌سیلین یك اثرمهاری در تبدیل فیبرینوژن به فیبرین داشته باشد (۴).

Andrassy (۱) نشان داد که بامقادیر زیاد پروتامین کلراید (آنتاگونیست اختصاصی هپارین) میتوان فعالیت آنتی‌ترمبین را بحالت طبیعی بازگرداند واین یافته تأییدمیکندکه یك ماده شبه هپارینی درکار است. هگزادیمترین بروماید که آنتاگونیست اختصاصی هپارین است (اختصاصی تراز پروتامین کلراید) قادر به‌تصحیح فعالیت آنتی‌ترمبین III نیست و باقرار دادن پلاسمای این بیماران درمجاورت هپارینات بازهم فعالیت آنتی ترمبین III و فاکتور Xa اصلاح نمیگردد، با توجه باین آزمایش‌ها چنین می‌اندیشندکه بعدازتجویز پنی‌سیلین‌موادی با فعالیت شبه‌هپارینی در سرم این بیماران تولید میشودکه ازنظر شیمیائی با هپارین اختلاف دارند واحتمالاً ممکن است محصولات پولیمریزاسیون پولی آنیونیك پنی‌سیلین باشد ویا یك ماده درون زاد (آندوژن) شبه هپارینی است که از پنی‌سیلین آزاد میشود.

وقتی پنی‌سیلین یا کربنی سیلین بطور in vitro بسرم اضافه شود حرکت الکتروفورتیك آنتی‌ترمبین III تغییرمییابد بی‌آنکه در فعالیت آن اختلالی ایجاد شود و باند آنتی ترمبین بطرف آند تمایل پیدامیکندکه نشان‌دهنده بارمنفی آنست. البته این‌حرکت الکتروفورتیك‌برای‌آنتی‌ترمبین اختصاصی‌نیست‌زیرا اثرمشابهی ازکربنی‌سیلین‌را میتوان روی‌ماکروگلوبولین‌آلفادو وآلبومین نیز مشاهده‌کرد، بنابراین یك اثر غیراختصاصی ازکربنی‌سیلین روی حرکت الکتروفورتیك آنتی‌ترمبین III را میتوان ازاثر کربنی‌سیلین روی فعالیت آنتی‌ترمبین III بطور in vivo جدا کرد.

نتایج بالینی: همانطورکه شرح داده شد، در سالهای اخیرراجع بعوارض‌پنی‌سیلین ومشتقات‌آن روی دستگاه انعقاد خون‌مطالعات زیادی بعمل آمده است. این عوارض بویژه در درمان بیماران مبتلا به نارسائی کلیه و آندوکاردیت تحت حاد باکتریائی (که مدت طولانی احتیاج بمقادیر زیاد پنی‌سیلین دارند و اغلب با گلومرولونفریت همراه هستند) اهمیت مخصوص پیدا میکند.

درست است که خونریزی شدید خود بخود با مقادیر زیاد پنی‌سیلین یا مشتقات آن شایع نیست، ولی احتمال خطر خونریزی وقتی بیشتر می‌شود که پنی‌سیلین را با داروهای دیگری که در هموستاز تداخل میکنند (مثل مهارکننده‌های تجمع پلاکتها، آسپیرین، سولفین‌پیرازون، دی‌پیریدامول، دکستران، هپارین و دیکومارول) همزمان مصرف کنند ویا بعداز عمل جراحی یا در افراد مبتلا به ترمبوسیتوپنی بکار برند. شدت نسبی این‌عارضه خونریزی دهنده احتمالا نتیجه تداخل همزمان با نظارت سه مکانیسم متفاوت مؤثر در انعقاد خون یعنی کارپلاکتها، فعالیت آنتی‌ترمبین و تبدیل فیبرینوژن به فیبرین میباشد.

چون ثابت شده است که پنی‌سیلین دستگاه انعقاد را معیوب‌میکند بنابراین از تجویز مقادیر زیاد و طولانی پنی‌سیلین به بیماران مبتلا بنارسائی کلیه باید اجتناب ورزید وحتی قبل‌از تجویز پنی‌سیلین باید نسبت غلظت پنی‌سیلین سرم این بیماران را با توجه به‌فیلتراسیون گلومرولی‌محاسبه‌کرد. برای‌احترازازخونریزی، غلظت سرمی پنی‌سیلین G از ۴۰۰واحد/سانتیمترمکعب وبرای کربنی‌سیلین از ۲۵۰ میکروگرم/سانتیمتر نباید تجاوزکند. گرچه اثرضدباکتریائی پنی‌سیلین باتوجه بغلظت‌های فوق‌ممکن است کم شود، ولی نباید ازاین غلظت‌ها تجاوزکرد. قبل‌ازتجویز پنی‌سیلین بچنین بیمارانی باید زمان خونریزی، زمان ترمبین، زمان‌ترمبین کوآگولاز وفعالیت‌آنتی‌ترمبین III را اندازه‌گیری کرد. البته این معیارها موقعی مورد نیاز است که در بیماران اورمیك‌غلظت سرمی کربنی‌سیلین از ۳۰۰ میکروگرم/سانتیمتر مکعب وپنی‌سیلین G از ۴۰۰ واحد/سانتیمترمکعب تجاوزکند. چنانچه پس‌ازاندازه‌گیریهای فوق اختلالی در پارامترهای انعقاد دیده‌شد باید غلظت‌آنتی‌بیوتیك‌راباقطع دارو ویاتوسط همودیالیز پائین آورد تا خطر خونریزی‌کاهش یابد. باید بخاطر سپردکه تجویزهپارین بچنین بیمارانی خالی‌ازخطر نیست. هنوز داروی اختصاصی‌جهت‌درمان اختلال‌کارپلاکت‌ها نمی‌شناسیم‌ولی‌تجربیات مقدماتی تأیید میکندکه در این مواردگاهی با تجویز ۷۰ میلی گرم پروتامین‌کلراید خونریزی قطع میشود و این مقداردارو آنقدرباید تکرارشود تازمان ترمبین‌کم شود. پروتامین‌کلراید ممکن است بعضی اختلال‌های دستگاه انعقادی پلاسماتیك مثل فعالیت فاکتور Xa را اصلاح‌کندکه البته‌برای این‌منظوربمقدار کمتری ازآن احتیاج است. درعین حال در بیمارانی‌که تحت درمان هپارین هستند پنی‌سیلین بمقادیر زیاد را باید با احتیاط مصرف کرد.

نحوهٔ عمل‌ملکولی پنی‌سیلین روی‌دستگاه انعقاد هنوز روشن‌نیست

این اطلاعات ممکن‌است منجر بتوسعه و پیدایش ترکیباتی از پنی‌سیلین‌شود که‌کاملا بدون‌عوارض خونریزی‌دهنده باشد. بعلاوه دربیمارانی که در معرض خطراین عارضه هستند با وارسی مقدار پنی‌سیلین و اندازه گیری‌پارامترهای‌انعقادمیتوان‌ازبروزخونریزی جلوگیری کرد. وقتی که‌این‌احتیاطات بعمل‌آید میتوان بااطمینان خاطر بیشتر و بااحتمال خطر کم‌تر ازاین گروه داروئی باارزش بهره‌مند گردید. نکته قابل توجه دیگر اینکه شاید بتوان ازاین اثر جانبی پنی‌سیلین (شبه هپارینی) جهت جلوگیری از ترمبوز استفاده کرد.

ناگفته نماندکه دربارهٔ اثر ضد انعقاد پنی‌سیلین هنوز سخن‌آخر گفته نشده و این مسأله نیازمند مطالعهٔ بیشتر است.

خلاصه :

ثابت کرده‌اند کـه پنی‌سیلین و مشتقاتش بخصوص کربنی سیلین موجب اختلال انعقاد خون میشوند کـه آنرا به ضایعه کارکرد «فونکسیونل» پلاکت‌ها نسبت‌میدهند. زیرا با اندازه گیری‌زمان پرترومبین‌وترومبین کوآگولازوهمچنین بروزفعالیت شبه هپارینی مشاهده میشودکه دراین مورد زمان خونریزی افزایش یافته بهم چسبندگی پلاکتها کمترمیشود وتبدیل فیبرینوژن به فیبرین‌آسیب میبیند. نارسائی عمل پلاکت‌ها و اختلال فیبرینوژن به فیبرین را بطور in vitro نیز میتوان نشان داد. نقص پلاکتی را حتی در افراد باکلیه‌سالم که مقادیرزیادی‌پنی‌سیلین دریافت میکنندمیتوان مشاهده نمود. ولی‌خونریزی بعداز تجویز پنی‌سیلین ویاکربنی‌سیلین بمقدار زیاد را بیشتر در بیمارانی‌که نارسائی کلیه دارند گزارش کرده‌اند. در بیمارانی‌که در معرض خطر خونریزی با پنی‌سیلین هستند بهتراست زمان سیلان و انعقاد اندازه گیری‌شود تا بتوان راجع به درمان بیمـار تصمیم‌گرفت و درصورت بروز خونریزی عـلاوه بر قطع پنی‌سیلین و یا همودیالیز از تجویز پروتامین‌کلراید نیزمیتوان کمك گرفت که ممکن است مفیدواقع شود.

REFERENCES:

1- Andrassy, K., Ritz, E: Penicllin and hemostasis. Cardiovas. Med 2: 604, 1977.
2- Andrassy, K., Scherz, M., Ritz, E., Walter, W., Hasper, B., Storch, H., Vomel, W., Penicillin - induced coagulation disorder. Lancet 2: 1039, 1976.
3- Andrassy, K., Trobish, H., Ritz, E., Egbring, R., Graff, H: Heparinlike anticoagulant occurring during rejection crisis (abstract). 3 rd Congr. Int. Thromb. Haemost. Washington, P 60. 1972.
4- Andrassy, K., Weisschedel, E., Ritz, E., Andrassy, T.: Bleeding in uremic patients after carbenicillin. Thrombos Haemost 36: 115, 1976.
5- Brown, CH., Natelson, EA., Bradshaw, MW., Williams, TW jr., Alfrey, CP jr: The hemostatic defect produced by carbenicillin. New Eng. J. Med. 291: 265, 1974.
6- Cole, M., Kenig, M., Hewitt, V.: Metabolism of penicillin to peniciloic acid and 6 - aminopenicillanic man and its significance in assessing penicillin adsorption. Antimicrob Agents Chemother 3: 463, acid in 1973.
7- Fishman, L., Hewitt, W.: The natural penicillin. Med. Clin. North. Am. 54: 1081, 1970.
8- Fleming, A., Fish, E.: Influence of Penicillin on the coagulation of blood. Brit. Med. J. 2: 242, 1947.
9- Houbouyan, L., Stoltz, J., Coguel, A.: In vitro and in vivo influence of penicillin G on platelet aggregation. Acta Haematol (Basel) 53: 300, 1975.
10- Kovnat, P., Labovitz, E., Levison. S.: Antibiotics, and the Kidney. Med. Clin. North. Am. 57:1045, 1973.
11- Lederer, D., Davies, T., Connel, G., Davies, J., McNicol, G.: The effect of carbenicillin on the haemostatic mechanism, J. Pharmacol. Exp. Ther. 25: 876, 1973.
12- Lurie, A., Ogilvie O, Townsend, R., Gold, C, Meyers, A., Goldberg, R.: Carbenicillin - induced coagulopathy. Lancet 1: 1114, 1970.
13- McClure, P., Casserly, J., Monsier, C., Crozier, D.: Carbenicillin - induced bleeding disorder. Lancet 2: 1307, 1970.
14- Spector, R., Snodgrass, R.: The effect of uremia on penicillin flux between blood and cerebrospinal fluid. J. Lab. Clin. Med. 87: 749, 1976.
15- Waisbren, BA., Evani, S., Ziebert, A.: Carbenicillin and bleeding. JAMA 217:1243, 1971.
16- Yudis,M., Mahood, W., Maxwell, R.: Bleeding problems with Carbenicillin (letter). Lancet 2: 599, 1972.