

## پنی سیلین و دستگاہ انعقاد خون

مجله نظام پزشکی

سال ششم، شماره ۳، صفحه ۲۰۲، ۲۵۳۶

دکتر عباس پوستی \*

ترشح کلیوی پنی سیلین هم از راه تصفیه گلو مری و هم از راه ترشح لوله ای صورت میگیرد. نسبت کلیرنس پنی سیلین به کراتینین ۵-۱۰ است. در بیماران آنوریک نیمه عمر پنی سیلین طولانی شده از ۴۰ دقیقه به ۷-۱۰ ساعت میرسد (۱۰). در نارسائی کلیه نه تنها ترشح کلیوی پنی سیلین بتأخیر میافتد بلکه اتصال آن به پروتئین های پلاسما نیز کاهش مییابد (۱۴).

مشقات صناعی پنی سیلین از بعضی جهات با پنی سیلین طبیعی تفاوت دارند. مثلاً اتصال پروتئینی آمپی سیلین کمتر از پنی سیلین و برای متی سیلین و اکسالیلین زیادتر است.

همچنین استیلایسون کبیدی برای کربنی سیلین و آمپی سیلین کمتر صورت میگیرد (۶) و چون ترشح لوله ای آمپی سیلین و کربنی سیلین نیز خفیف است در نتیجه نیمه عمر سرمی آنها طولانی تر مییابد (۷).

خونریزی در بیمارانی که با پنی سیلین درمان میشوند: فلمینگ در سال ۱۹۴۷ (۸) مشاهده کرد در بیمارانی که تحت عمل جراحی دندان قرار گرفته اند، استعمال موضعی پنی سیلین G خونریزی میدهد. ولی خونریزی بعلت تزریق پنی سیلین G یا مشتقات آن بخصوص کربنی سیلین از راه عمومی تا سال ۱۹۷۰ مشخص نشده بود تا وقتیکه Lurie (۱۴) گزارش داد سه بیماری که در مراحل آخر نارسائی کلیه بودند و مقادیر زیادی پنی سیلین (۲۴ گرم در روز) برای مدت چند روز دریافت کرده بودند، دچار خونریزی شدید و مداوم گشتند. شبیه چنین مشاهداتی توسط Waisbren (۱۵) و Yudis (۱۶) اعلام شد و در همان سال

بتازگی ثابت کرده اند که یکی از علل مهم اختلال انعقاد خون و خونریزی شدید در بیماران مبتلا به اورمی که پنی سیلین دریافت میکنند، افزایش غلظت پلاسمائی پنی سیلین است.

همچنین نشان داده اند که مقادیر زیاد پنی سیلین موجب تشدید اختلال انعقاد خون میشود. اگر چه خونریزی خود بخود، توسط پنی سیلین بندرت دیده میشود ولی نسبت این خونریزی بعد از عمل جراحی بیمارانی که آمادگی قبلی دارند (زخم معده و یا افرادی که بعلت ترمبوسیتوپنی یا مصرف دیکومارول، هپارین و یا مهار کننده های تجمع پلاکتی، خصیصه انعقاد خون آنها تغییر کرده است) بشدت افزایش مییابد.

فارماکوکینتیک پنی سیلین: پنی سیلین با غلظت سرمی ۰.۱-۲ واحد / سانتیمتر مکعب دارای فعالیت ضد باکتری گرم مثبت و با غلظت ۰.۵-۶۴ واحد / سانتیمتر مکعب اثر ضد باکتری گرم منفی دارد. میزان درمانی کربنی سیلین (از گروه پنی سیلین های وسیع الطیف) برای عفونتهای غیر پسودومونائی ۲-۱۰ میکروگرم / سانتیمتر مکعب و برای عفونتهای پسودومونائی ۵۰ میکروگرم / سانتیمتر مکعب سرم است. نزدیک ۵۰٪ از پنی سیلین تجویز شده بطور قابل برگشت به پروتئین های سرم متصل میشود (۷). بجز پنی سیلین، متابولیت های آن مثل اسید پنی سیلینیک نیز به پروتئین های پلاسما می چسبند. محل انتشار پنی سیلین یا متابولیت های آن در مایع خارج سلولی است. پنی سیلین بیشتر از راه کلیه دفع میشود و حدود ۳۰٪ از مقدار درمانی پنی سیلین G در کبد استیل شده و به اسید پنی سیلوئیک تبدیل میشود که بعداً بتوسط کلیه ترشح میگردد (۶).

\* گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی دانشگاه تهران.

يك دمل چنان خونریزی می‌کردند که احتیاج به تزریق خون پیدا می‌شد.

بدین ترتیب پیشنهاد شد که مقادیر زیاد پنی سیلین، بطور نهفته در انعقادخون اختلال ایجاد میکند و وقتی که يك عامل مستعدکننده بريك نقص انعقاد افزوده شود (مثل اورمی و باعمل جراحی) موجب آشکار شدن تظاهرات خونریزی می‌گردد. اینطور بنظر میرسد که زمینه خونریزی دهنده بیماران مبتلا به آندوکاردیت تحت‌حاد با کتریائی مربوط به دریافت مقادیر زیاد پنی سیلین باشد.

**اثر پنی سیلین روی اعمال پلاکت‌ها و دستگاه انعقادی پلاسما:**  
پنی سیلین و مشتقات صناعی آن هم درعمل پلاکت‌ها و هم در دستگاه انعقادی پلاسما، هر دو، دخالت می‌کنند. بدین ترتیب که اعمال پلاکت‌ها را مختل کرده (زمان خونریزی طولانی میشود) تبدیل فیبرینوژن به فیبرین را متوقف می‌سازند. بعلاوه يك اثر شبه هپارینی ظاهر می‌سازند که بعلت افزایش فعالیت آنتی ترمبین III و نقصان فعالیت فاکتور Xa می‌باشد، زیرا بعد از استعمال هپارین نیز چنین اختلالی در آنتی ترمبین III و فاکتور Xa ظاهر میشود.

مشاهده کرده‌اند که با مقادیر متوسط درمانی کربنی سیلین (حدود ۱۳ میکروگرم/سانتیمتر مکعب سرم) زمان سیلان طولانی میشود و اگر غلظت سرمی این دارو از ۶۰ میکروگرم/سانتیمتر مکعب تجاوز کند زمان سیلان از ۳۰ دقیقه هم بیشتر میشود.

چنین شباهتی در افزایش زمان خونریزی توسط پنی سیلین G با مقادیر بالاتر از ۲۰ میلیون واحد در روز دیده میشود. طولانی شدن زمان خونریزی در ساعت اول بعد از تجویز پنی سیلین (حتی اگر از راه ورید تزریق شود) قابل نشان دادن نیست ولی این عارضه حتی ۴-۱۰ روز پس از قطع پنی سیلین که میزان سرمی آن به صفر هم رسیده باشد، هنوز ادامه دارد. با توجه باین یافته‌ها چنین می‌پندارند که اثر پنی سیلین روی زمان خونریزی، غیر مستقیم و احتمالاً مربوط به متابولیت‌های آنست. جالب آنکه بعد از قطع پنی سیلین (در بیماریکه مقادیر زیاد و طولانی آنرا مصرف کرده است) ترمبوسیتوز موقتی دیده میشود و زمان خونریزی بحالت طبیعی برمیگردد.

چنانچه پلاکت‌های شخص سالمی بطور *in vitro* در مجاورت پلاسماي بیماریکه مقادیر زیادی پنی سیلین دریافت کرده است قرار گیرد ناهنجاری (آنومالی) در آن پلاکت‌ها تولید نمیشود (۵). بدین جهت چنین تصور می‌رود که در اختلال‌های انعقاد مربوط به پنی سیلین ابتدا غشاء یا کار پلاکت‌ها است که تغییر می‌کند. اگرچه ناهنجاری و نقص پلاکتی (اشکال بهم چسبیدن و تجمع پلاکت‌ها

Andrassy و همکارانش (۳) در بیماری که بعد از پیوند کلیه مورد همودیالیز قرار گرفته و مقادیر زیادی پنی سیلین دریافت داشته بود، يك اثر ضد انعقادی شبه هپارینی که منجر بخونریزی-های شدید خود بخود از مخاط بینی، دهان، مهبل، مفاصل، مقعد و خونریزی در محل تزریقات ناحیه ران و جدار شکم شده بود، مشاهده کردند و توانستند با تجویز پروتامین کلراید این خونریزی‌ها را متوقف سازند. بعداً معلوم شد که این خونریزی‌ها بعلت تجویز پنی سیلین (کربنی سیلین) بوده است. گرچه راجع بخونریزی با کربنی سیلین گزارش‌ها چندان زیاد نیست ولی ممکن است موارد بیشتری وجود داشته باشد که مورد توجه قرار نگرفته است.

گزارش دیگری از همین پژوهشگر نشان میدهد که در ۷ بیماری که با مقادیر متوسط ۲۰-۳۰ گرم پنی سیلین در روز درمان میشدند ۳ مورد آنها بخونریزی از مخاط بینی، محل تزریق و هماتوری دچار شدند.

اختلال‌های خون همراه با کربنی سیلین نه تنها در بیماران کلیوی (نارسائی کلیه) بلکه در بیماران با کلیه سالم نیز دیده شده است. Brown (۵) پیدا کرد که در داوطلبین سالمی که روزانه مقادیر ۳۰۰-۶۰۰ میلی‌گرم/کیلو وزن پنی سیلین دریافت میکنند، چسبندگی پلاکتی آنها مختل می‌شود ولی تجمع پلاکت‌های آنها آسیب کمتری می‌بیند و دستگاه انعقادی پلاسماتیک آنها طبیعی باقی میماند.

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

در حقیقت مصرف مقادیر زیاد و طولانی پنی سیلین باعث بروز این عوارض میشود.

Houbouyan و همکارانش (۹) توجه کردند که در بیماری که برای درمان آندوکاردیت با کتریائی مقادیر زیادی پنی سیلین G دریافت میکرد، در حین دندان کشیدن دچار خونریزی شدید می‌گشت. در این بیمار زمان خونریزی افزایش یافته و تجمع پلاکت‌ها مختل شده بود.

همچنین مشاهده کردند (۲) در بیماران مبتلا به اورمی که فیلتراسیون گلو مری طبیعی داشتند و روزانه ۱۰-۴۰ میلیون واحد پنی-سیلین G دریافت میداشتند، علاوه بر افزایش زمان خونریزی و اختلال تجمع پلاکت‌ها فعالیت آنتی ترمبین III افزایش یافته از فعالیت فاکتور Xa کاسته میگردد که با کربنی سیلین درمانی هم این عوارض تأیید شده بود (۴). زمینه خونریزی دهنده در این گروه از بیماران اورمیک آنقدر زیاد بود که حتی بعد از شاکتن

درست است که خونریزی شدید خود بخود با مقادیر زیاد پنی سیلین یا مشتقات آن شایع نیست، ولی احتمال خطر خونریزی وقتی بیشتر می شود که پنی سیلین را با داروهای دیگری که در هموستاز تداخل میکنند (مثل مهارکننده های تجمع پلاکتها، آسپیرین، سولفین پیرازون، دی پیریدامول، دکستران، هپارین و دیکوما رول) همزمان مصرف کنند و یا بعد از عمل جراحی یا در افراد مبتلا به ترمبوسیتوپنی بکار برند. شدت نسبی این عارضه خونریزی دهنده احتمالا نتیجه تداخل همزمان با نظارت سه مکانیسم متفاوت مؤثر در انعقاد خون یعنی کارپلاکتها، فعالیت آنتی ترمبین و تبدیل فیبرینوژن به فیبرین میباشد.

چون ثابت شده است که پنی سیلین دستگاه انعقاد را معیوب میکند بنابراین از تجویز مقادیر زیاد و طولانی پنی سیلین به بیماران مبتلا بنارسائی کلیه باید اجتناب ورزید و حتی قبل از تجویز پنی سیلین باید نسبت غلظت پنی سیلین سرم این بیماران را با توجه به فیلتراسیون گلو مری و محاسبه کرد. برای احتراز از خونریزی، غلظت سرمی پنی سیلین G از ۴۰۰ واحد/ساعتیتر مکعب و برای کربنی سیلین از ۲۵۰ میکروگرم/ساعتیتر نباید تجاوز کند. گرچه اثر ضد باکتریائی پنی سیلین با توجه بغلظت های فوق ممکن است کم شود، ولی نباید از این غلظت ها تجاوز کرد. قبل از تجویز پنی سیلین بچنین بیمارانی باید زمان خونریزی، زمان ترمبین، زمان ترمبین کوآگولاز و فعالیت آنتی ترمبین III را اندازه گیری کرد. البته این معیارها موقعی مورد نیاز است که در بیماران اورمیک غلظت سرمی کربنی سیلین از ۳۰۰ میکروگرم/ساعتیتر مکعب و پنی سیلین G از ۴۰۰ واحد/ساعتیتر مکعب تجاوز کند. چنانچه پس از اندازه گیری های فوق اختلالی در پارامترهای انعقاد دیده شد باید غلظت آنتی بیوتیک را با قطع دارو و یا توسط همودیالیز پائین آورد تا خطر خونریزی کاهش یابد. باید بخاطر سپرد که تجویز هپارین بچنین بیمارانی خالی از خطر نیست. هنوز داروی اختصاصی جهت درمان اختلال کارپلاکتها نمی شناسیم ولی تجربیات مقدماتی تأیید میکند که در این موارد گاهی با تجویز ۷۰ میلی گرم پروتامین کلراید خونریزی قطع میشود و این مقدار دارو آنقدر باید تکرار شود تا زمان ترمبین کم شود. پروتامین کلراید ممکن است بعضی اختلال های دستگاه انعقادی پلاسماتیک مثل فعالیت فاکتور Xa را اصلاح کند که البته برای این منظور بمقدار کمتری از آن احتیاج است. در عین حال در بیمارانی که تحت درمان هپارین هستند پنی سیلین بمقادیر زیاد را باید با احتیاط مصرف کرد.

نحوه عمل ملکولی پنی سیلین روی دستگاه انعقاد هنوز روشن نیست

در بیماران درمان شده با پنی سیلین بطور ثابت وجود دارد، ولی تنها اختلال کارپلاکتها 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 پلاسماتیک بهم خورده باشد. گرچه فاکتورهای II و V و VII و VIII و X سالم باقی میمانند ولی با توجه بازمایش های *in vitro* معلوم شده است که در مراحل آخری انعقاد اشکال پیدا میشود و شاید پنی سیلین یک اثر مهارتی در تبدیل فیبرینوژن به فیبرین داشته باشد (۴).

Andrassy (۱) نشان داد که با مقادیر زیاد پروتامین کلراید (آنتاگونیست اختصاصی هپارین) میتوان فعالیت آنتی ترمبین را بحالت طبیعی بازگرداند و این یافته تأیید میکند که یک ماده شبه هپارینی در کار است. هگزادیمترین بروماید که آنتاگونیست اختصاصی هپارین است (اختصاصی تر از پروتامین کلراید) قادر به تصحیح فعالیت آنتی ترمبین III نیست و با قرار دادن پلاسمای این بیماران در مجاورت هپاریناز بازم فعالیت آنتی ترمبین III و فاکتور Xa اصلاح نمیگردد، با توجه باین آزمایشها چنین می اندیشند که بعد از تجویز پنی سیلین موادی با فعالیت شبه هپارینی در سرم این بیماران تولید میشود که از نظر شیمیائی با هپارین اختلاف دارند و احتمالا ممکن است محصولات پولیمریزاسیون پولی آنیونیک پنی سیلین باشد و یا یک ماده درون زاد (آندوژن) شبه هپارینی است که از پنی سیلین آزاد میشود.

وقتی پنی سیلین یا کربنی سیلین بطور *in vitro* بسرم اضافه شود حرکت الکتروفوریتیک آنتی ترمبین III تغییر میابد بی آنکه در فعالیت آن اختلالی ایجاد شود و باند آنتی ترمبین بطرف آند تمایل پیدا میکند که نشان دهنده بار منفی آنست. البته این حرکت الکتروفوریتیک برای آنتی ترمبین اختصاصی نیست زیرا اثر مشابهی از کربنی سیلین را میتوان روی ما کرو گلوبولین آلفا دو و آلبومین نیز مشاهده کرد، بنابراین یک اثر غیر اختصاصی از کربنی سیلین روی حرکت الکتروفوریتیک آنتی ترمبین III را میتوان از اثر کربنی سیلین روی فعالیت آنتی ترمبین III بطور *in vivo* جدا کرد.

**نتایج بالینی:** همانطور که شرح داده شد، در سالهای اخیر راجع بعوارض پنی سیلین و مشتقات آن روی دستگاه انعقاد خون مطالعات 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 پنی سیلین دارند و اغلب با گلو مرسرولونفریت همراه هستند) اهمیت مخصوص پیدا میکند.

«فونکسیونل» پلاکت‌ها نسبت می‌دهند. زیرا با اندازه گیری زمان پرترومبین و ترومبین کو آگولازو همچنان بر و فعالیت شبه هپارینی مشاهده می‌شود که در این مورد زمان خونریزی افزایش یافته بهم چسبندگی پلاکت‌ها کمتر می‌شود و تبدیل فیبرینوژن به فیبرین آسیب می‌بیند. نارسائی عمل پلاکت‌ها و اختلال فیبرینوژن به فیبرین را بطور *in vitro* نیز می‌توان نشان داد. نقص پلاکتی را حتی در افراد با کلیه سالم که مقادیر زیادی پنی سیلین دریافت می‌کنند می‌توان مشاهده نمود. ولی خونریزی بعد از تجویز پنی سیلین و یا کربنی-سیلین بمقدار زیاد را بیشتر در بیمارانی که نارسائی کلیه دارند گزارش کرده‌اند. در بیمارانی که در معرض خطر خونریزی با پنی سیلین هستند بهتر است زمان سیلان و انعقاد اندازه گیری شود تا بتوان راجع به درمان بیمار تصمیم گرفت و در صورت بروز خونریزی علاوه بر قطع پنی سیلین و یا همودیالیز از تجویز پروتامین کلراید نیز می‌توان کمک گرفت که ممکن است مفید واقع شود.

این اطلاعات ممکن است منجر بتوسعه و پیدایش ترکیباتی از پنی سیلین شود که کاملاً بدون عوارض خونریزی دهنده باشد. علاوه در بیمارانی که در معرض خطر این عارضه هستند با واریسی مقدار پنی سیلین و اندازه گیری پارامترهای انعقادی می‌توان از بروز خونریزی جلوگیری کرد. وقتی که این احتیاطات بعمل آید می‌توان با اطمینان خاطر بیشتر و با احتمال خطر کم تر از این گروه دارویی با ارزش بهره‌مند گردید. نکته قابل توجه دیگر اینکه شاید بتوان از این اثر جانبی پنی سیلین (شبه هپارینی) جهت جلوگیری از ترمبوز استفاده کرد.

ناگفته نماند که درباره اثر ضد انعقاد پنی سیلین هنوز سخن آخر گفته نشده و این مسأله نیازمند مطالعه بیشتر است.

#### خلاصه :

ثابت کرده‌اند که پنی سیلین و مشتقاتش بخصوص کربنی سیلین موجب اختلال انعقاد خون میشوند که آنرا به ضایعه کارکرد

#### REFERENCES:

- 1- Andrassy, K., Ritz, E: Penicillin 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., Trobisch, H., Ritz, E., Egbring, R., Graff, H: Heparinlike anticoagulant occurring during rejection crisis (abstract). 3rd 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 penicilic acid and 6 - aminopenicillanic acid and its significance in assessing penicillin adsorption. *Antimicrob Agents Chemother* 3: 463, 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.