

پنی‌سیلین و دستگاه انعقاد خون

مجله نظام پزشکی

سال ششم، شماره ۳، صفحه ۲۰۲، ۲۵۳۶

*دکتر عباس پوستی

ترشح کلیوی پنی‌سیلین هم از راه تصفیه گلومرولی و هم از راه ترشح لوله‌ای صورت می‌گیرد. نسبت کلیرنس پنی‌سیلین به کراتینین ۵-۱۰ است. در بیماران آنوریک نیمه عمر پنی‌سیلین طولانی شده از ۴۰ دقیقه به ۷-۱۰ ساعت میرسد (۱۰). در نارسائی کلیه نه تنها ترشح کلیوی پنی‌سیلین بتأخر می‌افتد بلکه اتصال آن به پروتئین‌های پلاسمای نیز کاهش می‌باید (۱۴).

مشتقات صناعی پنی‌سیلین از بعضی جهات با پنی‌سیلین طبیعی تفاوت دارند. مثلاً اتصال پروتئین آمپی‌سیلین کمتر از پنی‌سیلین و برای متی‌سیلین و اکساسیلین زیادتر است.

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

خونریزی در بیمارانی که با پنی‌سیلین درمان می‌شوند: فلینیگ در سال ۱۹۴۷ (۸) مشاهده کرد در بیمارانی که تحت عمل جراحی دندان قرار گرفته‌اند، استعمال موضعی پنی‌سیلین G خونریزی میدهد. ولی خونریزی بعلت تزریق پنی‌سیلین G یا مشتقات آن بخصوص کربنی‌سیلین از راه عمومی تا سال ۹۷۰، مشخص نشده بود تا وقتیکه Lurie (۱۴) گزارش داد سه بیماری که در مراحل آخر نارسائی کلیه بودند و مقادیر زیادی پنی‌سیلین (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 کردند که یکی از علل مهم اختلال انعقاد خون و خونریزی شدید در بیماران مبتلا به اورمی که پنی‌سیلین دریافت می‌کنند، افزایش غلظت پلاسمایی پنی‌سیلین است.

همچنین نشان داده‌اند که مقادیر زیاد پنی‌سیلین موجب تشدید اختلال انعقاد خون می‌شود. اگرچه خونریزی خود بخود، توسط پنی‌سیلین بندرت دیده می‌شود ولی نسبت این خونریزی بعد از عمل جراحی بیمارانی که آمادگی قبلی دارند (زخم معده و یا افرادی که بعلت ترموبوسیتوپنی یا مصرف دیکومارول، هپارین و یا مهار کننده‌های تجمعی پلاکتی، خصیصه انعقاد خون آنها تغییر کرده است) بشدت افزایش می‌باید.

فارماکوکینتیک پنی‌سیلین: پنی‌سیلین با غلظت سرمی ۱-۰-۰-۲ واحد / سانتیمتر مکعب دارای فعالیت ضد باکتری گرم مثبت و با غلظت ۰-۰-۶۴ واحد / سانتیمتر مکعب اثر ضد باکتری گرم منفی دارد. میزان درمانی کربنی‌سیلین (از گروه پنی‌سیلین‌های وسیع الطیف) برای عنوانهای غیرپسودومونائی ۲-۰-۱۰ میکرو گرم / سانتیمتر مکعب و برای عفو تهای پسودومونائی ۵۰ میکرو گرم / سانتیمتر مکعب سرم است. نزدیک ۵۰٪ از پنی‌سیلین تجویز شده بطور قابل برگشت به پروتئین‌های سرم متصل می‌شود (۷). بجز پنی‌سیلین، متabolیتهای آن مثل اسید پنی‌سیلینیک نیز به پروتئین‌های پلاسمایی چسبند. محل انتشار پنی‌سیلین یا متabolیتهای آن در مایع خارج سلوکی است. پنی‌سیلین بیشتر از راه کلیه دفع می‌شود و حدود ۳۰٪ از مقدار درمانی پنی‌سیلین G در کبد استیله شده و به اسید پنی‌سیلینیک تبدیل می‌شود که بعداً بتوسط کلیه ترشح می‌گردد (۶).

* گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی دانشگاه تهران.

یک دمل چنان خونریزی میگردد که احتیاج به تزریق خون پیدا میشد.

بدین ترتیب پیشنهاد شد که مقادیر زیاد پنی سیلین، بطور نهفته در انعقادخون اختلال ایجاد میگند و وقتی که یک عامل مستعد کننده بریک نقص انعقاد افزوده شود (مثل اورمی و یا عامل جراحی) موجب آشکارشدن تظاهرات خونریزی میگردد. اینطور بنظر مرسد که زمینه خونریزی دهنده بیماران مبتلا به آندوکاردیت تحت حاد با کتریائی مر بوط به دریافت مقادیر زیاد پنی سیلین باشد.

اثر پنی سیلین روی اعمال پلاکتها و دستگاه انعقادی پلاسما: پنی سیلین و مشتقات صناعی آن هم در عمل پلاکتها وهم در دستگاه انعقادی پلاسما، هردو، دخالت میکنند. بدین ترتیب که اعمال پلاکتها را مختل کرده (زمان خونریزی طولانی میشود) تبدیل فیبرینوژن بدفیرین را متوقف میسازند. علاوه یک 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 کردند که با مقادیر متوسط درمانی کربنی سیلین (حدود ۱۳ میکرو گرم/سانتیمتر مکعب سرم) زمان سیلان طولانی میشود و اگر غلظات سرمی این دارو از ۶۰ میکرو گرم/سانتیمتر مکعب تجاوز کند زمان سیلان از ۳۰ دقیقه هم بیشتر میشود.

چنین شتابعی 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 تا ۱۰ روز پس از قطع پنی سیلین که میزان سرمی آن به صفر هم رسیده باشد، هنوز ادامه دارد. با توجه باین یافته ها چنین می پنداشند که اثر پنی سیلین روی زمان خونریزی، غیرمستقیم و احتمالاً مر بوط به متابولیتهای آنست. جالب آنکه بعد از قطع پنی سیلین (در بیماری که مقادیر زیاد و طولانی آنرا مصرف کرده است) ترمبوبیتوز موقتی دیده میشود و زمان خونریزی بحال طبیعی بر میگردد.

چنانچه پلاکتهای شخص سالمی طور in vitro در مجاورت پلاسمای بیماری که مقادیر زیادی پنی سیلین دریافت کرده است قرار گیرد ناهنجاری (آنومالی) در آن پلاکتها تولید نمیشود(۵). بدین جهت چنین تصور می رود که در اختلال های انعقاد مر بوط به پنی سیلین ابتدا غشاء یا کار پلاکتها است که تغییر می کند. اگرچه ناهنجاری و نقص پلاکتی (اشکال بهم چسبیدن و تجمع پلاکتها)

Andrassy و همکارانش (۳) در بیماری که بعد از پیوند کلیه مورد همودالیز قرار گرفته و مقادیر زیادی پنی سیلین دریافت داشته بود، یک اثر ضد انقادی شبه هپارینی که منجر بخونریزی های شدید خود بخود از مخاط بینی، دهان، مهبل، مفاصل، مقدام و خونریزی بهارا متوقف سازند. بعداً معلوم شد که این خونریزیها بعلت تجویز پنی سیلین (کربنی سیلین) بوده است. گرچه راجع بخونریزی با کربنی سیلین گزارش ها 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 میشوند ۳ مورآ نهایا بخونریزی از مخاط بینی، محل تزریق و هماتوری دچار شدند.

اختلال های 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 کرده که در داوطلبین سالمی که روزانه مقادیر ۳۰۰ - ۶۰۰ میلی گرم / کیلو وزن پنی سیلین دریافت میکنند، چسبندگی پلاکتی آنها مختل می شود ولی تجمع پلاکتها آنها آسیب کمتری می بیند و دستگاه انعقادی پلاسما تیک آنها طبیعی باقی میماند.

این یافته ها با تایج تحقیقات McClure (۱۳) و Lederer (۱۱) قبل تطبیق بود.

در حقیقت مصرف مقادیر زیاد و طولانی پنی سیلین باعث بر وزان عوارض میشود.

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

همچنین مشاهده کرده اند (۲) در بیماران مبتلا به اورمی که فلتر اسیون گلومرولی 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 شکافتن

درست است که خونریزی شدید خود با خود با مقادیر زیاد پنی-سیلین یا مشتقات آن شایع نیست، ولی احتمال خطر خونریزی وقتی بیشتر می‌شود که پنی سیلین را با داروهای دیگری که در هموستان تداخل میکنند (مثل مهارکنندهای تجمع پلاکتها، آسپرین، سولفین پرازون، دیپریدامول، دکستران، هپارین و دیکومارول) همزمان مصرف کنند و یا بعداز عمل جراحی یا در افراد مبتلا به ترمبوسیتوپنی بکار برند. شدت نسبی این عارضه خونریزی دهنده احتمالاً نتیجه تداخل همزمان با نظارت سه مکانیسم متفاوت مؤثر در انعقاد خون یعنی کارپلاکتها، فعالیت آتنی ترمبین و تبدیل فیرینوژن به فیرین 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 بنا رسانی کلیه باید اجتناب ورزید و حتی قبل از تجویز پنی سیلین باید نسبت غلظت پنی سیلین سرم این بیماران را با توجه به فیلتر اسیون گلومرولی محاسبه کرد. برای احتراز از خونریزی، غلظت سرمی پنی سیلین G از ۴۰۰ واحد/ساتیمتر مکعب و برای کربنی سیلین از ۲۵۰ میکرو گرم/ساتیمتر مکعب بجاوز کند. گرچه اثر ضد باکتریائی پنی سیلین با توجه بغلظت‌های فوق ممکن است کم شود، ولی نباید از این غلظت‌ها تجاوز کرد. قبل از تجویز پنی سیلین بچنین بیمارانی باید زمان خونریزی، زمان ترمبین، زمان ترمبین کوآگولاز و فعالیت آتنی ترمبین III را اندازه‌گیری کرد. البته این معیارها موقعی مورد نیاز است که در بیماران اورمیک غلظت سرمی کربنی سیلین از ۳۰۰ میکرو گرم/ساتیمتر مکعب و پنی سیلین G از ۴۰۰ واحد/ساتیمتر مکعب بجاوز کند. چنانچه پس از اندازه گیری‌های فوق اختلالی در پارامترهای انعقاد دیده شد باید غلظت آتنی پوتیک را باقطع 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 نمی‌شناسیم 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 اختلال‌های 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 کار پلاکتها نمیتواند طولانی شدن زمان خونریزی و زمان ترمبین کوآگولاز، افزایش فعالیت آتنی ترمبین III و کاهش فعالیت فاکتور Xa را توجیه کند (۱۶). بنابراین معلوم میشود که اصولاً باید نظم انعقادی پلاسماتیک بهم خوده باشد. گرچه فاکتورهای II و VII و VIII و X سالم باقی میمانند ولی با توجه بازمایش‌های in vitro معلوم شده است که در مرحله آخری انعقاد اشکال پیدا میشود و شاید پنی سیلین یک اثر مهاری در تبدیل فیرینوژن به فیرین داشته باشد (۴).

(۱) نشان داد که با مقادیر زیاد پروتامین کلراید (آتناگونیست اختصاصی هپارین) میتوان فعالیت آتنی ترمبین را بحال طبیعی باز گرداند و این یافته تأیید میکند که یک ماده شبه هپارینی در کار است. هگز ادیمترین بروماید که آتناگونیست اختصاصی هپارین است (اختصاصی تراز پروتامین کلراید) قادر به تصحیح فعالیت آتنی ترمبین III نیست و با قرار دادن پلاسمای این بیماران در مجاورت هپاریناز باز هم فعالیت آتنی ترمبین III و فاکتور Xa اصلاح نمیگردد، با توجه باین آزمایش‌ها چنین می‌اندیشند که بعداز تجویز پنی سیلین موادی با فعالیت شبهمپارینی در سرم این بیماران تولید میشود که از نظر شیمیائی با هپارین اختلاف دارند و احتمالاً ممکن است محصولات پولیمریز اسیون پولی آئینونیک 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 الکتروفورتیک آتنی ترمبین III تغییر می‌ماید بی آنکه در فعالیت آن اختلالی ایجاد شود و باند آتنی ترمبین بطرف آند تعایل پیدا میکند که نشان دهنده بارمنفی آنست. البته این حرکت الکتروفورتیک برای آتنی ترمبین اختصاصی نیست زیرا اثر مشابهی از کربنی سیلین را میتوان روی ماکرو گلوبولین آلفا دو و آلبومین نیز مشاهده کرد، بنابراین یک اثر غیر اختصاصی از کربنی سیلین روی حرکت الکتروفورتیک آتنی ترمبین III را میتوان از اثر کربنی سیلین روی فعالیت آتنی ترمبین III بطور in vivo جدا کرد.

نتایج بالینی: همانطور که شرح داده شد، در سالهای اخیر ارجع بعوارض پنی سیلین و مشتقات آن روی دستگاه انعقاد خون مطالعات زیادی بعمل آمده است. این عوارض بویژه در درمان بیماران مبتلا به نارسانی کلیه و آندوکاربیدت تحت حاد باکتریائی (که مدت طولانی احتیاج بمقادیر زیاد پنی سیلین دارند و اغلب با گلومرولونفریت همراه هستند) اهمیت مخصوص پیدا میکند.

«فونکسیو نل» پلاکت‌ها نسبت‌میدهدند. زیرا با اندازه‌گیری زمان پر ترمومبین و ترمومبین کوآگولاژ و همچنین بروز 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 in vitro نیز میتوان نشان داد. نقص پلاکتها را حتی در بطلور مشاهده نمود. ولی خونریزی بعداز تجویز پنی سیلین و یا کربنی‌سیلین 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 اندازه‌گیری 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.

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). 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 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., Connell, 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.

این اطلاعات ممکن است منجر بتوسعه و پیدایش ترکیباتی از پنی سیلین شود که کاملاً بدون عوارض خونریزی دهنده باشد. بعلاوه در بیمارانی که در معرض خطر این عارضه هستند با وارسی مقدار پنی سیلین و اندازه گیری پارامترهای انقادمیتوان از بروز خونریزی جلو گیری کرد. وقتی که این احتیاطات بعمل آید میتوان بالطمیان خاطر بیشتر و با احتمال خطر کم تر از این گروه داروئی با ارزش بسیار محدود گردید. نکته قابل توجه دیگر اینکه شاید بتوان از این اثر جانبی پنی سیلین (شبه هپارینی) جهت جلو گیری از ترموبوز استفاده کرد.

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

خلاصه :

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