

Antibioticele și coagularea

Mihai Mitran¹,
Carmen
Georgescu²,
Loredana
Mitran³

1. Medic primar
Obstetrică-Ginecologie,
doctor în Științe Medicale,
asistent universitar,
Spitalul Clinic
de Obstetrică-Ginecologie
"Prof. Dr. Panait Sîrbu"
București

2. Medic primar
Obstetrică-Ginecologie,
doctor în Științe Medicale,
Spitalul Clinic
de Obstetrică-Ginecologie
"Prof. Dr. Panait Sîrbu"
București

3. Medic primar ORL,
doctor în Științe Medicale,
Spitalul Clinic de Urgență
"Elias" București

Correspondență:
Dr. Mihai Mitran
e-mail: michael_digital@
yahoo.com

Abstract

Hemorrhagic syndromes, encountered in medical practice at a frequency of 0.02-0.2 %, may interrelate with any pathological or physiological condition. In the use of antibiotics, summation is done both with the antibiotic proper and the pathological condition that required therapy, thus augmenting the risk. The most severe bleeding disorders are caused by: chloramphenicol, sulfamides, clotrimazole.

Keywords: antibiotics, bleeding disorders, risk

Riscul, ca o componentă constantă a sistemului evolutiv deschis, însoțește orice stare a organismului. În fața necesității tratamentului antibiotic, se sumează riscul produs prin acțiunea agenților patogeni (creșterea vâscozității sanguine, hipoxia celulară, acidoza), cu riscul efectelor tratamentului. Sindroamele hemoragice, des întâlnite în practica curentă (0,02-0,2%), se sumează, ca factor agravant, realității patologice, ca și a celei induse de tratament.

În fața acestui fapt, unde delimitarea nu este netă, considerăm necesară cunoașterea sumară a unor interferențe între acțiunea antibioticelor și patologia hematologică.

Cu toate că se consideră că antibioticele acționează numai asupra agenților microbieni, care au anumite caracteristici: presiune osmotică intracelulară mare, existența peretelui celular cu structură specifică, existența membranei celulare cu structură proteică, sinteza proprie intracelulară a proteinelor, unele dintre mecanismele de acțiune ale antibioticelor pot interfera cu procese fiziologice ale macroorganismului gazdă.

Unul dintre sistemele care suferă influențe ale antibioticelor este sistemul hematic și, mai ales, componenta sa hemostatică, care poate fi afectată prin:

- modificările metabolice date de agresiunea microbiană și virală, cu apariția acidozei;
- interferența în sinteza acidului folic;
- acțiunea produșilor de degradare microbiană asupra sistemului protrombolic;
- modificările reactive ale microcirculației, cu apariția fenomenului de "sludge" eritrocitar și trombocitar și, în consecință, activarea fibrinolizei.

Mecanisme de acțiune antimicrobiene interferente cu coagularea:

- Acțiunea prin legare reversibilă la nivelul ribozomilor (componenta 30S, 50S), afectând sinteza proteinelor la nivelul peretelui și membranei: tetraciline (inhibă sinteza de proteine bacteriene, prin legarea reversibilă de subunitatea ribozomală 30S), cloramfenicol (se leagă de unitatea 50S), eritromicina,

Rezumat

Sindroamele hemoragice, întâlnite în practica medicală între 0,02-0,2%, se pot intercondiționa cu oricare dintre stările patologice sau fiziologice. În folosirea antibioticelor, sumarea se face atât cu antibioticul în sine, cât și cu starea patologică care a necesitat terapia, crescând, astfel, riscul. Cele mai grave tulburări de coagulare sunt generate de: cloramfenicol, sulfamide, cotrimazol.

Cuvinte-cheie: antibiotice, tulburări de coagulare, risc

lincomicina, clindamicina, tirotricina (polimixina).

- Acțiune la nivelul ribozomilor, prin legătura ireversibilă de structura proteică: aminoglicozidele.

Se fixează pe subunitățile ribozomale 30S: streptomycină, tetracilinele.

Se fixează pe unitățile ribozomiale 50S: cloramfenicolul, limcomicina.

Specificitatea de acțiune este dată de configurația spațială particulară a structurilor de care se leagă antibioticele.

Împiedicarea formării peretelui se poate face și prin: inhibiție enzimatică:

- inhibarea D-alanin-sintetazei, blocând încorporarea ei în mucopeptid - cicloserina;

- împiedicarea formării complexului dizaharid-pentapeptid - bacitracina;

- împiedicarea desfacerii fosfolipidului din membrană - vancomicina;

- inhibarea transpeptidazei - peniciline, cefalosporine;

- afectează metabolismul acizilor nucleici;

- prin inhibarea proteazei (inactivarea citocromului P450) acționează: zidovudina, rifadin, rifabutin (mycobutin), eritromicina. Prin același mecanism se pot produce: anemie, neutropenie, hemoliză, aplazia medulară;

- interferează cu sinteza acidului tetrahidrofolic (sulfamide, trimetoprim), cu acțiune asemănătoare cu a PABA (acid paraaminobenzoic), implicit a acidului folic: inhibă acidul dihidropterico (precursor al acidului folic) - HIN, antagonizează PAB: sulfamidele;

- inhibarea sintezei nucleotizilor: cloramfenicolul;

- interferarea cu glucozo-6- fosfat-dehidrogenaza (G-6-PD);

- deficitul de G-6-PD duce la scăderea glutatoniului oxidat redus, provocând hemoliză;

- legarea de ARN-polimerază ADN-dependentă: rifampicina;

- prin mecanism tip antivitamină K acționează tetraciclina;

- novobiocina, prin structura glicoproteică, acționează direct asupra peretelui celular;

■ prin mecanism citotoxic direct acționează: penicilina, prin anticorpii IgG, provoacă anemie hemolitică, metilina deprimă direct măduva hematopoetică, tetraciclina determină purpura toxică;

Antiviralele acționează prin următoarele mecanisme:

■ antiretoviralele se inserează pe lanțul de acizi nucleici în formare, oprindu-i elongarea; inhibă activitatea reverstranscriptazei;

■ inhibitoarele non-nucleozidice ale reverstranscriptazei sunt: nevirapina, efavirex;

■ inhibitoarele proteazei virale (inhibitori ai citocromului P450) sunt: saquinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir. Împiedică lizarea precursorilor proteici ai componentelor învelișului viral, blocând asamblarea virionilor în citoplasma celulei gazdă.

Enumerăm acțiunile asupra sistemului hematopoetic și consecințele asupra coagulării a principalelor clase de antibiotice folosite.

I. ANTIBIOTICE BETALACTAMINICE

1. PENICILINE

■ Benzilpenicilina (penicilina G)

■ Fenoximetipenicilina (penicilina V)

Provoacă rar neutropenie (1%), anemie hemolitică, trombocitoză moderată, cu alungirea TS.

■ Isoxazolilpenicilina: oxacilina, cloxacilina, metilina.

Provoacă rar neutropenie, anemie hemolitică, alungirea TS (timp de sângerare), trombocitoză.

Meticilina poate provoca depresia măduvei hematopoetice, prin mecanism imunologic.

Nafcilina poate induce leucopenie.

■ Aminopeniciline: amoxicilina, ampicilina, co-amoxiclav (amoxicilina+acid clavulinic, augmentin). Pot provoca: neutropenie, anemie hemolitică, alungirea TS, trombocitoză moderată.

Ampicilina poate provoca, rar, agranulocitoză periferică și histiocitoză medulară.

■ Carboxipeniciline: ticarcilina.

Rar provoacă: neutropenie, anemie hemolitică, alungirea TS, trombocitoză moderată.

Co-ticarcilav (ticarcilina+acid clavulinic) poate provoca: neutropenie, anemie hemolitică, alungirea TS.

Carbecilina și ticarcilina pot produce neutropenie. Se comportă ca antiagreganți plachetari, putând provoca accidente hemoragice.

■ Ureidopenicilinele - piperacilinele pot provoca: neutropenie, anemie hemolitică, alungirea TS, trombocitoză moderată.

2. CEFALOSPORINE

■ Generația I: cefaclor, cefadroxil, cefalexine, cefalotine, cefazoline.

Rar provoacă leucopenie, trombopenie.

■ Generația II: cefazine, zinat, cefuroxim, cefotiam, cefotetan.

Rar provoacă: leucopenie, trombopenie.

Cefamandol, cefobis - cresc timpul de protrombină (produce hipoprotrombinemie), în asociere cu tulburări de absorbție digestivă, alimentație parenterală, antivitamină K.

■ Generația III: cefixim, cefotaxim, ceftriaxon, ceftazidim, cefoperazon.

Cefmenoxim crește timpul de protrombină, în caz de tulburări de absorbție intestinală, asociere cu antivitamină K (hipoprotrombinemie posibilă).

Oxacefem provoacă tulburări de hemostază: hipoprotrombinemie, alterarea funcției plachetelor, dependentă de doză, alungirea TS, deseori trombopenie imunoalergică.

Carbapenemul provoacă neutropenie, anemie hemolitică, alungirea TS.

Monobactamul provoacă hipoprotrombinemie (1,7%), trombopenie (0,3%).

Tienamicina produce neutropenie, anemie hemolitică, alungirea TS.

Cefalosporinele din generația a III-a pot produce deficit de vitamina K, prin suprimarea florei intestinale.

Cefalotina (derivat semisintetic de cefalosporină C) produce rar hemoliză, în 40% din cazuri testul Coombs direct este pozitiv. Se leagă de proteinele plasmatic.

Cefalosporinele au o catenă laterală metil-tio-tetrazolică, cu o structură asemănătoare cu anticoagulantele cumarinice, scăzând activitatea protrombinică, cu acțiune antiagregantă plachetară.

II. AMINOGLICOZIDE: streptomycină, gentamicina, amikacina, kanamicina.

Nu s-au descris efecte hematologice.

Gentamicina inhibă sinteza proteică la nivel celular consecutiv interferării funcției ribozomale. Streptomycină inhibă sinteza proteică. Se fixează pe o proteină specifică, P-10, a subunității ribozomiale 30S, împiedicând polimerizarea superioară a aminoacizilor și interferând, astfel, în translația corectă a codului genetic. Asocierea cu antibiotice, care împiedică formarea peretelui microbial, ușurează pătrunderea intracelulară a streptomycinăi.

Produce: leucopenie, chiar agranulocitoză, trombopenie, anemie aplastică.

III. MACROLIDE: eritromicina, spiramicina, josamicina, azitromicina, rifamicina.

Clindamicina provoacă tulburări hematologice: leucopenie, trombopenie, agranulocitoză, pancitopenie.

Eritromicina, prin inhibarea citocromului P450, diminuează metabolismul anticoagulantelor cumarinice, crescând concentrația lor.

Rifampicina inhibă sinteza proteică la nivelul bacteriei, prin legarea de ARN-polimeraza ADN dependentă, inhibând formarea de ARNm în etapele inițiale (blochează selectiv faza de inițiere a transcripției genetice). Rar produce hemoliză, trombopenie, leucopenie, anemie - prin mecanism alergic (se evidențiază în ser anticorpi antirifampicină) sau/și imunologic.

Accelerează inactivarea anticoagulantelor cumarinice. Novobiocina produce leucopenie.

IV. ANTIBIOTICE STEROIDICE: fucidina, rifamicina. Nu se cunosc reacții hematologice.

V. ANTIBIOTICE FOSFONICE: fosfomicina.

Nu sunt descrise tulburări hematologice.

VI. ANTIBIOTICE GLICOPEPTIDICE: vancomicina.

Determină: neutropenie (2%).

Teicoplanina și targocidul produc: leucopenie, trombopenie.

VII. ANTIBIOTICE LINCOSAMIDICE: lincomicina, clindamicina.

Inhibă sinteza proteică bacteriană prin legare pe subunitatea ribozomială 50S, pe un situs comun cu eritromicina. Induc leucopenie și trombopenie.

VIII. TETRACICLINE

■ Generația I: tetraciclina.

Poate produce: anemie hemolitică, leucopenie, trombopenie.

■ Generația II: doxiciclina, vibramicina, rolitetraciline.

Rar produc: anemie hemolitică, leucopenie, trombopenie.

Tetracilinele pot produce purpură trombocitopenică, de natură toxică.

Provoacă un dezechilibru al florei intestinale, cu scăderea producției de vitamină K.

IX. CLORAMFENICOLII: tiamfenicol, cloramfenicol.

Este bacteriostatic. Se fixează pe unitatea ribozomială 50S. Rezistența microbiană este legată de prezența factorului R, transferat prin recombinare. Produce anemie toxică, cu hemoglobină scăzută și sideremie crescută, prin inhibarea captării fierului de către normoblaști și încorporarea în hemoglobină. Se constată eritroblastopenie, vacuolizarea eritrocitelor tinere, reticulopenie. Provoacă citopenie, dependentă de doză, predominant asupra eritrocitelor, rar leucopenie și trombopenie. Există riscul anemiei aplastice tardive (în 0,02% din cazuri, 15 zile - 6 luni), cu mortalitate de 60% din cazuri, inclusiv după tratament local.

Mecanismul posibil este inhibarea sintezei proteinelor mitocondriale la nivelul celulelor hematopoetice, prin mecanism toxic, imunologic sau legat de o enzimopatie determinată genetic. Pot apărea erupții la nivelul mucoaselor, cu hemoragii mari.

Accidentele toxice dependente de doză: anemie, leucopenie, trombopenie, sunt datorate inhibării proteinelor mitocondriale la nivelul celulei hematopoetice.

La un deficit de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază se produce anemie hemolitică severă.

Reduce metabolizarea anticoagulantelor.

X. POLIPEPTIDE CICLICE (POLIMIXINE): colimicina, bacitracina.

Nu sunt descrise reacții hematologice.

Spectinomina scade hemoglobina și hematocritul.

XI. METRONIDAZOLUL

Produce leucopenie moderată. Potențează activitatea antivitaminelor K.

XII. SULFAMIDE

Interferează în metabolismul acidului folic, antagonizează competitiv acidul paraaminobenzoic și inhibă dihidropteroat-sintetaza. Interferează cu sinteza bacteriană de acid folic. Produc tulburări hematologice: neutropenie reversibilă la o săptămână de la oprirea tratamentului, anemie megaloblastică, prin carența de foliați, anemie hemolitică, prin deficit de glucozo-6-fosfat dehidrogenaza, anemie aplastică, methemoglobinemie, agranulocitoză, prin mecanism imun

sau idiosincrazie, trombopenie, excepțional aplazie medulară, prin mecanism imunoalergic (care poate fi mortală).

Potențează anticoagulantele cumarinice, prin inhibiția metabolismului.

XIII. COTRIMOXAZOL

Este chimioterapic bactericid, conținând trimetoprim 80 mg și sulfametaxol 400 mg.

Trimetoprimul blochează dihidrofolat-reductaza, iar prin aceasta inhibă sinteza nucleotizilor purinici și pirimidinici.

Produce leucopenie, trombopenie, accidente hemolitice la pacienții cu deficit de glucozo-6 fosfat-dehidrogenaza.

XIV. CHINOLONE: peflacin, ciprofloxacina, ofloxacina, norfloxacina.

La doze mari (>1.600 mg/zi), peflacinul poate produce leucopenie și trombopenie.

Ciprofloxacina, ofloxacina, norfloxacina pot produce leucopenie.

Ciprofloxacina și ofloxacina potențează antivitaminelor K.

XV. ANTITUBERCULOASE

■ Isoniazida (HIN)

Acidul dihidropterolic, din componența sa, precursor al acidului folic, poate induce tulburări hematologice.

■ Rifampicina

Manifestările imunologice sunt în raport cu administrarea discontinuă. Pot fi: trombopenie, leucopenie, anemie hemolitică.

■ Etambutol

Excepțional poate produce leucopenie.

XVI. ANTILEPROASE

■ Sulfonele

Produc anemie hemolitică dependentă de doză, ca și de deficiența de glucozo-6 fosfat-dehidrogenaza, methemoglobinemie, dependentă de doză, cu cianoză, neutropenie, trombopenie, agranulocitoză imunoalergică.

■ Clofazimina nu are efecte asupra hematopoezei.

XVII. ANTIFUNGICE

■ Amfotericina B

Poate produce: anemie normocromă, excepțional trombopenie sau leucopenie. Antifungice imidazolice:

■ Miconazol

Excepțional poate produce anemie, trombocitoză.

■ Ketoconazol (nizoral)

Nu interferează cu funcția hematopoetică.

■ Fluconazol

Potențează antivitaminelor K.

■ Flucitosine (ancotil)

Are toxicitate hematologică dependentă de doză: leucopenie, trombopenie, risc de displazie medulară (la concentrație serică peste 100 micrograme/ml).

■ Griseofulvina

Se leagă de lipidele celulare.

Produce rar: anemie hipocromă, leucopenie.

XVIII. ANTIVIRALE

■ Zidovudin (AZT).

Se inserează pe lanțul de acizi nucleici în formare, oprindu-i elongarea. Inhibă activitatea revers-transcriptazei. Are toxicitate hematologică. Produce anemie, neutropenie,

după 3-6 săptămâni de tratament, Hb <7,5 g/100 ml și/sau neutrofilia <750/mm³ opresc tratamentul.

■ Ganciclovir (DHPG)

Are toxicitate hematologică dependentă de doză: neutropenie (40%), trombopenie (20%), anemie (4%).

■ Foscavir.

Induce anemie, fără a afecta alte linii hematologice.

■ Aciclovir

Nu produce efecte hematologice.

■ Vidarabine

Afectează hematopoeza în doze de peste 270 mg/kg. Produce: scăderea hemoglobinei, a hematocritului, leucopenie, trombopenie. Produce anemie normocromă, excepțional trombopenie sau leucopenie.

Concluzii

1. Cunoașterea interferențelor terapiei antibiotice cu tulburările hematologice și de coagulare este o necesitate impusă de practica medicală curentă.

2. Faptul că există interferențe între acțiunea antibioticelor și coagulare, unele cu evoluție gravă și/sau imprezvizibilă, ne îndreptățește să facem cunoscute unele dintre acestea.

3. Cele mai grave tulburări de coagulare sunt induse de către cloramfenicol, sulfamide, cotrimazol.

4. Cu efect toxic celular se manifestă cloramfenicolul, sulfonele, flucitizinul, zidovudina.

5. Deficiența enzimatică, precum deficitul de glucozo-6 fosfat-dehidrogenază, induce hemoliză după administrarea de: cloramfenicol, sulfamide, sulfone, cotrimazol, HIN.

6. Se comportă ca toxice medulare: clindamicina, gentamicina, ampicilina, tetraciclina.

7. Prin mecanism citotoxic direct și/sau imunoalergic acționează: penicilina, meticilina, tetraciclina.

8. Au efect de potențare a antivitaminii K: chinolonele, fluconazolul.

9. Induc deficit de vitamina K, prin distrugerea florei intestinale: cefalosporinele orale, tetraciclina.

10. Prin catena laterală metil-tio-tetrazolică, cefalosporinele de generația a III-a au acțiune asemănătoare anticoagulantelor cumarinice, producând hipoprotrombinemie.

Carbencilina se comportă ca antiagregant plachetar.

Eritromicina inactivează anticoagulantele cumarinice.

Sulfamidele potențază acțiunea anticoagulantelor cumarinice. ■

Bibliografie

1. Bartlett J.G. Tratamentul bolilor infecțioase. Ed. Medicală Amaltea, București, 2006.
2. Dorosz P. Guide pratique des médicaments. Ed. Maloine, Paris, 1992.
3. Dorosz P. Interactions médicamenteuses. Ed. Maloine, Paris, 1992.
4. Fulga I. Farmacologie. Ed. Medicală, București, 2004.
5. Stroescu V. Farmacologie clinică. Ed. Medicală București, 1977.
6. Stroescu V (sub redacția). Farmacologie. Ed. All, București, 1992.
7. Turgeon M.L. Clinical Hematology, Philadelphia, 2012.

Reclamă GR01(01)0201 ▼

Stări gripale ?

Imediat Oscillo!

Pentru întreaga familie...

NOU!
cutia
30
de doze

Denumirea comercială a medicamentului: OSCILLOCOCCINUM® granule homeopate. **Compoziția calitativă și cantitativă:** O doză de 1g granule conține: anas barbariae, hepatitis et cordis extractum diluția 200 K-0,01 ml. **Indicații terapeutice:** Medicament homeopatic utilizat în mod tradițional pentru tratamentul stărilor gripale. **Doze și mod de administrare:** Administrare orală. Adulți și copii: Doza trebuie ajustată în funcție de stadiul bolii: tratament preventiv: un flacon unidoză pe săptămână în timpul perioadei de expunere gripală; în timpul perioadei de incubație și la debutul bolii: un flacon unidoză imediat ce apar primele simptome. Se repetă administrarea de 2 sau 3 ori la interval de 6 ore; perioada de stare a bolii: un flacon unidoză de 2 ori pe zi (preferabil dimineața și seara) timp de 1 până la 3 zile. Se lasă să se dizolve sub limbă întregul conținut al flaconului unidoză. Copii cu vârsta sub 6 ani: Conținutul tubului unidoză se dizolvă într-un pahar cu apă și se administrează cu lingurița sau biberonul. **Contraindicații:** Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți. **Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:** Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză și insuficiență a zaharazei-izomaltazei nu trebuie să utilizeze acest medicament. **Numărul autorizației de punere pe piață:** 2719/2010/01-02-03. **Data primei autorizări sau a reînnoirii autorizației:** Reînnoirea autorizației - iulie 2010. **Data revizuirii textului:** Iunie 2010. **Medicament eliberat fără prescripție medicală.** Pentru informații suplimentare, consultați rezumatul caracteristicilor produsului, disponibil la cerere. **Acest material promoțional este destinat profesioniștilor din domeniul sănătății.**