

АНТИБИОТИКИ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА КОАГУЛЯЦИОННОЕ И ТРОМБОЦИТАРНОЕ ЗВЕНЬЯ ГЕМОСТАЗА

Ральченко И.В., Галян С.Л., Шаповалов П.Я., Умутбаева М.К., Тетерина Е.А.,
Ральченко Е.С., Чепис М.В.

ГБОУ ВПО «Тюменский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации», Тюмень, Россия, (625028, Тюмень, ул. Одесская, 54), e-mail: ralchenko@tyumsma.ru

Некоторые новые антибиотики ингибируют агрегацию тромбоцитов человека и животных, индуцируемую различными индукторами. Другие антибактериальные препараты не оказывают никакого влияния на агрегацию тромбоцитов и факторы коагуляции. Электронная микроскопия позволила обнаружить, что противоопухолевые антибиотики нарушают мембранную структуру тромбоцитов, что приводит к нарушению проницаемости мембраны, что сопровождается высвобождением серотонина и ингибированию агрегации тромбоцитов, индуцированную АДФ и тромбином. Антибактериальные антибиотики гликопептидной группы обладают способностью влиять на агглютинацию тромбоцитов, зависящую от фактора Виллебранда. Антибиотики аминогликозидной структуры повышают адгезию тромбоцитов и уменьшают антиадгезивное действие гепарина. Пенициллин ингибирует агрегацию тромбоцитов и реакцию высвобождения БАВ, блокируя способность тромбоцитов преобразовывать арахидоновую кислоту в тромбоксаны. Моксалактам в высоких концентрациях вызывает существенное подавление АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов в опытах *in vitro*, что объясняется подавлением АДФ-рецепторов. Карбенициллин ингибирует активацию тромбоцитов в опытах *in vitro* и *in vivo* у человека и животных. В тоже время имеются публикации, сообщающие об отсутствии влияния полусинтетических β-лактамов антибиотиков на гемостаз. Цефоперазон у пациентов с нарушениями почечной функции увеличивал время кровотечения и уменьшал витамин К-зависимые факторы коагуляции. При дальнейших исследованиях цефосидима и перорального цефалоспоринона 7432-S на гемостаз у здоровых людей и пациентов с почечной недостаточностью не выявлено изменений показателей коагуляции плазмы и функций тромбоцитов. Вместе с тем описаны примеры тромбоцитозов на фоне одновременного приема ципрофлоксацина и тазобактама/пиперациллина. По результатам наших исследований антибиотики влияют на гемокоагуляционный и тромбоцитарный компоненты гемостаза, но однозначно интерпретировать результаты исследований сложно из-за их малочисленности и неоднородности. Остается открытым вопрос о механизмах нарушений тромбоцитарного звена гемостаза в зависимости от дозы антибиотика и времени его влияния, что и является целью наших дальнейших исследований.

Ключевые слова: антибиотики, тромбоциты, гемокоагуляция, агрегация

ANTIBIOTICS AND THEIR EFFECT ON COAGULATED AND THROMBOCYTE COMPONENT OF HEMOSTASIS

Ralchenko I.V., Galian S.L., Shapovalov P.Y., Umutbaeva M.K., Teterina E.A.,
Ralchenko E.S., Chepis M.V.

Tyumen state medical university, Health Care Ministry of Russian Federation, Russia, Tyumen, Odesskaya str., 54, 625028, e-mail: ralchenko@tyumsma.ru

Some new antibiotics inhibit the platelet aggregation in a human being and animals which is induced by different inductors. Other antibiotics don't influence on platelet aggregation and coagulation factors. Electron microscope revealed that antitumor antibiotics interrupt the membrane structure of platelets that lead to interruption of membrane permeability, accompanied by serotonin release and to inhibition of platelet aggregation induced by ADP and thrombin. Antibiotics of glycopeptide group have an ability to influence on the platelet agglutination depended on Willybrand factor. Antibiotics of aminoglycoside structure increase platelet adhesion and decrease anti-adhesive action of heparin. Penicillin inhibits platelet aggregation and the reaction of BAS release blocking the ability of platelets to reverse arachidonic acid to thromboxanes. Moksalaktam in high concentrations causes considerable inhibition of ADP-induced platelet aggregation in experiments *in vitro* that is explained by ADP-receptors inhibition. Karbecillin inhibits platelet activation in experiments *in vitro* and *in vivo* in a human being and animals. At the same time there are publications about the non-effectiveness of half-synthetic B-lactomic antibiotics on hemostasis. Cefoperason in patients with kidney disorder increased bleeding time and decreased vitamin K-depended factors of coagulation. In further experiments of cefosidim and oral cephalosporin 7432-S on healthy people hemoatasis and on patients with kidney failure no changes are shown in

plasma coagulation and platelet function. At the same time there are examples of thrombocytosis in the course of treatment by ciproflaxine and tasobactam. According to the results of our investigation, antibiotics influence on the hemocoagulated and thrombocyte component of hemostasis. But it is difficult to conclude because of few experiments and their variability. Mechanisms of changes of thrombocyte component of hemostasis due to the dose and time of antibiotic are being further investigated.

Keywords: antibiotics, thrombocytes, hemocoagulation, aggregation.

Изучение состояния системы гемостаза привлекает внимание многих научных групп. В литературных источниках имеется достаточно много сообщений о роли различных факторов, изменяющих коагуляционный и тромбоцитарный звенья гемостаза [1, 2, 3, 8] Одними из таких веществ, активно воздействующими на коагуляционный, и, особенно, на тромбоцитарный гемостаз, являются антибиотики различных групп.

Показания к профилактическому применению антимикробных препаратов достаточно строго регламентированы рекомендациями ВОЗ и Международного общества по химиотерапии [7].

Исследования новых антибиотиков на возможные побочные действия обязательно включают тесты, определяющие влияние препаратов на систему гемостаза. Некоторые новые антибиотики ингибируют агрегацию тромбоцитов человека и животных, индуцируемую различными индукторами [22]. Электронная микроскопия позволила обнаружить, что противоопухолевые антибиотики гелданамицин, ансамицин, гербимицин, стрептонегрин нарушают мембранную структуру тромбоцитов, что приводит к нарушению проницаемости мембраны [30]. Антибактериальные антибиотики гликопептидной группы – ристоцетин, ристомицин, ванкомицин, актиноидин – обладают способностью влиять (индуцировать или ингибировать) на агглютинацию тромбоцитов, зависимую от фактора Виллебранда. Ристоцетин и ристомицин индуцируют агглютинацию тромбоцитов [14]. Ванкомицин ингибирует агглютинацию тромбоцитов, вызванную ристоцетином и ристомицином, будучи в очень низкой концентрации, по сравнению с требуемой концентрацией индуктора агглютинации [24].

Парентеральное введение животным тетрациклина приводит к снижению осмотической резистентности мембраны тромбоцитов. Введение терапевтической дозы доксициклина, антибиотика тетрациклиновой группы, крысам не изменяло количество тромбоцитов и АДФ- и коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов [12].

Антибиотики аминогликозидной структуры повышают адгезию тромбоцитов и уменьшают антиадгезивное действие гепарина. Аминогликозиды имеют в своей молекуле свободные аминные и гуанидиновые группировки, которые несут сильные положительные заряды. За счет этих групп может снижаться отрицательный заряд тромбоцитов, что и ведет к адгезии последних [21].

In vitro установлено, что гентамицин, спектиномицин, стрептомицин дозозависимо ингибируют АДФ- и эпинефрин-индуцированную агрегацию тромбоцитов, воздействуя на рецепторы мембран. Наибольшее угнетение функций тромбоцитов вызвано гентамицином [25].

Большое количество публикаций посвящено влиянию обширного класса β -лактамных антибиотиков – пенициллинов, цефалоспоринов, карбапенемов и монобактамов на гемостаз, так как β -лактамы составляют основу современной химиотерапии и занимают ведущее место в лечении большинства инфекций [7].

Продукты метаболизма арахидоновой кислоты играют важную роль в индуцировании агрегации тромбоцитов [4]. Под влиянием циклооксигеназы из нее образуются нестабильные циклические эндопероксиды PGD_2 и PGH_2 , превращающиеся далее при участии тромбоксансинтазы в тромбоксан A_2 , являющийся мощным агрегирующим фактором [5]. Пенициллин ингибирует агрегацию тромбоцитов и реакцию высвобождения БАВ, блокируя способность тромбоцитов преобразовывать арахидоновую кислоту в тромбоксаны. Тромбоксаны, образованные в присутствии пенициллина, не могут активизировать тромбоциты, когда стимулировались пороговыми концентрациями арахидоната. Изменение функции наблюдается из-за изменения чувствительности мембранных рецепторов для различных агонистов или ингибирование циклооксигеназы. Эпинефрин через α -адренергическую стимуляцию восстанавливает мембранную чувствительность тромбоцитов и нормализует тромбоцитарный ответ на действие агонистов [28].

Пенициллин ингибирует также α_2 адренорецепторы, что приводит к потере сродства к тромбоксану A_2 и простагландину H_2 , и также вызывает снижение концентрации ионизированного кальция в тромбоцитах. β -лактамные антибиотики нарушают функции рецепторных зон тромбоцитов и подавляют агонист-индуцированное повышение ионизированного кальция в цитозоле через ингибирование поступления Ca^{2+} . Эти результаты объясняют необратимое ингибирование функций тромбоцитов в экспериментах *in vitro* и *in vivo* [13]. Исследовав воздействие на здоровых добровольцах пеперациллина – полусинтетического пенициллина, структура которого подобна карбенициллину, обнаружено, что происходит нарушение в тромбоцитарной системе гемостаза. Наблюдения не выявили никаких изменений показателей коагуляционного звена. Снижаются показатели агрегации тромбоцитов, индуцированные АДФ, эпинефрином, коллагеном и арахидоновой кислотой. Эти результаты доказывают, что полусинтетические антибиотики стимулируют дисфункцию тромбоцитов [19].

Карбенициллин ингибирует активацию тромбоцитов в опытах *in vitro* и *in vivo* у человека и животных. Антибиотик подавляет все тромбин-индуцированные клеточные

ответы: изменение формы, агрегацию и секрецию. Препарат ингибирует АДФ-индуцированную агрегацию. Ингибция пропорциональна дозе антибиотика. Результаты исследования позволяют предполагать, что карбенициллин создает помехи начальной стадии активации тромбоцитов [27, 17, 23]. Карбенициллин повышает уровень протромбина III, изменяет агрегативные свойства тромбоцитов и превращение фибриногена в фибрин, вследствие чего могут возникать спонтанные кровотечения, особенно при одновременном применении салицилатов и антикоагулянтов [6].

В тоже время имеются публикации, сообщающие об отсутствии влияния полусинтетических β -лактамовых антибиотиков на гемостаз. Темоциллин и амоксициллин не оказывали влияния на протромбиновое время, т. е. не влияли на активность факторов протромбинового комплекса – VII, V, X, II. Отсутствовал эффект на АДФ- и коллаген индуцированную агрегацию тромбоцитов. Очевидно, эти антибиотики могут быть рекомендованы для лечения инфекционных болезней у пациентов с риском клинического кровотечения [26, 18].

Цефоперазон, препарат III поколения, у пациентов с нарушениями почечной функции увеличивал время кровотечения и уменьшение витамин К-зависимых коагуляционных факторов, что проявлялось продлением протромбинового времени и появлением дезкарбокситромбина. У здоровых пациентов не наблюдалось изменения функций тромбоцитов и коагуляции плазмы [9]. При дальнейших исследованиях влияния парентерального аминогликозидного цефалоспоринона цефозидим и перорального цефалоспоринона 7432-S на гемостаз, у здоровых людей и пациентов с почечной недостаточностью не выявлено изменений показателей коагуляции плазмы и функций тромбоцитов. Показатели оставались неизменными независимо от уровня антибиотика в сыворотке. *In vitro* дозы антибиотиков, значительно превышающие терапевтические, ингибируют АДФ- и коллаген индуцированную агрегацию тромбоцитов [9, 15].

Цефалоспорины нарушают функции тромбоцитов, так как могут влиять на агрегацию тромбоцитов, ингибируя действие агонистов агрегации (АДФ, коллаген) к определенным рецепторам [16, 29, 20].

Вместе с тем описаны примеры тромбоцитозов на фоне одновременного приема ципрофлоксацина и тазобактама/пиперациллина. Нормальный уровень тромбоцитов восстанавливался после отмены препаратов через три недели. Изучение возникновения тромбоцитопений под влиянием ванкомицина и линезолида, показало, что риск возникновения нарушений выше под влиянием ванкомицина. Доказано, что механизм линезолид-индуцированной тромбоцитопении связан с токсическим действием препарата на тромбоциты, функция костного мозга не нарушается [11].

Таким образом, антибиотики влияют на гемокоагуляционный и тромбоцитарный компоненты гемостаза, но однозначно интерпретировать результаты исследований сложно из-за их малочисленности и неоднородности. Остается открытым вопрос о механизмах нарушений тромбоцитарного звена гемостаза в зависимости от дозы антибиотика и времени его влияния это и является целью наших исследований.

Список литературы

1. Бекбосынов А.Ж. Особенности показаний системы гемостаза при лечении острых нарушений мозгового кровообращения // Медицинская наука и образование Урала. – 2013. - № 2. – С.17-20.
2. Богданов А.С., Дубских И.А, Шумасова А.Ш., Яркова В.Г., Жмуров В.А. Влияние ПОЛ на агрегационную активность тромбоцитов у больных с артериальной гипертонией работников железнодорожного транспорта // Медицинская наука и образование Урала. – 2012. - № 1. – С. 11-14.
3. Бышевский А.Ш., Карпова И.А., Хвощина Т.Н., Сигильетова Т.С., Платицин В.А., Журавлева Т.Д., Чернова А. Гемостаз и липидпероксидация при некоторых операциях на матке // Медицинская наука и образование Урала. – 2012. - № 3. – Т.2. – С. 111-123.
4. Гарганеева А.А., Тепляков А.Т., Петроченко Е.В. Эффективность коррекции расстройств тромбоцитарного плазменного гемостаза и микроциркуляции антиоксидантом эмоксипином у больных инфарктом миокарда // Биоантиоксидант. – Тюмень, 1997. – С. 64-66.
5. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы в норме и при патологических состояниях // Кардиология. – 2000. – Т.40. - № 7. – С. 48-61.
6. Селезнев Е.Ф. Изменение показателей гематологического исследования под влиянием лекарственных препаратов/ Селезнев Е.Ф.. Криков В.И. // Лабораторное дело. – 1988.- №2. – С. 68-77.
7. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. и др. Антибактериальная терапия. Практическое руководство. – М., 2000. – 187 с.
8. Фомина И.В., Полякова В.А. Современные методы исследования сосудисто-тромбоцитарного гемостаза // Медицинская наука и образование Урала. – 2011. - №2. – С. 235-237.
9. Andrassy K. Alteration of hemostasis associated with cefoperazone treatment / Andrassy K., Koderisch J., Fritz S. et al. // Infection. – 1986/ - Vol. 14, № 1. – P. 27-31.
10. Andrassy K. Hemostasis in patients with normal and impaired renal function under treatment with cefodizime / Andrassy K., Koderisch J., Trenk D. et al. // Infection. – 1987. – Vol. 15, № 5. –

P. 348-350.

11. Bernstein W.B. Mechanisms for linezolid-induced anemia and thrombocytopenia / Bernstein W.B., Trotta R.F., Rector J.T. et al. // *Ann. Pharmacother.* – 2003. – Vol. 37, № 5. – P.17-20.
12. Breitschwerdt E. B. Efficacy of doxycycline, azithromycin, or trovafloxacin for treatment of experimental Rocky Mountain spotted fever in dogs / Breitschwerdt E.B., Papich M.G., Hegarty B.C. et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1999. – Vol. 43, № 4. – P. 813-821.
13. Burroughs S.F., Johnson G.J. Beta-lactam antibiotic-induced platelet dysfunction: evidence for irreversible inhibition of platelet activation in vitro and in vivo after prolonged exposure to penicillin. // *Blood.* – 1990. – Vol. 75, № 7. – P. 1473-1480.
14. Casonato A. A critical evaluation of the available methods for the determination of factor VIII von Willebrand / Casonato A., Girolami A. // *Folia Haematol. Int. Mag. Klin. Morphol. Blutforsch.* – 1986. - Vol. 5. – P. 670-684.
15. Cazzola M. An in vitro study of the possible interaction between human platelets and cephalosporins / Cazzola M., Santangelo G., Martucci P. et al. // *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.* – 1991. – Vol. 11, № 1. – P. 7-10.
16. Cazzola M. Effects of some cephalosporins and teicoplanin on platelet aggregation / Cazzola M., Matera M.G., Santangelo G. et al. // *Int. J.Clin. Pharmacol. Res.* - 1993. – Vol. 13, № 2. – P. 69-73.
17. Fedder I.L. Effect of intravenous carbenicillin, cefoxitin and cefamandole on ADP-induced platelet aggregation and shape change / Fedder I.L., Holme S., Vlasses P.H., et al. // *Thromb. Res.* – 1983. – Vol. 15, № 5. – P. 215-222.
18. Frese A. Platelet aggregation during abdominal surgery in an experimental pig model: the effects of presurgical antibiotic protocols and volume replacement with hydroxyethyl starch / Frese A., Rinke D., Künnecke M. et al. // *Thromb. Res.* – 2000. – Vol. 97, № 3. – P. 143-151.
19. Gentry L.O., Jemsek J.G., Natelson E.A. Effects of sodium piperacillin on platelet function in normal volunteers // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 1981. – Vol. 19, № 4. – P. 532-533.
20. Kariyazono H. Inhibitory effects of antibiotics on platelet aggregation in vitro / Kariyazono H., Nakamura K., Shinkawa T. et al. // *Hum. Exp. Toxicol.* – 1997. – Vol.16, № 11. – P. 662-666.
21. Kotte W., Scharfe V. Drug effect on the rotation thromboelastogram in newborn infants // *Folia. Haematol. Int. Mag. Klin. Morphol. Blutforsch.* – 1983. – Vol. 110, № 1. – P. 86-93.
22. Lorenzen K. 5-hydroxy-3-vinyl-2(5H)-furanone--a new inhibitor of human synovial phospholipase A2 and platelet aggregation from fermentations of a *Calyptella* species (basidiomycetes) / Lorenzen K., Anke T., Konetschny-Rapp S. et al. // *Z. Naturforsch [C].* – 1995. - Vol. 50, № 5-6. – P. 403-409.
23. Nakano T., Terawaki A., Arita H. Influence of beta-lactam antibiotics on platelets. II. In vitro

effects of some beta-lactam antibiotics on the biochemical responses of rat platelets // *J. Pharmacobiodyn.* – 1987. – Vol. 10, № 8. – P. 408-420.

24. Nicolau D.P. Influence of adjunctive ticlopidine on the treatment of experimental *Staphylococcus aureus* endocarditis / Nicolau D.P., Tessier P.R., Nightingale C.H. et al. // *Int. J. Antimicrob. Agent.* - 1998. – Vol. 9, №4. – P. 227-229.

25. Nubile G. Action of aminoglycosides on platelet aggregation in vitro / Nubile G., Saccone A., Di Gregorio M. et al. // *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* – 1985. – Vol. 30, № 3. – P. 357-363.

26. Nunn B., Baird A., Chamberlain P.D. Effect of temocillin and moxalactam on platelet responsiveness and bleeding time in normal volunteers // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 1985. – Vol. 27, № 5. – P. 858-862.

27. Orts A. Effects of carbenicillin and phosphomycin on ADP induced platelet aggregation / Orts A., Martí J.L., Castejón J. et al. // *Rev. Esp. Fisiol.* – 1979. – Vol. 35, № 3. – P. 265-268.

28. Rao G.H., Reddy K.R., White J.G. Penicillin induced human platelet dysfunction and its reversal by epinephrine // *Prostaglandins. Leukot. Med.* – 1983. – Vol. 11, № 2. – P. 199-211.

29. Schermerhorn T. Whole-blood platelet aggregation, buccal mucosa bleeding time, and serum cephalothin concentration in dogs receiving a presurgical antibiotic protocol / Schermerhorn T., Barr S.C., Stoffregen D.A. et al. // *Am. J. Vet. Res.* – 1994. – Vol. 55, № 11. – P. 1602-1607.

30. Severina I.S. Antitumor antibiotic streptonigrin and its derivatives as inhibitors of nitric oxide-dependent activation of soluble guanylyl cyclase / Severina I.S., Pyatakova N.V., Postnikov A.B. et al. // *Eur. J. Pharmacol.* – 2004. – Vol. 46, № 4. – P. 127-132.

Рецензенты:

Дуров А.М, д.м.н., доцент, Тюменский государственный медицинский университет, г. Тюмень;

Корчин В.И., д.м.н., профессор, Ханты-Мансийская государственная медицинская Академия, г. Ханты-Мансийск.