

CZU: 612.11:616-002.5-08

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2023.3-77.37>

REAȚII ADVERSE HEMATOLOGICE ȘI DE COAGULABILITATE ÎN UTILIZAREA PREPARATELOR ANTITUBERCULOASE

Nicolae BACINSCHI¹, dr. hab. în șt. med., prof. univ.,

Anna DONICA², m.m.s.p.,

Elena TUDOR², dr. în șt. med., conf. cercet., membru-cor. AȘMM

¹Catedra de Farmacologie și Farmacologie clinică, IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

²IMSP Institutul de Ftizio pneumonologie „Chiril Draganiuc”, Chișinău, Republica Moldova

e-mail: nicolae.bacinschi@usmf.md

Rezumat.

Tratamentul tuberculozei necesită utilizarea preparatelor antituberculoase pe termen lung cu un risc înalt de reacții adverse. În ultimele decenii, concomitent cu reacțiile adverse frecvente și detaliat studiate (simptomele gastrointestinale, hepatotoxicitate, neurotoxicitate, reacții alergice), sunt descrise dereglări hematologice și de coagulabilitate la administrarea medicamentelor antituberculoase. Manifestările principale ale acestora pot fi: anemia feriprivă, anemia hemolitică, anemia megaloblastică și sideroblastică, trombocitopenia, purpura trombocitopenică, leucopenie, eozinofilie, agranulocitoză, tromboza venoasă profundă, tromboembolia, coagulopatia intravenoasă diseminată etc. Deși aceste reacții adverse sunt rare necesită o atenție deosebită deoarece se pot manifesta mai frecvent în cazul tratamentului intermitent sau întrerupt și prezintă dificultăți de diagnostic.

Cuvinte cheie: reacții adverse hematologice, coagulabilitate, preparate antituberculoase.

Summary. Adverse hematological and coagulability reactions to the use of antituberculosis preparations.

Treatment of tuberculosis requires long-term use of antituberculosis drugs with a high risk of side effects. In recent decades, along with the frequent and detailed side effects (gastrointestinal symptoms, hepatotoxicity, neurotoxicity, allergic reactions), hematological and coagulation disorders have been described when taking antituberculosis drugs. Their main manifestations can be: iron deficiency anemia, hemolytic anemia, megaloblastic and sideroblastic anemia, thrombocytopenia, thrombocytopenic purpura, leukopenia, eosinophilia, agranulocytosis, deep vein thrombosis, thromboembolism, disseminated intravenous coagulopathy, etc. Although these side effects are rare, they require special attention because they can appear more frequently in the case of intermittent or interrupted treatment and present diagnostic difficulties.

Keywords: hematological adverse reactions, coagulability, antituberculosis preparations.

Резюме. Гематологические побочные реакции и свертывающей системы при применении противотуберкулезных препаратов.

Лечение туберкулеза требует длительного применения противотуберкулезных препаратов с высоким риском развития побочных эффектов. В последние десятилетия наряду с известными и детально-изученными побочными эффектами (желудочно-кишечные симптомы, гепатотоксичность, нейротоксичность, аллергические реакции) описаны гематологические и коагуляционные нарушения при приеме противотуберкулезных препаратов. Их основными проявлениями могут быть: железодефицитная анемия, гемолитическая анемия, мегалобластическая и сидеробластическая анемия, тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура, лейкопения, эозинофилия, агранулоцитоз, тромбоз глубоких вен, тромбоз эмболия, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания и др. Хотя эти побочные эффекты встречаются редко, они требуют особого внимания, поскольку они чаще могут возникать при прерывистом или интермитентном лечении и представляют диагностические трудности.

Ключевые слова: гематологические побочные реакции, свертываемость, противотуберкулезные препараты.

Introducere.

S-a raportat, că tuberculoza, concomitent cu afectarea preponderentă a pulmoilor, poate produce anomalii hematologice, care pot influența diagnosticul, prognosticul și răspunsul la tratament. Tuberculoza (TB) se poate manifesta prin dereglări hematologice și de coagulabilitate. Pritre tulburările hematologice se pot constata: afectarea hemopoiezei (anemia fe-

riprivă, anemie macrocitară (folat și B12 deficitară), anemia sideroblastică, anemie hemolitică imună), formulei leucocitare (leucopenie, neutropenie, limfocitopenie, monocitopenie, leucocitoză, neutrofilie, limfocitoză, monocitoză, pancitopenie) și trombocitelor (trombocitoză, trombocitopenie, trombocitopenie imună), precum și unele patologii mult mai rare (purpura Henoch-Schönlein, mielofibroză, limfohis-

tiocitoza hemofagocitară, reacție leucemoidă, sindrom hemofagocitar). Dereglările coagulabilității se pot manifesta prin tromboză venoasă profundă, coagulopatia intravasculară diseminată (CID) și tromboembolism. Tuberculoza activă poate fi asociată cu dezvoltarea anemiei feriprive, cu o incidență între 34% și 94%. Cel mai frecvent se constată o anemie normocromă normocitară urmată de o anemie microcitară, asociată cu gravitate TB. Concomitent s-au raportat cazuri de anemie macrocitară (folat și B12 deficitară) și anemia sideroblastică, cauzate de inflamație, malnutriție, malabsorbție și utilizare excesivă. Anomaliile hematologice ale formei leucocitare se pot manifesta prin: leucopenie, neutropenie, limfocitopenie, monocitopenie, leucocitoză, neutrofilie, limfocitoză, monocitoză și pancitopenie. La pacienții cu TB s-a raportat trombocitoză și trombocitopenie. Trombocitoza a fost considerată un marker al procesului inflamator, asociat cu creșterea vitezei de sedimentare a eritrocitelor, nivelului proteinei C reactive și interleukinei 6 (IL-6). Concomitent IL-6 se consideră responsabilă pentru starea de hipercoagulabilitate, tromboza venoasă profundă și tromboembolism. În literatură a fost descrisă trombocitopenia, mai frecventă al bolnavii cu TB miliară, și trombocitopenia imună, asociată cu hemoragii, posibil, letale. Dezvoltarea coagulării intravasculare poate fi determinată de endo- sau exotoxinele micobacteriene, capabile să inițieze cascada de coagulare, sau de eliberarea proteinelor în circulație în timpul bacteriemiei. Complicațiile tromboembolice la pacienții cu TB pot avea o incidență de la 1,2% până la 2,7%. Mecanismele patogenetice se pot reduce la prezența stazei venoase, leziunilor endoteliale și hipercoagulabilității. Starea de hipercoagulabilitate se consideră rezultatul inflamației cronice cu creșterea nivelului factorului VIII, fibrinogenului și inhibitorului activatorului plasminogenului, precum și reducerea proteinei C și antitrombinei III. Tuberculoza activă se poate complica cu tromboembolism venos (TEV) datorită inflamației cronice, stării de hipercoagulare sau leziunii endoteliale directe [1,7].

Scopul acestui studiu a constat în revizuirea literaturii referitor la incidența, manifestările hematologice la utilizarea preparatelor antituberculoase, mecanismele responsabile de dezvoltarea lor și managementul pacienților cu dereglările hematologice și de coagulabilitate.

Material și metode.

S-a efectuat o selectare pe site-urile PubMed a articolelor care relatează despre reacțiile adverse hematologice și de coagulabilitate la utilizarea preparatelor antituberculoase. În cadrul analizei s-a axat pe evidențierea incidenței, manifestărilor clinice și mecanis-

melor patogentice ale dereglărilor hematologice și de coagulabilitate, induse de preparatele antituberculoase.

Rezultate și discuții.

Tulburările hematologice la utilizarea izoniazidei sunt rare sau foarte rare. Acestea se pot manifesta prin anemie sideroblastică, agranulocitoză și trombocitopenie. S-a raportat, că izoniazida induce anemie sideroblastică prin inhibarea δ -aminolevulinat sintetazei-214. Ansamicinele pot induce diferite dereglări hematologice și ale coagulabilității. Rifampicina (R) poate determina trombocitopenie, leucopenie, anemie hemolitică și CID. Rifapentina (P) poate fi responsabilă de reacții adverse hematologice precum: porfria acută, anemie aplastică, hemoliză autoimună, agranulocitoză, reacție leucemoidă, leucopenie, trombocitopenie, purpura trombocitopenică trombocitară. Leucopenia a fost efectul advers hematologic raportat pentru rifabutină (Rfb), constatat și la voluntari sub forme ușoare până la severe. Etambutolul (E) a fost implicat în dezvoltarea anemiei hemolitice, agranulocitozei, trombocitopeniei, neutropeniei și eozinofiliei. La utilizarea pirazinamidei (Z) foarte rar s-a constatat trombocitopenie și anemie megaloblastică. La streptomycină (S) s-au relatat date despre anemie hemolitică, leucopenie și purpură trombocitopenică. Amicacina (A) a fost responsabilă de eozinofilie, asociată cu erupții cutanate. La administrarea cicloserinei (Cs) s-a constatat deficit de vitamina B12 și de acid folic, responsabili de dezvoltarea anemiei megaloblastice și anemiei sideroblastice. Utilizarea acidului para-aminosalicilic (PAS) a fost responsabilă de eozinofie, trombocitopenie, agranulocitoză, anemie hemolitică și methemoglobinemie. Fluorochinolonele (levofloxacina (Lfx), moxifloxacina (Mfx)), utilizate în tratamentul TB, au determinat ca reacții adverse hematologice trombocitopenia, pancitopenia, microangiopatia și anemia hemolitică, mai frecvente la administrarea levofloxacinei. Clofazimina (Cfz) poate include anemia hemolitică, macrocitoză, poikilocitoză, hipocromie, anemie normocitară și normocromă, anizocitoză și reticulocitoză. Cele mai frecvente dereglări hematologice menționate pentru meropenem (Mpm) au fost trombocitopenia, neutropenia și anemia hemolitică. La etionamidă (Eto) și protionamidă (Pro) au fost raportate cazuri rare de agranulocitoză, leucopenie și neutropenie. Oxazolidinonele, în primul rând linezolidul (Lzd), pot fi responsabile de trombocitopenie, anemie, leucopenie, pancitopenie, posibil, datorită efectului supresor reversibil asupra măduvei osoase. Trombocitopenia, cel mai important efect advers al Lzd, are o incidență care variază considerabil, și a fost asociată cu afectarea funcției renale. Mecanismul principal al trombocitopeniei, induse de Lzd, se da-

torează inhibării formării trombocitelor, iar afectarea funcției renale crește trombocitopenia printr-un mecanism farmacocinetic, ce va necesita reducerea dozelor de Lzd. Printre factorii de risc ai trombocitopeniei, indusă de Lzd, s-au menționat tratamentul pe termen lung, afecțiunile cornice ale ficatului și concentrațiile plasmatiche mari ale preparatului. Pentru bedacvilină (Bdq) și delamanidă (Dlm) nu au fost raportate reacții adverse hematologice (tab.1) [7].

Rifampicina, concomitent cu reacțiile adverse cunoscute și mecanisme argumentate, prezintă un risc crescut de tromboembolism venos, manifestate prin tromboză venoasă profundă (TVP) și CID. Au fost raportate mai multe cazuri de complicații tromboembolice la utilizarea ansamicinelor. Aceste complicații se pot dezvolta de la câteva ore până la 6 luni după prescrierea rifampicinelor. Raportarea de caz a menționat despre dezvoltarea TVP cu embolie pulmonară la 3 săptămâni după inițierea tratamentului tuberculozei latente cu R. La analiza minuțioasă s-au exclus patologii ce ar putut cauza TEV (proces maligne, boli autoimune, traumatisme, intervenții chirurgicale, imobilizare de durată). Suspendarea R s-a asociat cu regresia TVP, ce a confirmat, că rifampicina a determinat TEV. S-a postulat, că este un proces multifactorial, iar ca mecanisme posibile pot fi: dereglarea metabolismului proteinelor procoagulante și anticoa-

gulante; dezvoltarea unui mecanism imunologic. Astfel, la prescrierea ansamicinelor e necesară o analiză minuțioasă a istoricului pacienților cu determinarea parametrilor specifici și monitorizarea coagulabilității, îndeosebi la prezența factorilor de risc [1, 3].

Printre reacțiile adverse rare ale R se enumără anemia hemolitică, și CID. Coagulopatia intravasculară diseminată se consideră o reacție imunoalergică mai frecvent constatată la administrarea intermitentă a preparatului. Manifestările clinice constituie febră, hipotensiune arterială, dureri abdominale și vomă la câteva ore după ingerarea rifampicinei. Printre modificările parametrilor de laborator se pot constata trombocitopenie, prelungirea timpului de protrombină și timpului de tromboplastină parțial activat, hipofibrinogenemie și creșterea D-dimerilor. Astfel, CID este o reacție adversă rară, dar care necesită atenție la utilizarea R [3,10].

Ansamicinele (R, Rfb, P) pot fi responsabile de reacții adverse dependente de doză (hepatotoxicitate, anorexie, greață, colorarea în galben a urinei, lacrimilor, salivei etc.) și independente de doză (insuficiența renală acută, urticarie, trombocitopenie, hemoliză, tromboembolism etc.). Coagulopatiile se pot manifesta de la trombocitopenie ușoară până la CID datorită unor mecanisme complexe și multifactoriale. S-a raportat, că coagulopatia indusă de R este asociată cu

Tabelul 1.

Reacțiile adverse hematologice la utilizarea preparatelor antituberculoase

Preparatul antituberculos	Reacțiile adverse hematologice
Rifampicina (R)	Trombocitopenia, purpura trombocitopenică, leucopenia, agranulocitoza, CID, anemia hemolitică
Izoniazida (H)	Aplasia eritrocitelor, anemia sideroblastică, agranulocitoza, trombocitopenia
Ethambutolul (E)	Anemia hemolitică, neutropenia, eozinofilia, agranulocitoza, trombocitopenia
Pyrazinamida (Z)	Trombocitopenia, anemia megaloblastică și sideroblastică
Rifapentina (P)	Porfirie acută, anemia aplastică, anemia autoimună, agranulocitoza, reacția leucemoidă, leucopenia, trombocitopenia, purpura trombocitopenică
Rifabutina (Rfb)	Leucopenia
Cicloserina (Cs)	Anemia B12 și folic deficitară, anemia megaloblastică și sideroblastică
Acidul para-aminosalicylic (PAS)	Agranulocitoza, trombocitopenia, anemia hemolitică, methemoglobinemia
Streptomicina (S)	Eozinofilia, leucopenia, purpura trombocitopenică
Amikacina (Am)	Simdromul DRESS (pruritul medicamentos cu eozinofilie și simptome sistemice)
Levofloxacină (Lfx)	Trombocitopenia, pancitopenia, anemia hemolitică
Moxifloxacină (Mfx)	Neutropenia
Clofazimina (Cfz)	Anemia hemolitică, macrocitoză, poikilocitoză, hipocromie, anemie normocitară și normocromă, anizocitoză și reticulocitoză.
Etionamida, Protionamida (Eto, Pto)	Agranulocitoză, leucopenie, neutropenie
Delamanida, Bedacvilina (Dlm, Bdq)	Nu sunt date
Meropenemul/Imipenemul (Mpm/Imp)	Trombocitopenia, neutropenia, anemia hemolitică
Linezolidul (Lzd)	Trombocitopenia, neutropenia, anemia, mielosupresia

deficitul factorilor de coagulare dependenți de vitamina K (II, VII, IX și X). Mecanismele deficitului acestor factori pot fi determinate de hipovitaminoza K și reacțiile imunologice (fig.1) [13]. Deficitul vitaminei K poate fi cauzat de: micșorarea sintezei vitaminei K de microflora intestinală datorită decompensării la administrarea internă a R; inhibarea epoxid-reductazei vitaminei K; stimularea degradării vitaminei K; acțiunii hepatotoxice a R. Suspendarea R și prescrierea preparatelor vitaminei K și plasmei au contribuit la ameliorarea stării pacientului, ce confirmă deficitul vitaminei K ca mecanism al coagulopatiei. Procesele imunologice pot fi mediate de complexul antigen-anticorp cu participarea imunoglobulinelor M și G (IgM, IgG), care determină leziunea eritrocitelor, trombocitelor și endoteliului vascular. Dezvoltarea coagulopatiilor poate fi potențată de prezența maladiilor hepatice preexistente, insuficiența renală cronică, hipoalbuminemie și interacțiunile medicamentoase mediate prin citocromul P-450. S-a raportat, că leziunea renală tubulointerstițială, mediată de hiperactivitatea imună (anticorpi anti-rifampicină) cu R poate duce la insuficiența renală acută cu modificarea farmacocineticii preparatului antituberculos. Concomitent hipoalbuminemia poate determina majorarea fracției libere a R cu creșterea toxicității. S-a constatat, că administrarea intermitentă a R datorită activării repetate a sistemului imun poate determina un risc mai mare de dezvoltare a CID, în timp ce pacienții ce administrează zilnic preparatul mai rar vor dezvolta un răspuns imun [7, 11, 13].

Rifampicina este recomandată și în tratamentul leprei în asociere cu dapsona și Lfz printr-un regim intermitent, o dată pe lună. S-a demonstrat, că după 3-4 doze lunare de R la circa 30% pacienți se determină anticorpi. Concomitent s-a raportat, că chiar după o doză de R se poate induce sensibilizarea, care la administrarea repetată poate declanșa reacții imunoalergice. S-a dovedit, că dezvoltarea reacțiilor imunoalergice depinde în mare parte de regimul de dozare, îndeosebi caracteristică regimului intermitent sau întrerupt. Astfel, la administrarea R a câte 600 mg de 2 ori/săptămână reacțiile imunoalergice se pot constata la 4-8% pacienți, la 900 mg o dată pe săptămână – la 22-31% bolnavi, iar la o doză de 1200 mg/săptămână - la peste 35% persoane. Simptomele clinice au inclus febră și frisoane, anemie hemolitică, trombocitopenie, insuficiență renală acută și CID. Manifestările clinice pot apărea brusc după reexpunere, iar unele reacții pot surveni în decurs de 30 de minute de la ingestie până la câteva luni [5].

Trombocitopenia indusă de R a fost documentată prima dată în 1970, iar trombocitopenia la Z este extrem de rară. În cazul tratamentului unui pacient cu

TB activă cu S 750 g, H 600 mg, R 450 mg, E 1200 mg și Z 1500 mg la a 3-a săptămână s-au dezvoltat ulcere ale cavității bucale cu trombocitopenie. Tratamentul a fost suspendat urmat de dispariția simptomelor. Tratamentul a fost reluat cu excluderea R, dar peste 24 ore s-au reinstalat echimozele cavității bucale și trombocitopenia, simptome care au dispărut la suspendarea Z. Manifestările clinice ale trombocitopeniei indusă de R și Z se manifestă prin echimoze ale mucoasei bucale, ulcerării și peteșii pe picioare și antebrățe. S-a sugerat, că trombocitopenia indusă de R și Z să fie de genă imună. Astfel, R poate acționa ca o haptenă și produce anticorpi după combinarea cu unele molecule din plasmă. S-a sugerat, că anticorpii împotriva R fixează un complement pe suprafața trombocitelor cu distrugerea lor. Trombocitopenia, după expunerea la medicamente, poate cel mai frecvent să survină peste 1-2 săptămâni, dar poate varia de la câteva ore la câțiva ani, în funcție de faptul dacă pacientul are anticorpi preexistenți, titrul de anticorpi, care poate diminua în timp [2].

Trombocitopenia indusă de R are un caracter imunologic, mecanism demonstrat în cazul unui pacient cu TB, care după 3 săptămâni de tratament cu H, R, Z, E și S odată cu ameliorarea simptomelor a suspendat administrarea preparatelor. După 2 luni simptomele TB au recidivat ce a determinat reluarea terapiei, dar peste 7 zile s-au reinstalat hemoragiile gingivale, erupția purpurică la nivelul trunchiului și extremităților cu trombocitopenie. Suspendarea preparatelor și tratamentul cu prednisolon a ameliorat starea. La 1 săptămână s-a decis reintroducerea preparatelor antituberculoase pe rând, dar la 5 ore după administrarea R în doze mai mici (300 mg) s-a dezvoltat purpura pe picioare și a scăzut numărul de trombocite. Aceste date au determinat, că trombocitopenia a fost indusă de R. S-a dovedit, că un număr relativ mare de pacienți din diferite motive întrerup prematur tratamentul antituberculos, dar puțini dezvoltă trombocitopenie la reluarea terapiei. S-a observat, că trombocitopenia indusă de R este cauzată de prezența anticorpilor față de R, care fixează un complement pe trombocite cu lezarea acestora. S-a constatat, că anticorpii împotriva R pot fi demonstrați la un număr semnificativ de pacienți după stoparea medicamentelor, dar trombocitopenia este încă relativ rară. S-a emis ipoteza, că incidența trombocitopeniei este rară la administrarea zilnică de R, posibil, datorită dezvoltării anticorpilor neutralizanți formați în timpul tratamentului continuu sau de faptul că complexul antigen-anticorp este îndepărtat continuu fără a provoca o reacție alergică. Astfel, doza zilnică de R poate duce la toleranță imunologică, în timp ce dozarea intermitentă favorizează sensibilizarea. În cazul reîncepturii

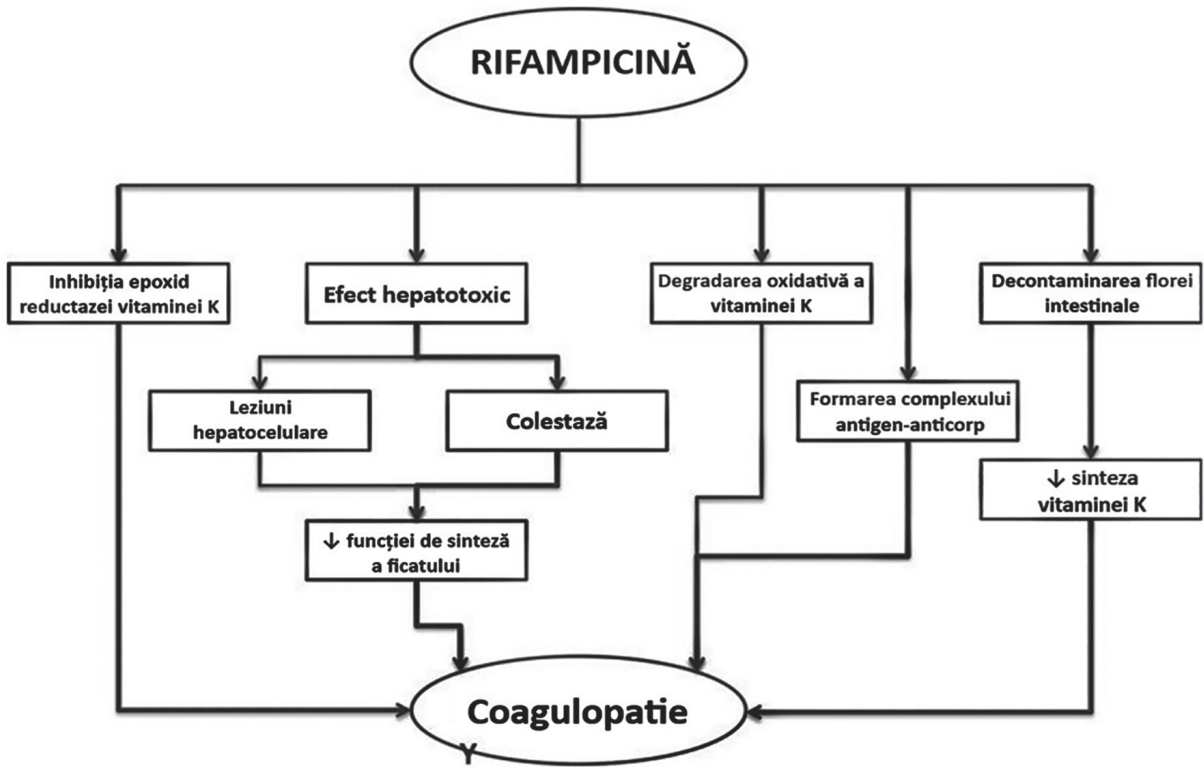


Figura 1. Mecanismele patofiziologice ale coagulopatiei induse de rifampicină

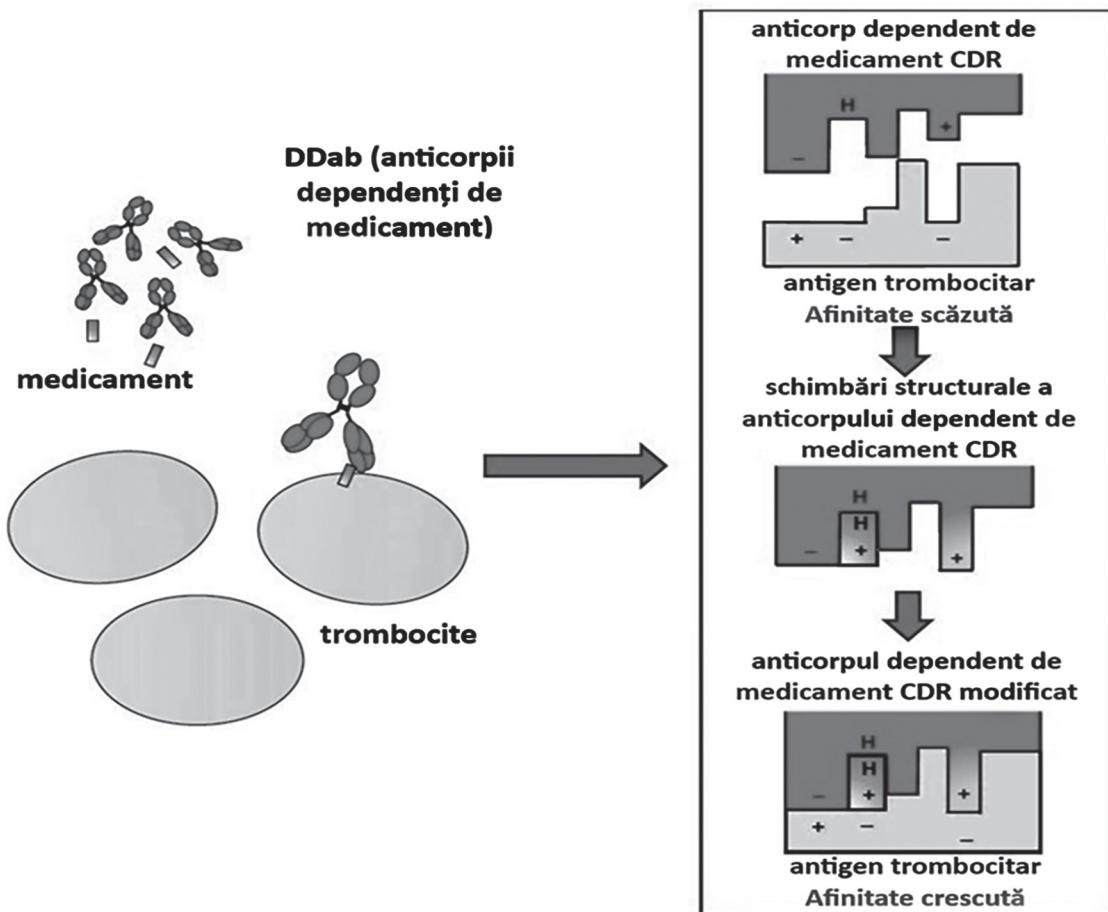


Figura 2. Reprezentare schematică a legării unui anticorp dependent de medicament „de tip chinină” la o glicoproteină plachetară. (CDR - regiune determinantă complementară; DDab - anticorp dependent de medicament).

tratamentului cu R se recomandă verificarea numărului trombocitelor cu supravegherea sistematică sub acoperire cu glucocorticoizi. Trombocitopenia indusă de R se consideră o contraindicație absolută pentru continuarea terapiei cu R [4].

Rifampicina poate provoca trombocitopenie prin reacții immune și este mai probabil să apară la pacienții tratați intermitent decât la cei tratați continuu. Concomitent, trombocitopenia este mai severă la pacienții expuși anterior la R. S-a raportat dezvoltarea trombocitopeniei la 7 zile după inițierea unui tratament cu R, H, Z și E, manifestată prin hemoragii gingivale, peteșii pe membrele inferioare, reducerea numărului trombocitelor și majorarea nivelului IgG asociate trombocitelor. Suspendarea tratamentului antituberculos și transfuzia de trombocite a contribuit la normalizarea stării pacientului. Peste 12 zile s-a inițiat tratamentul cu Lfx, iar H, E și Z au fost reintroduse treptat. Trombocitopenia nu a reapărut, ce a demonstrat, că R a fost cauza acestei reacții hematologice. S-a emis ipoteza, că trombocitopenia poate fi cauzată de următoarele mecanisme: suprimarea producției de trombocite în măduva osoasă; creșterea clearance-ului trombocitelor în sângele periferic printr-un răspuns imun cu implicarea anticorpilor dependenți de medicament. S-a constatat, că trombocitopenia imună indusă de medicamente, poate fi severă și vital periculoasă. Anticorpii dependenți de R vizează complexul glicoproteină Ib/IX și/sau IIb/IIIa de pe suprafața trombocitelor. Un mecanism similar a fost presupus și pentru trombocitopenia indusă de H. Nivelele crescute de IgG și menținerea trombocitopeniei în pofida transfuziei de trombocite au sugerat majorarea clearance-ului trombocitelor. S-a demonstrat, că anticorpii împotriva R cresc după întreruperea tratamentului, iar în cazul tratamentului continuu are loc neutralizarea oricăror anticorpi formați și la eliminarea continuă a complexelor antigen-anticorp. Astfel, suspendarea R ar determina creșterea nivelului de anticorpi, iar readministrarea preparatului ar putea provoca trombocitopenie mai severă în comparație cu cea după administrarea inițială. În cazul dat la pacient s-a dezvoltat o trombocitopenie acută și severă, în pofida absenței expunerii anterioare la R. Au fost raportate cazuri de trombocitopenie severă precoce, după expunerea inițială cu un debut până la 4-14 zile, care pot fi determinat și de factorii genetici sau de mediu predispozanți. Numărul de trombocite revine în decurs de o săptămână după întreruperea expunerii la preparatul sensibilizant, iar cazurile severe pot fi necesare alte tratamente, inclusiv glucocorticoizi și imunoglobuline intravenos [6, 8].

Trombocitopenia imună indusă de R se consideră a fi „de tip chinină”, când anticorpii dependenți de

medicament recunosc situsurile complexelor GPIIb/IX și GPIIb/IIIa ale membranei trombocitelor. Rifampicina, posibil are o afinitate mai mare față de complexul GPIIb/IX, îndeosebi de subunitatea GPIIX și rezidul Arg 110 al acesteia cu rol critic în situsul antigenic. Studiile recente au propus un mecanism care implică interacțiunea medicamentului cu regiunea determinantă complementară a anticorpului, iar modificarea configurației determină o afinitate crescută a anticorpului pentru un epitop specific exprimat de o glicoproteină plachetară (fig. 2) [12]. Trombocitele sensibilizate la anticorpi sunt de obicei eliminate rapid, dar unii anticorpi de tip chinină pot lega, de asemenea, megacariocitele și pot afecta producția de trombocite prin scăderea capacității de producție a predecesorilor, efect ce poate determina prelungirea trombocitopeniei la unii pacienți [12].

Anemia hemolitică imună indusă de medicamente se poate dezvolta după următoarele mecanisme: complexul imun; adsorbție de medicamente; autoanticorpi către eritrocite, modificarea membranei. Mecanismul complexului imun se dezvoltă prin atașarea complexului anticorpi medicament cu medicament la membrana eritrocitelor cu activarea complementului și liza hematiilor. Mecanismul de adsorbție se datorează acoperirii suprafeței membranelor celulare cu medicament, iar IgG aderă la preparat cu activarea macrofagelor care lizează eritrocitele cu hemoliză extravasculară. Mecanismul prin autoanticorpi se declanșează la interacțiunea anticorpilor adevărați cu hematiile și liza lor. Mecanismul prin modificarea membranei se datorează afectării structurii membranei eritrocitelor de asocierea non-imunologică a medicamentului. Anticorpii IgM și IgG, responsabili de anemia hemolitică imună, pot fi de tip dependent de medicament (vor reacționa cu eritrocitele doar *in vitro* la prezența preparatului) și independent de medicament (vor interacționa cu eritrocitele *in vitro* fără prezența preparatului). Se consideră, că astfel de anticorpi sunt anticorpi la eritrocite decât la medicament. S-a raportat, că în anemia hemolitică imună indusă de R autoanticorpii pot fi dependenți și independenți de medicament. Anemia hemolitică imună indusă de R poate determina leziuni renale prin mecanisme directe și indirecte. Mecanismul indirect se datorează interacțiunii anticorpilor dependenți de R cu antigenul I exprimat pe suprafața eritrocitelor și formează complexe imune care determină hemoliza eritrocitelor mediată de complement. Mecanismul direct se declanșează la interacțiunea antigenului I, exprimat și în celulele tubulare renale, cu anticorpii anti-rifampicină cu lezarea tubilor renali. S-a raportat, că anticorpii IgM și IgG legați de R determină liza acută a eritrocitelor și trombocitelor, lezarea celulelor tubulare

renale, și CID. Acești anticorpi au fost detectați până la 30% pacienți după 3-4 doze de R, iar circa 75% din reacțiile imunoalergice asociate utilizării sporadice a preparatului s-au constatat la mai puțin de 5 doze de rifampicină. Administrarea R în scheme intermitente sau întrerupte poate determina o sensibilizare cu creșterea titrului de anticorpi, iar utilizarea zilnică a preparatului contribuie la toleranța imunologică față de aceste reacții datorită clearance-ului continuu al complexelor de anticorpi anti-rifampicină [9].

Analiza literaturii de specialitate a permis de a recomanda următorul management al manifestărilor hematologice și reacțiilor adverse medicamentoase pe parcursul tratamentului TB active:

➤ Screening-ul și monitorizarea hematologică (deregărilor hematologice și coagulației) sunt întotdeauna necesare la diagnosticul TB și în timpul tratamentului antituberculos prin determinarea parametrilor hematologici la fiecare două săptămâni în primele 2 luni și o dată pe lună în lunile următoare pentru depistarea precoce a factorilor predictivi ai eșecului terapeutic sau a evoluției nefavorabile;

➤ monitorizarea permanentă a interacțiunilor medicamentoase și a evenimentelor adverse hematologice;

➤ utilizarea la posibilitate a schemelor de terapie scurtă pentru TB polirezistentă pentru reducerea toxicității hematologice, îndeosebi când aceasta nu poate fi monitorizată;

➤ la posibilitate trebuie efectuată o scanare computerizată cu mediu de contrast pentru a exclude embolia pulmonară la pacienții cu TB cu risc crescut;

➤ deregările hematologice se pot manifesta la pacienții cu TB indiferent de sex și vârstă, dar par mai frecvente la vârstnici;

➤ în cazurile grave suspendarea preparatului este obligator;

➤ formarea unei baze de date referitor la manifestările hematologice, în special la cele rare, la pacienții cu TB și pe parcursul tratamentului antituberculos pentru a monitoriza și evalua severitatea și impactul asupra rezultatului TB și pentru a îmbunătăți controlul tratamentului [7].

Concluzii

Medicii practicieni, reieșind din imprezibilitatea și incidența deregărilor hematologice și de coagulabilitate induse de preparatele antituberculoase, trebuie să fie conștienți de posibilitatea hemoragiilor sau a evenimentelor tromboembolice, în special la prezența comorbidităților (afecțiunile maligne, bolile infecțioase cronice sau acute, maladiile hepatice, hi-

poalbuminemie) și reacțiile alergice la medicament în antecedente. Aceste momente pot fi esențiale pentru detectarea precoce a tulburărilor hematologice și de coagulare, efectuarea investigațiilor adecvate, analiza mecanismelor posibile de dezvoltare cu întreprinderea unor măsuri adecvate de tratament și prevenire ulterioară.

Bibliografie

1. Alawad M.J., Albuni M.K., Subahi E.A., Kamal I. *Rifampicin-Induced Pulmonary Embolism: A Rare Side Effect*. *Cureus*. 2021 Oct 19;13(10):e18904.
2. Bansal R., Sharma P.K., Sharma A. *A case of thrombocytopenia caused by rifampicin and pyrazinamide*. *Indian J Pharmacol*. 2013 Jul-Aug;45(4):405-7.
3. Chen G., He J.Q. *Rifampicin-induced disseminated intravascular coagulation in pulmonary tuberculosis treatment: A case report and literature review*. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Feb;96(7):e6135.
4. Dixit R., George J., Sharma A.K. *Thrombocytopenia due to rifampicin*. *Lung India*. 2012 Jan;29(1):90-2.
5. Havey T.C., Cserti-Gazdewich C., Sholzberg M. et al. *Recurrent disseminated intravascular coagulation caused by intermittent dosing of rifampin*. *Am J Trop Med Hyg*. 2012 Feb;86(2):264-7.
6. Kuwabara G., Tazoe K., Imoto W. et al. *Isoniazid-induced Immune Thrombocytopenia*. *Intern Med*. 2021 Nov 15;60(22):3639-3643.
7. Minardi M.L., Fato I., Di Gennaro F. et al. *Common and Rare Hematological Manifestations and Adverse Drug Events during Treatment of Active TB: A State of Art*. *Microorganisms*. 2021 Jul 9;9(7):1477.
8. Nakane C., Nishimoto K., Kishimoto E. et al. *A case of severe thrombocytopenia after the first exposure to rifampicin*. *Respir Med Case Rep*. 2023 Feb 25; 42: 101823.
9. Sanwal C., Kaldas A., Surani S., Bailey M. *Rifampin-Induced Acute Intravascular Hemolysis Leading to Heme Pigment-Related Kidney Injury*. *Cureus*. 2020 Jul 10;12(7):e9120.
10. Sousa G., Carreiro A., Duarte P. *Rifampicin-induced disseminated intravascular coagulation: An antibody-mediated side effect*. *Pulmonology*. 2021 May-Jun;27(3):269-272.
11. Tiperneni R., Khalid F., Fichadiya H. et al. *Deranged Haemostasis: Rifampin-Induced Coagulopathy*. *Eur J Case Rep Intern Med*. 2022 May 13;9(5):003380.
12. Vayne C., Guéry E.A., Rollin J. et al. *Pathophysiology and Diagnosis of Drug-Induced Immune Thrombocytopenia*. *J Clin Med*. 2020 Jul 13;9(7):2212.
13. Vučić D., Cvitkušić-Lukenda K., Dunđer I. et al. *Diagnostic complexity of rifampicin-induced coagulopathy in a patient with spontaneous muscle bleeding: A case report*. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Jul 2;100(26):e26234.