

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

Лекарственно-индуцированная тромбоцитопения

О.Д. Остроумова^{1,2}, Е.В. Кравченко¹, А.И. Кочетков²

¹ФГБОУ ВО "Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова" Минздрава РФ, Москва; ²ФГБОУ ВО "РНИМУ им. Н.И. Пирогова" Минздрава России – ОСП "Российский геронтологический научно-клинический центр", Москва, Россия

Для корреспонденции:
Остроумова О.Д., МГМСУ им. А.И. Евдокимова,
1127423, г. Москва, ул. Делегатская, 20/1.
ostroumova.olga@mail.ru

Для цитирования:
Остроумова О.Д.,
Кравченко Е.В., Кочетков А.И. Лекарственно-индуцированная тромбоцитопения. Клин фармакол тер 2019;28(4):56-64.
DOI 10.32756/0869-5490-2019-4-56-64.

Тромбоцитопения характеризуется снижением количества тромбоцитов менее $150 \cdot 10^9/\text{л}$, которое сопровождается увеличением риска кровотечений. Одной из причин тромбоцитопении могут быть лекарственные средства (ЛС), в том числе некоторые антимикробные препараты, антиагреганты, хинины, нестероидные противовоспалительные препараты, антиконвульсанты, анальгетики, химиотерапевтические средства, иммунодепрессанты и др. Распространенность лекарственно-индуцированной тромбоцитопении составляет 10 случаев на 1 млн человек в год. К факторам риска относят длительность приема и дозу препарата, старческий возраст и межлекарственное взаимодействие. Лабораторные исследования при лекарственно-индуцированной тромбоцитопении могут включать определение антител к гликопротеинам тромбоцитов и тромбоцит-ассоциированного IgG. Профилактика лекарственно-индуцированной тромбоцитопении предполагает отказ от применения ЛС, ассоциированного с высоким риском ее развития, или его замену на другой препарат, не дающий такого побочного эффекта. Если полностью отказаться от приема препарата невозможно, необходимо свести к минимуму риск развития тромбоцитопении, снизив дозировку препарата, либо назначить коррекционную терапию.

Ключевые слова. *Лекарственно-индуцированная тромбоцитопения, гепарин-индуцированная тромбоцитопения.*

Тромбоцитопения – это патологическое состояние, характеризующееся снижением числа тромбоцитов $<150 \cdot 10^9/\text{л}$ или $>50\%$ от исходного количества [1]. Тромбоцитопению считают средне-тяжелой, если число тромбоцитов находится в пределах $20\text{--}150 \cdot 10^9/\text{л}$, и тяжелой, если оно снижается менее $20 \cdot 10^9/\text{л}$ [2]. У пациентов с тяжелой тромбоцитопенией имеется высо-

кий риск развития кровотечения, которое может привести к летальному исходу [3].

В 1998 году N. George и соавт. опубликовали обширный список лекарственных средств (ЛС), вызывающих тромбоцитопению [4], который постоянно обновляется и дополняется [5]. Классы ЛС, лечение которыми может сопровождаться тромбоцитопенией, включают в себя хинины, антимикробные препараты, антиагреганты, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антиконвульсанты, анальгетики, гепарин, химиотерапевтические ЛС, иммунодепрессанты и др. (табл. 1) [6].

Эпидемиология

Хотя тромбоцитопения является побочным эффектом многих ЛС, она наблюдается все же редко. Точная частота лекарственно-индуцированной тромбоцитопении неизвестна, но приблизительно составляет 10 случаев на 1 млн человек в год [3,6]. Риск развития тромбоцитопении варьируется в широких пределах и зависит от конкретного препарата. Например, при лечении триметопримом/сульфаметоксазолом (ко-тримоксазолом) риск тромбоцитопении достигает 38 случаев на 1 млн пациентов, а при приеме хинина или хинидина – 26 случаев на 1 млн пациентов [6].

Механизмы развития тромбоцитопении

Выделяют иммунологические и неиммунологические механизмы развития лекарственно-индуцированной тромбоцитопении (табл. 2).

Лекарственные средства как гаптены. Образование ковалентных связей между молекулами лекарственного средства (гаптенами) и собственными белками организма человека может привести к образованию специфических антител к фомирующемуся

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

ТАБЛИЦА 1. Лекарственные средства, способствующие развитию тромбоцитопении [3-6,14,54,55,85-95]

Класс ЛС	Препараты	Частота	Уровень доказанности	
Антибиотики	Линезолид	21%	C	
	Сульфасалазин	<1%	C	
	Ванкомицин	Неизвестно	A	
	Тримоксазол, сульфизоксазол, сульфатиазол, сульфаметоксазол, сульфизоксазол, бензилпенициллин, метициллин, ампициллин, феноксиметилпенициллин, цефтриаксон, цефуроксим, ципрофлоксацин, дактиномицин, налидиксовая кислота	Неизвестно	C	
Другие антибактериальные ЛС (противотуберкулезные)	Аминосалициловая кислота, этамбутол, изониазид, рифампицин, нитрофурантоин	Неизвестно	C	
Ингибиторы АПФ	Каптоприл, периндоприл	Неизвестно	C	
Антиагреганты	Абциксимаб, эптифибатид	0,5-1% (10-14%)*	A	
	Тирофибан	0,2-0,5%	A	
Антикоагулянты	Пентоксифиллин, клопидогрел	Неизвестно	C	
	Гепарин	3-6%	A	
Альфа-адреноблокаторы	Алфузозин, теразозин	Неизвестно	C	
Альфа-адреномиметики	Метилдопа, нафазолин	Неизвестно	C	
Бета-адреноблокаторы	Окспренолол, алпренолол	Неизвестно	C	
Антиаритмические средства	Прокаинамид	1%	C	
	Хинидин	<1%	C	
	Амиодарон, фенитоин, дифенин	Неизвестно	C	
Анткагонисты кальция	Амлодипин	Неизвестно	C	
Диуретики	Хлоротиазид, гидрохлортиазид, спиронолактон, фуросемид, индапамид	Неизвестно	C	
Сердечные гликозиды	Дигоксин, дигитоксин	Неизвестно	A/C	
Вазодилататоры	Диазоксид, миноксидил	Неизвестно	C	
Фибраты	Фенофибрат	Неизвестно	C	
Статины	Симвастатин	<0,1%	C	
Нитраты	Нитроглицерин	Неизвестно	C	
НПВП	Произв. уксусной к-ты	Диклофенак, сулиндак, толметин	<1%	C
	Произв. пропионовой к-ты	Ибупрофен, напроксен	<1%	C
	Оксикамы	Мелоксикам	Неизвестно	C
	Произв. салициловой к-ты	Ацетилсалициловая кислота	Неизвестно	C
	Бутилпирозолидины	Оксифенбутазон	Неизвестно	C
	Противовирусные средства	Адефовира дипивоксил, интерферон альфа, лопинавир + ритонавир	Неизвестно	C
	Противогрибковые средства	Амфотерицин В, флуконазол, тербинафин	Неизвестно	C
	Антигельминтные средства	Левамизол	Неизвестно	C
	Антидепрессанты	Дезипрамин, циталопрам	Неизвестно	C
	Анксиолитики	Диазепам, лоразепам	Неизвестно	C
Антипсихотики	Хлорпромазин, галоперидол, тиотиксен, кветиапин, мелперон, рисперидон	Неизвестно	C	
	Противоэпилептические ЛС	Вальпроат натрия	20%	C
Противоопухолевые средства	Карбамазепин, фенитоин, дифенин, ламотриджин, леветирацетам	Неизвестно	C	
	Тамоксифен, бортезомиб, ритуксимаб, иринотекан	Неизвестно	C	
Иммунодепрессанты	Эфализумаб	0,3%	A	
Противомаларийные, противопротозойные средства	Хинин	<1%	C	
	Стибофен, метронидазол, пентостам	Неизвестно	C	
Простагландины	Илопрост	Неизвестно	C	
Детоксицирующие ЛС	Дефероксамин	Неизвестно	C	
Гормоны	Даназол, октреотид, глюкагон	Неизвестно	C	
H ₂ -блокаторы	Циметидин, фамотидин, ранитидин	Неизвестно	C	
Гипогликемические препараты	Хлорпропамид, глибенкламид	Неизвестно	C	
Ингибиторы синтеза стероидов	Аминоглютетимид	Неизвестно	C	
	Анилиды	Ацетаминофен	Неизвестно	C
Соли золота	Ридаура, солганал	Неизвестно	C	
Дерматотропные средства	Изотретиноин	Неизвестно	C	
Вакцины	Гепатит В, грипп, пневмококк, полиомиелит	Неизвестно	C	
Стабилизаторы мембран тучных клеток	Траниласт	Неизвестно	C	
Витамины	B12	Неизвестно	C	

Примечание: А - данные одного или нескольких рандомизированных контролируемых клинических исследований; уровень В - данные проспективных наблюдательных исследований, когортных исследований, ретроспективных исследований, исследований случай-контроль и/или постмаркетинговых исследований; С - описания клинических случаев или серии клинических случаев. *После первого (повторного) введения

комплексу [7-9]. В настоящее время убедительно не доказано, что этот механизм играет центральную роль в

развитии лекарственно-индуцированной тромбоцитопении, за исключением тромбоцитопении, вызванной

ТАБЛИЦА 2. Механизмы лекарственно-индуцированной тромбоцитопении [6,12,17,18,21,21-25,28,52,54-55,90]

Лекарственные средства	Механизм
Абциксимаб, эптифибатид, тирофибан	Лекарственно-зависимое распознавание Fab фрагмента и неопитопа ГП IIb/IIIa
Хлорамфеникол, линезолид	Нарушение митохондриального дыхания
Соли золота, прокаинамид	Аутоантитела
Гепарин, низкомолекулярный гепарин	Антитела, направленные против эпитопа, сформированного комплексом гепарина и ФТ4
Хинин, хинидин, сульфаниламиды, НПВП, ацетаминофен (парацетамол)	Образование сложного эпитопа
Вальпроевая кислота, амиодарон	Неидиосинкразический дозо-зависимый
Ванкомицин	Ванкомицин-зависимые антитела против ГП IIb/IIIa

пенициллином [10]. Как правило, антитела не направлены исключительно против ЛС (гаптена), ковалентно присоединенного к тромбоцитам, и способны перекрестно взаимодействовать с тромбоцитами, вызывая тем самым тромбоцитопению [11].

Формирование эпитопа. Хинин, хинидин, сульфаниламиды, НПВП и их метаболиты вызывают тромбоцитопению, формируя новый эпитоп (часть ЛС, белка) [6,12]. Хинин используется для лечения малярии, а также входит в состав напитков, которые могут употребляться в комбинации с алкоголем. Также хинин применяется для лечения так называемых ночных крапмы (периодически возникающих судорог ног, сопровождающиеся болезненными ощущениями, которые относятся к расстройствам движений во сне), хотя это показание не одобрено Американской администрацией по контролю за пищевыми продуктами и лекарствами (FDA) из-за риска развития побочных эффектов [13]. Считается что хинин вызывает структурные модификации гликопротеина (ГП) тромбоцитов посредством двух возможных механизмов. Первый механизм заключается во взаимодействии хинина с ГП с образованием комплементарных связей с последующей модификацией гидрофильных и/или гидрофобных доменов [6,14]. Вырабатываемые антитела могут взаимодействовать с ЛС, фиксированными на тромбоцитах, а также с белковыми структурами последних, которые непосредственно контактируют с ЛС, что приводит к деструкции тромбоцитов [11]. Второй широко обсуждаемый потенциальный механизм состоит в том, что ЛС, связываясь с одним участком ГП, может вызывать структурные модификации в другом его локусе и потенцировать распознавание такой измененной области соответствующим антителом с последующим лизисом [11]. Известно, что участок связывания с антигеном (Fab) в структуре антитела служит той областью, посредством которой ЛС может опосредовать взаимодействие антитела с тем или иным антигеном [15]. Мишенью таких антител являются эпитопы комплексов ГП IIb/3a или ГП Ib/V/IX [10,14,16].

Лекарственно-индуцированные аутоантитела. Аутоантитела в редких случаях способны разрушать тромбоциты после воздействия ЛС, например, у пациентов с ревматоидным артритом, получающих терапию солями золота (в 1-3% случаев). Золото-индуцированная тромбоцитопения может развиваться сразу или спустя некоторое время после воздействия данных ЛС [17]. Количество тромбоцитов снижается очень быстро или постепенно – в течение нескольких недель или меся-

цев. Отсроченное начало тромбоцитопении может ассоциироваться с панцитопенией. Остро возникшая тромбоцитопения при применении препаратов золота может протекать по типу идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (ТПП), при которой происходит иммуноопосредованное разрушение тромбоцитов в крови, однако в костном мозге формируются неизменные мегакарициты, что подтверждается данными биопсии [17]. Золото стимулирует процесс связывания иммуноглобулина G с ГП V, расположенным на поверхности тромбоцита. Механизм данного взаимодействия неизвестен [10,18]. Эта аутоиммунная реакция не зависит от концентрации солей золота и может наблюдаться даже после отмены препарата [18]. Сходный механизм был описан при использовании прокаинамида, но целевой ГП определен не был [19,20].

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения. Выделяют два типа гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ). ГИТ первого типа не связана с иммунными механизмами и носит доброкачественный характер, в то время как ГИТ второго типа возникает в результате взаимодействия антител с комплексом гепарина и 4 фактора тромбоцитов (ФТ4) [21,22]. ФТ4 – это цитокин, содержащийся в альфа гранулах тромбоцитов и выделяющийся при их агрегации. Считается что ФТ4 участвует в процессах коагуляции, воспаления и хемотаксиса и выделяется у 1-3% пациентов, принимающих гепарин [22]. Гепарин образует комплекс с ФТ4, а антитела распознают его как новый эпитоп [22-24]. Гепарин может также вызвать конформационные изменения структуры ФТ4 [22]. Ведущую роль в патогенезе ГИТ играют IgG и в меньшей степени IgA и IgM [22,24]. Антитела к комплексу гепарин-ФТ4 обнаруживают не только у пациентов с ГИТ, но и пациентов без тромбоцитопении [22]. В редких случаях число тромбоцитов при ГИТ снижается $<10 \cdot 10^9/л$ [25]. ГИТ обычно развивается через 5-10 дней после начала лечения [26]. В отличие от остальных типов лекарственно-индуцированной тромбоцитопении, при ГИТ имеется высокий риск тромбоэмболических осложнений [21,22,27]. Низкомолекулярные гепарины (НМГ), такие как эноксапарин и далтепарин, также могут вызвать ГИТ, в то как при применении фондапаринукса, ингибирующего фактор Ха, риск ее развития низкий.

Блокаторы ГП IIb/IIIa. Абциксимаб, тирофибан и эптифибатид ингибируют гликопротеиновый комплекс IIb/IIIa тромбоцитов (ГП IIb/IIIa) и взаимодействие с ним фибриногена и тем самым подавляют тромбообразование [30]. Применяются для профилактики рестеноза

после чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики [31-34]. Блокаторы ГП IIb/IIIa вызывают тромбоцитопению в течение часа после введения примерно у 1% пациентов, при повторном введении — у 4% [32-34]. Абциксимаб — это химерный Fab фрагмент, синтезируемый из мышиных моноклональных антител 7E3. Острая тромбоцитопения, характеризующаяся резким снижением числа тромбоцитов в течение часа после введения препарата, объясняется образованием антител к компонентам абциксимаба [6,34]. По сравнению с другими препаратами этой группы абциксимаб вызывает более тяжелую тромбоцитопению со снижением количества тромбоцитов до $<10 \cdot 10^9/\text{л}$. Может также наблюдаться отсроченная тромбоцитопения спустя неделю после введения ЛС, по-видимому, за счет вновь синтезируемых IgG и IgM, которые распознают эпитопы комплекса абциксимаб-тромбоцит [32,34]. Некоторые факторы ассоциируются с увеличением риска развития тромбоцитопении у пациентов, получающих ингибиторы фибриногена, включая сочетанное применение ацетилсалициловой кислоты или гепарина, внутриартериальную баллонную контрпульсацию [35,36].

Тирофибан и эптифибатид взаимодействуют на ГП IIb/IIIa с сайтом связывания аминокислотного фрагмента аргинин-глицин-аспарагиновая кислота и тем самым служат антагонистами связывания фибриногена и, соответственно, агрегации тромбоцитов [31]. Лекарственно-зависимые антитела могут распознавать несколько эпитопов благодаря конформационным изменениям, присущим тирофибану и эптифибатида [31,33]. Как возможные причины тромбоцитопении рассматриваются и другие механизмы, не связанные с аутоиммунными реакциями, однако точный механизм ее развития остается неизвестным [31].

Блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов. Также могут выступать в качестве триггеров тромбоцитопении [37]. Наибольшее количество случаев зарегистрировано в отделениях интенсивной терапии, где данные ЛС используются для лечения стрессовых язв верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Предполагаемые механизмы включают супрессию костного мозга посредством ингибирования дифференцировки стволовых клеток и образование IgG антител к компонентам самого костного мозга [37]. Однако в ряде ретроспективных и проспективных исследованиях не было получено убедительных доказательств роли блокаторов H_2 -гистаминовых в развитии тромбоцитопении [38,39].

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура. ТТП и гемолитико-уремический синдром (ГУС). Термины, используемые для описания целого ряда клинических состояний, характеризующихся микрососудистой гемолитической анемией, фрагментацией эритроцитов (шистоцитоз), тромбоцитопенией и другими клиническими проявлениями и сопровождающихся очень высокой летальностью (до 90%) [40,41]. Возможны осложнения с развитием почечной недостаточности, неврологической симптоматики, лихорадки и кровотечения. ТТП и ГУС могут развиваться в результате дефи-

цита протеаз, разрушающих фактор фон Виллебранда, инфекции, вызванной *E. coli* O157:H7, трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и воздействии некоторых ЛС [40,42-44]. Имеются данные о лекарственно-индуцированных ТТП и ГУС при воздействии митомицина С, циклоспорина, такролимуса, сиролимуса, хинина, тиклопидина, клопидогрела и симвастатина [40,41,45-50]. Лекарственно-индуцированная ТТП возникает в результате повреждения эндотелиальных клеток и приводит к развитию тромботической микроангиопатии. Данный механизм наблюдается при применении митомицина С, такролимуса, сиролимуса и циклоспорина [41,48]. Важно отметить, что эти препараты вызывают дозозависимую ТТП [41]. Напротив, хинин-индуцированная ТТП возникает в результате образования антител к растворимой форме ЛС [45]. Хинин-индуцированная ТТП, ассоциированная с образованием антител, может развиваться после однократного или непродолжительного приема хинина [41,43,45]. Тиклопидин и клопидогрел-индуцированная ТТП является парадоксальной (антиагреганты в некоторых случаях дают прямо противоположный эффект, способствуя формированию тромбов). Механизм ее остается неизвестным [42,44,45,47,49,50]. Частота ТТП при назначении данных препаратов составляет $<1\%$ и соответствует таковой в общей популяции [41].

Этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА). Является кальций-хелатным антикоагулянтом, используемым *in vitro*. ЭДТА способна взаимодействовать *in vitro* с аутоантителами, направленными против ГП IIb/IIIa, в результате чего в образцах крови возникает разрушение тромбоцитов. При этом на этапе исследования крови в лабораторном цитометрическом оборудовании может создаваться ложное суждение о наличии тромбоцитопении [51]. Такого рода тромбоцитопения наблюдается приблизительно в 0,1% случаев. Ее можно избежать, используя в качестве антикоагулянта цитрат натрия или гепарин.

Клиническая картина, лабораторная диагностика и дифференциальный диагноз

Лекарственно-индуцированная тромбоцитопения обычно развивается в течение 1-2 недель после приема ЛС, однако симптомы могут возникнуть и непосредственно после введения препарата (табл. 3). У пациентов наблюдаются петехии, экхимозы и пурпура, а также носовое кровотечение, гематурия, кровоточивость десен и гематокезия. Риск развития кровотечений у пациентов с лекарственно-индуцированной тромбоцитопенией, не ассоциированной с приемом гепарина, составляет в среднем 9%, а связанная с ним смертность — 0,8% [4,5]. У половины пациентов с ГИТ наблюдают развитие тромботических осложнений [56], причем венозные тромбозы, в частности тромбоэмболия легочной артерии, встречаются чаще артериальных. Риск возникновения тромботических осложнений сохраняется в течение нескольких недель после восстановления количества тромбоцитов [56]. ТТП ассоциируется с развитием

ТАБЛИЦА 3. Клинические проявления лекарственно-индуцированной тромбоцитопении [6,22,52]

Общие проявления	Тромбоцитопения средней степени тяжести	Тяжелая тромбоцитопения	ГИТ – специфические симптомы
Озноб, головокружение, усталость, лихорадка, тошнота, рвота	Экхимозы, микрогематурия, петехии, пурпура	Носовое кровотечение, пурпура, кровоточивость десен, макрогематурия, кровавый стул, меноррагия, забрюшинное кровотечение	Анафилаксия, гангрена, некроз кожи, тромбоз глубоких вен конечностей, тромбоэмболия легочной артерии

инсульта, инфаркта миокарда и почечной недостаточности. При отсутствии лечения смертность пациентов с ТТП составляет около 90% [40,41]. Считается, что плазмаферез при хинин-индуцированной ТТП увеличивает выживаемость с 25% до 100% [49], однако неврологические симптомы и почечная недостаточность могут сохраняться после лечения [45].

Поскольку ГИТ в прогностическом плане является неблагоприятным состоянием и представляет собой одну из важнейших проблем в сфере интервенционной кардиологии и интенсивной терапии пациентов кардиологического профиля, то актуальным является внедрение в клиническую практику стандартизированной системы оценки риска возникновения ГИТ. Для характеристики признаков ГИТ может быть использована шкала 4Т: (1) относительное снижение количества тромбоцитов; (2) время начала снижения количества тромбоцитов; (3) наличие или отсутствие тромбоза; (4) другие причины. Каждый пункт оценивается в баллах от 0 до 2. Чем больше сумма баллов, тем выше риск возникновения ГИТ [22].

Большое значение в ранней диагностике лекарственно-индуцированной тромбоцитопении имеет информированность пациента, который(ая) должен(на) обращать внимание на необычные кровоподтеки, обильные или длительные менструации, длительное кровотечение из десен после чистки зубов или зубной нитью и продолжительное кровотечение из незначительного пореза. В таких случаях следует немедленно связаться со своим лечащим врачом.

Дифференциальный диагноз между снижением продукции тромбоцитов, увеличением деструкции тромбоцитов, секвестрацией тромбоцитов селезенкой или гемодилюцией, как правило, проводится с учетом результатов общего анализа крови, включая количество тромбоцитов и гематокрит, исследования селезенки и данных трепанобиопсии костного мозга. Резкое снижение количества тромбоцитов может указывать на их массивное разрушение различного генеза. Снижение числа мегакариоцитов в биоптате костного мозга и наличие панцитопении свидетельствует о развитии тромбоцитопении по гипопродуктивному типу. Спленомегалия может приводить к развитию тромбоцитопении на фоне перераспределения кровотока в сосудистых бассейнах селезенки. Гемодилюция может быть результатом введения растворов коллоидов, кристаллоидов или продуктов тромбоцитов, что приводит к относительной тромбоцитопении. Следует учитывать, что тромбоцитопения, развивающаяся на фоне терапии ЛС, которые могут вызывать снижение количества

тромбоцитов крови, не всегда связана именно с приемом подобных препаратов.

Лекарственно-индуцированная тромбоцитопения чаще является диагнозом исключения. Список для дифференциального диагноза обширен и включает такие заболевания, как острый лимфоидный лейкоз, острый миелолейкоз, апластическую анемию, хроническую печеночную недостаточность, хронический лейкоз, нарушение кроветворения, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, заболевания печени, ВИЧ-инфекцию, иммунную (идиопатическую) тромбоцитопеническую пурпуру, введение катетера в легочные артерии, лимфомы, метастазы, миелодиспластический синдром, миелопролиферативные синдромы, беременность, протезирование клапанов, псевдотромбоцитопению, сепсис, спленомегалию, васкулиты [22, 34,52].

Лабораторное подтверждение лекарственно-индуцированной тромбоцитопении вызывает большие сложности из-за отсутствия лекарственно-зависимых антитромбоцитарных антител для тестирования. Необходимо тщательно оценить данные истории болезни пациента с тромбоцитопенией, чтобы определить все возможные причины ее развития, в том числе связь с лекарственной терапией. Лабораторные исследования при лекарственно-индуцированной тромбоцитопении могут включать определение ГП-специфических антител к тромбоцитам и лекарственно-индуцированного увеличения тромбоцит-ассоциированного IgG [52]. При ГИТ определяют секрецию тромбоцитами С-серотонина или антитела к комплексу ФТ4-гепарин. Прогностическая ценность положительных результатов данных анализов составляет 89-100% и 10-93%, соответственно [21,52], а прогностическая ценность отрицательных результатов – 80% и 95%, [21].

Факторы риска

Факторы риска развития лекарственно-индуцированной тромбоцитопении отличаются при применении разных ЛС [53]. Так, риск развития тромбоцитопении зависит от концентрации в плазме такролимуса, циклоспорина, сиролимуса и вальпроевой кислоты [41,48]. Риск развития лекарственно-индуцированной тромбоцитопении на фоне применения вальпроевой кислоты увеличивается при использовании ее в дозе более 1000 мг/сут, сопутствующем применении ацетилсалициловой кислоты, а также у пациентов старческого возраста [54]. Риск развития лекарственно-индуцированной тромбоцитопении при лечении линезолидом ассоциируется с длительностью терапии (более 2

недель) [55]. Риск развития лекарственно-индуцированной тромбоцитопении на фоне использования гепарина или НМГ увеличивается при наличии в анамнезе ГИТ и предшествующем (особенно в течение предыдущих 100 дней) использовании этих препаратов [56]. У пациентов, получающих ингибиторы фибриногена, вероятность развития тромбоцитопении выше при одновременном применении ацетилсалициловой кислоты или гепарина, а также при проведении внутриаортальной баллонной контрпульсации [35,36].

Профилактика и лечение

Многие часто назначаемые препараты могут вызывать лекарственно-индуцированную тромбоцитопению, поэтому ее профилактика является сложной задачей. В отличие от тромбоцитопении, ассоциированной с приемом многих других ЛС, тромбоцитопения, вызванная химиотерапевтическими препаратами, предсказуема, что позволяет избежать резкого снижения числа тромбоцитов в крови путем коррекции доз ЛС. Для лечения тяжелой тромбоцитопении, развивающейся на фоне химиотерапии, может быть использован опрелвектин (интерлейкин-11), который способствует росту и дифференцировке мегакариоцитов [57,58]. Его назначают в дозе 50 мкг/кг один раз в сутки подкожно спустя 6-24 часа после завершения химиотерапии (не более 21 дня). Терапия препаратом должна быть прекращена, как минимум, за два дня до очередного курса химиотерапии. В Российской Федерации этот препарат не зарегистрирован.

В случае развития лекарственно-индуцированной тромбоцитопении необходимо прекратить прием ЛС, предположительно вызывающего тромбоцитопению. В большинстве случаев количество тромбоцитов возвращается к исходному уровню относительно быстро – в среднем в течение 7 дней (от 1 до 30 дней) [3].

У всех пациентов, получающих нефракционированный гепарин или НМГ, необходимо контролировать количество тромбоцитов в крови на 4-й и 14-й день терапии. Главная цель лечения ГИТ – предотвратить развитие тромботических осложнений путем снижения активации тромбоцитов и тромбина с помощью прямых ингибиторов тромбина (лепирудин, бивалирудин и аргатробан) или гепариноидов (анапароид) [21,59]. НМГ не следует назначать пациентам с ГИТ, учитывая высокую перекрестную реактивность с ФТ4 и антителами к гепарину [22,59]. Назначение варфарина возможно после разрешения тромбоцитопении, т.е. увеличения их количества $>150000 \times 10^9/\text{л}$. Если симптомы ГИТ не сохраняются до начала терапии варфарином, то может возникнуть молниеносная венозная гангрена конечности [22,52,60,61]. Прямые ингибиторы тромбина непосредственно связывают и инактивируют тромбин без участия антитромбина. Перекрестная реактивность между гепарином и прямыми ингибиторами тромбина отсутствует. Прямые ингибиторы тромбина и гепариноиды имеют короткий период полувыведения (25-80 мин) [22,56].

Лепирудин представляет собой рекомбинантное производное гирудина (т.е. белка пиявок). Препарат одобрен FDA для лечения ГИТ и связанных с ней тромбоемболических осложнений. В опасных для жизни ситуациях возможно введение болюсной дозы 0,2 мг/кг. Рекомендуемая скорость инфузии составляет 0,10 мг/кг/ч. Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) следует измерять каждые 4 часа, а затем каждые 4-5 периодов полувыведения ЛС [22,59]. Во многих исследованиях лечение лепирудином у пациентов с ГИТ приводило к снижению смертности, частоты тромбозов и ампутаций конечностей [62-64], но ассоциировалось с увеличением частоты кровотечений. Опубликованы сообщения об образовании антител к лепиридину при его повторном введении, а также после введения даже одной болюсной дозы, которое сопровождалось фатальными анафилактическими реакциями [64,65]. В связи с этим повторное введение препарата не рекомендуется.

Бивалирудин является синтетическим ингибитором тромбина и одобрен для применения при чрескожном коронарном вмешательстве у пациентов с ГИТ или повышенным риском ее развития [21]. Период полувыведения бивалирудина короче, чем лепирудина (25 и 80 мин, соответственно). Препарат подвергается ферментативному метаболизму, поэтому у пациентов с почечной недостаточностью необходима лишь незначительная коррекция дозы [21,22,52]. При лечении ГИТ требуется болюсная доза, начальная скорость инфузии составляет от 0,15 до 0,2 мг/кг/ч, а при наличии почечной недостаточности – 0,03-0,1 мг/кг/ч. Необходимо контролировать АЧТВ, которое должно быть в 1,5-2,5 раза выше по сравнению с исходным уровнем [54,55].

Аргатробан также является прямым ингибитором тромбина [66] и используется для лечения и профилактики тромбозов у пациентов с ГИТ. Болюсная доза не требуется, а начальная скорость инфузии составляет 2 мкг/кг/мин. Для достижения целевых уровней АЧТВ дозы могут варьироваться от 0,5 до 2 мкг/кг/мин. В отличие от других прямых ингибиторов тромбина, аргатробан метаболизируется в печени. У пациентов с печеночной недостаточностью (7-11 баллов по шкале Чайлд-Пью) дозу следует уменьшить до 0,5 мкг/кг/мин. Препарат противопоказан пациентам с повышенной активностью аминотрансфераз более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы [67-69]. АЧТВ следует поддерживать на уровне в 1,5-3 раза выше нормы. В клинических исследованиях у пациентов с ГИТ лечение аргатробаном приводило к снижению частоты тромботических осложнений [22,68,69].

Для лечения ГИТ также используется данапароид, который относится к группе гепариноидов [70]. Механизм действия препарата заключается в ингибировании активации фактора X через антитромбин [71].

Опыт применения пероральных антикоагулянтов прямого действия у пациентов с ГИТ ограничивается отдельными клиническими случаями, что не позволяет рекомендовать их использование для лечения этого

состояния [72].

Тромбоцитопения является хорошо известным побочным эффектом химиотерапии. В зависимости от режима химиотерапии и количества предыдущих циклов количество тромбоцитов обычно постепенно возвращается к норме [73]. Однако в определенных ситуациях может потребоваться трансфузия тромбоцитной массы [73-75]. Эксперты Американского общества клинических онкологов рекомендует проводить ее пациентам без признаков активного кровотечения, когда количество тромбоцитов снижается $<10 \cdot 10^9/\text{л}$ [75]. При некоторых онкологических заболеваниях, таких как колоректальный рак, рак мочевого пузыря и меланома, трансфузия тромбоцитной массы возможна и при более высоком количестве тромбоцитов в крови [76]. Для безопасного оперативного вмешательства количество тромбоцитов должен быть не менее $40-50 \cdot 10^9/\text{л}$ [77]. Трансфузия тромбоцитной массы может сопровождаться лихорадкой, аллергическими реакциями, аллоиммунизацией и инфекциями [73] и не рекомендуется пациентам с ГИТ [78].

Глюкокортикостероиды (ГКС), например, метилпреднизолон в дозе 1 мг/кг внутривенно каждые 8 ч или преднизолон в дозе до 1 мг/кг/сут внутрь, и высокие дозы внутривенного иммуноглобулина применяли для лечения лекарственно-индуцированной тромбоцитопении, хотя польза их убедительно не доказана [73,79]. Часто бывает трудно провести дифференциальный диагноз между иммунной ТТП и лекарственно-индуцируемой тромбоцитопенией. Поскольку ГКС оказались полезными при лечении иммунной ТТП, их рекомендуют использовать, по крайней мере, до тех пор, пока не будет исключен этот диагноз [3]. Пациентам с иммунной ТТП может быть также назначен внутривенный иммуноглобулин в дозе 1 г/кг/сут [80]. У пациентов с тромбоцитопенией изучалась эффективность ромипластина и элтромбопага, которые регулируют синтез мегакариоцитов и тромбоцитов [81-83], однако их польза при лекарственно-индуцированной тромбоцитопении не установлена. Эти препараты могут применяться при хронической иммунной ТТП [84].

Заключение

В случае развития тромбоцитопении необходимо помнить о возможной ее ассоциации с приемом ЛС. Целесообразно провести анализ всех лекарственных назначений и при необходимости скорректировать схему фармакотерапии.

Конфликт интересов: нет.

1. Wazny LD, Ariano RE. Evaluation and management of drug-induced thrombocytopenia in the acutely ill patient. *Pharmacotherapy* 2000;23:292-307.
2. Patnode NM, Gandhi PJ. Drug-induced thrombocytopenia in the coronary care unit. *J Thromb Thrombolysis* 2000;10:155-67.
3. Van den Bemt PMLA, Meyboom RHB. Drug-induced immune thrombocytopenia. *Drug Saf* 2004; 27:1243-52.
4. George JN, Raskob GE, Shah SR et al. Drug-induced thrombocytopenia a systematic review of published case reports. *Ann Intern Med* 1998;129:886-90.
5. AL-Nouri ZI, George JN. Drug-induced thrombocytopenia. An updated systematic review, 2012. *Drug Saf* 2012; 35:693-4.
6. Curtis BR. Drug-induced immune thrombocytopenia: incidence, clinical features, laboratory testing, and pathogenic mechanisms. *Immunohematology* 2014;30:55-

- 65.
7. Salamon DJ, Nusbacher J, Stroupe T, et al. Red cell and platelet-bound IgG penicillin antibodies in a patient with thrombocytopenia. *Transfusion* 1984;24:395-8.
8. Murphy MF, Riordan T, Minchinton RM et al. Demonstration of an immune mediated mechanism of penicillin-induced neutropenia and thrombocytopenia. *Br J Haematol* 1983;55:135-60.
9. Parker CW. Hapten immunology and allergic reactions in humans. *Arthr Rheum* 1981;24:1024-36.
10. Aster RH. Drug-induced immune thrombocytopenia: an overview of pathogenesis. *Semin Hematol* 1999;36(1):2-6.
11. Bougie DW, Wilker PR, Aster RH. Patients with quinine-induced immune thrombocytopenia have both "drug-dependent" and "drug-specific" antibodies. *Blood* 2006; 108:922-7.
12. Bougie D, Aster R. Immune thrombocytopenia resulting from sensitivity to metabolites of naproxen and acetaminophen. *Blood* 2001;97:3846-50.
13. Reddy JC, Shuman MA, Aster RH. Quinine/quinidine-induced thrombocytopenia: a great imitator. *Arch Intern Med* 2004;164:218-20.
14. Visentin GP, Newman PJ, Aster RH. Characteristics of quinine and quinidine-induced antibodies specific for platelet glycoproteins IIb and IIIa. *Blood* 1991;77:2668-76.
15. Christie DJ, Mullen PC, Aster RH. Fab-mediated binding of drug-dependent antibodies to platelets in quinidine- and quinine induced thrombocytopenia. *J Clin Invest* 1985;75:310-4.
16. Asvadi P Ahmadi Z, Chong BH. Drug-induced thrombocytopenia: localization of the binding site of GPIIb-specific quinine-dependent antibodies. *Blood* 2003;102:1670-7.
17. von dem Borne AE, Pegels JG, van der Stadt RJ, et al. Thrombocytopenia associated with gold therapy: a drug-induced autoimmune disease? *Br J Haematol* 1986;63:509-16.
18. Garner SE, Campbell K, Metcalfe P, et al. Glycoprotein V: the predominant target antigen in gold-induced autoimmune thrombocytopenia. *Blood* 2002;100:344-6.
19. Landrum EM, Siegert EA, Hanlon JT, et al. Prolonged thrombocytopenia-associated with procainamide in an elderly patient. *Ann Pharmacotherapy* 1994; 28:1172-6.
20. Rosenstein R, Kosfeld RE, Leight L, et al. Procainamide-induced thrombocytopenia. *Amt J Hematol* 1984;16:181-3.
21. Arepally GM, Ortel TL. Heparin-induced thrombocytopenia. *N Eng J Med* 2006; 355:809-17.
22. Greinacher A. Heparin-Induced Thrombocytopenia. *N Eng J Med* 2015;373:252-62.
23. Amiral J, Bridey K, Dreyfus M et al. Platelet factor 4 complexed to heparin is the target for antibodies generated in heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 1992;68:95-6.
24. Visentin GP, Ford SE, Scott IP et al. Antibodies from patients with heparin-induced thrombocytopenia/thrombosis are specific for platelet factor 4 complexed with heparin or bound to endothelial cells. *J Clin Invest* 1994;93:81-8.
25. Warkentin TE, Kelton JG. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2001;344:1286-92.
26. Casonato A, Bertomoro A, Pontara E et al. EDTA dependent pseudothrombocytopenia caused by antibodies against the cytoadhesive receptor of platelet gpIIb/IIIa. *Clin Pathol* 1997;7:625.
27. Aster RH. Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *N Engl J Med* 1995;332:1374-6.
28. Warkentin TE, Cook RJ, Marder VJ, et al. Anti-platelet factor 4/heparin antibodies in orthopedic surgery patients receiving antithrombotic prophylaxis with fondaparinux or enoxaparin. *Blood* 2005;106:3791-6.
29. Rota E, Bazzan M, Fantino G. Fondaparinux-related thrombocytopenia in a previous low-molecular-weight heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 2008;99:779-8.
30. Aster RH. Immune thrombocytopenia caused by glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. *Chest* 2005;127(2):535-98.
31. Curtis BR, Divgi A, Garrity M, et al. Delayed thrombocytopenia after treatment with abciximab: a distinct clinical entity association with the immune response to the drug. *J Thromb Haemost* 2004;2:985-92.
32. Bougie DW, Wilker PR, Wuitschick ED, et al. Acute thrombocytopenia after treatment with tirofiban or eptifibatid is association with antibodies specific for ligand-occupied GPIIb/IIIa. *Blood* 2002;100:2071-6.
33. Peter K, Straub A, Kohler B, et al. Platelet activation as a potent mechanism of GP IIb/IIIa inhibitor-induced thrombocytopenia. *Am J Cardiol* 1999;84:519-24.
34. Curtis BR, Swyers J, Divgi A, et al. Thrombocytopenia after second exposure to abciximab is caused by antibodies that recognize abciximab-coated platelets. *Blood* 2002;99:2054-9.
35. Mathai WH. Thrombocytopenia in cardiovascular patient *Chest* 2005;127:468-525.
36. Dasgupta H, Blankenship JC, Wood CG, et al. Thrombocytopenia complicating treatment with intravenous glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors: a pooled analysis. *Am Heart J* 2000;140:206-11.
37. Wade EE, Rebuck JA, Healy MA, et al. H2 Antagonist induced thrombocytopenia: is this real phenomenon? *Intens Cite Med* 2002;28:459-65.
38. Baughman RP, Lower EE, Flessa H, et al. Thrombocytopenia in the intensive care unit. *Chest* 1993;104:1243-7.
39. Shalansky SJ, Verma AK, Levine M, et al. Risk markers for thrombocytopenia in critically ill patients: prospective analysis. *Pharmacotherapy* 2002;33:803-13.
40. George JN. Clinical practice. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2006;354:1927-35.
41. Reese JA, Bougie DW, Curtis BR, et al. Drug-induced thrombotic microangiopathy: Experience of the Oklahoma Registry and the Blood Center of Wisconsin. *Am J Hematol* 2015; 90:2406-10.
42. Furlan M, Robes R, Galbusera M, et al. von Willebrand factor cleaving protease

- in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 1998;339:1578-84.
43. Tsai HM, Lian EC. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1998;339:1585-94.
 44. Levy GG, Nichols WC, Lian EC et al. Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature* 2001;413:488-94.
 45. McCarthy LJ, Porcu P, Fausel CA, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura and simvastatin. *Lancet* 1998; 352:1288-5.
 46. Kojouri K, Vesely SK, George JN. Quinine-associated thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: frequency, clinical features and long-term outcomes. *Ann Intern Med* 2001;135:1047-51.
 47. Manor SM, Guillory GS, Jain SP. Clopidogrel-induced thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome after coronary artery stenting. *Pharmacotherapy* 2004;24:664-7.
 48. Crew BJ, Radhakrishnan J, Cohen DJ, et al. De novo thrombotic microangiopathy following treatment with sirolimus: report of two cases. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:203-9.
 49. Zakarija A, Bandarenko N, Pandey D, et al. Clopidogrel-associated TTP: an update of pharmacovigilance efforts conducted by independent researchers, pharmaceutical suppliers, and the Food and Drug Administration. *Stroke* 2004;35:533-7.
 50. Bennett CL, Weinberg PD, Rozenberg-Ben-Dror K, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine a review of 60 cases *Ann Intern Med* 1998;128:541-4.
 51. Casonato A, Bertomoro A, Pontara E, et al. EDTA dependent pseudothrombocytopenia caused by antibodies against the cytoadhesive receptor of platelet gpIb/IIIA. *Clin Pathol* 1997;7:625-30.
 52. Watkintin TE, Kelton JC. Thrombocytopenia due to platelet destruction and hypersplenism. In: Hoffman R, ed. *Hematology Basic Principles and Practice*. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone; 2009:2113-31.
 53. Norris LB, Bennett CL. Anemias. In: Tisdale JE, and Miller DA. *Drug-Induced Diseases: prevention, detection, and management*. ASHP, 2018. 3rd Edition. 1044-1114 pp.
 54. Conley EL, Coley KC, Pollock BG, et al. Prevalence and risk of thrombocytopenia with valproic acid: experience at a psychiatric teaching hospital. *Pharmacotherapy* 2001;21:1325-30.
 55. Bernstein WB, Trotta RE Rector JT, et al. Mechanisms for linezolid-induced anemia and thrombocytopenia. *Ann Pharmacother* 2003;37:517-20.
 56. Warkentin TE, Kelton JG. A 14-year study of heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Med* 1996;101:502,507.
 57. Wilde MI, Faulds D. Oprelvekin: a review of its pharmacology and therapeutic potential in chemotherapy-induced thrombocytopenia. *Bio Drugs* 1998;10:159-71.
 58. Demetri GD. Pharmacologic treatment options in patients with thrombocytopenia. *Semin Hematol* 2000;37(4):11-8.
 59. Girolami B, Prandoni P, Stefani PM, et al. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in hospitalized medical patients treated with subcutaneous unfractionated heparin: A prospective cohort study. *Blood* 2003;101:2955-9.
 60. Smythe MA, Warkentin TE, Stephens JL, et al. Venous limb gangrene during overlapping therapy with warfarin and a direct thrombin inhibitor for immune heparin induced thrombocytopenia. *Am J Hematol* 2002;71:50-2.
 61. Sinivasan AF, Rice L, Bartholomew JR, et al. Warfarin-induced skin necrosis and venous limb gangrene in the setting of heparin-induced thrombocytopenia. *Arch Int Med* 2004;164:66-70.
 62. Greinacher A, Eichler P, Lubenow N, et al. Heparin-induced thrombocytopenia with thromboembolic complications: meta-analysis of two prospective trials 10 assess the value of parental treatment with lepirudin and its therapeutic a PTT range. *Blood* 2000;96:846-51.
 63. Fichler P, Lubenow N, Greinacher A. Results of the third prospective study of treatment with lepirudin in patients with heparin-induced thrombocytopenia (HIT) abstract. *Blood* 2002;100(1):704a.
 64. Lubenow N, Eichler P, Liety T, et al. Lepirudin in patients' heparin-induced thrombocytopenia: result of the third prospective study (HAT-3) and a combined analysis of HAT-1, HAT-2 and HAT-3. *J Thromb Haemost* 2005;3:2428-36.
 65. Trabold K, Makhoul S, Gambaryan S, et al. The direct thrombin inhibitors dabigatran and lepirudin inhibit GPIIb/alpha-mediated platelet aggregation. *Thromb Haemost* 2019;119(6):916-29.
 66. Beideviinden M, Treschan TA, Gorlinger K, et al. Argatroban anticoagulation in critically ill patients. *Ann Pharmacother* 2007;41:749-54.
 67. Lewis BE, Wallis DE, Leya F et al. Argatroban anticoagulant therapy in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation* 2001;103:1838-43.
 68. Lewis BE, Wallis DE, Leya F, et al. Argatroban anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Arch Intern Med* 2003;163:1849-56.
 69. Miyares MA, Davis KA. Direct-acting oral anticoagulants as emerging treatment options for Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Ann Pharmacother* 2015;49:735-39.
 70. Castelino RL, Maddala M, Tarafdar S, Sud K, Kairaitis L. Danaparoid use for haemodialysis in a morbidly obese patient with heparin-induced thrombocytopenia - Need for a higher than recommended weight-based dosing. *Thromb Res* 2019;180:70-3.
 71. Wester JP. Is danaparoid anticoagulation suitable for patients with HIT and ARF requiring CVVHT? An analysis of case reports. *J Biometr Biostat* 2012; 1:9.
 72. Miyares MA, Davis KA. Direct-acting oral anticoagulants as emerging treatment options for Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Ann Pharmacother* 2015; 49:735-39.
 73. Benjamin RJ, Anderson KC. What is the proper threshold for platelet transfusion in patients with chemotherapy-induced thrombocytopenia? *Crit Rev Oncol Hematol* 2002;42:163-71.
 74. Schiffer CA, Anderson KC, Bennett CL, et al. Platelet transfusion for patients with cancer: Clinical Practice Guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001;19:1519-38.
 75. Mohile S, Dale W, Somerfield MR, et al. Practical assessment and management of vulnerabilities in older patients receiving chemotherapy. *J Clin Oncol* 2018;36(22):2326-47.
 76. Baker L, Park L, Gilbert R, et al. Guidelines on the intraoperative transfusion of red blood cells: a protocol for systematic review. *BMJ Open* 2019;9(6):e029684.
 77. Chin JL, Hisamuddin SH, O'Sullivan A, et al. Thrombocytopenia, Platelet Transfusion, and Outcome Following Liver Transplantation. *Clin Appl Thromb Hemost* 2016;22(4):351-60.
 78. Ben Messaoud M, Maatouk M, Boussaada MM, et al. Case Report: Concomitant coronary stent and femoral artery thrombosis in the setting of heparin-induced thrombocytopenia. *F1000Res*. 2019;8:667.
 79. Pedersen BV, Anderson M, Hansen PB. Drug-induced thrombocytopenia: clinical data on 309 cases and the effect of corticosteroid therapy. *Eur J Clin Pharmacol* 1997;52:183.
 80. Greinacher A, Eichler P, Lubenow N, et al. Drug-induced and drug dependent immune thrombocytopenia. *Rev Clin Exp Hematol* 2001;5:166-200.
 81. Fattizzo B, Levati G, Cassin R, Barcellini W. Eltrombopag in immune thrombocytopenia, aplastic anemia, and myelodysplastic syndrome: from megakaryopoiesis to immunomodulation. *Drugs* 2019;79(12):1305-19.
 82. Neunert CE. Thrombopoietin receptor agonist use for immune thrombocytopenia. *Hamostaseologie* 2019;39(3):272-8.
 83. Neunert CE, Rose MJ. Romiplostim for the management of pediatric immune thrombocytopenia: drug development and current practice. *Blood Adv* 2019; 25;3(12):1907-15.
 84. McMillan R. The pathogenesis of chronic immune thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* 2007;44(4):S3-11.
 85. Hibbard AB, Medina PJ, Vesely SK. Reports of drug-induced thrombocytopenia. *Ann Intern Med* 2003;138:239.
 86. Li X, Hunt L, Vesely SK. Drug-induced thrombocytopenia: an updated systematic review. *Ann Intern Med* 2005;142:475.
 87. Hypage-cysto (Diatrizoate meglumine) [package insert]. Princeton, NJ: Amersham Health; 2003.
 88. Raptiva (Efalizumab) [package insert]. San Francisco, CA: Genentech; 2005.
 89. Yamada T, Shinohara K, Katsuki K. Severe thrombocytopenia caused by simvastatin in which thrombocyte recovery was initiated after severe bacterial infection. *Clin Drug Invest* 1998;16:172-4.
 90. Fare M, Scott DGI, Bacon PA. Side effect profile of 200 patients with inflammatory arthritides treated with sulfasalazine. *Drugs* 1986;32(1):49-53.
 91. Von Drygalski A, Curtis BR, Bougie DW, et al. Vancomycin-induced immune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2007;356:904-10.
 92. Mailman JF, Stigant C, Martinusen D. Moxifloxacin-induced immune-mediated thrombocytopenia in a chronic kidney disease patient receiving hemodialysis. *Ann Pharmacother* 2014; 48:919-22.
 93. Ranieri MM, Bradley EF, Simon AB. Meloxicam-induced thrombocytopenia. *Pharmacotherapy*. 2014; 34:e14-17.
 94. Agipakis DI, Massa EV. A case of fenofibrate-induced immune thrombocytopenia: first report. *P R Health Sci J* 2015; 34:170-3.
 95. Tan MW, Sklar GE. Pentoxifylline-induced thrombocytopenia: a case report. *J Pharm Pract* 2015; 28:572-6.

Drug-induced thrombocytopenia

O.D. Ostroumova^{1,2}, E.V. Kravchenko¹, A.I. Kochetkov²

¹Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia; ²Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Moscow, Russia

Thrombocytopenia is characterized by an abnormal decrease in the platelet count below $150 \times 10^9/L$ that can be associated with bleedings. Drug-induced thrombocytopenia can develop during treatment with various antimicrobial agents, platelet inhibitors, non-steroid antiinflammatory drugs, analgesics, anticonvulsants, chemotherapeutic agents, immunosuppressive agents, etc. The annual prevalence of drug-induced thrombocytopenia is approximately 10 cases per 1 million. Risk factors for development of drug-induced thrombocytopenia include duration of treatment, dose, advanced age and drug interactions. Laboratory tests for drug-induced thrombocytopenia may include GP-specific platelet antibody assays and an evaluation of drug-dependent increase in platelet-associated IgG. Treatment of drug-induced thrombocytopenia is a multifaceted process and depends on the specific mechanism of action of the drug. The main way to prevent

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

drug-induced thrombocytopenia is to stop the medication or replace it with another drug that does not have this side effect.

Key words. *Drug-induced thrombocytopenia, heparin-induced thrombocytopenia, adverse drug reaction.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: O.D. Ostroumova. Yevdokimov

Moscow State University of Medicine and Dentistry. Delegatskaya str., 20/1, Moscow, 127423, Russia. ostroumova.olga@mail.ru.

To cite: Ostroumova OD, Kravchenko EV, Kochetkov AI. Drug-induced thrombocytopenia. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2019;28(4):56-64. DOI 10.32756/0869-5490-2019-4-56-64.