ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России

Кафедра внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО

Реферат

Лекарственные цитопении

Выполнила: ординатор 1 года

специальности терапия

Торгунакова М.С.

Красноярск, 2020г

ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России

Кафедра внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО

Реферат

Лекарственные цитопении

Выполнила: ординатор 1 года

специальности терапия

Торгунакова М.С.

Красноярск, 2020г

Оглавление

[Введение 3](#_Toc40281259)

[Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина 7](#_Toc40281260)

[иАПФ 8](#_Toc40281261)

[Статины 9](#_Toc40281262)

[Метформин 9](#_Toc40281263)

[Ингибиторы ФДЭ-5 10](#_Toc40281264)

[Гепарин-индуцированная тромбоцитопения 10](#_Toc40281265)

[Блокаторы ГП IIb/IIIa 11](#_Toc40281266)

[Блокаторы H2-гистаминовых рецепторов 12](#_Toc40281267)

[Список литературы 13](#_Toc40281268)

# Введение

Кровотечения, тромбозы, другие нарушения системы крови как побочный эффект приема лекарственных средств представляют собой серьезную диагностическую и лечебную проблему

На сайте www.drugs. com, который контролируется Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и  медикаментов США, опубликован топ-20 побочных эффектов лекарств, которые в  максимальной степени беспокоят медицинскую общественность. Среди них – нарушения кроветворения и гемостаза.

Наиболее распространенные препараты, которые могут стать причиной гематологических нарушений:

1. Celexa (циталопрам)  – антидепрессант, относится к  группе селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. Исследования показали, что одновременное использование с  нестероидными противовоспалительными препаратами или аспирином усиливает риск кровотечения. Были отмечены желудочно-кишечные кровотечения. Однако, по данным производителя, есть также риск других кровотечений. Нечасто регистрировались такие побочные эффекты, как пурпура, анемия, носовое кровотечение, лейкоцитоз, лейкопения и лимфаденопатия. Информация о гранулоцитопении, лимфоцитозе, лимфопении, гипохромной анемии, расстройстве коагуляции и  кровоточивости десен поступала редко. С применением циталопрама связано снижение протромбина, гемолитическая анемия и тромбоз.

2. Crestor (розувастатин) относится к группе статинов. Обладает гиполипидемическим действием. Информации о  гематологических побочных эффектах, включая анемию и  кровоподтеки, не поступало. Известные побочные эффекты: гемолитическая анемия, тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура и  лейкопения  – могут быть проявлением реакции гиперчувствительности.

3. Cymbalta (дулоксетин)  – антидепрессант из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и  норадреналина, также слабо подавляет захват дофамина. Есть редкие сообщения о  таких побочных эффектах, как анемия, лейкопения, лейкоцитоз с  увеличением лимфатических узлов, тромбоцитопения.

4. Lexapro (эсциталопрам)  – антидепрессант из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. Такие побочные эффекты, как анемия и  гематомы, регистрировались нечасто. Есть данные о случаях тромбоцитопении, однако связь с  эсциталопрамом не установлена. In vitro в терапевтических концентрациях эсциталопрам, возможно, ингибирует агрегацию тромбоцитов.

5. Lipitor (аторвастатин) относится к  группе статинов. Отмечались такие побочные эффекты, как гемолитическая анемия, тромбоцитопения, лейкопения. Эти эффекты могут быть проявлением реакции гиперчувствительности.

6. Lisinopril (лизиноприл) относится к  группе ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. Угнетение костного мозга, лейкопения, тромбоцитопения, апластическая анемия могут быть связаны с лизиноприлом и  другими ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента.

7. Metformin (метформин) относится к группе «гипогликемические синтетические и другие средств. Гематологические побочные эффекты включают нарушение всасывания витамина В12 у  почти 30% пациентов. Имеет место мегалобластная анемия. Необходима отмена метформина или назначение препаратов с витамином В12.

8. Paxil (пароксетин) – антидепрессант из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. Повышенный риск кровотечения в  результате приема пароксетина может быть обусловлен дисфункцией тромбоцитов. Среди гематологических побочных эффектов отмечаются анемия, лейкопения, увеличение лимфатических узлов, пурпура, аномальные эритроциты, базофилия, увеличение времени кровотечения, эозинофилия, гипохромная анемия, железодефицитная анемия, лейкоцитоз, лимфоцитоз, тромбоцитоз, тромбоцитопения, гемолитическая анемия, апластическая анемия, панцитопения, аплазия костного мозга и агранулоцитоз.

9. Prozac (флуоксетин)  – антидепрессант из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. По некоторым данным, флуоксетин может нарушать функции тромбоцитов, что увеличивает риск кровотечения. Зарегистрированы случаи повышенной кровоточивости, носового кровотечения и желудочнокишечного кровотечения.

10. Simvastatin (симвастатин) относится к группе статинов. Сообщалось о  таких побочных эффектах, как гемолитическая анемия, тромбоцитопения, лейкопения, тромбоцитопеническая пурпура.

11. Tamifl u (осельтамивир) является противовирусным (за исключением ВИЧ) средством, которое блокирует в  организме репликацию вируса гриппа типов А и В. Гематологические побочные эффекты осельтамивира включают анемию (менее 1%) и панцитопению.

12. Viagra (силденафил) относится к  фармакологической группе «регуляторы потенции». Среди гематологических побочных эффектов известны анемия и лейкопения.

13. Vicodin содержит комбинацию ацетаминофена и гидрокодона. Гидрокодон  – полусинтетический опиоид. Ацетаминофен (парацетамол)  – широко распространенный ненаркотический анальгетик, оказывающий жаропонижающее и обезболивающее действие. На фоне приема препарата редко отмечается тромбоцитопения, метгемоглобинемия. Сообщалось, что тромбоцитопения возникает в  результате чувствительности к основному метаболиту ацетаминофена.

14. Wellbutrin (бупропион) – антидепрессант, селективный ингибитор обратного захвата катехоламинов. Гематологические побочные эффекты: кровоподтеки, анемия, лейкоцитоз, лейкопения, увеличение лимфатических узлов, панцитопения, тромбоцитопения и эозинофилия.

15. Zoloft (сертралин) – антидепрессант из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. Как и  другие препараты этого класса, может вызывать коагулопатию, нарушение функции тромбоцитов. Зарегистрирован летальный исход у пациента с сепсисом на фоне агранулоцитоза, индуцированного сертралином. Описан единичный случай возможного положительного влияния сертралина на тромбоциты у пациентов с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой.

Таким образом, к препаратам, вызывающим нарушения кроветворения и гемостаза, относятся:

антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (семь препаратов);

* статины (три препарата);
* ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (один препарат);
* гипогликемическое средство (один препарат);
* противовирусное средство (один препарат);
* регулятор потенции (один препарат);
* анальгетик (один препарат).

Практические вопросы коррекции гематологических нарушений, возникающих вследствие приема лекарственных препаратов

# Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

Основное показание для использования селективных ингибиторов обратного захвата серотонина – большое депрессивное расстройство. Лекарства этого класса часто также назначают при тревожном неврозе, социальных фобиях, паническом расстройстве, обсессивно-компульсивном расстройстве, расстройствах приема пищи, хронических болях, иногда при посттравматическом стрессовом расстройстве.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина также применяются при булимии, ожирении, синдроме предменструального напряжения, расстройствах типа «пограничной личности», хроническом болевом синдроме, злоупотреблении алкоголем. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина ингибируют активацию тромбоцитов, блокируя фосфолипид-гидролизирующие ферменты и фосфолипазу С тромбоцитарной мембраны. Прием селективных ингибиторов обратного захвата серотонина в сочетании с антитромбоцитарными препаратами (аспирином, клопидогрелом) после инфаркта миокарда увеличивает риск кровотечения. Возрастает риск кровотечения при сочетанном приеме селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и варфарина.

При сочетании варфарина с  флуоксетином возможно развитие спонтанной спинальной субдуральной гематомы, при которой необходимы ранняя декомпрессия и введение концентрата протромбинового комплекса. Повышенный риск желудочнокишечного кровотечения связывают с  увеличением продукции кислоты в желудке при приеме селективных ингибиторов обратного захвата серотонина даже в короткие сроки (7–28 дней). Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина угнетают функцию тромбоцитов, эндотелия и воспалительный ответ, оказывая тем самым протективное действие при ишемической болезни сердца. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина могут быть причиной иммунной тромбоцитопении.

Особое внимание риску кровотечения следует уделять при длительном (более трех месяцев) приеме селективных ингибиторов обратного захвата серотонина.

иАПФ

Лизиноприл В рандомизированном исследовании показано, что лизиноприл относительно препаратов сравнения (диуретика, блокатора кальциевых каналов) увеличивает риск желудочно-кишечного кровотечения.

Описан случай спонтанной вторичной апластической анемии у 79-летней женщины после 12-месячного приема лизиноприла. Пациентке перелили девять доз эритроцитов и семь доз тромбоцитов. Проводили высокодозную стероидную терапию (преднизолон до 150 мг/сут) и  стимуляцию гранулоцитопоэза (филграстим 300 мкг/сут подкожно в течение 25 дней), после латентного периода в  течение нескольких недель в крови появились миелоидные клетки-предшественники и  кроветворение восстановилось

Статины. Прием аторвастатина и симвастатина (но не правастатина) в сочетании с варфарином повышает риск желудочно-кишечного кровотечения . Статины не увеличивают риск внутричерепных кровотечений . Наряду с рабдомиолизом и повреждением печени в редких случаях статины (особенно в  сочетании с  клопидогрелом) могут быть причиной тромботической тромбоцитопенической пурпуры. У таких пациентов клинический прогноз улучшается при быстром начале плазмообмена.

Метформин

Риск кровотечения связывают с увеличением дозы метформина и  пожилым возрастом пациентов. Метформин снижает агрегационную способность тромбоцитов и активирует фибринолиз. Женщинам, принимающим метформин, нужно быть внимательными к  вагинальным кровотечениям: их аномалия может свидетельствовать о дисплазии эндометрия. При передозировке метформина развивается лактацидоз. Неблагоприятный исход обусловлен повреждением печени, максимальной диагностической значимостью обладает международное нормализованное отношение. Лечение – продленный бикарбонатный гемодиализ. Осельтамивир

У некоторых пациентов, принимающих варфарин, начало терапии осельтамивиром приводит к  двукратному увеличению международного нормализованного отношения, соответственно увеличивает риск кровотечения. Описан случай развития глубокой анемии после начала терапии осельтамивиром у пациента с хроническим гепатитом С, получающим пегинтерферон альфа

# Ингибиторы ФДЭ-5

Силденафил Препарат ингибирует ЦГМФ-специфическую фосфодиэстеразу 5 типа (ФДЭ-5), присутствующую не только в пещеристом теле, а также ингибирует ФДЭ-5-зависимую агрегацию тромбоцитов. Соответственно описаны довольно редкие внутричерепные кровотечения после приема силденафила, а также носовые и  геморроидальные кровотечения, кровотечения из расширенных вен пищевода [36, 37]. Ацетаминофен + гидрокодон Следует учитывать гепатотоксичность ацетаминофена и увеличение риска кровотечения при его сочетании с варфарином.

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). 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 . Гепарин образует комплекс с ФТ4, а антитела распознают его как новый эпитоп . Гепарин может также вызвать конформационные изменения структуры ФТ4 . Ведущую роль в патогенезе ГИТ играют IgG и в меньшей степени IgA и IgM . Антитела к комплексу гепарин-ФТ4 обнаруживают не только у пациентов с ГИТ, но и пациентов без тромбоцитопении. В редких случаях число тромбоцитов при ГИТ снижается <10 × 109/л . ГИТ обычно развивается через 5-10 дней после начала лечения . В отличие от остальных типов лекарственно-индуцированной тромбоцитопении, при ГИТ имеется высокий риск тромбоэмболических осложнений. 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 сам подавляют тромбообразование. Применяются для профилактики рестеноза после чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики Блокаторы ГП IIb/IIIa вызывают тромбоцитопению в течение часа после введения примерно у 1% пациентов, при повторном введении – у 4%. Абциксимаб – это химерный Fab фрагмент, синтезируемый из мышиных моноклональных антител 7Е3. Острая тромбоцитопения, характеризующаяся резким снижением числа тромбоцитов в течение часа после введения препарата, объясняется образованием антител к компонентам абциксимаба. По сравнению с другими препаратами этой группы абциксимаб вызывает более тяжелую тромбоцитопению со снижением количества тромбоцитов до <10 × 109/л . Может также наблюдаться отсроченная тромбоцитопения спустя неделю после введения ЛC, по-видимому, за счет вновь синтезируемых IgG и IgM, которые распознают эпитопы комплекса абциксимаб-тромбоцит. Некоторые факторы ассоциируются с увеличением риска развития тромбоцитопении у пациентов, получающих ингибиторы фибриногена, включая сочетанное применение ацетилсалициловой кислоты или гепарина, внутриаортальную баллонную контрпульсацию

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

Блокаторы H2-гистаминовых рецепторов.

Также могут выступать в качестве триггеров тромбоцитопении. 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. Однако в ряде ретроспективных и проспективных исследованиях не было получено убедительных доказательств роли блокаторов H2-гистаминовых в развитии тромбоцитопении.

# Список литературы

1. Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учебник : в 2 т. / ред. В. С. Моисеев, А. И. Мартынов, Н. А. Мухин. - 3-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - Т. 2. - 904 с.
2. Е.Б. Жибурт, И.Р. Гильмутдинова. Нарушения кроветворения и гемостаза среди топ-20 побочных эффектов лекарств. Эффективная фармакотерапия 2014г
3. О.Д. Остроумова, Е.В. Кравченко, А.И. Кочетков. Лекарственно-индуцированная тромбоцитопения. Клиническая фармакология и терапия. 2019