



# Нарушения кроветворения и гемостаза среди топ-20 побочных эффектов лекарств

Е.Б. Жибурт, И.Р. Гильмутдинова

Адрес для переписки: Евгений Борисович Жибурт, ezhibert@yandex.ru

*В статье рассматриваются лекарственные средства, применение которых может привести к гематологическим нарушениям. Отмечается необходимость включения анализа возможного побочного действия лекарств в алгоритм клинического мышления при кровотечении, тромбозе и других нарушениях системы крови.*

**Ключевые слова:** кровотечения, гемостаз, лекарственные препараты, побочные эффекты

Кровотечения, тромбозы, другие нарушения системы крови как побочный эффект приема лекарственных средств представляют собой серьезную диагностическую и лечебную проблему [1–14]. На сайте [www.drugs.com](http://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. Рассмотрим 15 наиболее распространенных препаратов, которые могут стать причиной гематологических нарушений.

1. Selexa (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 крово-

течения. 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. Symbalta (дулоксетин) – антидепрессант из группы селек-

тивных 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-



### 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-гидролизующие ферменты и фосфолипазу С тромбоцитарной мембраны [16]. Прием селективных ингибиторов обратного захвата серотонина в сочетании с антитромбоцитарными препаратами (аспирином, клопидогрелом) после инфаркта миокарда увеличивает риск кровотечения [17]. Возрастает риск кровотечения при сочетанном приеме селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и варфарина [18]. При сочетании варфарина с флуоксетином возможно развитие спонтанной спинальной субдуральной гематомы, при которой необходимы ранняя декомпрессия и введение концентрата протромбинового комплекса [19].

Повышенный риск желудочно-кишечного кровотечения связывают с увеличением продукции кислоты в желудке при приеме селективных ингибиторов обратного захвата серотонина даже в короткие сроки (7–28 дней) [20].

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина угнетают функцию тромбоцитов, эндотелия и воспалительный ответ, оказывая тем самым протективное действие при ишемической болезни сердца [21].

ва». Гематологические побочные эффекты включают нарушение всасывания витамина В<sub>12</sub> у почти 30% пациентов. Имеет место мегалобластная анемия. Необходима отмена метформина или назначение препаратов с витамином В<sub>12</sub>.

8. **Raxil** (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 функцию тромбоцитов, что увеличивает риск кровотечения. Зарегистрированы случаи повышенной кровоточивости, носового кровотечения и желудочно-кишечного кровотечения.
10. **Simvastatin** (симвастатин) относится к группе статинов. Сообщалось о таких побочных эффектах, как гемолитическая анемия, тромбоцитопения, лейкопения, тромбоцитопеническая пурпура.
11. **Tamiflu** (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. **Viscodin** 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 [15].
- Таким образом, к препаратам, вызывающим нарушения кровотечения 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).



Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина могут быть причиной иммунной тромбоцитопении [22]. При эстетических операциях на молочных железах на фоне приема селективных ингибиторов обратного захвата серотонина риск кровотечения возрастает в четыре раза (с 1,44 до 4,59%). Рекомендуется скорректировать терапию до операции [23]. Особое внимание риску кровотечения следует уделять при длительном (более трех месяцев) приеме селективных ингибиторов обратного захвата серотонина [24]. Показана эффективность сочетания витамина К и концентрата протромбинового комплекса для коррекции кровотечения на фоне мультилекарственной интоксикации с участием селективных ингибиторов обратного захвата серотонина [25].

#### Лизиноприл

В рандомизированном исследовании показано, что лизиноприл относительно препаратов сравнения (диуретика, блокатора кальциевых каналов) увеличивает риск желудочно-кишечного кровотечения [26]. 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 гранулоцитопозза (филграстим 300 мкг/сут подкожно в течение 25 дней), после латентного

периода в течение нескольких недель в крови появились миелоидные клетки-предшественники и кровотворение восстановилось [27].

#### Статины

Прием аторвастатина и симвастатина (но не правастатина) в сочетании с варфарином повышает риск желудочно-кишечного кровотечения [28]. Статины не увеличивают риск внутричерепных кровотечений [29]. 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 быстрым начале плазмообмена [30].

#### Метформин

Риск кровотечения связывают с увеличением дозы метформина и пожилым возрастом пациентов. Метформин снижает агрегационную способность тромбоцитов и активирует фибринолиз [31]. Женщинам, принимающим метформин, нужно быть внимательными к вагинальным кровотечениям: их аномалия может свидетельствовать о дисплазии эндометрия [32]. При передозировке метформина развивается лактацидоз. Неблагоприятный исход обусловлен повреждением печени, максимальной диагностической значимостью обладает международное нормализованное отношение. Лечение – продленный бикарбонатный гемодиализ [33].

#### Осельтамивир

У некоторых пациентов, принимающих варфарин, начало терапии осельтамивиром приводит к двукратному увеличению международного нормализованного отношения, соответственно увеличивает риск кровотечения [34]. Описан случай развития глубокой анемии после начала терапии осельтамивиром у пациента с хроническим гепатитом С, получающим пегинтерферон альфа [35].

#### 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 [38].

#### Заключение

Анализ возможного побочного действия лекарств необходимо включить в алгоритм клинического мышления при кровотечении, тромбозе и других нарушениях системы крови. 🌐

#### Литература

1. Баранова Г.Н., Мадзаев С.Р., Шестаков Е.А. и др. От нормативов переливания крови на профильную койку – к менеджменту крови пациента // Трансфузиология. 2013. Т. 14. № 1. С. 47–57.
2. Жибурт Е.Б. Связанное с трансфузией острое повреждение легких (ТРАЛИ). М.: Изд-во Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова, 2010.
3. Жибурт Е.Б. Подогревание крови и инфузионных растворов. Руководство для врачей. 2-е изд. М.: РАЕН, 2012.
4. Жибурт Е.Б. Трансфузиологический словарь. Руководство для врачей. М.: РАЕН, 2012.
5. Жибурт Е.Б. Менеджмент крови пациента при критическом кровотечении и массивной трансфузии // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2013. Т. 8. № 4. С. 71–77.
6. Жибурт Е.Б. Переливание плазмы, основанное на доказательствах. Побочные эффекты // Вестник МЕДСИ. 2013. № 20. С. 64–67.
7. Жибурт Е.Б. Менеджмент крови пациента // Здоровоохранение. 2014. № 4. С. 58–67.
8. Жибурт Е.Б., Мадзаев С.Р. Заготовка и переливание тромбоцитов. Руководство для врачей. М.: РАЕН, 2013.
9. Жибурт Е.Б., Мадзаев С.Р., Клюева Е.А. Остановка кровотечения на фоне антитромботической терапии // Вестник службы крови России. 2013. № 3. С. 59–62.
10. Жибурт Е.Б., Мадзаев С.Р., Клюева Е.А. Рекомбинантный активированный фактор VII в остановке кровотечения на фоне антитромботической терапии // Эффективная фармакотерапия. 2014. Вып. 6. Анестезиология и реаниматология. № 1. С. 12–19.
11. Жибурт Е.Б., Шестаков Е.А. Правила и аудит переливания крови. Руководство для врачей. М.: РАЕН, 2010.



12. *Мадзаев С.Р., Буркитбаев Ж.Ж., Губанова М.Н. и др.* Правила назначения переливания тромбоцитов: новые доказательства // Трансфузиология. 2013. Т. 14. № 3. С. 52–55.
13. *Мадзаев С.Р., Губанова М.Н., Буркитбаев Ж.К. и др.* Новое в доказательном переливании тромбоцитов // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2013. Т. 8. № 4. С. 57–58.
14. *Мадзаев С.Р., Шестаков Е.А., Караваяев А.В. и др.* Правила назначения переливания эритроцитов: новые доказательства // Трансфузиология. 2013. Т. 14. № 3. С. 26–31.
15. *Krivy J., Wiener J.* Sertraline and platelet counts in idiopathic thrombocytopenia purpura // Lancet. 1995. Vol. 345. № 8942. P. 132.
16. *Oruch R., Hodneland E., Pryme I.F. et al.* In thrombin stimulated human platelets Citalopram, Promethazine, Risperidone, and Ziprasidone, but not Diazepam, may exert their pharmacological effects also through intercalation in membrane phospholipids in a receptor-independent manner // J. Chem. Biol. 2009. Vol. 2. № 2. P. 89–103.
17. *Labos C., Dasgupta K., Nedjar H. et al.* Risk of bleeding associated with combined use of selective serotonin reuptake inhibitors and antiplatelet therapy following acute myocardial infarction // CMAJ. 2011. Vol. 183. № 16. P. 1835–1843.
18. *Cochran K.A., Cavallari L.H., Shapiro N.L. et al.* Bleeding incidence with concomitant use of antidepressants and warfarin // Ther. Drug Monit. 2011. Vol. 33. № 4. P. 433–438.
19. *Haji Mohd Yasin N.A., Donato-Brown D., Taha A.* Non-traumatic spontaneous spinal subdural haematoma // N. Z. Med. J. 2012. Vol. 125. № 1363. P. 77–80.
20. *Wang Y.P., Chen Y.T., Tsai C.F. et al.* Short-term use of serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal bleeding // Am. J. Psychiatry. 2014. Vol. 171. № 1. P. 54–61.
21. *Andrade C., Sandarsh S., Chethan K.B. et al.* Serotonin reuptake inhibitor antidepressants and abnormal bleeding: a review for clinicians and a reconsideration of mechanisms // J. Clin. Psychiatry. 2010. Vol. 71. № 12. P. 1565–1575.
22. *Andersohn F, Konzen C., Bronder E. et al.* Citalopram-induced bleeding due to severe thrombocytopenia // Psychosomatics. 2009. Vol. 50. № 3. P. 297–298.
23. *Basile F.V., Basile A.R., Basile V.V.* Use of selective serotonin reuptake inhibitors antidepressants and bleeding risk in breast cosmetic surgery // Aesthetic Plast. Surg. 2013. Vol. 37. № 3. P. 561–566.
24. *Siddiqui R., Gawande S., Shende T. et al.* SSRI-induced coagulopathy: is it reality? // Ther. Adv. Psychopharmacol. 2011. Vol. 1. № 6. P. 169–174.
25. *Valero E., Bousquet A., Almon M. et al.* Multidrug intoxication // Ann. Biol. Clin. (Paris). 2009. Vol. 67. № 2. P. 227–232.
26. *Phillips W., Piller L.B., Williamson J.D. et al.* Risk of hospitalized gastrointestinal bleeding in persons randomized to diuretic, ACE-inhibitor, or calcium-channel blocker in ALLHAT // J. Clin. Hypertens (Greenwich). 2013. Vol. 15. № 11. P. 825–832.
27. *Schratzlseer G., Lipp T., Riess G. et al.* Severe pancytopenia in old age after 12-month ACE inhibitor therapy // Dtsch. Med. Wochenschr. 1994. Vol. 119. № 30. P. 1029–1033.
28. *Schelleman H., Bilker W.B., Brensinger C.M. et al.* Fibrate Statin initiation in warfarin users and gastrointestinal bleeding risk // Am. J. Med. 2010. Vol. 123. № 2. P. 151–157.
29. *McKinney J.S., Kostis W.J.* Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of 31 randomized controlled trials // Stroke. 2012. Vol. 43. № 8. P. 2149–2156.
30. *Sundram F, Roberts P, Kennedy B. et al.* Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with statin treatment // Postgrad. Med. J. 2004. Vol. 80. № 947. P. 551–552.
31. *Wiwaniitkit V.* Metformin high dosage and bleeding episode: a clinical case study // Indian J. Endocrinol. Metab. 2011. Vol. 15. № 2. P. 132–133.
32. *Lyster R.L., Houle S.K.* Abnormal vaginal bleeding following pharmacist prescribing of metformin leads to the detection of complex endometrial hyperplasia // Ann. Pharmacother. 2013. Vol. 47. № 11. P. 1581–1583.
33. *Seidowsky A., Nseir S., Houdret N. et al.* Metformin-associated lactic acidosis: a prognostic and therapeutic study // Crit. Care Med. 2009. Vol. 37. № 7. P. 2191–2196.
34. *Lee S.H., Kang H.R., Jung J. et al.* Effect of oseltamivir on bleeding risk associated with warfarin therapy: a retrospective review // Clin. Drug Investig. 2012. Vol. 32. № 2. P. 131–137.
35. *Simón-Talero M., Buti M., Esteban R.* Severe anaemia related to oseltamivir during treatment of chronic hepatitis C: a new drug interaction? // J. Viral. Hepat. 2012. Vol. 19. Suppl. 1. P. 14–17.
36. *Byoun H.S., Lee Y.J., Yi H.J.* Subarachnoid hemorrhage and intracerebral hematoma due to sildenafil ingestion in a young adult // J. Korean Neurosurg. Soc. 2010. Vol. 47. № 3. P. 210–212.
37. *Mukherjee K.K., Singh S.K., Khosla V.K. et al.* Safety and efficacy of sildenafil citrate in reversal of cerebral vasospasm: a feasibility study // Surg. Neurol. Int. 2012. Vol. 3. P. 3.
38. *Mahé I., Bertrand N., Drouet L. et al.* Paracetamol: a haemorrhagic risk factor in patients on warfarin // Br. J. Clin. Pharmacol. 2005. Vol. 59. № 3. P. 371–374.

## Impaired Hematopoiesis and Hemostasis Determined Amount to 20 Drug-Induced Side Effects

Ye.B. Zhiburt, I.R. Gilmutdinova

*National Pirogov Medical Surgical Center*

Contact person: Yevgeny Borisovich Zhiburt, ezhibert@yandex.ru

*Here, administration of medicinal drugs that may result in hematological disturbances are discussed. It is noted that analysis of potential drug-induced side effects must be included into algorithm of clinical thinking in case of hematopoiesis, thrombosis and other blood system disorders.*

**Key words:** hemorrhages, hemostasis, medicinal products, side effects

Реаниматология