

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ГЕМАТОТОКСИЧНОСТЬ

С. С. Постников, М. Н. Костылева, А. Н. Грацианская, А. Е. Ермилин

*Кафедра клинической фармакологии РНИМУ им. Н. И. Пирогова
Отделение клинической фармакологии РДКБ*

Статья поступила 18.07.2016. Принята к печати 28.08.2016

Резюме: В обзоре представлены основные виды гематологических осложнений, связанных с проводимой фармакотерапией – прежде всего цитопенические синдромы, а также нарушения коагуляции. Приводятся факторы риска и механизмы развития этих нарушений. Подчеркивается важность осознания врачами существования лекарственной патологии (болезни) как отдельного вида ятрогении.

Ключевые слова: лекарственная гематотоксичность; анемия; лейкопения; тромбоцитопения; коагулопатия; частота возникновения; механизм действия.

Библиографическое описание: Постников СС, Костылева МН, Грацианская АН, Ермилин АЕ. Лекарственная гематотоксичность. Безопасность и риск фармакотерапии 2016; 3: 28–35.

Осложнения фармакотерапии в виде поражения системы крови известны еще с 1934 г., когда была обнаружена способность амидопирин вызывать агранулоцитоз. С тех пор список лекарственных средств (ЛС), оказывающих гематотоксическое действие, существенно расширился (ЛС из 22 групп), а система крови (наряду с печенью и почками) является объектом пристального внимания в доклинических и клинических испытаниях на безопасность ЛС.

Вместе с тем лекарственная дискразия крови в целом не такое уж частое явление: 1–2 на 1000 пользователей, однако сильно различаясь по отдельным группам и препаратам. При этом одно и то же ЛС может вызывать различные типы гематологических нарушений [1].

Уязвимость крови по отношению к ЛС, являющимися химическими веществами, обусловлена высокой скоростью обновления клеточных элементов. Так, в норме эритроциты, тромбоциты и нейтрофилы продуцируются со скоростью приблизительно 1–3 млн/сек, а когда потребность в них возрастает (гемолитическая анемия, нагноительные процессы), эта скорость может увеличиваться в 8 раз. Подобно другим быстро обновляемым тканям (кишечник, гонады) костный мозг особенно чувствителен к некоторым классам ЛС — иммуносупрессивные и противоопухолевые препараты, — при этом последние ответственны за 61 % гематотоксичности [2].

В диагностике гематотоксичности важную роль играет тщательный лекарственный

анамнез, выявляющий сведения как о принимаемых (прописанные или купленные без рецепта, пищевые добавки, запрещенные ЛС), так и применявшихся последние 6 месяцев препаратах.

ЛС, которые приводят к гематотоксическим расстройствам, поражают либо костный мозг и ретикуло-эндотелиальную систему, либо непосредственно форменные элементы периферической крови [3].

Классификация лекарственных поражений (ЛП) крови по клинко-патогенетическому принципу предложена Э. Е. Козловским и И. Г. Лаврецким [4]. Она включает ЛП клеток эритроцитарного и лейкоцитарного рядов, а также лекарственные коагулопатии различного происхождения — токсического, иммунологического, энзимологического. Однако в классификации ЛП тромбоцитарного роста не выделены в отдельную группу.

1. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ЭРИТРОЦИТАРНОГО РЯДА

1.1. Иммунная гемолитическая анемия (ИГА)

В 12–24 % всех случаев ИГА причиной являются ЛС, с частотой 1:1 000 000. Количество ЛС, вызывающих ИГА, выросло с 30 в 1980 г. до более 130 в 2011 г. Наиболее часто вызывают ИГА лекарства в следующем порядке: цефалоспорины (цефтриаксон, цефтазидим), пенициллины (пиперацillin), нестероидные противовоспалительные средства (ибупрофен), хинин [5–7].

Самый частый механизм лекарственной анемии этого типа — гаптенный: действующий препарат или его метаболит связываются с некоторыми из белков мембраны эритроцитов и против этого комплекса образуются антитела IgM и IgG типов. Результатом является внутрисосудистый гемолиз с развитием анемии, а в отдельных случаях — острой почечной недостаточности (ОПН), ДВС, шока [3, 8].

В ряде случаев ИГА может носить аутоиммунный характер: например, метилдопа (по одной из гипотез) изменяет структуру мембран эритроцитов, в результате чего они воспринимаются как чужеродные и к ним вырабатываются антитела.

Возможен также иммунокомплексный механизм, при котором ЛС (пробенецид, ибупрофен, хинин, сульфонамиды) связываются с мембраной эритроцита, после чего этот комплекс (неоантиген) активирует комплемент, вызывая внутрисосудистый гемолиз [9, 10].

1.2. Эритроцитарные энзимопатии

Гемолитическая анемия неиммунного генеза наиболее часто связывается с дефицитом Г-6-ФДГ, который передается по наследству с доминантным геном, связанным с X-хромосомой, вследствие чего эта аномалия чаще наблюдается у мужчин. Хотя дефицит Г-6-ФДГ является самой распространенной энзимопатией эритроцитов, его частота не одинакова в различных популяциях. Так, на территории СНГ она наиболее высока у азербайджанцев 7 %, а среди русских 1 % [11].

Дефектный ген Г-6-ФДГ — «молчащий» ген, и нужна провокация для выявления этой аномалии. При дефиците Г-6-ФДГ не обеспечивается необходимый редуцирующий потенциал в виде восстановленного глутатиона, в результате чего мембрана эритроцитов становится проницаемой для окислителей, которые, проникая в клетку, разрушают ее (нитрофураны, сульфонамиды, хинин, парацетамол).

Тем не менее роль у Г-6-ФДГ вспомогательная, а главным защитником эритроцита выступает антиоксидант глутатион, дефицит редуцированной формы которого может сформироваться в результате плохой работы пентозофосфатного цикла (исходно низкий уровень глутатион-синтетазы) или дефицита рибофлавина (вит В₂) — активатора глутатион-редуктазы [11].

Однако действие окислителей может усиливаться не только вследствие дефицита тех или иных эритроцитарных энзимов, но и определяться уровнем печеночного глутатиона. Его продукция может снижаться в результате нехватки фолатов (действие антагонистов фолиевой кислоты — метатрексат, даракрим), от которых, в частности, зависит синтез метионина — предшественника глутатиона.

Надо иметь в виду, что причины гемолиза, связанного с дефицитом Г-6-ФДГ, могут находиться за пределами организма ребенка. Так, описаны случаи гемолитической болезни новорожденных, имеющих эту энзимопатию, если женщина в период беременности принимала витамины К и С.

Помимо этого тяжелого осложнения, гемолитический криз при дефиците Г-6-ФДГ может сопровождаться тубулярным некрозом с развитием ОПН и частой потребностью в диализе [11, 12].

1.3. Метгемоглобинемия

В норме не более 3 % гемоглобина (Hb), ген которого содержит 2-х валентное железо, окисляется, образуя афункциональный метгемоглобин (MtHb) с 3-х валентным железом. Восстановление MtHb осуществляется MtHb-редуктазой. В случае дефицита этого фермента — возрастного (дети грудного возраста) или наследственного — и применения некоторых ЛС (фенацетин, сульфонамиды, туберкулостатики), катализирующих окисление Hb в MtHb, происходит накопление последнего. Кроме того, у грудных детей циркулирует некоторое количество легко окисляемого фетального Hb [11]. Клинически метгемоглобинемия проявляет себя разлитым цианозом и симптомами гипоксии.

1.4. Апластическая анемия (АА)

Апластическая анемия проявляется панцитопенией в сочетании с гипоцеллюлярным костным мозгом [8]. Из всех видов анемий это наиболее тяжелое, жизнеугрожающее осложнение фармакотерапии со смертностью, иногда достигающей 50 % [10].

Список ЛС, у которых имеется хотя бы слабая связь с АА (степень доказательности С), включает несколько десятков препаратов [10]. Среди них: НПВС, сульфонамиды, туберкулостатики, антиконвульсанты.

С более высокой степенью достоверности (В), вследствие выявленной частоты, отмечены всего 4 препарата, среди которых заметно

выделяется линезолид (1:2900), ацетазоламид (1:18 000), карбамазепин (3–4:100 000), хлорамфеникол (1:18 000).

Линезолид — антибиотик резерва, применяемый для лечения инфекций, вызванных Гр (+) бактериями, особенно ванкомицин-резистентных энтерококков и стафилококков (включая MRSA). Вызываемая линезолидом миелосупрессия, за счет ингибирования синтеза митохондриального белка [13], носит обычно время-зависимый характер (продолжительность лечения ≥ 2 -х недель), является легкой по своим проявлениям (только лабораторные изменения) и обратимой после отмены препарата [14]. Больные с исходно худшими показателями периферической крови (низкий гематокрит) более склонны к развитию миелосупрессии при приеме линезолида.

В отдельных случаях за счет снижения дозы препарата удастся возобновить лечение линезолидом с нужным эффектом и без гематотоксичности [15].

Наряду с панцитопенией линезолид может вызвать у некоторых больных истинную (парциальную) красноклеточную аплазию, также связанную с длительностью лечения и также обратимую после отмены АБ [16]. По мнению того же автора, картина костного мозга при этом напоминает таковую при приеме хлорамфеникола.

Хлорамфеникол (левомицетин) — ветеран антибактериальной терапии, но, несмотря на «возраст» (синтезирован в 1947 г.), остается в клинической практике вследствие высокой эффективности при тифо-паратифозных заболеваниях и абсцессах мозга (один из немногих АБ хорошо проникает в мозговую ткань). Однако в ряде случаев применение хлорамфеникола бывает прекращено вследствие развития миелосупрессии — дозозависимой (≥ 50 мг/кг) и проходящей после отмены АБ или апластической анемии — спонтанно необратимой, с частотой смерти 1 случай на 21–36 тыс. пользователей [10]. Апластическая анемия — дозозависимая реакция, чаще связана с приемом препарата через рот, но у отдельных пациентов может развиваться даже при использовании глазных капель (0,25 % раствор), содержащих хлорамфеникол [17]. При обоих типах поражения костного мозга большую роль играет преморбид — поражение печени с нарушением элиминации препарата.

Считается, что высокореактивные метаболиты хлорамфеникола (нитрозо- и гидроксиаминовые, а также группа р-нитро-сульфотиазола) ассоциированы с АА [18]. Эта точка зрения как будто подтверждается тем, что тиамфеникол-дериват хлорамфеникола, не содержащий этой группы, не вызывал АА, что и позволяет активно его использовать. Однако другие авторы причисляют тиамфеникол к группе ЛС, способных вызвать индуцированную красноклеточную аплазию [9].

Трудность диагностики АА, индуцированной хлорамфениколом обусловлена тем, что она может развиваться спустя недели, месяцы и даже годы после окончания приема препарата.

2. ПОРАЖЕНИЕ ЛЕЙКОЦИТАРНОГО РОСТКА (НЕЙТРОПЕНИЯ И АГРАНУЛОЦИТОЗ)

Эти поражения составляют примерно 40 % всех лекарственных повреждений кроветворения.

Нейтропенией считается снижение количества клеток $< 1500 \cdot 10^9/\text{л}$ [1].

Агранулоцитоз (лейкоциты $< 1000 \cdot 10^9/\text{л}$, нейтрофилы $< 500 \cdot 10^9/\text{л}$) — одно из наиболее тяжелых проявлений лекарственной дискразии крови с частотой в среднем 4,7 случая на 1 млн населения в год, широко варьируя в разных странах: Голландия — 2, Франция — 1,32–6,2, Швеция — 12,8–30. Смертность от этого тяжелого осложнения фармакотерапии (ФТ) в результате неуправляемых инфекций достигает в западных странах 5–10 % [1]. Считается также, что каждый пятый случай агранулоцитоза заканчивается впоследствии острым лейкозом, а смертность может составить 10–30 % [3, 4, 19].

В ряде случаев действие ЛС на белую кровь может быть раздельным: при агранулоцитозе целью являются стромальные клетки и предшественники нейтрофилов, а при нейтропении — только периферические клетки. Подавление костного мозга или разрушение циркулирующих клеток белого ряда, как правило, имеет дозозависимый характер, и зависит также от продолжительности (повторяемости) лечения и природы препарата — например, прямой цитотоксический эффект цитостатиков.

Помимо противоопухолевых препаратов, где цитопения развивается как ожидаемый эффект, список ЛС, способных вызвать ней-

тропению/агранулоцитоз, включает 77 названий (почти всех лекарственных групп). Среди них антиревматические, противоревматические, кардиоваскулярные и антибактериальные (АБ, сульфонамиды) средства, а также сульфо-содержащие соединения (ко-тримоксазол, сульфосалазин). Однако с доказанной частотой — 7 препаратов: карбимазол (0,2–0,5 %), метамизол (0,2–0,5 %), прокаинамид (0,56 %), пропилтиоурацил (0,2–0,56 %), сульфосалазин (0,6 %), клозапин (0,7–0,8 %), тиклопидин (2,4 %) [19].

Вычислен также относительный риск агранулоцитоза для НПВС: он оказался наибольшим у метамизола и индометацина, а наименьшим у ибупрофена [21].

Усиливает вероятность развития ЛС-нейтропении/агранулоцитоза исходно измененный анализ крови и сопутствующие болезни элиминирующих органов (печень, почки) с кумуляцией препарата до токсического уровня [20].

У отдельных препаратов нейтропения носит иммунный характер по большей части гаптенный или опосредованный комплексом — β -лактамы, пропилтиоурацил, прокаинамид.

Совершенно другим образом оказывает нейтропенический эффект атипичный антипсихотик клозапин: метаболит-опосредованное угнетение образования АТФ и глутатиона с индукцией апоптоза [19].

К счастью, в большинстве случаев ЛП-нейтропения/агранулоцитоз обратимы после отмены вызвавшего их препарата, однако на это уходят 3–4 недели. Вместе с тем, если абсолютное число нейтрофилов превышает $500\text{--}700 \cdot 10^9/\text{л}$ и нет активной инфекции, а ЛС жизненно необходимо пациенту, то лечение этим препаратом может быть иногда продлено, но при участии гематолога.

Хотя у одних пациентов нейтропения носит преходящий (после отмены «виновного» препарата), доброкачественный характер, у других она прогрессирует до агранулоцитоза при одной и той же концентрации препарата в крови в обоих случаях. В качестве объяснения этого феномена допускается, что при так называемой доброкачественной нейтропении происходит адекватная стимуляция g-CSF (гранулоцит-колониестимулирующий фактор) и отсутствие таковой при переходе нейтропении в агранулоцитоз-идиосинкратический механизм [1].

3. ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ И ТРОМБОЦИТОПАТИЯ

К 2008 г. было описано более 100 ЛС, способных вызвать тромбоцитопению [4] и этот список с тех пор постоянно пополнялся. Хотя точная встречаемость не известна, ЛС-тромбоцитопения оценивается примерно в 10–18 случаев на 1 млн пользователей [5]. Понятно, что ее частота будет колебаться в зависимости от выбранных критериев. Так Flanagan [8] предлагает считать тромбоцитопенией количество пластинок $<100 \cdot 10^9/\text{л}$. Другие же авторы [22] ведут отсчет от 150 000 мм^3 или $>50\%$ снижение от исходного уровня, они же делят тромбоцитопению на умеренную (20 000–150 000 мм^3) и тяжелую ($<20\,000 \text{ мм}^3$).

Кроме того, частота тромбоцитопении будет определяться природой применяемого ЛС: при приеме хинина и хинидина 26:1 000 000, а в случае с ко-тримоксазолом 38:1 000 000 [23]. Также частое развитие тромбоцитопении связывается с применением препаратов солей золота, тиазидных диуретиков, вальпроатов, хлорамфеникола, рифампицина, ганцикловира [4, 22].

Как и другие лекарственные осложнения, тромбоцитопения — диагноз исключения и всегда нужно учитывать другие возможные причины — вирусные инфекции, аутоиммунные заболевания, а также псевдотромбоцитопению (тромбоцитопения разведения).

Развитие индуцированной ЛС тромбоцитопении осуществляется несколькими механизмами как иммунного так и неиммунного генеза, действующих на разных уровнях.

Так полагают, что линезолид может вызывать обратимую миелосупрессию за счет токсического действия на мегакариоцитарный росток с последующей тромбоцитопенией и у взрослых она встречается в 15–20 % случаев. При этом риск ассоциированной с линезолидом тромбоцитопении может усиливаться у больных, предварительно леченных ванкомицином, имеющих почечную недостаточность, низкую для возраста массу тела, исходно меньшее количество тромбоцитов, а также при большой продолжительности лечения. Приписывается также линезолиду (как и хлорамфениколу) способность вызывать в тромбоцитах вторичную митохондриальную недостаточность с нарушением энергетического обмена и дыхания и последующей их гибелью [24, 25].

Тромбоцитоллиз гаптенного типа (образование неоантигена из связи ЛС с белками плазмы или мембраны тромбоцитов и образование антител к нему) связывается с действием пенициллина, цефалоспоринов, блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов, ко-тримоксазола [26]. У ко-тримоксазола к тому же возможен, по мнению [27], и другой механизм тромбоцитопении, связанный с длительностью лечения и подавлением дигидрофолат редуктазы. А индуцированная гепарином иммунная тромбоцитопения вызывается антителами, направленными против комплекса гепарин + 4 фактор тромбоцитов [8].

И, наконец, есть группа ЛС, которая не разрушает тромбоциты, а делает их функционально несостоятельными, с угрозой кровотечения: препараты золота; антиагреганты (аспирин, клопидогрель) в дозо-зависимой манере за счет необратимой блокады ЦОГ-1 и нарушения синтеза тромбоксана; флуоксетин и некоторые трициклические антидепрессанты — за счет ингибирования обратного захвата серотонина и снижения его запасов в тромбоцитах [8].

4. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ КОАГУЛОПАТИИ

Известно более 100 ЛС, способных изменить коагуляционные свойства крови [28].

4.1 Гиперкоагуляция

На основании мета-анализа клинических и постмаркетинговых исследований рофекоксиба, целекоксиба и вальдекоксиба было высказано предположение, что тромботические осложнения (инфаркт миокарда, ТЭЛА), обусловленные гиперкоагуляцией, являются класс-специфическим эффектом селективных ингибиторов ЦОГ-2. Объяснение наблюдаемого феномена состоит в том, что эта подгруппа НПВС подавляет ЦОГ-зависимый синтез простаглицлина клетками сосудистого эндотелия, но не влияет на продукцию тромбоцитарного тромбоксана. Это нарушает баланс между тромбогенным (тромбоксан) и антитромбогенным (простаглицлин) факторами в сторону преобладания первого, что и ведет к тромбозу [29].

Также на основании мета-анализа было показано нарастание тромботических осложнений (3,3–26 %) на фоне применения эритропоэтина с увеличением риска смертности. Связывают это с дозо-зависимым усилением

активности эндотелиальных клеток и тромбоцитов [8].

Оральные контрацептивы — наиболее известный класс ЛС, вызывающих венозные тромбозы (1–2:10 000 женщин в год) за счет приобретаемой резистентности к активированному протеину С. При этом риск тромбозов увеличивается при сочетании оральных контрацептивов с прогестином [28].

Хорошо знакомы онкогематологам тромботические возможности L-аспарагиназы, которая через гидролиз эссенциальной аминокислоты-аспарагина снижает синтез антитромбогенных факторов — антитромбина III, протеинов С и S.

При длительном лечении кортикостероидами и АКТГ (синактен депо) может развиваться гиперкоагуляция, т.к. препараты активируют факторы II, V, VIII и фибриноген, подавляют фибринолиз, а также ускоряют агрегацию тромбоцитов [3].

4.2. Гипокоагуляция

4.2.1. Циркулирующие антикоагулянты

Синдром приобретенной гемофилии — образование ингибиторов (аутоантител) к VIII фактору — может быть связано с ЛС: антибиотиками, психотропными средствами, флюдарбином, интерферон, изониазид.

Индуктировать образование волчаночных антикоагулянтов и антифосфолипидных антител могут такие ЛС как хлорпромазин, гидралазин, фенитоин, хинин, прокаинамид [8].

4.1.2. Гипопротромбинемия

Применение антибактериальных препаратов широкого спектра действия (сульфонамиды, ампициллин, хлорамфеникол, тетрациклин) вызывает дефицит витамин К-зависимых факторов свертывания.

Цефалоспорины (цефокситин) и особенно те, у которых в боковой цепи содержится N-метил-тиотетразоловая группа (моксалактам, цефоперазон), вызывают гипопротромбинемия, при этом риск кровотечения может усилиться при их сочетании с варфарином [8].

Геморрагические осложнения при лечении антикоагулянтами прямого и непрямого действия (гепарин, варфарин) могут наступать при следующих обстоятельствах [3]:

- 1) при несоблюдении противопоказаний;
- 2) при ошибочном применении высоких доз;
- 3) при неправильном контроле лечения;
- 4) при одновременном применении ЛС, способных усилить действие антикоагулянтов.

тов — цефалоспорины, ацетилсалициловая кислота, сульфонамиды, содержащие Mg слабительные средства, пентоксифиллин, фибринолитики;

5) у лиц с «медленным» аллельным вариантом гена CYP2C9*3 и, соответственно, снижением печеночного клиренса варфарина и кумуляцией препарата [30].

5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, система крови, к сожалению, является мишенью, на которую оказывают нежелательное действие многие ЛС. Возникающие гематологические осложнения иногда принимают характер второго, теперь уже ятрогенного заболевания, нередко опаснее того, по поводу которого назначались эти ЛС, ухудшая прогноз в ряде случаев до фатального.

ЛИТЕРАТУРА

- Flanagan RJ, Dunk L. Haematological toxicity of drugs used in psychiatry. *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp.* 2008; 23: 27–41.
- Bloom J. Principles of Hematotoxicology: Laboratory Assessment and Interpretation of Data. *Toxicol Pathol March* 1993; 21 (2): 130–134.
- Анастасов А, Петров М. Лекарственные поражения крови и кроветворных органов. В кн.: Маджраков Г, Попхристов П, ред. Лекарственная болезнь. София: Медицина и физкультура; 1973. С. 307–349.
- Зборовский АБ, Тюрников ИН, Белоусов ЮБ. Лекарственные поражения системы крови. В кн.: Неблагоприятные побочные эффекты лекарственных средств. М.: Медицинское информационное агентство; 2008. С. 449–487.
- Barbaryan A, Iyinatgoro C, Nwankwo N et al. Ibuprofen-Induced Hemolytic Anemia. *Case Reports in Hematology* 2013; Article ID 142865, 3 pages.
- Marik PE, Parekh P. Life-threatening piperacillin-induced immune haemolysis in a patient with cystic fibrosis. *BMJ Case Reports.* 2013; 2013: bcr2012007801. doi:10.1136/bcr-2012-007801.
- Chen F, Zhan Z. Severe drug-induced immune haemolytic anaemia due to ceftazidime. *Blood Transfusion.* 2014; 12 (3): 435–437. doi:10.2450/2014.0237-13.
- Mintzer DM, Billet SN, Chmielewski L. Drug-Induced Hematologic Syndromes. *Advances in Hematology* 2009; Article ID 495863, 11 pages. doi:10.1155/2009/495863.
- Ammus S. et al. Drug-induced red cell dyscrasias. *Blood Reviews* 1989; 3 (2): 71–82.
- Li E, Ceja E, Hoffman JM. Anemias. В кн.: Tisdale JE, Miller DA, ред. Drug-induced Diseases: Prevention, Detection, and Management. Bethesda; 2010. С. 973–87.
- Эритроцитарные энзимопатии. В кн.: Ташев Т, ред. Врожденные и приобретенные энзимопатии. Москва: Медицина; 1980. С. 72–90.
- Постников СС, Галаева СС, Галаев ВС. Необычный побочный эффект азитромицина у ребенка 5 лет. *Лечебное дело* 2006; 3: 84–85.
- Plachouras D, Giannitsioti E, Athanassia S, Kontopidou F, Papadopoulos A, Kanellakopoulou K, Giarmarellou H. *Clinical Infectious Diseases* 2006; 43(9): e89–e91.
- Gerson SL, Kaplan SL, Bruss JB, et al. Hematologic Effects of Linezolid: Summary of Clinical Experience. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2002; 46(8): 2723–2726.
- William B., McNamee Jr. Resumption of Linezolid Therapy after Myelotoxicity, *Clinical Infectious Diseases* 2003; С. 741–742.
- Monson T, Schichman SA, Zent CS. Linezolid-Induced Pure Red Blood Cell Aplasia. *Clinical Infectious Diseases* 2002; 35 (3): e29–e31.
- Shukla P, Bansode FW, Singh RK. Chloramphenicol toxicity: A review. *J Med Sci* 2011; 2: 1313–1316.
- Гусель ВА, Маркова ИВ. Справочник педиатра по клинической фармакологии. Л.: Медицина; 1989.
- Fausel CA. Neutropenia and agranulocytosis. В кн.: Tisdale JE, Miller DA, ред. Drug-induced Diseases: Prevention, Detection, and Management. Bethesda; 2010. С. 973–87.
- Падейская ЕН. Ко-тримоксазол (бисептол). Значение в современной клинической практике и рекомендации по применению. М.: Медпрактика-М; 2003.
- Белоусов ЮБ, Гуревич КГ. Нежелательные реакции со стороны системы кроветворения. В кн.: Общая и частная клиническая фармакокинетика. М.: 2006. С. 432–34.
- Jones KL, Kiel PJ. Thrombocytopenia. В кн.: Tisdale JE, Miller DA, ред. Drug-induced Diseases: Prevention, Detection, and Management. Bethesda; 2010. С. 929–90.
- Kaufman DW, Kelly JP, Johannes CB et al. Acute thrombocytopenic purpura in relation to the use of drugs. *Blood* 1993; 82 (9): 2714–2718.
- Young LS. Hematologic Effects of Linezolid versus Vancomycin. *Clin Infect Dis* 2004; 38 (8): 1065–1066.
- Natsumoto B, Yokota K, Omata F, Furukawa K. Risk factors for linezolid-associated thrombocytopenia in adult patients. *Infection.* 2014; 42(6): 1007–1012.
- Papaioannides D, Bouropoulos C, Korantzopoulos P. Co-trimoxazole induced acute thrombocytopenic purpura. *Emerg Med J* 2003; 20: e3.
- Hudaoglu O, Tokgöz Y. Acute Lymphoblastic Leukemia in Association with Long Term Exposure to Trimethoprim-Sulfomethaxazole. *Indian pediatrics* 2007; 44(4): 311–2.
- Garwood CL. Thromboembolic diseases». В кн.: Tisdale JE, Miller DA, ред. Drug-induced Diseases: Prevention, Detection, and Management. Bethesda; 2010. С. 941–61.
- Насонов ЕЛ. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов в медицине в начале 21 века. *РМЖ* 2003; 11 (7): 375–378.
- Сычев ДА, Раменская ГВ, Игнатьев ИВ, Кулес ВГ. Клиническая фармакогенетика: Учебное пособие. Кулес ВГ, Бочкова НП, ред. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007.

ОБ АВТОРАХ

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. Кафедра клинической фармакологии.

Постников Сергей Сергеевич. Профессор кафедры клинической фармакологии, д.м.н.

Костылева Марина Николаевна. Доцент кафедры клинической фармакологии, зав. отделением клинической фармакологии ФГБУ «РДКБ» Министерства здравоохранения России, к.м.н.

Грацианская Анна Николаевна. Доцент кафедры клинической фармакологии, к.м.н.

Ермилин Алексей Евгеньевич. Ассистент кафедры клинической фармакологии

DRUG INDUCED HAEMATOTOXICITY

S. S. Postnikov, M. N. Kostlyova, A. N. Gratsianskaya, A. E. Ermilin

*Pirogov Russian National Research Medical University,
Department of Clinical Pharmacology of Central State Pediatric Hospital, Moscow, Russia*

Summary: The main types of hematological complications related to ongoing pharmacotherapy — (different types of cytopenia, as well as coagulopathy) are presented. The risk factors and mechanisms of development of these disorders are discussed. The authors emphasize the importance of awareness by doctors of the existence of drug induced pathology (disease) as a separate type of iatrogeny.

Key words: Drug haematotoxicity; anemia; leucopenia; thrombocytopenia; coagulopathy; incidence; mechanism of action

For citation: Postnikov SS, Kostlyova MN, Gratsianskaya AN, Ermilin AE. Drug induced haematotoxicity. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2016; 3: 28–35

REFERENCES

1. Flanagan RJ, Dunk L. Haematological toxicity of drugs used in psychiatry. *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp.* 2008; 23: 27–41.
2. Bloom J. Principles of Hematotoxicology: Laboratory Assessment and Interpretation of Data. *Toxicol Pathol March* 1993; 21 (2): 130–134.
3. Anastasov A, Petrov M. Drug induced haematotoxicity. In.: Madjakov G, Pophristov P, eds. *Drug disease. Sofia: Meditsina and sport*; 1973. P 307–349.
4. Zborovsky AB, Turenkov IN, Belousov YuB. Drug induced haematotoxicity. In.: *Adverse side effects of drugs*. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2008. P 449–487.
5. Barbaryan A, Iyinagoro C, Nwankwo N et al. Ibuprofen-Induced Hemolytic Anemia. *Case Reports in Hematology* 2013; Article ID 142865, 3 pages.
6. Marik PE, Parekh P. Life-threatening piperacillin-induced immune haemolysis in a patient with cystic fibrosis. *BMJ Case Reports*. 2013; 2013: bcr2012007801. doi:10.1136/bcr-2012-007801.
7. Chen F, Zhan Z. Severe drug-induced immune haemolytic anaemia due to ceftazidime. *Blood Transfusion*. 2014; 12 (3): 435–437. doi:10.2450/2014.0237-13.
8. Mintzer DM, Billet SN, Chmielewski L. Drug-Induced Hematologic Syndromes. *Advances in Hematology* 2009; Article ID 495863, 11 pages. doi:10.1155/2009/495863.
9. Ammus S. et al. Drug-induced red cell dyscrasias. *Blood Reviews* 1989; 3 (2): 71 — 82.
10. Li E, Ceja E, Hoffman JM. Anemias. In: Tisdale JE, Miller DA, eds. *Drug-induced Diseases: Prevention, Detection, and Management*. Bethesda; 2010. P 973–87.
11. Erythrocyte enzymopathies. In.: Tashev T, ed. *Congenital and aquire enzymopathies*. Moscow: Meditsina; 1980. P 72–90.
12. Postnikov SS, Galaeva SS, Galaev VS. An unusual side effect of azythromycin in 5 years child. *Lechebnoe delo* 2006; 3: 84–85.
13. Plachouras, D, Giannitsioti E, Athanassia S, Kontopidou F, Papadopoulos A, Kanellakopoulou K, Giannarellou H. *Clinical Infectious Diseases* 2006; 43(9): e89–e91.
14. Gerson SL, Kaplan SL, Bruss JB, et al. Hematologic Effects of Linezolid: Summary of Clinical Experience. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2002; 46(8): 2723–2726.
15. William B., McNamee Jr. Resumption of Linezolid Therapy after Myelotoxicity, *Clinical Infectious Diseases* 2003; P 741–742.
16. Monson T, Schichman SA, Zent CS. Linezolid-Induced Pure Red Blood Cell Aplasia. *Clinical Infectious Diseases* 2002; 35 (3): e29–e31.
17. Shukla P, Bansode FW, Singh RK. Chloramphenicol toxicity: A review. *J Med Sci* 2011; 2:1313–1316.
18. Gusel VA, Markova IV. *Directory of pediatric clinical pharmacology*. Leningrad: Meditsina; 1989.
19. Fausel CA. Neutropenia and agranulocytosis. В кн.: Tisdale JE, Miller DA, ред. *Drug-induced Diseases: Prevention, Detection, and Management*. Bethesda; 2010. P 973–87.
20. Padeyskaya EN. Co-trymaxozol (Biseptol). The value in current clinical practice and application recommendation. Moscow: Medpraktika-M; 2003.

21. Belousov YuB, Gurevich KG. Haematopoietic system adverse reactions. In: General and private clinical pharmacokinetics. Moscow: 2006. P. 432–34.
22. Jones KL, Kiel PJ. Thrombocytopenia. In: Tisdale JE, Miller DA, eds. Drug-induced Diseases: Prevention, Detection, and Management. Bethesda; 2010. P. 929–90.
23. Kaufman DW, Kelly JP, Johannes CB et al. Acute thrombocytopenic purpura in relation to the use of drugs. *Blood* 1993; 82 (9): 2714–2718.
24. Young LS. Hematologic Effects of Linezolid versus Vancomycin. *Clin Infect Dis* 2004; 38 (8): 1065–1066.
25. Natsumoto B, Yokota K, Omata F, Furukawa K. Risk factors for linezolid-associated thrombocytopenia in adult patients. *Infection*. 2014; 42(6): 1007–1012.
26. Papaioannides D, Bouropoulos C, Korantzopoulos P. Co-trimoxazole induced acute thrombocytopenic purpura. *Emerg Med J* 2003;20:e3.
27. Hudaoglu O, Tokgöz Y. Acute Lymphoblastic Leukemia in Association with Long Term Exposure to Trimethoprim- Sulfomethaxazole. *Indian pediatrics* 2007; 44(4): 311–2.
28. Garweod CL. Thromboembolic diseases». In: Tisdale JE, Miller DA, eds. Drug-induced Diseases: Prevention, Detection, and Management. Bethesda; 2010. P. 941–61.
29. Nasonov EL. The use of non-steroidal anti-inflammatory drug in medicine in the early 21st century. *RMJ* 2003; 11 (7): 375–378.
30. Sychev DA, Ramenskaya GV, Ignatiev IV, Kukes VG. Clinical pharmacogenetics. Kukes VG, Bochkova NP, eds. Moscow: GEOTAR-Media; 2007.

AUTHORS

Pirogov Russian National Research Medical University, Ostrovitianov str. 1, Moscow, Russia, 117997.
Department of Clinical Pharmacology, Moscow, Russia

Postnikos S. S. MD, PhD, DSc, Prof., Dept. of Clinical Pharmacology, Moscow, Russia

Kostilyova M. N. MD, PhD, Assoc. Prof., Dept. of Clinical Pharmacology, Moscow, Russia

Gratsianskaya A. N. MD, PhD, Assoc. Prof., Dept. of Clinical Pharmacology, Moscow, Russia

Ermilin A. E. MD, Lecturer, Dept. of Clinical Pharmacology, Moscow, Russia