

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Тромбоцитопения, индуцируемая прямыми пероральными антикоагулянтами: клинический случай и обзор литературы

Татарский Б.А.*, Казеннова Н.В.

Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр,
Санкт-Петербург, Россия

Последнее десятилетие кардинально изменило стратегию антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий. На смену антагонистам витамина К пришли прямые пероральные антикоагулянты: либо прямые блокаторы тромбина (дабигатран), либо блокаторы IIa фактора (апиксабан, ривароксабан, эдоксабан). Согласно регламентирующим отечественным и зарубежным документам применение прямых пероральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий имеет приоритет в сравнении с антагонистами витамина К, поскольку у первых есть предсказуемый антикоагулянтный эффект, возможность приема фиксированных доз без необходимости рутинного антикоагулянтного мониторинга, быстрое начало и окончание действия, относительно низкий потенциал пищевых и лекарственных взаимодействий. Прямые пероральные антикоагулянты используются для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий, для профилактики тромбоза глубоких вен у больных, перенесших операцию на коленном или бедренном суставах, для неотложной терапии и вторичной профилактики тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии. Настороженность в отношении побочных эффектов, как правило, сфокусировано на вероятности возникновения кровотечений, при этом возможность развития других побочных эффектов прямых пероральных антикоагулянтов получила меньше внимания или остается незамеченными. Они, в основном, включают повреждение печени, почек и ряда других редких побочных реакций. Обнаружение изолированной тромбоцитопении у пациентов, принимающих прямые пероральные антикоагулянты, может быть связано с высоким риском опасного для жизни кровотечения. В статье проанализированы опубликованные в литературе данные, посвященные возникновению тромбоцитопении, ассоциированной с приемом прямых пероральных антикоагулянтов, и представлен клинический случай тромбоцитопении на фоне приема апиксабана.

Ключевые слова: лекарственная тромбоцитопения, фибрилляция предсердий, дабигатран, ривароксабан, апиксабан.

Для цитирования: Татарский Б.А., Казеннова Н.В. Тромбоцитопения, индуцируемая прямыми пероральными антикоагулянтами: клинический случай и обзор литературы. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(5):600-605. DOI:10.20996/1819-6446-2022-10-06.

Thrombocytopenia Induced by Direct Oral Anticoagulants: a Clinical Case and Literature Review

Tatarsky B.A.*, Kazennova N.V.

North-West Federal Medical Research Center, St. Petersburg, Russia

The last decade has dramatically changed the strategy of anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation. Direct oral anticoagulants have replaced vitamin K antagonists: either direct thrombin blockers (dabigatran) or factor IIa blockers (apixaban, rivaroxaban, edoxaban). According to the regulatory domestic and foreign documents, the use of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation has priority in comparison with vitamin K antagonists, since they have a predictable anticoagulant effect, the possibility of taking fixed doses without the need for routine anticoagulant monitoring, rapid onset and termination of action, relatively low potential for food and drug interactions. Direct oral anticoagulants are used for the prevention of thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation, for the prevention of deep vein thrombosis in patients who have undergone surgery on the knee or hip joints, for emergency treatment and secondary prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Alertness to side effects tends to focus on the likelihood of bleeding, with the possibility of other side effects of direct oral anticoagulants receiving less attention or going unnoticed. These mainly include liver damage, kidney damage and a number of other rare adverse reactions. The finding of isolated thrombocytopenia in patients taking direct oral anticoagulants may be associated with a high risk of life-threatening bleeding. The article analyzes published data on the occurrence of thrombocytopenia associated with the intake of direct oral anticoagulants, and presents a clinical case of thrombocytopenia while taking apixaban.

Key words: drug thrombocytopenia, atrial fibrillation, dabigatran, rivaroxaban, apixaban.

For citation: Tatarsky B.A., Kazennova N.V. Thrombocytopenia Induced by Direct Oral Anticoagulants: a Clinical Case and Literature Review. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(5):600-605. DOI:10.20996/1819-6446-2022-10-06.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): btat@mail.ru

Received/Поступила: 05.11.2020

Accepted/Принята в печать: 18.11.2020

Введение

Тромбоциты играют важную роль в гемостазе, а их дефицит или гиперактивность могут быть связаны с тенденциями к кровотечению и тромбозу [1,2]. В основных рандомизированных контролируемых исследованиях, посвященных эффективности и безопасности прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), количество тромбоцитов менее $100-150 \times 10^9/\text{л}$ были причиной исключения из исследований [3-5]. В недавно проведенном корейском исследовании было показано, что количество тромбоцитов играет важную роль в исходе пациентов с ФП: низкий уровень тромбоцитов связан с более низким риском развития инсульта и более высоким риском кровотечения. Более того, сочетание количества тромбоцитов с традиционными факторами риска улучшило прогнозирование риска кровотечения. Вместе с тем подавляющее большинство пациентов в этом исследовании лечились варфарином, что затрудняло экстраполяцию полученных результатов при лечении ПОАК [6].

Тромбоцитопения, возникшая на фоне приема ПОАК (дабигатран, ривароксабан, апиксабан), относится к большой группе лекарственной тромбоцитопении. Тромбоцитопения после приема препарата может быть связана с кровотечением или тромбозом в зависимости от патофизиологии разрушения тромбоцитов. За последние два десятилетия был достигнут значительный прогресс в понимании патофизиологических механизмов лекарственно-ассоциированной тромбоцитопении. Тем не менее, остаются многочисленные диагностические и лечебные проблемы, особенно у больных, получающих ПОАК.

Лекарственная тромбоцитопения

Под тромбоцитопенией понимают патологическое состояние, характеризующееся снижением тромбоцитов $< 150 \times 10^9/\text{л}$ или $> 50\%$ от исходного количества [7]. Лекарственная тромбоцитопения возникает в тех случаях, когда лекарственные средства (ЛС) либо разрушают тромбоциты, либо нарушают способность организма вырабатывать их в достаточном количестве. Несмотря на то, что тромбоцитопения является побочным эффектом при использовании многих ЛС, в клинике она наблюдается достаточно редко. Точная частота тромбоцитопении, ассоциированной с приемом ЛС, неизвестна, но приблизительно составляет 10 случаев на 1 млн человек в год. Риск развития тромбоцитопении варьируется в широких пределах и зависит от конкретного препарата. Так, при приеме хинина развившаяся тромбоцитопения составляет 26 случаев на 1 млн пациентов [8].

Выделяют три степени тромбоцитопении: легкая ($100-150 \times 10^9/\text{л}$), умеренная ($50-100 \times 10^9/\text{л}$) и тя-

желая ($< 50 \times 10^9/\text{л}$) [9]. У пациентов с тяжелой тромбоцитопенией имеется высокий риск развития кровотечения, которое может привести к летальному исходу, что нашло отражение в актуальных рекомендациях по ФП 2020 г. [10]. Существует два типа тромбоцитопении, ассоциированной с ЛС: иммунная (тромбоциты повреждаются антителами) и неиммунная. В отличие от иммуноопосредованной тромбоцитопении неиммунная лекарственно-индуцированная тромбоцитопения описывается как прямое цитотоксическое воздействие молекул ЛС на мегакариоциты и/или тромбоциты, приводящее к дисфункциональному тромбопоэзу в костном мозге или повышенному разрушению тромбоцитов в кровотоке. Еще в конце 1990-х гг. был опубликован обширный список ЛС, вызывающих тромбоцитопению, но каждый год этот список обновляется и дополняется [8]. В настоящее время определено, что более 300 лекарственных препаратов могут быть ассоциированы с развитием тромбоцитопении: наиболее распространенными препаратами с определенной или вероятной причинно-следственной связью с тромбоцитопенией были хинидин, триметоприм/сульфаметоксазол, фуросемид, нестероидные противовоспалительные препараты, ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa. Однако наиболее распространенным лекарственным средством, участвующим в развитии тромбоцитопении, является гепарин [11].

Лекарственно-индуцированная тромбоцитопения чаще является диагнозом исключения. Наиболее распространенные причины тромбоцитопении у взрослых пациентов включают острые и хронические инфекционные заболевания печени, цирроз печени. Большинство противоопухолевых агентов опосредуют прямое разрушение тромбоцитов или мегакариоцитов, в тоже время некоторые лекарства этой группы (например, оксалиплатин) вызывают острую, часто тяжелую тромбоцитопению, опосредованную вызванными лекарствами антителами к тромбоцитам [12]. Количество тромбоцитов может быть снижено у пациентов с миелофиброзом или гематологическими заболеваниями [13]. У пациентов с острым коронарным синдромом тромбоцитопения составляет около 5%, риск кровотечений увеличивается в 3,5 раза и риск тромбозов (ишемических событий) – в 2,8 раза [14]. Кроме того, у пациентов с острым коронарным синдромом снижение количества тромбоцитов было связано с ухудшением краткосрочных и отдаленных результатов [15].

У пациентов с лекарственно-индуцируемой тромбоцитопенией развивается снижение количества тромбоцитов через 5-10 дней после приема препарата с повышенным риском кровоизлияния. Идентификация ЛС, ответственного за развитие тромбоцитопении, часто является сложной клинической задачей, поскольку большинство госпитализированных пациентов при-

нимают несколько лекарств и имеют сопутствующие заболевания, которые также могут вызывать тромбоцитопению. Лечение лекарственно-индуцируемой тромбоцитопении включает в себя прекращение приема искомого препарата. Количество тромбоцитов обычно начинает восстанавливаться после 4 или 5 периодов полураспада данного ЛС. Большинство случаев лекарственно-индуцируемой тромбоцитопении связано с кровотечением, в то время как опасные для жизни тромбоэмболические осложнения наиболее часто встречаются у пациентов с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией. Механизм развития, лабораторная диагностика, алгоритм лечения достаточно подробно представлены в отечественной и зарубежной литературе.

Тромбоцитопения, ассоциированная с приемом прямых пероральных антикоагулянтов

Тромбоцитопения связана с повышенной смертностью в общей популяции, вместе с тем, имеется мало данных о пациентах с ФП, принимающих ПОАК: распространенность, условия, причины и факторы развития тромбоцитопении у пациентов с ФП точно не установлены. Так, в исследовании по применению ПОАК в клинической практике было показано, что частота возникновения тромбоцитопении, ассоциированной с приемом ПОАК, чрезвычайно низка [16]. В то же время, в регистре START было продемонстрировано, что тромбоцитопения встречается у 11,4% пациентов с ФП, принимающих пероральные антикоагулянты. Из этих пациентов у 10,4% была легкая тромбоцитопения и у 0,96% – средней тяжести. Пациенты с тромбоцитопенией были старше; у них чаще регистрировалась персистирующая/постоянная форма ФП, активный рак и цирроз печени. Большинство из них лечились блокаторами кальциевых каналов, нитратами, диуретиками, ингибиторами ксантиноксидазы, гиполипидемическими, гипогликемическими препаратами и ингибиторами протонной помпы. Количество тромбоцитов было ниже у мужчин, чем у женщин, и уменьшалось при старении. Наличие хронической болезни почек, активного рака и цирроза печени также было связано с тромбоцитопенией. Авторы заключают, что, несмотря на рост заболеваемости, тромбоцитопения не была связана со смертностью при многовариантном анализе. Кроме того, тромбоцитопения может отражать наличие сопутствующих заболеваний, ассоциированных с низкой выживаемостью при ФП [17].

Как уже отмечалось, наличие данных о влиянии уровня тромбоцитов на исход пациентов с ФП, получающих пероральные антикоагулянты, в частности ПОАК, ограничено. В обсервационном ретроспективном когортном исследовании пациенты с ФП получали

ПОАК (n=6287) или антагонисты витамина К (n=5240) [18]. Пациенты были разделены в соответствии с общепринятыми критериями на 3 подгруппы: с низким, нормальным и высоким уровнем тромбоцитов. В течение периода наблюдения (медиана 40,6 мес) смертность и частота инфаркта миокарда [отношение шансов (ОШ) 2,4; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,28-4,57; p=0,007] были выше у пациентов с высоким уровнем тромбоцитов. Частота транзиторной ишемической атаки/инсульта была ниже у пациентов с низким уровнем тромбоцитов по сравнению с нормальным (ОШ 0,69; 95% ДИ 0,51-0,93; p=0,02). Сравнение ПОАК с варфарином продемонстрировало значимо лучший клинический исход для пациентов, принимавших ПОАК, как в «низкой», так и в «нормальной» подгруппах. Для пациентов с ПОАК низкие и высокие значения тромбоцитов по сравнению с нормальными были связаны с более высокими показателями комбинированного исхода (ОШ 1,12; 95% ДИ 1-1,38; p=0,047) и более высокой частотой системной эмболии (ОШ 7,07; 95% ДИ 1,66-30,25; p=0,008). Авторы заключили, что легкая тромбоцитопения связана с более низкой частотой инсульта и тенденцией к увеличению количества кровотечений, а тромбоцитоз – с большей частотой инфаркта миокарда и более высокой смертностью. Следует отметить, что полученные результаты отличались от данных другого исследования, где предполагалось, что ПОАК безопасны у пациентов с легкой тромбоцитопенией, однако результаты были ограничены очень небольшим размером популяции [16].

Дабигатран – прямой блокатор тромбина, введенный в клиническую практику для профилактики тромбоэмболических осложнений у больных с ФП, для неотложной терапии и вторичной профилактики тромбоза глубоких вен и тромбоза легочной артерии, послеоперационной тромбопрофилактики и гепарин-индуцированной тромбоцитопении [19]. В редких случаях дабигатран может вызвать тромбоцитопению (1% случаев), хотя основной механизм этого осложнения остается неясным [20]. Национальная база данных итальянского лекарственного агентства, содержащая все сообщения о побочных осложнениях дабигатрана, зафиксировала семь случаев развития тромбоцитопении. Во всех случаях дабигатран был единственным лекарством, подозреваемым в причастности к тромбоцитопении на основании оценки степени значимости причинно-следственной связи между выявленным неблагоприятным клиническим событием и лекарственным средством (Naranjo Algorithm) [21]. Средний возраст пациентов (из них 5 мужчин) составил $80 \pm 7,5$ лет, доза препарата была у всех 220 мг/сут, длительность экспозиции дабигатрана колебалась от 3 до 170 дней, лишь у двух больных

отмечался сопутствующий прием лекарственных медикаментов. У 6 пациентов показанием для назначения дабигатрана было наличие ФП, у одного – иммобилизация конечностей. Количество тромбоцитов варьировало от 1×10^9 /л до $10,8 \times 10^9$ /л. У всех пациентов после отмены дабигатрана количество тромбоцитов восстанавливалось. Ниже представлен один из случаев развития тромбоцитопении на фоне приема дабигатрана у пациента с ФП.

Мужчина 73 лет с двухнедельным ишемическим инсультом был направлен в неврологическую клинику из-за появившихся синяков на тыльной стороне рук и подбородка с множественными петехиями, появившимися за 3 дня до поступления. При физикальном осмотре обнаружены геморрагические некротические поражения кожи на шее и правой руке. В течение 5 лет получал лечение по поводу артериальной гипертонии, а последний год – подагры (принимаемые препараты в описании случая не были указаны). У пациента не отмечалось каких-либо отклонений от нормы показателей жизнедеятельности или неврологических расстройств. С помощью суточного мониторирования ЭКГ диагностирована постоянная бессимптомная форма ФП и был назначен дабигатран в дозе 110 мг 2 р/сут. Предыдущие анализы крови были в пределах нормы. На 15 день после начала приема дабигатрана в анализе крови выявлено: количество лейкоцитов $5,8 \times 10^9$ /л, эритроцитов – $2,8 \times 10^{12}$ /л, гемоглобина – 9,3 г/дл, гематокрит – 27,8%. Количество тромбоцитов составило 6×10^9 /л, что указывало на выраженную тяжелую тромбоцитопению. Высказано предположение о связи развития тромбоцитопении и пурпуры на фоне приема дабигатрана. Препарат был отменен, а результаты анализа крови, проведенного через 14 дней после прекращения лечения дабигатраном, показали восстановление уровня тромбоцита более 150×10^9 /л. Анализ всех представленных случаев позволяет предположить, что дабигатран может вызывать тромбоцитопению. Кроме того, развитию тромбоцитопении могли способствовать межлекарственные взаимодействия дабигатрана и препаратов, являющихся индукторами Р-гликопротеина. Следует также учитывать, что представленные данные отражают лишь когорту представителей итальянского населения и не могут быть экстраполированы на всю популяцию в целом [22].

Ривароксабан является селективным ингибитором фактора Ха, в большинстве случаев обеспечивающий безопасную и эффективную антикоагулянтную терапию как у пациентов с ФП, так и при ряде других заболеваний. Со времени одобрения FDA ривароксабана в 2011 г. до октября 2018 г. агентство получило 518 зарегистрированных случаев тромбоцитопении разной степени выраженности среди пациентов, принимающих

препарат. Из них 514 были классифицированы как серьезные, а отчеты включали 102 смертельных случая. Выраженное кровотечение или кровоизлияние являлись основным осложнением, связанным с тромбоцитопенией [23, 24]. Так, в инструкции для ривароксабана, обновленной в апреле 2017 г. в Китае, упоминается тромбоцитопения как постмаркетинговая побочная реакция [25].

Апиксабан – представитель селективных ингибиторов фактора Ха, показавший в многочисленных исследованиях эффективность и выраженную безопасность в профилактике инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неклапанной ФП, лечении тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии и профилактике их рецидивов и ряда других состояний. В канадской монографии продукта тромбоцитопения была отмечена как потенциальный побочный эффект применения апиксабана (<1%), однако степень тяжести и заболеваемость не понята? не были указаны [26]. В литературе представлены два случая возможной апиксабан-индуцированной тромбоцитопении. Анализ первого описанного случая не позволяет точно определить взаимосвязь между применением апиксабана и развитием тромбоцитопении, поскольку одновременно принимался ряд медикаментов, способных снижать уровень тромбоцитов [27]. В другом представленном случае тромбоцитопения возникла у мужчины 80 лет с ишемической болезнью сердца, ангиографически подтвержденным тяжелым стенозом правой коронарной артерии, бивентрикулярным кардиовертером-дефибриллятором (в анамнезе – эпизоды желудочковой тахикардии) после назначения апиксабана по поводу вновь возникшей ФП. По мнению авторов тромбоцитопения в приведенном случае представляется наиболее вероятной причиной развития осложнения [28].

Клинический случай

Представляется собственное наблюдение развития тромбоцитопении, ассоциированной с приемом апиксабана. Женщина 54 лет в течение 5-6 лет отмечает повышение АД до 170/100 мм рт.ст., нерезкую общую слабость, появление кровянистых выделений из носа.

Первичные медицинские документы не были представлены. Со слов пациентки с целью коррекции повышенного АД врачом поликлиники были назначены: лозартан 50 мг 1 р/сут, арифон-ретард – 1,5 мг 1 р/сут. Уровень АД не контролировался, медикаменты принимала нерегулярно. В анамнезе также сахарный диабет II типа, уровень глюкозы контролировался диетой. Последние 1-1,5 года появились эпизоды сердцебиения, перебоев, потливости, нерезкой слабости. Длительность этих приступов составляла 3-4 ч, купировались либо спонтанно, либо после внутривенного

введения раствора новокаинамида сотрудниками скорой помощи. Кратность приступов составляла 1-2 р/нед. При амбулаторном обследовании: показатели клинического и биохимического анализов крови, мочи без особенностей. Расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКД-EPI) – 69 мл/мин/1,73м². Уровень гормонов щитовидной железы (Т3, Т4) в пределах референсных значений. При регистрации ЭКГ в момент приступа сердцебиения зарегистрирована тахисистолическая форма ФП, частота сокращений желудочков составляла 118-143 уд/мин. Течение пароксизмов ФП по модифицированной шкале EHRA для оценки симптомов ФП [10] расценены как умеренные (IIb – симптомы, связанные с ФП, не влияют на повседневную активность, однако беспокоят пациента). По данным эхокардиографии (ЭХО-КГ) желудочки не расширены, масса миокарда ЛЖ 140 г; индекс массы миокарда ЛЖ 86 г/м²; конечно-диастолический объем ЛЖ 154 мл; конечно-диастолический размер ЛЖ 43 мм; толщина задней стенки ЛЖ – 12 мм; фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) – 66; передне-задний размер левого предсердия (ЛП) 40 мм, объем ЛП 26,6 мл, индекс объема ЛП 34,5 мл/м²; передне-задний размер левого предсердия (ЛП) – 40 мм. Антиаритмические и антикоагулянтные препараты не принимала. Учитывая частые симптомные пароксизмы ФП принято решение о проведении радиочастотной абляции очагов аритмии. В рамках предоперационной подготовки были назначены: лизиноприл в дозе 10 мг 1 р/сут, арифон-ретард 1,5 мг утром, пропafenон 150 мг 3 р/сут. С антикоагулянтной целью назначен блокатор Ха фактора апиксабан в рекомендуемой дозе 5 мг 2 р/сут. До госпитализации АД снизилось до целевых значений, частота приступов ФП не изменилась. При поступлении в стационар клинический, биохимический анализ крови, исследования на ВИЧ, гепатиты и общий анализ мочи были в пределах нормы. Глюкоза крови – 6,1 ммоль/л, гликированный гемоглобин – 6,8%. Функция почек: креатинин – 96 мкмоль/л, расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКД-EPI) – 59 мл/мин/1,73м², клиренс креатинина по формуле Кокрофта-Голта – 81 мл/мин. На ЭКГ зарегистрирован стойкий синусовый ритм с частотой 76 уд/мин, признаки гипертрофии ЛЖ. При ультразвуковом исследовании выявлены нормальные размеры почек с сохранением кортикомедуллярной дифференцировки. Видимых структурных изменений при проведении ультразвукового исследования печени не выявлено. Эндокардиальное вмешательство перенесла без осложнений, в раннем постоперационном периоде пароксизмы ФП не рецидивировали. Через 6 мес при контрольном осмотре пациентка жалоб не предъявляла, уровень АД (по данным суточного мониторирования АД) в пределах целевых значений, показатели клини-

ческого и биохимического анализов крови, мочи без особенностей. Параметры ЭХО-КГ сердца не отличались от предыдущих данных. Проведенное длительное холтеровское мониторирование ЭКГ выявило бессимптомные нормосистолические эпизоды ФП, длительностью 15-25 мин, время ФП составило более 24 ч. Рекомендовано отменить антиаритмическую терапию, продолжить антигипертензивную и антикоагулянтную терапию. Через 3 мес в клиническом анализе крови (пациентка проходила обследование по поводу возможного стоматологического вмешательства) было выявлено снижение количества тромбоцитов до 105×10^9 /л.

При осмотре: кожные покровы обычной окраски, высыпаний нет, лимфоузлы и селезенка не увеличены. Следует подчеркнуть, что в предыдущих многочисленных анализах уровни тромбоцитов не снижались менее 150×10^9 /л. Через неделю в повторном клиническом анализе крови регистрировалось снижение количества тромбоцитов до 20×10^9 /л, что было расценено как проявление тяжелой степени тромбоцитопении. Высказано предположение, что выявленная тромбоцитопения была связана с приемом апиксабана. Препарат был отменен, контрольный анализ крови через 10 дней показал постепенное увеличение уровня тромбоцитов, через 3 нед – до нормальных значений. Учитывая необходимость в длительной антикоагулянтной терапии (наличие 2 баллов без учета женского пола по шкале CHA₂DS₂-VASc), больной назначен другой ПОАК. Наблюдение в течение 2 лет не выявило существенных отклонений в коагуляционной или фибринолитической системе. Колебание уровня тромбоцитов было в пределах референсных значений.

Заключение

Прямые пероральные антикоагулянты достаточно широко используются у больных с ФП для профилактики инсульта и эмболических заболеваний. Проведенные рандомизированные и многочисленные наблюдательные исследования показали эффективность и выраженную безопасность применения ПОАК при различных клинических ситуациях. Развитие тромбоцитопении достаточно редко отмечается у пациентов, принимающих ПОАК, особенно – апиксабан. Представленный клинический случай представляет определенный клинический интерес ввиду особенностей его проявления, поскольку характеризовался более длительным временем экспозиции апиксабана до появления тромбоцитопении по сравнению с другими случаями, найденными в разных базах данных. Для клиницистов крайне важно знать о потенциальных (даже редко встречающихся) реакциях на прием ПОАК и возможных побочных эффектах при выборе их назначения. Исходя из представленных в статье случаев, следует учитывать,

что использование ПОАК может вызывать тромбоцитопению, и во время лечения необходим тщательный контроль во избежание возможных побочных эффектов. Таким образом повышение информированности о возможной тромбоцитопении у пациентов с ФП, принимающих ПОАК, позволит своевременно диагностировать данное состояние, провести дифферен-

циальную диагностику и оценку его тяжести, что даст возможность выбрать оптимальную тактику ведения больного с ФП для снижения риска развития тромбозов и кровотечений.

Отношения и Деятельность. Нет.
Relationships and Activities. None.

References / Литература

1. Ghoshal K., Bhattacharya M. Overview of platelet physiology: its hemostatic and nonhemostatic role in disease pathogenesis. *Scientific World Journal* 2014; 2014:781857. DOI: 10.1155/2014/781857
2. Koupenova M., Clancy L., Corkrey H., et al. Circulating Platelets as Mediators of Immunity, Inflammation, and Thrombosis. *Circ Res*. 2018;122:337-351. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310795
3. Connolly S., Ezekowitz M., Yusuf S., et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-1151. DOI: 10.1056/NEJMoa0905561.
4. Patel M., Mahaffey K., Garg J., et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-891. DOI: 10.1056/NEJMoa1009638
5. Granger C., Alexander J., McMurray J., et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-992. DOI: 10.1056/NEJMoa1107039
6. Patel J., Cha M.J., Choi Y.J., et al. Prognostic efficacy of platelet count in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2019;16:197-203. DOI: 10.1016/j.hrthm.2018.08.023
7. George J.N., Aster R.H. Drug-induced thrombocytopenia: pathogenesis, evaluation, and management. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)*. 2009:153-158. DOI: 10.1182/asheducation-2009.1.153
8. AL-Noury Z.I., George J.N. Drug-induced thrombocytopenia. An updated systematic review, 2012. *Drug Saf* 2012;35:693-4. DOI: 10.2165/11633310-000000000-00000
9. Bonaccio M., Di Castelnuovo A., Costanzo S., et al. Age- and sex-based ranges of platelet count and cause-specific mortality risk in an adult general population: prospective findings from the Moli-sani study. *Platelets*. 2018;29:312-315 DOI: 10.1080/09537104.2017.1411584
10. Hindricks G., Potpara T., Dagres N., et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) *European Heart Journal* 2020. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612
11. Greinacher A. Clinical practice. Heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2015;373(3):252-261. DOI: 10.1056/NEJMc1411910
12. Erdem G.U., Dogan M., Demirci N.S., et al. Oxaliplatin-induced acute thrombocytopenia. *J Cancer Res Ther*. 2016;12(2):509-514. DOI: 10.4103/0973-1482.154056.
13. Fountain E.M., Arepally G.M. Etiology and complications of thrombocytopenia in hospitalized medical patients. *J Thromb Thrombolysis*. 2017;43:429-436 DOI: 10.1007/s11239-016-1467-8
14. Mc Carthy C., Steg P., Bhatt D. The management of antiplatelet therapy in acute coronary syndrome patients with thrombocytopenia: a clinical conundrum. *Eur Heart J*. 2017; 38: 3488-3492 DOI: 10.1093/eurheartj/ehx531
15. Yadav M., Genereux P., Giustino G., et al. Effect of baseline thrombocytopenia on ischemic outcomes in patients with acute coronary syndromes who undergo percutaneous coronary intervention. *Can J Cardiol*. 2016;32:226-233. DOI: 10.1016/j.cjca.2015.05.020
16. Janion-Sadowska A., Papuga-Szela E., Łukaszuk R., et al. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation and Thrombocytopenia. *Cardiovasc Pharmacol*. 2018 Sep;72(3):153-160. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000607
17. Pastori D., Antonucci E., Violi F., et al. Thrombocytopenia and Mortality Risk in Patients With Atrial Fibrillation: An Analysis From the START Registry. *Journal of the American Heart Association*. 2019;8(21):e012596. DOI: 10.1161/JAHA.119.012596.
18. Michowitz Y., Klempfner R., Shlomo N., et al. Thrombocytopenia and thrombocytosis are associated with different outcome in atrial fibrillation patients on anticoagulant therapy. 2019. *PLOS ONE* 14(11): e0224709. DOI: 10.1371/journal.pone.0224709
19. Kalabalik J., Rattinger G., Sullivan J., et al. Use of nonvitamin K antagonist oral anticoagulants in special patient populations with nonvalvular atrial fibrillation: a review of the literature and application to clinical practice. *Drugs* 2015;75:979-998. DOI: 10.1007/s40265-015-0405-y
20. Deidda A., Rapallo M., Sofia M., et al. Thrombocytopenia possibly induced by dabigatran: a case report. *Aust J Pharm*. 2015;3:1000170. DOI: 10.4172/2329-6887.1000170
21. Naranjo C.A., Busto U., Sellers E.M., et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1981;30:239-45 DOI: 10.1038/clpt.1981.154
22. Kang H.G., Lee S.J., Chung J.Y., et al. *BMC Neurology* 2017; 17:124-129 DOI: 10.1186/s12883-017-0900-8
23. U.S. Food and Drug Administration. 2018. Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS): [fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/july-september-2017-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse](https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/july-september-2017-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse).
24. Mima Y., Sangatsuda Y., Yasaka M., et al. Acute thrombocytopenia after initiating anticoagulation with rivaroxaban *Intern Med*. 2014;53(21):2523-7. DOI: 10.2169/internalmedicine.53.2890
25. He X.Y., Bai Y. Acute thrombocytopenia after anticoagulation with rivaroxaban: A case report. *World J Clin Cases*. 2020;8(5):928-931. DOI: 10.12998/wjcc.v8.i5.928.
26. ELIQUIS (apixaban). Product Monograph. ELIQUIS (apixaban). 2019. Montreal, Canada H4S 0A4 www.bmscanada.ca
27. Snellgrove O. Case report: apixaban-induced thrombocytopenia. *Clinical Case Reports* 2017; 5(3): 268-269 DOI: 10.1002/ccr3.809
28. Sadaka S. Thrombocytopenia: A possible side effect of apixaban. *Clin Case Rep*. 2019;7:2543-2544 DOI: 10.1002/ccr3.2532

About the Authors / Сведения об авторах:

Татарский Борис Алексеевич [Boris A. Tatarsky]

eLibrary SPIN 1406-8149, ORCID 0000-0001-7494-3210

Казеннова Наталья Владимировна [Natalia V. Kazennova]

eLibrary SPIN 8437-9323, ORCID 0000-0003-4360-7518