

УДК 616.155.294-06+615.22

Г.Г. Тарадин, И.В. Ракитская, А.В. Приколота, А.А. Калуга, А.Н. Гончаров, Е.А. Субботина

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» МЗ РФ, Донецк

## ИЗОЛИРОВАННАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ КАК ОСЛОЖНЕНИЕ ТЕРАПИИ ПЕРИНДОПРИЛОМ

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) являются одними из наиболее часто выписываемых препаратов. С каждым годом количество назначений ИАПФ неуклонно растет. Например, в Великобритании в 2011 г. на их долю приходилось 6% всех выписываемых лекарственных препаратов [1]. В этой стране в 2013 г. рамиприл был самым часто продаваемым антигипертензивным препаратом с более чем 24 млн назначений [2].

Назначение препаратов группы ИАПФ показано пациентам с различными заболеваниями: с артериальной гипертензией, сердечной недостаточностью, ишемической болезнью сердца, диабетом и хронической болезнью почек [3]. Эффективность их применения, проявляющаяся снижением сердечнососудистой заболеваемости и смертности, доказана многочисленными клиническими исследованиями [4]. Длительный опыт использования ИАПФ в повседневной практике предоставил возможность изучить фармакодинамические особенности отдельных представителей класса, включая наиболее распространенные побочные эффекты, к которым относятся кашель, головокружение и артериальная гипотензия [5]. К дозозависимым эффектам класса относят гиперкалиемию, нарушение функции почек (особенно при реноваскулярной гипертензии), ангионевротический отек и тератогенность [6].

Имеются единичные упоминания о гематологических нарушениях и, в частности, тромбоцитопении при терапии ИАПФ [7-10]. В основном ранее опубликованные сообщения касаются тромбоцитопении на фоне приема каптоприла [8-10].

### Обсуждение лекарственно-индуцированной тромбоцитопении

Впервые лекарственно-индуцированной тромбоцитопенией (ЛИТ) была описана более 140 лет назад W.H. Viper, который отметил появление пурпуры у пациентов, принимающих хинин [11]. Общая заболеваемость ЛИТ составляет до 10 случаев на 1 млн человек в год с повышенным риском развития в отделениях реанимации

(около 25% пациентов) [12]. N. George et al. [13] в 1998 г. составили список лекарственных препаратов, вызывающих тромбоцитопению, который в дальнейшем постоянно обновляется. В настоящее время известно более 300 препаратов с как минимум одним подтвержденным или подозреваемым случаем тромбоцитопении, ассоциированной с лекарственной терапией. Среди препаратов, вызывающих ЛИТ, различные антимикробные препараты, антиагреганты, антикоагулянты, иммунодепрессанты, а также средства, широко используемые в кардиологической практике, включая  $\beta$ -адреноблокаторы (окспренолол), антиаритмические препараты (прокаиамид, хинидин, амиодарон), диуретики, антагонисты кальция (амлодипин), сердечные гликозиды и др. [14, 15]. Имеются ограниченные сведения в отношении возможности отдельных представителей ИАПФ вызывать тромбоцитопению [15, 16]. Мы нашли несколько описаний случаев развития тромбоцитопении на фоне применения каптоприла [8-10]. Сообщений о ЛИТ, как осложнение терапии периндоприлом, нами не обнаружено, хотя в подробных описаниях возможных побочных эффектов ИАПФ вообще и периндоприла в частности указывается возможность подавлять костномозговое кроветворение, вызывать анемию, нейтропению и тромбоцитопению [5, 16].

Риск развития ЛИТ варьирует в широком диапазоне и зависит от конкретного лекарственного вещества. Например, при использовании триметоприма/сульфаметоксазола (ко-тримоксазол) риск развития ЛИТ достигает 38 случаев на 1 млн, а при лечении хинином или хинидином – 26 случаев на 1 млн пациентов [12].

### Механизмы развития тромбоцитопении

Механизмы развития ЛИТ можно разделить на иммунологические и неиммунологические [18]. Иммунологический механизм ЛИТ обу-

словлен гуморальным иммунным ответом против антигенов тромбоцитов, который вызывает повышенное разрушение/потребление тромбоцитов и/или нарушение их продукции [12]. Неиммунологический механизм развития ЛИТ заключается в прямом цитотоксическом воздействии молекул препарата на мегакариоциты (описано для тиазидных диуретиков, этанола и др.), что приводит к нарушению мегакариопоза. Кроме того, этот механизм может вызывать ускоренную элиминацию тромбоцитов за счет прямой стимуляции апоптоза [14, 19, 20]. Комплексы специфических гликопротеинов (GP) плазмы, такие как GPIIb/IIIa и GPIb/IX, являются наиболее распространенными антигенами мишенями в случаях ЛИТ.

#### **Клиническая картина и диагностика**

В среднем ЛИТ развивается через 5-10 дней после первого приема препарата, но иногда клинические признаки (снижение количества тромбоцитов, кровотечение или тромбоз) могут проявиться сразу после введения лекарства. У пациентов могут наблюдаться экхимозы, петехии, пурпура, гематурия, носовые кровотечения, кровоточивость десен. В ряде случаев развиваются желудочно-кишечные кровотечения, кровотечения из мочеполовой системы, а так же внутричерепные и легочные кровотечения [11].

Диагностические тесты, позволяющие не только обнаружить наличие, но и установить специфичность лекарственно-зависимых антител в отношении конкретного лекарственного препарата доступны только в специализированных лабораториях (методы иммуноферментного анализа – ELISA, иммунопреципитации-Вестерн-блоттинга – IP-WB и др.), поэтому диагностика ЛИТ требует высокой клинической настороженности, тщательного обследования больного [21, 22].

Для постановки диагноза разработано 5 клинических критериев ЛИТ:

- 1) начало приема препарата за 5-10 дней и более до развития тромбоцитопении;
- 2) нормализация уровня тромбоцитов после отмены препарата;
- 3) возобновление приема других препаратов после отмены ассоциированного с тромбоцитопенией лекарственного средства сопровождается устойчиво нормальным уровнем тромбоцитов;
- 4) исключены другие причины тромбоцитопении;
- 5) повторный прием установленного препарата вызывает рецидив тромбоцитопении [14, 18].

На практике определить точную причину ЛИТ бывает достаточно сложно, из-за имею-

щихся сопутствующих заболеваний, одновременного приема нескольких препаратов, также способных вызвать ее развитие.

#### **Лабораторная диагностика**

Лабораторные методы исследования должны быть направлены в первую очередь на исключение немедикаментозных причин тромбоцитопении. Общий анализ крови и мазок периферической крови позволяют исключить ложную тромбоцитопению, обусловленную агрегацией тромбоцитов *in vitro*, определить, является ли тромбоцитопения изолированной или сопровождается снижением других форменных элементов крови, измерить средний объем тромбоцитов [23]. Другой важной характеристикой является скорость снижения тромбоцитов, когда тромбоцитопения развивается постепенно, на протяжении нескольких недель, или имеет острое начало (в течение нескольких дней), что в таком случае наводит на мысль об иммунном ответе.

В дальнейшем следует провести обследование на предмет развития ДВС-синдрома, тромбоцитической тромбоцитопенической пурпуры или гемолитико-уремического синдрома [11]. При вышеперечисленных состояниях наблюдаются множественные гематологические нарушения, тогда как ЛИТ обычно проявляется изолированным снижением уровня тромбоцитов.

Дополнительные методы обследования включают в себя определение маркеров гемолиза, уровней D-димера, фибрина. В случае обнаружения отклонений различных показателей, стоит отдавать предпочтение немедикаментозной этиологии тромбоцитопении, если же аномалий не обнаружено, ЛИТ становится более вероятной [11]. Не следует забывать и об идиопатической тромбоцитопенической пурпуре, которая также может протекать с изолированным снижением уровня тромбоцитов, поэтому необходимо тщательное клиническое исследование. В некоторых случаях может понадобиться биопсия костного мозга, выполнение иммунологических тестов.

#### **Ведение пациентов с лекарственно-индуцированной тромбоцитопенией**

Лечение включает в себя как можно более быструю отмену препарата, который, предположительно вызвал ЛИТ. В случае приема нескольких лекарств, необходимо отменить все препараты, назначенные в течение последних 2 недель, особенно антибиотики, при необходимости заменить их аналогичными по действию препаратами. Это может быть достигнуто с помощью последовательной отмены препаратов или их замены. Данный подход не применим в случае развития тяжелой тромбоцитопении,

так как продолжающийся прием вызвавшего ЛИТ препарата повышает риск развития тяжелых спонтанных кровотечений. Важной особенностью ЛИТ является обратимость процесса. Уровень тромбоцитов восстанавливается до нормальных значений спустя 4-5 периодов полувыведения лекарственного вещества, в среднем 5-7 дней [20]. Однако при нарушении функции почек или печени время выведение препарата может изменяться. Решение об отмене препарата в каждом случае должно быть индивидуальным и основываться на оценке риска развития тромбоцитопении и (или) кровотечения и вреда от отмены препарата.

Переливание тромбоцитарной массы неэффективно до тех пор, пока лекарственный препарат присутствует в плазме крови. Для пациентов с тяжелой тромбоцитопенией и кровотечением, а также пациентов с высоким риском кровотечений следует рассмотреть возможность введения высоких доз иммуноглобулина [24]. В качестве дополнительных методов лечения можно рассмотреть введение глюкокортикоидов и использование плазмафереза, однако первостепенное значение имеет именно отмена препарата, прием которого вызвал ЛИТ [20].

Ниже приводим собственное наблюдение развития ЛИТ, как осложнения терапии периндоприлом.

Пациент К., 62 лет, в течение 10 лет наблюдался в клинике с диагнозом «ишемическая болезнь сердца, атеросклеротический кардиосклероз, пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, СНА2DS2-VASC – 2 балла, HAS-BLED – 1 балл, сердечная недостаточность H2A; гипертоническая болезнь 2 стадия, 1 степень, дополнительный сердечно-сосудистый риск высокий, H1». Во время плановых осмотров периодически сдавал общий анализ крови (ОАК), в котором какие-либо изменения не отмечались. Анамнестических или клинических данных в пользу аутоиммунных или гематологических заболеваний не было. Семейный анамнез на предмет этих заболеваний не отягощен.

До октября 2022 г. принимал валсартан 80 мг в сутки, верошпирон 25 мг в сутки. В начале октября пациент самостоятельно заменил валсартан на периндоприл (4 мг в сутки). В ОАК от 31.10.2022 г.: эритроциты – 4,93 Т/л, гемоглобин – 156 г/л, ЦП – 0,9, лейкоциты – 9,8 Г/л, тромбоциты – 58 х 10<sup>9</sup>/л, средний объем тромбоцитов в крови – 10,1 фемтолитр, общий объем тромбоцитов крови (тромбокрит) – 0,06%, СОЭ – 3 мм/ч, гематокрит 43,9%. Лейкоцитарная формула без особенностей.

Учитывая низкий уровень тромбоцитов, для исключения лабораторной ошибки было реко-

мендовано сдать повторно ОАК и явиться на повторную консультацию через 3 дня.

Пациент осмотрен 03.11.2022 г. Жалобы на момент осмотра отсутствовали. Периндоприл принимал с 5.09.2022 г. в дозировке 4 мг в сутки. Объективно: состояние удовлетворительное. Среднего роста, нормального телосложения (рост 173 см, масса тела 76 кг, ИМТ – 25,4 кг/м<sup>2</sup>). Кожные покровы и видимые слизистые нормальной окраски. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Дыхание везикулярное, 16 в мин, хрипов нет. Правая граница сердца по правой парастеральной линии, верхняя – 2 межреберье, левая – на 1-1,5 см наружи от левой среднеключичной линии. Деятельность сердца ритмичная, шумов нет. Частота сердечных сокращений 64 в минуту, АД – 125/80 mmHg. Живот мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Пульсация периферических артерий сохранена. Периферических отеков нет. Физиологические отклонения не нарушены.

В общем анализе крови: эритроциты – 4,64 Т/л, гемоглобин – 148 г/л, ЦП – 0,9, лейкоциты – 7,64 Г/л, тромбоциты – 45 Г/л, средний объем тромбоцитов в крови – 11,4 фемтолитр, общий объем тромбоцитов крови (тромбокрит) – 0,03%, СОЭ – 2 мм/ч, гематокрит – 43,2%. Лейкоцитарная формула без особенностей. Уровни билирубина, глюкозы крови, мозгового натрийуретического пептида, креатинина, скорость клубочковой, общего холестерина и фракций, триглицеридов, общего белка – в пределах нормы. Длительность кровотечения – 3,5 мин, агрегационная способность тромбоцитов с АДФ – 73%, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) – 28,5 сек, протромбиновое время – 13 сек, % протромбина по Квику (протромбиновый индекс) – 98, международное нормализованное отношение (МНО) – 1,1, тромбиновое время – 18 сек, фибриноген – 3,2 г/л, пламиноген – 111%, D-димер количественно – 215 нг/мл. Анализ кала на скрытую кровь отрицательный.

04.11.2022 г. больной осмотрен гематологом. Диагностирована изолированная тромбоцитопения неуточненного генеза. Отсутствие перенесенных инфекционных (в т.ч. вирусных) заболеваний в течение последнего времени, интенсивных физических нагрузок, прививок, хирургических вмешательств позволило предположить идиопатический характер тромбоцитопении. Для уточнения диагноза предложена стеральная пункция и определение антител к тромбоцитам. Однако, от стеральной пункции пациент отказался.

При уточнении анамнестических данных выяснено, что больной не принимает каких-либо

других лекарственных, стимулирующих препаратов, запрещенных веществ, лекарственных трав. На основании имеющихся результатов обследования было высказано предположение о ЛИТ. В качестве препарата, вызвавшего тромбоцитопению, нами заподозрен периндоприл, учитывая, что больной принимал его с начала сентября в отличие от давно используемого верошпирона. С этого дня пациенту было рекомендовано возобновить приём валсартана 80 мг в сутки вместо периндоприла и сдать ОАК через 14 дней.

В ОАК через 14 суток (18.11.2022 г.) тромбоциты – 195 Г/л, средний объем тромбоцитов в крови – 10,1 фемтолитр, общий объем тромбоцитов крови (тромбоцитрит) – 0,2%. При контроле ОАК 27.12.2022 г. содержание тромбоцитов 212 Г/л, средний объем тромбоцитов в крови – 11,2 фемтолитр, общий объем тромбоцитов крови (тромбоцитрит) – 0,3%.

Появление тромбоцитопении после назначения периндоприла, нормализация уровня тромбоцитов после его отмены, а также отсутствие очевидных альтернативных причин, способных вызвать тромбоцитопению, позволило диагностировать у больного ЛИТ, вызванную приёмом периндоприла. В дальнейшем пациент чувствовал себя удовлетворительно, жалоб не предъявлял. Рекомендовано продолжить принимать верошпирон и валсартан 80 мг в сутки с выполнением ОАК 1 раз в месяц.

Представленный случай развития ЛИТ у пациента на фоне приема периндоприла, на наш взгляд, интересен по нескольким причинам. Во-первых, снижение числа тромбоцитов более чем в три раза ниже нижней границы нормы (45 Г/л) не сопровождалось какими-либо геморрагическими проявлениями. Развитие тромбоцитопении увеличивает риск геморрагических осложнений от простых экхимозов, петехий до угрожающих жизни внутричерепных, легочных и интраперикардиальных кровотечений. Анализ 247 случаев ЛИТ продемонстрировал, что частота тяжелых и фатальных кровотечений при этом осложнении составила 9% и 0,8% соответственно [18].

Во-вторых, причиной развития изолированной тромбоцитопении вероятнее всего послужил прием периндоприла, который редко вызывает снижение уровня тромбоцитов [7]. По данным крупного мета-анализа с охватом 257 рандомизированных контролируемых исследований по изучению побочных эффектов ИАПФ

относительный риск развития нейтропении по сравнению с группой плацебо составил 0,80 (95% доверительного интервала 0,44-1,46) без упоминания анемии или тромбоцитопении [5]. Мы нашли сведения о том, что в целом ИАПФ могут вызывать гематологические нарушения, включая тромбоцитопению и несколько описаний случаев ЛИТ на фоне терапии каптоприлом [8-10].

Таким образом, гематологические нарушения являются нечастыми осложнениями терапии ИАПФ и, периндоприлом, в частности. Отсутствие полного обследования пациента не позволяет нам однозначно подтвердить диагноз ЛИТ. Не представляется возможным с полной уверенностью исключить дебют идиопатической тромбоцитопении или тромбоцитопении аутоиммунного генеза. Больному не выполнено исследование костного мозга для изучения всех ростков кроветворения и мегакариоцитарного в частности. Отсутствуют данные об исследовании антитромбоцитарных антител, активности металлопротеиназы ADAMTS13. Однако сроки развития тромбоцитопении в нашем случае, хронологическая привязанность с началом приёма периндоприла и нормализация уровня тромбоцитов спустя короткое время после его отмены, позволяют предположить ЛИТ, обусловленную применением периндоприла. Наш больной принимал так же и спиронолактон, но срок лечения этим препаратом (больше года) и то, что изменения уровня тромбоцитов (нормализация-норма) произошли на фоне продолжающейся терапии спиронолактона, дают возможность исключить его из препаратов, ответственных за ЛИТ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Широкое использование ИАПФ сопровождается увеличением побочных эффектов препаратов, среди которых чаще всего отмечаются артериальная гипотензия, кашель, гиперкалиемия и ангионевротический отёк. В литературе имеются редкие сообщения о гематологических нарушениях на фоне терапии ИАПФ. Приведенный нами случай развития ЛИТ обусловлен, по всей вероятности, приёмом периндоприла. Учитывая эффективность и благоприятный профиль безопасности этого препарата, считаем важным отметить тромбоцитопению, ассоциирующуюся с высоким риском развития геморрагического синдрома.

*Г.Г. Тарадин, И.В. Ракитская, А.В. Приколота, А.А. Калуга, А.Н. Гончаров, Е.А. Субботина*

*ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» МЗ РФ, Донецк*

### ИЗОЛИРОВАННАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ КАК ОСЛОЖНЕНИЕ ТЕРАПИИ ПЕРИНДОПРИЛОМ

Тромбоцитопения характеризуется снижением количества тромбоцитов менее 150 Г/л, которое сопровождается увеличением риска кровотечений. Одной из причин тромбоцитопении могут быть лекарственные препараты, в том числе различные антимикробные препараты, антиагреганты, антикоагулянты, иммунодепрессанты, гепарин, β-адреноблокаторы, антиаритмические препараты, диуретики, антагонисты кальция, сердечные гликозиды и др. Распространенность лекарственно-индуцированной тромбоцитопении (ЛИТ) составляет 10 случаев на 1 млн человек в год. К факторам риска относят длительность приема и дозу препарата, пожилой возраст и межлекарственные взаимодействия. Лечение ЛИТ предполагает от-

каз от применения лекарственного препарата, ассоциированного с высоким риском ее развития, или его замену на другой, не вызывающий тромбоцитопению. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента являются широко применяемыми препаратами в клинической практике. Среди побочных эффектов этого класса препаратов тромбоцитопения встречается довольно часто. В литературе описаны лишь единичные случаи ЛИТ фоне приема каптоприла. Мы приводим описание случая развития ЛИТ, как осложнение терапии периндоприлом.

**Ключевые слова:** тромбоцитопения, побочные эффекты, осложнения, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, периндоприл.

*G.G. Taradin, I.V. Rakitskaya, A.V. Prikolota, A.A. Kaluga, A.N. Goncharov, E.A. Subbotina*

*FSBEI HE «M. Gorky Donetsk State Medical University» MOH Russia, Donetsk*

### ISOLATED THROMBOCYTOPENIA AS A COMPLICATION OF PERINDOPRIL THERAPY

Thrombocytopenia is characterized by a decrease in the number of platelets less than 150 G/l, which is accompanied by an increase in the risk of bleeding. One of the causes of thrombocytopenia may be drugs including various antimicrobials, antiplatelet agents, anticoagulants, immunosuppressants, heparin, β-blockers, antiarrhythmics, diuretics, calcium antagonists, cardiac glycosides, etc. The prevalence of drug-induced thrombocytopenia (DIT) is 10 cases per 1 million people per year. Risk factors include the duration of administration and dose of the drug, old age and drug interactions. Prevention of DIT involves the rejection of the use of a drug associ-

ated with a high risk of its development, or its replacement with another drug that does not give such side effect. Angiotensin converting enzyme inhibitors are widely used drugs in clinical practice. Among the side effects of this class of drugs, thrombocytopenia is quite rarely. There are only isolated cases of DIT in the literature during course of the treatment by captopril. We present a description of the case of the development of DIT as a complication of perindopril therapy.

**Key words:** thrombocytopenia, angiotensin-converting enzyme inhibitors, adverse effects, complications, perindopril.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Vončina L., Strizrep T., Godman B., Bennie M. et al. Influence of demand-side measures to enhance renin-angiotensin prescribing efficiency in Europe: implications for the future. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2011; 11 (4): 469-479. doi: 10.1586/erp.11.42.
2. Mahmoudpour S.H., Asselbergs F.W., Souverein P.C. et al. Prescription patterns of angiotensin-converting enzyme inhibitors for various indications: a UK population-based study. *Br J Clin Pharmacol.* 2018; 84 (10): 2365-2372. doi: 10.1111/bcp.13692.
3. Shrimpton A.J., Walker S.L.M., Ackland G.L. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. *BJA Educ.* 2020; 20 (11): 362-367. doi: 10.1016/j.bjae.2020.07.004.
4. Otto C.M. Heartbeat: renin-angiotensin system blockade for prevention of cardiovascular disease. *Heart.* 2017; 103 (17): 1305-1307. doi: 10.1136/heartjnl-2017-312121.
5. Takuathung N.M., Sakuludomkan W., Khatsri R. et al. Adverse effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in humans: a systematic review and meta-analysis of 378 randomized controlled trials. *Int J Environ Res Public Health.* 2022; 19 (14): 8373. doi: 10.3390/ijerph19148373.
6. Messerli F.H., Bangalore S., Bavishi C., Rimoldi S.F. Angio-

### REFERENCES

1. Vončina L., Strizrep T., Godman B., Bennie M. et al. Influence of demand-side measures to enhance renin-angiotensin prescribing efficiency in Europe: implications for the future. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2011; 11 (4): 469-479. doi: 10.1586/erp.11.42.
2. Mahmoudpour S.H., Asselbergs F.W., Souverein P.C. et al. Prescription patterns of angiotensin-converting enzyme inhibitors for various indications: a UK population-based study. *Br J Clin Pharmacol.* 2018; 84 (10): 2365-2372. doi: 10.1111/bcp.13692.
3. Shrimpton A.J., Walker S.L.M., Ackland G.L. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. *BJA Educ.* 2020; 20 (11): 362-367. doi: 10.1016/j.bjae.2020.07.004.
4. Otto C.M. Heartbeat: renin-angiotensin system blockade for prevention of cardiovascular disease. *Heart.* 2017; 103 (17): 1305-1307. doi: 10.1136/heartjnl-2017-312121.
5. Takuathung N.M., Sakuludomkan W., Khatsri R. et al. Adverse effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in humans: a systematic review and meta-analysis of 378 randomized controlled trials. *Int J Environ Res Public Health.* 2022; 19 (14): 8373. doi: 10.3390/ijerph19148373.
6. Messerli F.H., Bangalore S., Bavishi C., Rimoldi S.F. Angio-

- tensin-Converting Enzyme Inhibitors in hypertension: to use or not to use? *J Am Coll Cardiol.* 2018; 71 (13): 1474-1482. doi: 10.1016/j.jacc.2018.01.058.
7. Cheung B.M.Y., Lau C.P. Different uses of angiotensin converting enzyme inhibitors. *HK Pract.* 1996; 18: 398-406.
  8. Khan M.A., Bashi S.A., Noah M.S. Captopril associated isolated thrombocytopenia. *Ir Med J.* 1987; 80 (3): 101.
  9. Pujol M., Durán-Suárez J.R., Martín Vega C. et al. Auto-immune thrombocytopenia in three patients treated with captopril. *Vox Sang.* 1989; 57 (3): 218. doi: 10.1111/j.1423-0410.1989.tb00827.x.
  10. Walsh K.P., Branagan J., Walsh M.J. Reversible severe thrombocytopenia associated with captopril therapy. *Ir Med J.* 1986; 79 (2): 43-44.
  11. Kenney B., Stack G. Drug-induced thrombocytopenia. *Arch Pathol Lab Med.* 2009; 133 (2): 309-314. doi: 10.5858/133.2.309.
  12. Curtis B.R. Drug-induced immune thrombocytopenia: incidence, clinical features, laboratory testing, and pathogenic mechanisms. *Immunohematology.* 2014; 30 (2): 55-65.
  13. George J.N., Raskob G.E., Shah S.R. et al. Drug-induced thrombocytopenia: a systematic review of published case reports. *Ann Intern Med.* 1998; 129 (11): 886-890. doi: 10.7326/0003-4819-129-11\_part\_1-199812010-00009.
  14. Marini I., Uzun G., Jamal K., Bakchoul T. Treatment of drug-induced immune thrombocytopenias. *Haematologica.* 2022; 107 (6): 1264-1277. doi: 10.3324/haematol.2021.279484.
  15. Остроумова О.Д., Кравченко Е.В., Кочетков А.И. Лекарственно-индуцированная тромбоцитопения. *Клиническая фармакология и терапия.* 2019; 28 (4): 56-64. doi: 10.32756/0869-5490-2019-4-56-64.
  16. Sandoz Perindopril Erbumine. Sandoz Canada Inc.; 2019. 57.
  17. Chen R., Suchard M.A., Krumholz H.M. et al. Comparative First-line effectiveness and safety of ACE (Angiotensin-Converting Enzyme) inhibitors and angiotensin receptor blockers: a multinational cohort study. *Hypertension.* 2021; 78 (3): 591-603. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16667.
  18. Bakchoul T., Marini I. Drug-associated thrombocytopenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2018; 1: 576-583. doi: 10.1182/asheducation-2018.1.576.
  19. Towhid S.T., Tolios A., Münzer P. et al. Stimulation of platelet apoptosis by balhimycin. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013; 435 (2): 323-326. doi: 10.1016/j.bbrc.2013.01.120.
  20. Visentin G.P., Liu C.Y. Drug-induced thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2007; 21 (4): 685-696. doi: 10.1016/j.hoc.2007.06.005.
  21. Галстян Г.М., Клебанова Е.Е. Диагностика тромбоцитарной тромбоцитопении. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (12): 207-217. doi: 10.26442/00403660.2020.12.200508.
  22. Мазуров А.В., Хаспекова С.Г., Васильев С.А. Диагностика тромбоцитопений. *Терапевтический архив.* 2018; 90 (7): 4-13. doi: 10.26442/terarkh20189074-13.
  23. Danese E., Montagnana M., Favalaro E.J., Lippi G. Drug-induced thrombocytopenia: mechanisms and laboratory diagnostics. *Semin Thromb Hemost.* 2020; 46(3): 264-274. doi: 10.1055/s-0039-1697930.
  24. Tvito A., Bakchoul T., Rowe J.M. et al. Severe and persistent heparin-induced thrombocytopenia despite fondaparinux treatment. *Am J Hematol.* 2015; 90 (7): 675-678. doi: 10.1002/ajh.23971.
  - tensin-Converting Enzyme Inhibitors in hypertension: to use or not to use? *J Am Coll Cardiol.* 2018; 71 (13): 1474-1482. doi: 10.1016/j.jacc.2018.01.058.
  7. Cheung B.M.Y., Lau C.P. Different uses of angiotensin converting enzyme inhibitors. *HK Pract.* 1996; 18: 398-406.
  8. Khan M.A., Bashi S.A., Noah M.S. Captopril associated isolated thrombocytopenia. *Ir Med J.* 1987; 80 (3): 101.
  9. Pujol M., Durán-Suárez J.R., Martín Vega C. et al. Auto-immune thrombocytopenia in three patients treated with captopril. *Vox Sang.* 1989; 57 (3): 218. doi: 10.1111/j.1423-0410.1989.tb00827.x.
  10. Walsh K.P., Branagan J., Walsh M.J. Reversible severe thrombocytopenia associated with captopril therapy. *Ir Med J.* 1986; 79 (2): 43-44.
  11. Kenney B., Stack G. Drug-induced thrombocytopenia. *Arch Pathol Lab Med.* 2009; 133 (2): 309-314. doi: 10.5858/133.2.309.
  12. Curtis B.R. Drug-induced immune thrombocytopenia: incidence, clinical features, laboratory testing, and pathogenic mechanisms. *Immunohematology.* 2014; 30 (2): 55-65.
  13. George J.N., Raskob G.E., Shah S.R. et al. Drug-induced thrombocytopenia: a systematic review of published case reports. *Ann Intern Med.* 1998; 129 (11): 886-890. doi: 10.7326/0003-4819-129-11\_part\_1-199812010-00009.
  14. Marini I., Uzun G., Jamal K., Bakchoul T. Treatment of drug-induced immune thrombocytopenias. *Haematologica.* 2022; 107 (6): 1264-1277. doi: 10.3324/haematol.2021.279484.
  15. Ostroumova O.D., Kravchenko E.V., Kochetkov A.I. Lekarstvenno-indutsirovannaya trombositopeniya. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya.* 2019; 28 (4): 56-64 (in Russian). doi: 10.32756/0869-5490-2019-4-56-64.
  16. Sandoz Perindopril Erbumine. Sandoz Canada Inc.; 2019. 57.
  17. Chen R., Suchard M.A., Krumholz H.M. et al. Comparative First-line effectiveness and safety of ACE (Angiotensin-Converting Enzyme) inhibitors and angiotensin receptor blockers: a multinational cohort study. *Hypertension.* 2021; 78 (3): 591-603. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16667.
  18. Bakchoul T., Marini I. Drug-associated thrombocytopenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2018; 1: 576-583. doi: 10.1182/asheducation-2018.1.576.
  19. Towhid S.T., Tolios A., Münzer P. et al. Stimulation of platelet apoptosis by balhimycin. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013; 435 (2): 323-326. doi: 10.1016/j.bbrc.2013.01.120.
  20. Visentin G.P., Liu C.Y. Drug-induced thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2007; 21 (4): 685-696. doi: 10.1016/j.hoc.2007.06.005.
  21. Galstyan G.M., Klebanova E.E. Diagnostika tromboticheskoi trombositopenicheskoi purpury. *Terapevticheskii arkhiv.* 2020; 92 (12): 207-217 (in Russian). doi: 10.26442/0403660.2020.12.200508.
  22. Mazurov A.V., Khaspekova S.G., Vasil'ev S.A. Diagnostika trombositopenii. *Terapevticheskii arkhiv.* 2018; 90 (7): 4-13 (in Russian). doi: 10.26442/terarkh20189074-13.
  23. Danese E., Montagnana M., Favalaro E.J., Lippi G. Drug-induced thrombocytopenia: mechanisms and laboratory diagnostics. *Semin Thromb Hemost.* 2020; 46(3): 264-274. doi: 10.1055/s-0039-1697930.
  24. Tvito A., Bakchoul T., Rowe J.M. et al. Severe and persistent heparin-induced thrombocytopenia despite fondaparinux treatment. *Am J Hematol.* 2015; 90 (7): 675-678. doi: 10.1002/ajh.23971.