

Челябинская государственная медицинская академия

Кафедра фармакологии

Профессор Волчегорский И.А.

ВЛИЯНИЕ ПСИХОТРОПНЫХ СРЕДСТВ НА КРОВЕТВОРЕНИЕ

Омарова Д.М., 317 группа



Практически все лекарственные средства, применяемые в настоящее время, вызывают те или иные побочные эффекты и осложнения. Побочные действия препарата, как правило, не опасны для здоровья и не представляют диагностических трудностей. Осложнения могут угрожать здоровью и жизни, требуют экстренной диагностики и мер для их коррекции.

Однако понятия «побочное действие» и «осложнения» в значительной мере условны. Например, для психофармакологических средств основное действие — психотропное, а другие стороны действия (влияние на уровень артериального давления, частоту сердцебиений, мышечный тонус, внимание и т. д.) — побочные. Между тем отдельные средства могут применяться для получения побочного действия как основного (например, использование влияния резерпина на артериальное давление).

Рассмотрим классификацию побочных эффектов, предложенных Н. Nirrius и соавторами в 1964 :

1. Сопутствующие явления — соматические и психические реакции, не имеющие отношения к лечебному действию, так как они не вызывают субъективных неприятных ощущений и жалоб, не регистрируются больными; выявляются только при специальных, главным образом лабораторных, методах исследования.
2. Побочные явления — признаки, не опасные для здоровья и легко диагностируемые, часто вызывающие неприятные субъективные ощущения.
3. Осложнения — явления, угрожающие здоровью, а иногда и жизни больного. Развитие осложнений авторы связывали с химическим составом препарата, дозировками, фармакокинетикой либо с индивидуальными особенностями (наследственность, пол, возраст, подверженность стрессам, нервнопсихическая неустойчивость), с состоянием организма в момент.

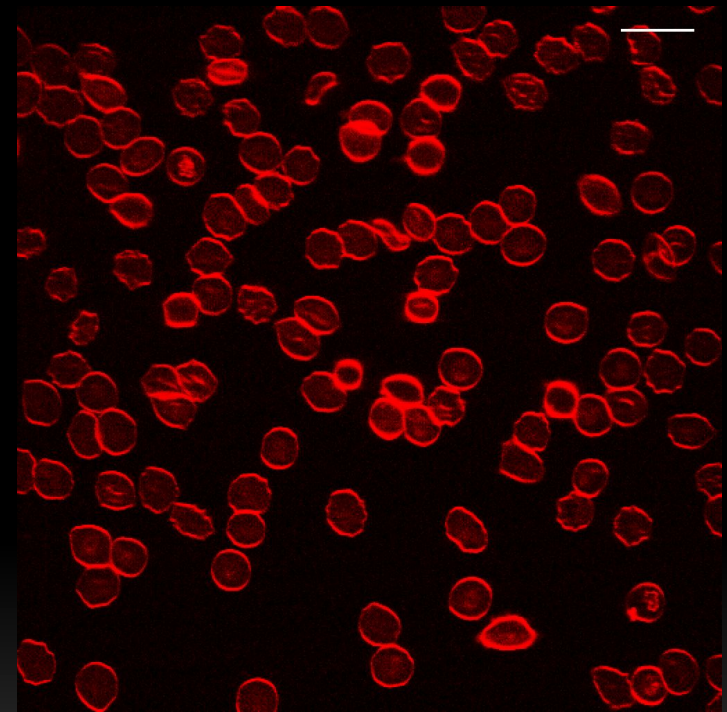
Г. Я. Авруцкий и А. А. Недува (1981) представили одну из наиболее полных систематик побочных действий и осложнений психофармакотерапии. Она базируется на различиях патогенетических механизмов возникающих симптомов. Различаются осложнения:

- 1. Связанные с особенностями спектра фармакологической активности препарата :
 - а) общетоксическое действие психотропных средств (неврологические, психические, соматовегетативные нарушения);
 - б) нарушения, обусловленные местным раздражением (инфильтраты в местах внутримышечного введения, диспепсические расстройства при пероральном приеме).
- 2. Непосредственно не связанные с фармакологическим действием препарата, а обусловленные различными косвенными механизмами (гипостатическая пневмония, тромбоэмболии).
- 3. Аллергические реакции (дерматиты, гепатиты) и еще не достаточно изученные психические и неврологические нарушения, связанные с изменениями иммунной реактивности или индивидуально повышенной чувствительностью определенных мозговых структур к некоторым психотропным препаратам.

- Психотропные вещества обладают большим спектром побочных действий и осложнений. Условно их можно разделить на психические, неврологические и соматические.
- Из соматических наибольший интерес представляют осложнения со стороны системы гемостаза и кроветворения



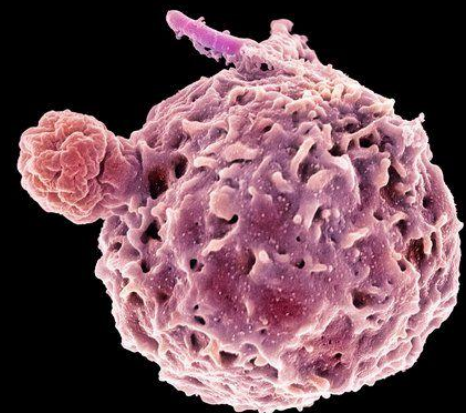
- По данным O.Oyesanmi и соавт. (1999), распространенность выраженных побочных действий на кроветворную систему составляет 1 - 2 случая в год на 100 000 человек, при этом отмечается достаточно высокий уровень летальных исходов (до 17%).
- Нарушение гематологических показателей может касаться как изменения количества форменных элементов (уменьшение - нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения ; увеличение - лейкоцитоз, тромбоцитоз, эозинофилия), так и нарушения их функции





АГРАНУЛОЦИТОЗ

- В ряду жизненно опасных осложнений психотропной терапии агранулоцитоз стоит на одном первых мест. Хотя термин "агранулоцитоз" буквально означает полное отсутствие гранулоцитов, он часто используется для того, чтобы указать на состояние выраженной нейтропении. При анализе формулы крови выявляется низкий уровень гранулоцитов (менее $500/\text{мм}^3$), при этом лейкоциты практически полностью представлены лимфоцитами и моноцитами. Число тромбоцитов остается нормальным. Клинические симптомы агранулоцитоза включают инфекционные поражения слизистой оболочки рта, глотки (ангины, стоматит), пневмонию, сепсис, в связи с их главной функцией – фагоцитозом. При этом симптомы агранулоцитоза могут быть не сразу отмечены у пациентов, получающих психотропные препараты, поскольку на ранних стадиях они нередко имеют сходные признаки с симптомами манифестации различных психических расстройств (например, вялость, недомогание).



SCIENCEPHOTOLIBRARY

Тип расстройств	Характеристика
Тип Ia	Цитолитическое (или радиомиметическое) повреждение костного мозга
Тип Ib	Метаболическое взаимодействие с путями пролиферации гранулоцитов (наблюдается при приеме химиотерапевтических препаратов или нейролептиков фенотиазинового ряда)
Тип Ic	Прекращение гранулоцитопоэза по неизвестным механизмам. Прекращение гранулоцитопоэза по неизвестным механизмам.
Тип IIa	Дефект созревания гранулоцитов (например, недостаток фолиевой кислоты, витамина B12) по мегалобластическому типу
Тип IIIa	Гаптенная антительная реакция по пирамидоновому типу
Тип IVa	Дефект продукции и снижение выживаемости
Тип Va	Временная псевдонейтропения

- Таблица 1. Функциональная классификация (избранные пункты) гранулоцитопенических расстройств, вызванных приемом лекарственных препаратов

Предрасполагающие

факторы :

- пожилой возраст
- женский пол
- наличие предшествующих соматических заболеваний (железодефицитная анемия, цирроз печени)
- сочетанный прием с оральными контрацептивами, нестероидными противовоспалительными средствами и другими психотропными препаратами.

- При совместном использовании терапевтической комбинации, состоящей из клозапина и других психотропных препаратов, риск возникновения агранулоцитоза возрастает. Такие данные получены в отношении трифлуоперазина, рисперидона, пароксетина. В то же время, комбинация клозапина и вальпроата не приводила к существенному увеличению числа случаев агранулоцитоза. M.Bauer сообщает об одновременном с агранулоцитозом возникновении острого лекарственного гепатита при сочетанном применении нейролептиков с трициклическими антидепрессантами. После отмены препаратов и перехода на монотерапию клозапином симптомы лекарственного гепатита купировались в течение последующих 6 месяцев. Автор объясняет формирование подобных осложнений влиянием комбинированной психотропной терапии.

Нейролептики

- Наиболее часто развитие агранулоцитоза вызывают препараты класса нейролептиков, среди которых наиболее выраженным супрессивным действием в отношении гранулоцитарного роста обладают атипичные нейролептики, представителем которых является клозапин (лепонекс, азалептин), с успехом использующийся у пациентов с резистентными психозами. Несколько реже агранулоцитоз может наблюдаться при применении нейролептиков фенотиазинового ряда (хлорпромазина, левомепромазина). Имеются сведения, что рисперидон (рисполепт, риспердал) также может вызывать агранулоцитоз.

- Клозариловый Национальный Регистр США, проводящий оценку и регулирование использования клозапина в этой стране, сообщил за 5 лет о 12 случаях смертельного исхода агранулоцитоза, которые были связаны с использованием клозапина.



- В связи с выявлением повышенной распространенности агранулоцитоза при приеме клозапина вышло Указание МЗ РФ №361-У от об.12.1992г. "О гематологическом контроле при лечении лепонексом», в котором представлены соответствующие лечебно-профилактические мероприятия и предложена карта мониторинга показателей больного, получающего клозапин, в которой указаны паспортные данные, название учреждения, показания к назначению препарата, сопутствующие заболевания, лейкоцитарная формула до начала лечения, еженедельные карты мониторинга лейкоцитарной формулы. Во многом аналогичная система наблюдения за пациентами, принимающими клозапин, разработана в США для обеспечения системы безопасности и контроля числа лейкоцитов у таких пациентов и оценки распространенности агранулоцитоза.



Влияние антидепрессантов

- Агранулоцитоз на фоне трициклических антидепрессантов (ТЦА) встречается редко. Так, сообщается о немногочисленных случаях агранулоцитоза при приеме имипрамина (мелипрамин, тофранил), кломипрамина (анафранил). Агранулоцитоз в этих случаях сопровождается повышением уровня печеночных трансаминаз.
- При отмене ТЦА и проведении поддерживающей терапии у пациентов уже через 1 неделю наблюдается улучшение состояния. Среди других антидепрессантов, вызывающих агранулоцитоз - мirtазапин (ремерон). Так, сообщается, что при применении этого препарата агранулоцитоз возникает с частотой 1,1 на 1000 пациентов .

Транквилизаторы

- При приеме бензодиазепинового ряда – агранулоцитоз встречается редко, но все же присутствуют другие гематологические симптомы (таблица 2)

Транквилизаторы	Побочные эффекты
Хлордиазепоксид (Элениум, Либриум)	Анемия, агранулоцитоз, снижение агрегации тромбоцитов, тромбоцитопения
Клоназепам (Антелепсин, Клонопил)	Тромбоцитопения, анемия лейкопения, эозинофилия
Клоразепат (Транксен)	Анемия, агранулоцитоз
Диазепам (Реланиум, Валиум, Седуксен)	Панцитопения, снижение агрегации тромбоцитов, тромбоцитопения
Лоразепам (Ативан)	Лейкопения
Оксазепам (Серакс, Тазепам, Нозепам)	Лейкопения

Проявления агранулоцитоза

- Агранулоцитоз обычно появляется через 21 - 28 дней с начала лечения. До применения антибиотиков уровень смертности в результате агранулоцитоза и сопутствующих ему осложнений (сепсис, пневмония) составлял около 80% . Но и в настоящее время агранулоцитоз может привести к летальному исходу. Имеются сообщения о случаях агранулоцитоза, обусловленного приемом клозапина, с последующим развитием нейтропенического и эозинофильного энтероколита . R. Chatterton (1997) описывает 25 наблюдений, некоторые из которых закончились летально, где на фоне приема клозапина развивался эозинофильный токсический миокардит. Имеются единичные сообщения о летальных исходах агранулоцитоза при приеме карбамазепина .

Механизм агранулоцитоза при приеме психотропов

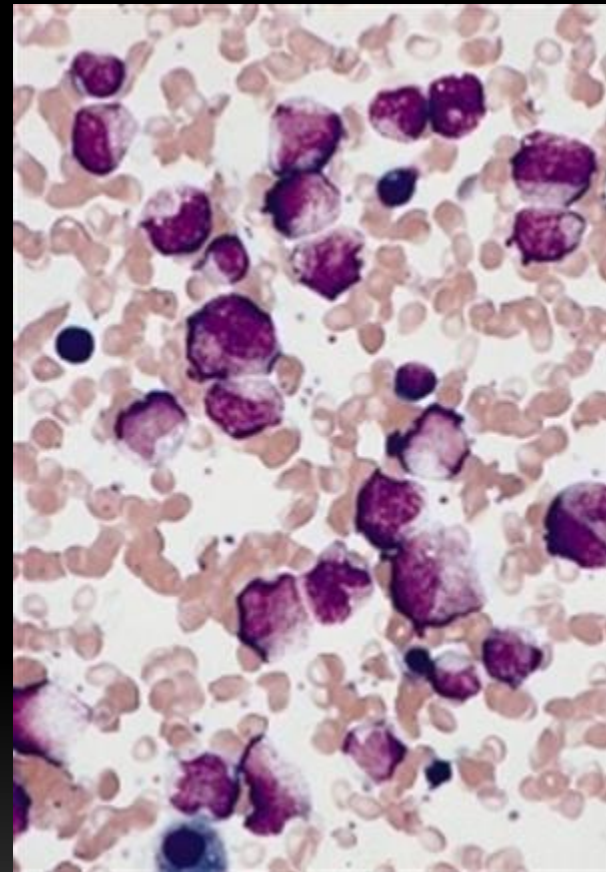
- Имеются данные о том, что агранулоцитоз при приеме клозапина может быть обусловлен иммуногенетическими механизмами. J.A.Lieberman с соавт. (1990) обнаружили у пациентов, принимавших клозапин более 4 недель и у которых развился агранулоцитоз, повышенную распространенность комбинированных аллелей антигена гистосовместимости HLA-B38, DR4, Dqw3. Сходные данные представили G.M.Pfister и соавт. (1992), отметившие, что у американских индейцев, у которых на фоне лечения клозапином развивался агранулоцитоз, чаще встречается гаплотип HLA-B38, DR4, Dqw3. Авторы высказали предположение об иммуногенетических механизмах формирования лекарственного агранулоцитоза, в связи с чем они предложили проводить HLA-типирование пациентов до начала проведения длительного и массивного курса лечения клозапином с целью прогнозирования риска формирования агранулоцитоза.
- Однако имеются исследования, в которых ставится под сомнение иммуногенетическую теорию возникновения агранулоцитоза. Так, F.H.Claas и соавт. (1992), исследовавшие HLA-фенотип при клозапин-индуцированном агранулоцитозе, не обнаружили значимой ассоциации между определенными HLA -аллелями и антигенами лимфоцитов.

Механизм агранулоцитоза

- Так же есть мнения о влиянии метаболитов клозапина на окислительно-восстановительные процессы в клетках белой крови, активируя агрессивные формы кислорода и приводит к смерти клеток.
- Последним исследованием на генетическом уровне указывают на то, что супероксид-анион действует не просто на мембраны клеток разрушая их, а на гены индуцирующие апоптоз.

Признаки появления агранулоцитоза

- В большинстве случаев выраженному агранулоцитозу предшествует период разнонаправленных изменений показателей периферической крови:
- значимым предиктором возникновения агранулоцитоза является интенсивное нарастание числа лейкоцитов в периферической крови. Повышение числа лейкоцитов свыше 30% от исходного значения с высокой степенью достоверности свидетельствует о возможности развития агранулоцитоза .
- эозинофилия, возникающая в начале приема психотропных средств также служит предвестником возникновения агранулоцитоза .
- М.С.Мauri и соавт. (1998) предположили обращать внимание на сравнительную концентрацию норклозапин/клозапин (индекс метаболизма клозапина), как показатель возможного агранулоцитоза



Методы лечения

агранулоцитоза

- Для коррекции агранулоцитоза, вызванного приемом психотропных веществ, некоторые авторы предлагают различные виды колониестимулирующих факторов. Так, C.Barnas с соавт. (1992), S.L.Gerson и H.Y.Meltzer (1992), R.Oren с соавт. (1993), G.Gullion и H.S.Yeh (1994), J.S.Lamberti с соавт. (1995) при агранулоцитозе использовали гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), стимулирующий пролиферацию предшественников клеток в костном мозге и их дифференцировку в гранулоциты и макрофаги. Авторы отмечали, что при применении ГМКСФ на протяжении около 5 дней общее число гранулоцитов повышалось с $63/\text{мм}^3$ до $1500/\text{мм}^3$ и более. Другие исследователи использовали гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ). Ранее использование этого препарата может сократить продолжительность агранулоцитопении в среднем на 8 - 10 дней. Указывается, что при введении ГКСФ число нейтрофилов нормализуется даже при продолжающемся приеме клозапина.



Методы лечения

агранулоцитоза

Также сообщается об успешном применении других цитокинов (интерлейкин-2 и др.), которые наряду с Г-КСФ и ГМ-КСФ, стимулируя дифференцировку гранулоцитов, снижают продолжительность клозапин-индуцированной нейтропении.

Немаловажную роль играют меры профилактики развития и осложнения агранулоцитоза. Наиболее разработаны профилактические мероприятия при приеме клозапина и карбамазепина :


- уделяется особое внимание тщательному обследованию больных до начала лечения
- пациентам, у которых в прошлом отмечался агранулоцитоз или иная патология крови вследствие приема каких-либо препаратов клозапин может назначаться только при условии проведения тщательного контроля, особенно в течение первых 6 месяцев.
- число лейкоцитов менее $2000/\text{мм}^3$ или абсолютное число нейтрофилов менее $1000/\text{мм}^3$ являются показателями для немедленной отмены клозапина. Если число лейкоцитов снижается до уровня менее $1500/\text{мм}^3$ или абсолютное число нейтрофилов меньше или равно $1500/\text{мм}^3$, то терапию клозапином продолжать не следует. При развитии инфекции до отмены клозапина существенно повышается вероятность летального исхода, связанного с агранулоцитозом .

Соли Лития


- Прием солей лития одновременно с карбамазепином снижает риск карбамазепин-индуцированной нейтропении, поскольку литий стимулирует продукцию лейкоцитов. Поэтому комбинация литий-карбамазепин может быть терапией выбора для пациентов с лейкопенией. Ozdemir с соавт. (1994) указывают, что лейкоцитоз при приеме солей лития возникает в результате стимуляции полипотентных стволовых клеток или повышения продукции колониестимулирующих факторов. Как возможный механизм авторы также рассматривают повышение уровня кортизола в плазме. Однако имеются также данные о возможности манифестации вторичной лейкопении при приеме карбамазепина, несмотря на сопутствующую терапию литием.
- Кроме того, литий-индуцированная нейтрофилия может использоваться в качестве корректора числа лейкоцитов при цитостатической терапии таких злокачественных заболеваний, как лимфома, острый миелобластный лейкоз, апластическая анемия и при синдроме Фелти (хронический ревматоидный артрит, спленомегалия, нейтропения и в некоторых случаях - анемия и тромбоцитопения)



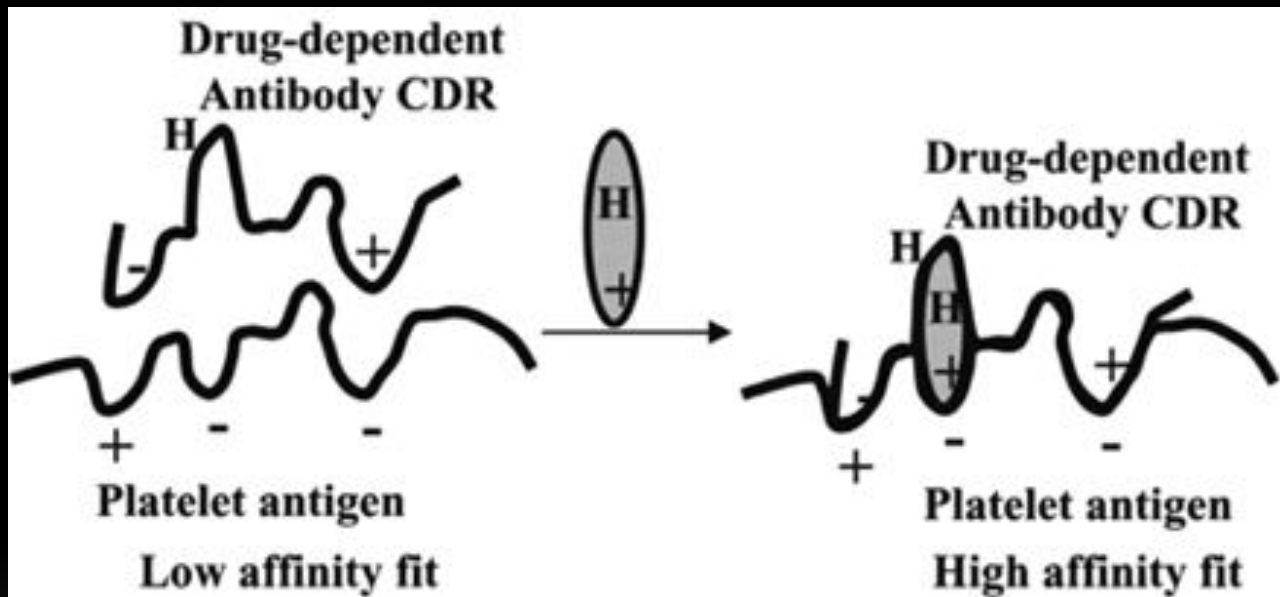
Система гемостаза



Психотропные препараты могут влиять как на количество тромбоцитов, так и служить причиной изменения их функции. В качестве объяснения возникновения тромбоцитопатии выдвигается иммунологический механизм:



Организм продуцирует антитела к специфическим эпитопам рецепторов тромбоцитов, взаимодействующие с ними только при условии нахождения активированного препарата на гликопротеинах клеток.



Присоединение активированного препарата к рецепторам тромбоцитов повышает аффинитет

- Клозапин вызывает тромбоцитопению, имеющую изолированный и кратковременный характер.
- Тромбоцитопения также описана при приеме клоназепама (антелепсин, клонопил), диазепама (реланиум, валиум, седуксен, сибазон) и карбамазепина .
- Диазепам и хлордиазепоксид (элениум, либриум) также могут снижать агрегацию тромбоцитов.

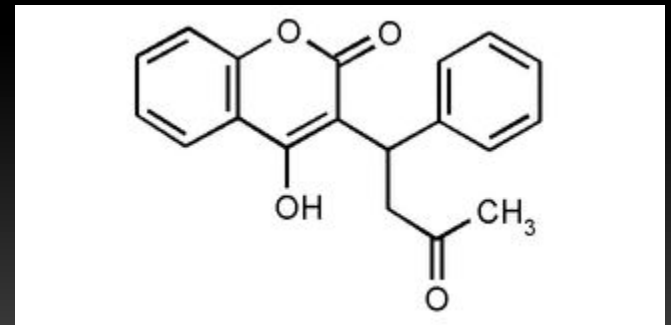
Действие антидепрессантов

- Особо следует выделить влияние антидепрессантов из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) на тромбоцитарное звено гемостаза. Все СИОЗС повышают содержание серотонина в ЦНС и снижают его уровень в тромбоцитах (что ведет к снижению их агрегационных свойств). Длительное применение СИОЗС снижает запасы серотонина в тромбоцитах и вызывает, особенно у пациентов с изначально существующей патологией тромбоцитов, СИОЗС-индуцированные гематомы или кровотечения. У таких пациентов выявляется нарушение агрегации тромбоцитов, увеличение времени кровотечения, повышение протромбинового времени и увеличение активированного частичного тромбопластинового времени. Одновременное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (аспирина, ибупрофена) может усилить вероятность кровотечения.

Отдельные представители

- Что касается отдельных представителей СИОЗС, то имеется значительное число сообщений о случаях кровотечения при приеме флуоксетина (прозак, продеп, портал), флювоксамина (лювокс), пароксетина (паксил). Симптомы кровоточивости в выраженных случаях включают экхимозы, меноррагии, петехии, кровотечение из внутренних геморроидальных узлов, носовое кровотечение, желудочно-кишечное кровотечение. В связи с этим пациенты с тромбоцитопенией, подозрением на дисфункцию тромбоцитов или с наличием в анамнезе необъяснимых гематом либо кровотечений должны быть тщательно обследованы при назначении флуоксетина. K.Beliles и A.Stoudemire (1998) перед операцией, сопряженной с предполагаемой большой кровопотерей, рекомендуют отмену флуоксетина у пациентов с подтвержденным повышением времени кровотечения. Во время сложных хирургических процедур время свертывания может быть скорректировано путем назначения свежезамороженной плазмы или факторов свертывания.
- Показано, что прием флювоксамина в течение 12 недель в дозе 10 - 150 мг/сут снижает уровень тромбоцитарного серотонина до 11% от концентрации, обнаруживаемой до начала лечения.
- Однако рассматриваемый эффект не всегда носит терапевтически нежелательный характер. Так, СИОЗС циталопрам (целекса) рекомендован для профилактики ишемического инсульта.

- Тромбоцитопения может манифестировать и вследствие взаимодействия СИОЗС и антикоагулянта варфарина. Это взаимодействие реализуется через систему цитохромов P₄₅₀, которые играют важную роль в метаболизме многих ПП. Флювоксамин ингибирует систему цитохрома P_{450A2}, а флуоксетин ингибирует систему цитохрома P_{450C9}. Поскольку обе эти системы участвуют в метаболизме варфарина, теоретически уровень варфарина и протромбиновое время могут повышаться до опасного уровня при одновременном приеме этих препаратов





Другие побочные эффекты

Побочные действия нейролептиков на систему кроветворения

Нейролептики	Побочное действие
Хлорпромазин (Аминазин, Ларгактил, Торазин)	Агранулоцитоз, лейкопения, анемия (апластическая, гемолитическая), тромбоцитопения, эозинофилия
Флуфеназин (Проликсин)	Агранулоцитоз, лейкопения, панцитопения, тромбоцитопения, эозинофилия, лейкоцитоз
Галоперидол (Галдол)	Агранулоцитоз, лейкопения, лимфоцитоз
Локсапин (Локситан)	Агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения
Клозапин (Клозарил, Лепонекс, Азалептин)	Агранулоцитоз (1%-3%), лейкопения, тромбоцитопения, лейкоцитоз, эозинофилия
Оланзапин (Зипрекса)	Тромбоцитопения, лейкопения
Рisperидон (Риспердал, Рисполепт)	Анемия, тромбоцитопения, лейкоцитоз

Фенотиазиновый ряд

- Прием препаратов фенотиазинового ряда (хлорпромазина, левомепромазина и др.) может сопровождаться панцитопенией, гемолитической анемией, развивающейся за счет образования антиэритроцитарных антител. При этом препараты, выступающие в роли антигена, индуцирующего продукцию антиэритроцитарных антител, вызывают идиопатический аутоиммунный гемолиз. У некоторой части пациентов (от 10% до 36%), у которых *in vitro* выявляется положительная эритроцитарная антиглобулиновая проба, подобное осложнение терапии психотропными препаратами может быть клинически значимым.

- Среди побочных действий, наблюдающихся при приеме клозапина, выделяется гипоглобулинемия IgM, IgG и IgA. После отмены препарата уровни иммуноглобулинов возвращаются к нормальным показателям.
- N.R.Cutler и D.J.Anderson (1977) сообщают о развитии асимптомной эозинофилии, вызванной применением трициклических антидепрессантов, в частности, имипрамина. При этом эозинофилия может сопровождаться желтухой. D.R.Jones и T.R.Maloney (1980) сообщают о случае возникновения выраженной эозинофилии (81% эозинофилов в лейкоцитарной формуле при общем числе лейкоцитов $19000/\text{мм}^3$) при приеме дезипрамина. Сходные данные приводят R.P.Kraus и соавт. (1984), сообщающие об эозинофильной реакции на дезипрамин у женщины, страдавшей пневмонией. При отмене препарата показатели возвратились к норме.

Антидепрессанты	Побочное действие
Трициклические антидепрессанты (ингибиторы обратного захвата серотонина/норадреналина)	
Амитриптилин (Элавил)	Агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения, эозинофилия
Нортриптилин (Памелор)	Агранулоцитоз, тромбоцитопения, эозинофилия
Имипрамин (Мелипрамин)	Агранулоцитоз, тромбоцитопения, эозинофилия
Кломипрамин (Анафранил)	Агранулоцитоз, лейкопения, панцитопения, тромбоцитопения
Ингибиторы обратного захвата серотонина/норадреналина/дофамина	
Венлафаксин (Эффексор)	Анемия, лейкопения
Ингибиторы Моноаминоксидазы	
Транилципромин (Парнат)	Агранулоцитоз, анемия, лейкопения, тромбоцитопения
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина	
Циталопрам (Целекса)	Анемия, снижение агрегации тромбоцитов, лейкопения
Флуоксетин (Прозак, Продеп)	ДВС-синдром, снижение агрегации тромбоцитов
Сертралин (Золофт)	Анемия, снижение агрегации тромбоцитов, тромбоцитопения
Антагонисты рецепторов серотонина 2-го типа с блокадой обратного захвата серотонина	
Нефазодон (Серзон)	Анемия, лейкопения
Тразодон (Дезирел)	Анемия, нейтропения
Антагонисты рецепторов альфа-2, серотониновых 2-го и 3-го типов	
Миртазапин (Ремерон)	Анемия, агранулоцитоз, лейкопения, панцитопения, тромбоцитопения
Ингибиторы обратного захвата норадреналина и дофамина	
Бупропион (Велбутрин)	Лейкопения

Влияние нормотомических

средств

- У пациентов, получающих нормотимик вальпроат (депакот) , С. Ozkara с соавт. (1993) выявили повышение среднего объема эритроцитов и средней концентрации гемоглобина, что авторы объясняют патологическими изменениями фосфолипидов мембран эритроцитов. Кроме того, у пациентов, принимающих вальпроат, также выявлена нейтропения, тромбоцитопения и макроцитарная анемия.
- Ламотриджин (ламиктал) и габапентин (неуронтин) являются нормотимиками, которые с недавнего времени используются при профилактике рецидивов биполярного расстройства. Ламотриджин оказывает слабое ингибирующее действие на дегидрофолатредуктазу *in vitro*, однако этот эффект клинически незначим. L. Cocito с соавт. (1994) обнаружили макроцитарную анемию у пациента, принимающего ламотриджин, через 23 месяца. Примерно у 1% пациентов, получавших габапентин, отмечалась лейкопения. Габапентин должен быть отменен, когда число лейкоцитов становится ниже $3000/\text{мм}^3$. Гематологические побочные действия нормотимиков отражены в таблице.

Влияние нормотонических средств

Нормотимики	Побочные действия
Карбамазепин (Финлепсин, тегретол)	Агранулоцитоз, анемия, лейкопения
Габапентин (Неуронтин)	Аплазия эритроцитов, лейкопения
Ламотригин (Ламиктал)	Анемия, панцитопения, аплазия эритроцитов, тромбоцитопени
Литий (Лития карбонат, Эскалит)	Лейкоцитоз, тромбоцитоз
Вальпроевая кислота (Депакот)	Анемия, нейтропения, аплазия эритроцитов, тромбоцитопения

Список литературы

- Выборных. Д.Э. Влияние психотропных препаратов на систему кроветворения (обзор литературы)// Социальная и клиническая психиатрия. - 2002. - №4. - стр.71-79.
- Крупп П., Барнес П. Гранулоцитопения, связанная с приемом лепонекса: обзор ситуации. Социальная и клиническая психиатрия. – 1994. - № 1 - стр.153 - 157.
- Спивак Л.И., Райский В.А., Виленский Б.С. Осложнения психофармакологической терапии. – Л.:Медицина,1988. – с.168
- George J.N., Aster R.H. Drug-induced thrombocytopenia: pathogenesis, evaluation, and management// American society of hematology 2009
- Mintzer M.D, Billet N.S., Chmielewski L. Drug-Induced Hematologic Syndromes// Advances in hematology. - 2009
- Robinson D.S. Clozapine agranulocytosis:mechanism of drug toxicity// Primary Psychiatry. -2006. -13(3). – p.27-29