

## ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

# Αιματολογικές διαταραχές που προκαλούνται από φάρμακα Γ. Διαταραχές της αιμοπεταλιακής σειράς και του μηχανισμού πήξης

Στην παρούσα ανασκόπηση περιγράφονται οι διαταραχές του αριθμού και της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων, καθώς και των παραγόντων πήξης, μετά από τη θεραπευτική χορήγηση διαφόρων φαρμάκων. Έτσι, μετά από τη χορήγηση ορισμένων φαρμάκων μπορεί να προκληθούν διαταραχές τόσο του αριθμού όσο και της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων. Επίσης, ενδέχεται να εμφανιστούν ποικίλες διαταραχές των παραγόντων της πήξης μετά τη χορήγηση κάποιων φαρμάκων, μόνων τους ή σε συνδυασμούς. Όλες οι εν λόγω διαταραχές, μεμονωμένες ή σε συνδυασμό, πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψη ως πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες της φαρμακευτικής αγωγής σε όλες τις περιπτώσεις των ασθενών.

### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα διάφορα αιματολογικά νοσήματα οφείλονται σε ποικίλα αίτια και οι μηχανισμοί πρόκλησής τους συχνά είναι πολύπλοκοι και πολυπαραγοντικοί. Εκτός από τα πρωτογενή αιματολογικά νοσήματα –κληρονομικά ή επίκτητα– η θεραπευτική παρέμβαση για την αντιμετώπιση μιας αιματολογικής νόσου (κακοήθους ή μη), αλλά και η χορήγηση διαφόρων φαρμάκων για νοσήματα της γενικής παθολογίας, τυχαίνει να συνοδεύεται συχνά από πολλές και –ορισμένες φορές– σημαντικές αιματολογικές διαταραχές. Οι διαταραχές αυτές αφορούν σε όλο σχεδόν το φάσμα των αιματολογικών νοσημάτων και μπορεί να επηρεάζουν την ερυθρά, την κοκκίωδη ή τη μεγακαρυοκυτταρική σειρά, καθώς και το σύστημα πήξης και αιμόστασης. Τα τελευταία χρόνια φαίνεται ότι οι συγκεκριμένες διαταραχές καθίστανται συχνότερες με την εισαγωγή και τη χρήση νέων φαρμάκων, τα οποία χρησιμοποιούνται όλο και πιο συχνά από ιατρούς κάθε ειδικότητας. Επίσης, οι διαταραχές αυτές σήμερα αναγνωρίζονται συχνότερα. Έτσι, απαιτεί-

ται σαφής γνώση των εν λόγω διαταραχών για καλύτερη αξιολόγηση, έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση, καθώς και για αποφυγή τυχών ανεπιθύμητων ενεργειών από τη χρήση φαρμάκων.

### 2. ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΗΣ ΜΕΓΑΚΑΡΥΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΣΕΙΡΑΣ

#### 2.1. Θρομβοπενικές πορφύρες

Στη θρομβοπενία, ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι μικρότερος από  $150 \times 10^9/L$ , ενώ στο επίχρισμα του περιφερικού αίματος ανευρίσκονται σπάνια και μεμονωμένα αιμοπετάλια (απαιτείται αποκλεισμός ψευδούς θρομβοπενίας λόγω συνάθροισης αιμοπεταλίων από το EDTA). Στην πραγματικότητα, μια θρομβοπενία με αριθμό αιμοπεταλίων  $>50.000/\mu L$  σπάνια ευθύνεται για εμφάνιση πορφύρας, η παρουσία της οποίας θα πρέπει οδηγήσει στην αναζήτηση άλλων αιτιολογικών παραγόντων.<sup>1-10</sup> Οι θρομβοπενίες διακρίνονται σε κεντρικές και περιφερικές.

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2010, 27(5):731–741  
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2010, 27(5):731–741

Γ.Χρ. Μελέτης,  
Κ. Κωνσταντόπουλος

Α΄ Παθολογική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών,  
Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Λαϊκό»,  
Αθήνα

Hematologic dyscrasias caused by medication. – C. Dyscrasias of the platelet series and disturbances of the coagulation mechanism

Abstract at the end of the article

#### Λέξεις ευρητηρίου

Διαταραχές προθρομβίνης  
Θρομβοπενία  
Θρομβοπενία από ηπαρίνη (ΗΠ)  
Θρομβοπενίες ανοσολογικής αρχής  
Κυκλοφορία αντιπηκτικού  
Λειτουργικές διαταραχές αιμοπεταλίων  
Μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία  
Υπερπηκτικότητα  
Φάρμακα

Υποβλήθηκε 15.11.2009  
Εγκρίθηκε 10.12.2009

**2.1.1. Κεντρικές θρομβοπενίες.** Στις θρομβοπενίες κεντρικής αιτιολογίας, η μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων οφείλεται σε βλάβη ή καταστολή των μεγακαρυοκυττάρων και στο μυελόγραμμα τα μεγακαρυοκύτταρα είναι σπάνια ή απουσιάζουν ή εμφανίζουν παθολογική μορφολογία. Η θρομβοπενία μπορεί να είναι μεμονωμένη ή να αποτελεί στοιχείο υποκείμενης παγκυτταροπενίας.

Φάρμακα με τοξική δράση στα μεγακαρυοκύτταρα είναι οι χλωροθειαζίδες, τα οιστρογόνα, τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, η ιντερφερόνη, η τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη (γενικά, η βλάβη των μεγακαρυοκυττάρων είναι αναστρέψιμη μετά τη διακοπή του φαρμάκου, μολονότι έχει αναφερθεί βαριά αμεγακαρυοκυττάρωση σε νεογνά μητέρων που έλαβαν το φάρμακο) κ.λπ.<sup>1-10</sup> Πορφύρα από φάρμακα μπορεί να εμφανιστεί και με λήψη ιωδιούχων σκευασμάτων, μπελαντόνας, ατροπίνης, κινίνης, πενικιλίνης, σουλφοναμιδών, ασπιρίνης, φαινακετίνης, στρεπτομυκίνης, αντιισταμινικών, ισονιαζίδης, χλωροπρομαζίνης, κουμαρινικών κ.λπ. (πίν. 1).<sup>1-10</sup>

**2.1.2. Θρομβοπενία ανοσολογικής αρχής (περιφερικές θρομβοπενίες).** Στις περιφερικές θρομβοπενίες, η θρομβοπενία μπορεί να οφείλεται σε άμεση βλάβη των αιμοπεταλίων, σε ευαισθητοποίησή τους μέσω σχηματισμού ανοσοσυμπλεγμάτων (π.χ. κινιδίνη), σε παραγωγή αντισωμάτων ειδικών για αντιγονικές θέσεις των αιμοπεταλίων (π.χ. πενικιλίνη), ενώ συχνά ο μηχανισμός παραμένει αδιευκρίνιστος.<sup>1-10</sup>

Στις ανοσοαλλεργικές θρομβοπενίες, η επαναχορήγηση του φαρμάκου έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση οξείας και βαριάς θρομβοπενίας –ακόμη και μετά από μικρή δόση– ή προοδευτικής θρομβοπενίας μετά από αρκετές ημέρες θεραπείας (η πρώτη λήψη συχνά λησμονείται). Η εμπλοκή του ανοσολογικού μηχανισμού τεκμηριώνεται με την καταστροφή των φυσιολογικών αιμοπεταλίων παρουσία του υπεύθυνου φαρμάκου στον ορό του ασθενούς. Η διακοπή χορήγησης του φαρμάκου έχει ως αποτέλεσμα την αποκατάσταση της θρομβοπενίας, ενώ η επαναχορήγηση του οδηγεί σε επανεμφάνισή της. Υπεύθυνα φάρμακα θεωρούνται η φαινυλβουταζόνη, οι σουλφοναμίδες, η μεπροβαμάτη, η κινίνη, η κινιδίνη, η ασπιρίνη, η ριφαμπικίνη και η ηπαρίνη (πίν. 1).<sup>1-10</sup>

Η αναπτυξη αντιαιμοπεταλιακών αντισωμάτων από φάρμακα είναι αποτέλεσμα ιδιοσυστασιακής αντίδρασης ορισμένων ασθενών (1:100.000 για την κινιδίνη, 1:100 για τα άλατα χρυσού). Αρκετά άτομα παρουσιάζουν τέτοια αντισώματα, αλλά θρομβοπενία εμφανίζεται μόνο επί αθρόας παραγωγής τους, πιθανότατα λόγω του συνδυασμού αντισώματος με το φάρμακο. Συνήθως είναι IgG (IgM αντισώματα επί θρομβοπενίας από υδροχλωροθειαζίδη, ριφαμπικίνη κ.ά.)<sup>1-6</sup> (πίν. 1). Αρκετά φάρμακα δρουν ως

**Πίνακας 1.** Φάρμακα και ουσίες που ευθύνονται για την πρόκληση θρομβοπενίας.

#### Καταστολή παραγωγής αιμοπεταλίων

##### Εκλεκτική καταστολή μεγακαρυοκυττάρων

Οινόπνευμα  
Οιστρογόνα  
Τολβουταμίδη  
Χλωροθειαζίδες

##### Άμεση βλάβη αιμοπεταλίων

Θειική πρωταμίνη  
Μπλεομυκίνη  
ΡΙστοσετίνη

##### Μέσω αντιαιμοπεταλιακών αντισωμάτων

Ακεταμινοφαίνη	Κινιδίνη	PAS
Άλατα χρυσού	Κινίνη	Πενικιλίνη
Διαζεπάμη	Μεθικιλίνη	Ριφαμπικίνη
Διφαινυλδαντοΐνη	Μεθυλντόπα	Στιμποφαίνη
Ηπαρίνη	Νοβοβιοκίνη	Σουλφισοξαζόλη
Κεφαλοθίνη		

##### Με άγνωστο μηχανισμό

###### Κυρίως:

Αλλοπουρινόλη	Καρβαμαζεπίνη	Σπειρονολακτόνη
Αμπικιλίνη	Κωδεΐνη	Στρεπτομυκίνη
Ασπιρίνη	L-dopa	Σουλφοναμίδες
Βαφές μαλλιών	Λιδοκαΐνη	Τολβουταμίδη
Γενταμικίνη	Λινκομυκίνη	Τετρακυκλίνες
Δακτυλίτιδα	Νιτροφουραντοΐνη	Φουροσεμίδη
Διγοξίνη, Διγιοξίνη	Νιτρογλυκερίνη	Φαινυλβουταζόνη
Ερυθρομυκίνη	Ξυλοκαΐνη	Φαινακετίνη
Ινδομεθακίνη	Πρεδνιζόνη	Φαινυτοΐνη
Ιωδιούχο κάλιο	Προκαϊναμίδη	Χλωροκίνη
Ισονιαζίδη	Προπυλοθειουρακίλη	Χλωροθειαζίδες
Κεφαλεξίνη	Σιμετιδίνη	Χλωροπρομαζίνη

απτίνες, ενώ η αλληλεπίδραση μεταξύ φαρμάκου, αντισώματος και αιμοπεταλίου προκαλεί βλάβη του αιμοπεταλίου (συνάθροιση, λύση, καθήλωση συμπληρώματος) και απομάκρυνσή του από την κυκλοφορία μέσω των κυττάρων του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος (ΔΕΣ) (κινίνη, κινιδίνη, Sedormid®, στιμποφαίνη). Μερικά φάρμακα ευθύνονται για την ανάπτυξη αντισωμάτων επειδή δημιουργούν αντιγονικότητα ως αποτέλεσμα της σύνδεσής τους στην επιφάνεια της μεμβράνης των αιμοπεταλίων (πενικιλίνη, κεφαλοθίνη). Συχνά, τα αντισώματα στρέφονται κατά μεταβολιτών των φαρμάκων και όχι κατά του ίδιου του φαρμάκου (αρνητικές δοκιμασίες με το φάρμακο)

(ακεταμινοφαίνη, PAs). Σε νοσήματα με διαταραχές των γλυκοπρωτεϊνών των αιμοπεταλίων παρατηρείται άλλοτε άλλη αντίδραση με τα αντισώματα και τα διάφορα φάρμακα (μικρότερη ή μεγαλύτερη ευκολία σύνδεσης). Κλινικά, στα προηγούμενως ευαισθητοποιημένα άτομα η θρομβοπενία εμφανίζεται εντός 12 ωρών από τη λήψη κινίνης, κινιδίνης ή Sedormid® (τουλάχιστον 7 ημέρες για την πρώτη ανοσιακή απάντηση μετά από την πρώτη επαφή με το φάρμακο, μεταγενέστερη εμφάνιση για τα άλατα χρυσού). Συνήθως εμφανίζονται πρόδρομα ενοχλήματα (πυρετός, φρίκια, υπνηλία, κνησμός), ενώ μπορεί να παρουσιαστούν βαριά οξεία αιμορραγία ή αιμορραγικές εκδηλώσεις από το βλεννογόνο του στόματος. Ακόμη και μικρή ποσότητα φαρμάκου ενδέχεται να προκαλέσει βαριά θρομβοπενία (π.χ., αρκεί η μικρή ποσότητα κινίνης στο tonic water, "coctail purpura")<sup>1-10</sup> (πίν. 1).

Στο μυελό παρατηρείται φυσιολογικός αριθμός μεγακαρυοκυττάρων, αλλά παρουσία άωρων μορφών τους (χωρίς στοιχεία για βλάβη των μεγακαρυοκυττάρων). Σπάνια υπάρχει συνδυασμός με παροδική αιμόλυση. Επιβεβαίωση γίνεται με τεχνικές κυτταροτοξικότητας ή με τη μέτρηση PAIgG και *in vitro* μετατροπή λεμφοκυττάρων, που δείχνουν αυξημένα ποσά IgG στα αιμοπετάλια ατόμων με αντιαιμοπεταλιακά αντισώματα από φάρμακα (ανεύρεση και σε άτομα με ύφεση της νόσου). Απαγορεύεται δοκιμαστική χορήγηση του φαρμάκου για κλινική επιβεβαίωση (απρόβλεπτη θρομβοπενία). Οι μεταγίσεις αιμοπεταλίων δεν έχουν αποτέλεσμα ακόμη και λίγες ημέρες μετά από τη διακοπή του υπεύθυνου φαρμάκου. Η διακοπή του φαρμάκου ακολουθείται από αποκατάσταση του αριθμού των αιμοπεταλίων (συνήθης αποκατάσταση σε μία εβδομάδα, ενώ η τυχόν παράταση της θρομβοπενίας θέτει σε αμφιβολία τη διάγνωση).<sup>1-6</sup>

Στη θρομβοπενία ανοσολογικής αρχής, η μείωση των αιμοπεταλίων οφείλεται τόσο στην παρουσία αντιαιμοπεταλιακών αντισωμάτων (απομάκρυνση των αιμοπεταλίων μέσω του ΔΕΣ), όσο και στην άλλοτε άλλου βαθμού μείωση της παραγωγής αιμοπεταλίων. Η νόσος μπορεί να είναι ιδιοπαθής ή να σχετίζεται με ιογενείς λοιμώξεις, αυτοάνοσα νοσήματα, λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα ή να οφείλεται σε διάφορα φάρμακα.<sup>11-14</sup> Κλασικά, τα φάρμακα που ενοχοποιούνται είναι η κινίνη και τα παράγωγά της, καθώς και η βανκομυκίνη.<sup>13-17</sup> Η εμφάνιση της θρομβοπενίας συνήθως είναι οξεία, σοβαρή και πιθανόν να συνοδεύεται από αιμορραγικές εκδηλώσεις. Ο παθογενετικός μηχανισμός της εμπλέκει την παρουσία αντισωμάτων τα οποία δρουν παρουσία του φαρμάκου και συνδέονται με τις γλυκοπρωτεΐνες IIb/IIIa ή Ib/IX της μεμβράνης των αιμοπεταλίων. Φαίνεται ότι η θρομβοπενία είναι πιο παρατεταμένη σε νεφρική ανεπάρκεια.

Άλλα φάρμακα που ευθύνονται για την εμφάνιση ανοσολογικής θρομβοπενίας είναι διάφορα αντιμικροβιακά (ριφαμπικίνη, σουλφοναμίδες, λινεζολίδη), αντιφλεγμονώδη, αντικαταθλιπτικά, αντινεοπλασματικά, βενζοδιαζεπίνες, αντιεπιληπτικά (φαινοτοΐνη, βαλπροϊκό οξύ, καρβαμαζεπίνη), καθώς και καρδιολογικά και αντιυπερτασικά φάρμακα. Η θρομβοπενία εκδηλώνεται όψιμα και υποχωρεί με τη διακοπή του φαρμάκου.<sup>1-17</sup>

Μερικές φορές, ανοσολογικής αρχής θρομβοπενία και διαταραχή της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων μπορεί να παρατηρηθεί μετά από χορήγηση αμψιξιμάμπης, επιπιφιπατίδης ή τιροφιβάνης, που χρησιμοποιούνται τελευταία στις αγγειοπλαστικές των στεφανιαίων για περιορισμό της θρόμβωσης. Η διαταραχή συνήθως εμφανίζεται τις πρώτες ώρες μετά τη χορήγηση και υποχωρεί αυτόματα σε μερικές ημέρες. Αν παρουσιαστεί αιμορραγία, απαιτείται χορήγηση αιμοπεταλίων.<sup>18</sup>

## 2.2. Θρομβοπενία από ηπαρίνη (HIT)

Σχεδόν όλοι οι ασθενείς που λαμβάνουν ηπαρίνη εμφανίζουν μια παροδική μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων (πιθανότατα από συνάθροιση των αιμοπεταλίων και από κατακράτηση στο σπλήνα). Στις τυπικές περιπτώσεις, η έναρξη της HIT συμβαίνει την 5η–14η ημέρα από τη χορήγηση της ηπαρίνης. Αρχικά παρατηρείται μικρή μείωση των αιμοπεταλίων, αλλά σύντομα η ελάττωση γίνεται σημαντική. Συνήθως, ο αριθμός των αιμοπεταλίων κυμαίνεται από 30–80.000/μL, αλλά στο 10% περίπου των περιπτώσεων είναι <20.000/μL, ενώ, σπάνια, τα αιμοπετάλια δεν ελαττώνονται καθόλου.<sup>19</sup> Ευθύνονται δύο μηχανισμοί: Δημιουργία αντισωμάτων από την ηπαρίνη (συχνότερα) και θρόμβωση με διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (ΔΕΠ) λόγω της ηπαρίνης. Η επιπλοκή αυτή εμφανίζεται συχνότερα σε ασθενείς που λαμβάνουν ηπαρίνη από βόειο πνεύμονα συγκριτικά με εκείνους που λαμβάνουν χοίρειο ηπαρίνη. Η χορήγηση ηπαρίνης μπορεί να συνοδεύεται από ήπια θρομβοπενία μη ανοσολογικής αρχής, αλλά και βαρύτερη ανοσολογικής αρχής λόγω ανάπτυξης αντισωμάτων έναντι του συμπλέγματος ηπαρίνης και του αιμοπεταλιακού παράγοντα 4, που μπορεί να οδηγήσει αφ' ενός στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και αφ' ετέρου στη δημιουργία θρομβώσεων.<sup>1-10,19-27</sup>

Αρχικό βήμα στην παθογενετική διαδικασία είναι η άνοση απάντηση με τη δημιουργία αντισωμάτων. Ακολουθεί η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και η παραγωγή θρομβίνης –μετατροπή της άνοσης απάντησης σε προπηκτική κατάσταση– και, τελικά, η πιθανή εμφάνιση θρομβωτικού –αρτηριακού ή φλεβικού– επεισοδίου (ανάλογα με το κατά πόσο ο ασθενής αντισταθμίζει ή όχι την ενεργοποίηση

της πήξης).<sup>19</sup> Η αντιγονικότητα στην ηπαρίνη φαίνεται ότι καθορίζεται από το μέγεθος της ηπαρινικής αλυσίδας (περίπου 1.000 Da) και από το ποσοστό θείωσης ανά σακχαριδική μονάδα. Έτσι, όσο μικρότερο είναι το μόριο της ηπαρίνης, τόσο μικρότερη καθίσταται η πιθανότητα ανάπτυξης HIT.<sup>19</sup>

Η HIT εμφανίζεται τόσο με την κλασική όσο και με την ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους και συνήθως εκδηλώνεται 5–10 ημέρες μετά από την πρώτη χορήγηση, ενώ ενδέχεται να παρουσιαστεί ακόμη και σε μερικές ώρες στους ασθενείς με προϋπάρχοντα αντισώματα κατά του αιμοπεταλιακού παράγοντα 4 ή σε εκείνους που είχαν ανάλογη προηγούμενη αντίδραση.<sup>1–10,19,24,28</sup> Σε αυτές τις περιπτώσεις, η ταχεία μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων δεν φαίνεται να οφείλεται σε αναμνηστική απάντηση αλλά μάλλον σε οξεία *in vivo* ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων λόγω της χορήγησης ηπαρίνης από τα ήδη κυκλοφορούντα αντισώματα.<sup>19</sup> Η HIT μπορεί να συνοδεύεται από αναφυλακτική αντίδραση ή νέκρωση του δέρματος ή γάγγραινα.

Στην ήπια καλοήγη μορφή (ανοσολογικός μηχανισμός), εμφανίζεται πρώιμα –5 μέρες μετά την έναρξη– μέτριας βαρύτητας θρομβοπενία (αιμοπετάλια  $>100 \times 10^9/L$ ) χωρίς παρουσία αιμορραγικών εκδηλώσεων, η οποία συνήθως υποχωρεί αυτόματα σε μερικές ημέρες και δεν απαιτεί διακοπή της θεραπείας με ηπαρίνη.<sup>1–10,20–25</sup>

Η βαριά μορφή –μόνο θρομβοπενία, HIT τύπου II ή συνοδά θρομβοεμβολικά σημεία HIT– (ανοσολογικός μηχανισμός) χαρακτηρίζεται από συνεχή ενεργοποίηση και συγκόλληση των αιμοπεταλίων, παραγωγή θρομβίνης και κατανάλωση των αιμοπεταλίων. Οι συγκολλήσεις των αιμοπεταλίων αποφράσσουν τα αγγεία, με αποτέλεσμα την ανάπτυξη ισχαιμίας, εμφράκτου ζωτικών οργάνων, πολυοργανικής ανεπάρκειας και τελική κατάληξη το θάνατο. Μπορεί να εμφανιστεί πιο όψιμα (2η εβδομάδα) με βαριάς μορφής θρομβοπενία (αιμοπετάλια  $<50 \times 10^9/L$ ) και απαιτεί διακοπή της ηπαρίνης. Επίσης, έχει χαρακτήρα περισσότερο θρομβωτικό (λόγω συνάθροισης των αιμοπεταλίων) και λιγότερο αιμορραγικό (αναζήτηση συνοδού διάχυτης ενδαγγειακής πήξης). Θεωρείται ότι το σύμπλεγμα ηπαρίνης (UFH) και PF4 συμπεριφέρεται ως αντιγόνο, το οποίο προκαλεί την παραγωγή IgG αντισώματος, που με τη σειρά του προσκολλάται στο αντιγονικό σύμπλεγμα UFH-PF4 (τμήμα Fab) και στον υποδοχέα FcγRIII (τμήμα Fc) των αιμοπεταλίων, με αποτέλεσμα διέγερση, ενεργοποίηση και συγκόλληση των αιμοπεταλίων. Η παραγόμενη θρομβίνη προκαλεί επίταση των παραπάνω διαδικασιών και ενεργοποίηση της πήξης (μορφή ΔΕΠ).<sup>1–10,19–27</sup>

Ο ρόλος της δόσης της ηπαρίνης δεν είναι σαφής. Ωστό-

σο, ακόμη και μια πολύ μικρή δόση μπορεί να προκαλέσει σχηματισμό αντισωμάτων ή και κλινική HIT.

Η διάγνωση τίθεται με την ανίχνευση των ειδικών αντισωμάτων ή με μέτρηση της απελευθέρωσης C-14 σπερμτοξίνης από τα αιμοπετάλια παρουσία ηπαρίνης. Για την αντιμετώπιση της HIT χορηγείται αντιπηκτική αγωγή (αργατροβάνη, μπιβαλιρουδίνη, λεπιρουδίνη ή δαναπαροΐδη και στη συνέχεια βαρφαρίνη).<sup>28</sup>

### 2.3. Μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία

Οι θρομβωτικές μικροαγγειοπάθειες εκδηλώνονται με μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία, θρομβοπενία και συμπτώματα απόφραξης πολύ μικρών αγγείων, λόγω αυξημένης συγκόλλησης αιμοπεταλίων. Μπορεί να είναι οικογενείς, ιδιοπαθείς και επίκτητες. Συχνά, συνοδεύονται από χαμηλά επίπεδα της μεταλλοπρωτεάσης ADAMTS-13, η οποία προκαλεί διάσπαση του παράγοντα von Willebrand (vWF). Οι κυριότερες οντότητες είναι η θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (ΘΘΠ) και το ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο (ΟΑΣ).

Το ΟΑΣ χαρακτηρίζεται από αιφνίδια έναρξη θρομβοπενίας και αιμόλυσης με κατακερματισμένα ερυθρά και οξεία ανουρική νεφρική ανεπάρκεια (ενδαγγειακή αιμόλυση και νεφρική ανεπάρκεια σε παιδιά και νέους ενήλικες). Η ΘΘΠ ή σύνδρομο Moschowitz εμφανίζεται συνήθως σε ενήλικες και χαρακτηρίζεται από διάσπαρτες θρομβώσεις της μικροκυκλοφορίας, καθώς και ένα σύνδρομο οξείας ενδαγγειακής αιμόλυσης με παρουσία σχιστοκυττάρων στο περιφερικό αίμα (αρνητική η άμεση αντίδραση Coombs, αύξηση χολερυθρίνης, μεγάλη αύξηση της LDH), θρομβοπενία, νευρολογικά συμπτώματα, πυρετό και νεφρική προσβολή. Υπάρχει η άποψη ότι, μαζί με το ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο και τις άλλες περιπτώσεις μικροαγγειοπαθητικής αιμολυτικής αναιμίας, η ΘΘΠ αποτελεί διαφορετική έκφραση της ίδιας νόσου. Η ΘΘΠ είναι πιο συχνή στις γυναίκες και σε άτομα ηλικίας 30–40 ετών.<sup>1–10</sup>

Οι επίκτητες θρομβωτικές μικροαγγειοπάθειες είναι συνήθως δευτεροπαθείς και προκαλούνται από τοξίνες ή λοιμώξεις (HIV, *E. coli*, *Shigella*), εκδηλώνονται στη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή οφείλονται σε διάφορα φάρμακα. Η εμφάνισή τους μετά από λήψη φαρμάκων δεν είναι επαρκώς τεκμηριωμένη και συχνά ενοχοποιούνται άμεσα τοξικοί παράγοντες ή ανοσολογικοί μηχανισμοί. Σε αρκετούς ασθενείς με μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία λόγω φαρμάκων ανιχνεύονται αυτοαντισώματα κατά του ADAMTS-13, σε αρκετές περιπτώσεις η διαταραχή φαίνεται ότι σχετίζεται με τη δόση του φαρμάκου, ενώ συχνά δεν

εντοπίζεται κάποιος υποκείμενος μηχανισμός.<sup>41-44</sup> Έχουν αναφερθεί οικογενείς περιπτώσεις (κληρονομικός αυτοσωματικός χαρακτήρας, ADAMTS-13), καθώς και συσχέτιση με κακοήθη νοσήματα, χημειοθεραπεία, HIV-λοίμωξη, ορμονική υποκατάσταση (οιστρογόνα) και φάρμακα.

Το φάρμακο που ενοχοποιείται συχνότερα είναι η κυκλοσπορίνη, ιδιαίτερα σε ασθενείς μετά από μεταμόσχευση, καθώς και σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα ή ιριδοκυκλίτιδα. Η μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία στις περιπτώσεις αυτές σχετίζεται με τη δόση του φαρμάκου και υποχωρεί με τη μείωση της δόσης ή τη διακοπή του φαρμάκου.

Άλλα φάρμακα που ενοχοποιούνται είναι τα διάφορα κυτταροστατικά, όπως η μιτομυκίνη-C, η γεμισταβίνη, η σισπλατίνη, η ιντερφερόνη και το τακρόλιμους. Στο 90% των περιπτώσεων η διαταραχή εμφανίζεται μετά από χορήγηση μιτομυκίνης-C σε συνδυασμό με 5-FU, δοξορουβικίνη και σπανιότερα μετά από χορήγηση συνδυασμών που περιέχουν σισπλατίνη ή καρβοπλατίνη και μπλεομυκίνη ή δαουνορουβικίνη και κυταραβίνη (Aracytin<sup>®</sup>) (σπάνια μετά από χορήγηση κυκλοσπορίνης, methyl-CCNU κ.ά.).<sup>1-10,29-32</sup>

Ιδιαίτερα για τη μιτομυκίνη, φαίνεται ότι ο παθογενετικός μηχανισμός της βλάβης οφείλεται στη νεφροτοξική δράση της, καθώς και στην άμεση τοξική επίδραση του φαρμάκου στα ενδοθήλια. Συχνά, είναι δύσκολη η διαφορική διάγνωση της φαρμακευτικής μικροαγγειοπαθητικής αιμολυτικής αναιμίας από τη μικροαγγειοπάθεια λόγω γενικευμένης καρκινωμάτωσης.

Επίσης, ενοχοποιούνται τα αντισυγκολλητικά φάρμακα των αιμοπεταλίων, όπως είναι η τικλοπιδίνη και σπανιότερα η κλοπιδογρέλη, καθώς και η κινίνη και τα αντισυλληπτικά. Η μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία από τικλοπιδίνη συνήθως εμφανίζεται τουλάχιστον 2 εβδομάδες μετά από την έναρξη της θεραπείας, συνοδεύεται από χαμηλά επίπεδα ADAMTS-13 και παρουσία αυτοαντισωμάτων, ενώ βελτιώνεται με την πλασμαφαίρεση. Η μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία μετά από λήψη κλοπιδογρέλης εμφανίζεται συνήθως τις 2 πρώτες εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας, σχετίζεται σε μικρότερο βαθμό με αυτοαντισώματα και μείωση του ADAMTS-13 και απαντά λιγότερο στην πλασμαφαίρεση.<sup>33</sup>

Με ανοσολογικό μηχανισμό σχετίζεται και η εμφάνιση μικροαγγειοπαθητικής αιμολυτικής αναιμίας μετά από λήψη κινίνης. Αναπτύσσονται αντισώματα κατά των ενδοθηλιακών κυττάρων, των λεμφοκυττάρων, των πολυμορφοπυρήνων, καθώς και αντισώματα IgG ή IgM εξαρτώμενα από τα φάρμακα κατά της γλυκοπρωτεΐνης Ib/IX ή IIb/IIIa των αιμοπεταλίων. Η νόσος υποχωρεί με τη διακοπή του φαρμάκου και με πλασμαφαίρεση.<sup>34</sup>

Σπάνια έχουν αναφερθεί παρόμοιες περιπτώσεις και με άλλα φάρμακα, όπως είναι η θειενοπυριδίνη, η μετρονιδαζόλη και η πιπερακιλίνη.<sup>35-37</sup>

#### 2.4. Λειτουργικές διαταραχές των αιμοπεταλίων

Λόγω της συχνής χρήσης διαφόρων φαρμάκων, όλο και περισσότερο ορισμένα από αυτά ενοχοποιούνται για εμφάνιση επίκτητων διαταραχών της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων, που αποτελούν συχνό πρόβλημα στη συνήθη κλινική πρακτική. Από το παρελθόν ήταν ήδη γνωστή η δράση των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων, όπως της ασπιρίνης, της κλοπιδογρέλης και των ανταγωνιστών των υποδοχέων ιντεγκρίνης (GPIIb-IIIa). Πολλά άλλα, ευρέως χρησιμοποιούμενα φάρμακα, όπως είναι τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, τα αντιβιοτικά, οι θειενοπυριδίνες, τα φάρμακα του καρδιαγγειακού συστήματος, τα ψυχοτρόπα, οι αναστολείς σεροτονίνης, τα διαλύματα που αυξάνουν τον όγκο του πλάσματος και τα φυτικά πρόσθετα διατροφής, είναι δυνατόν να προκαλέσουν διαταραχές της αιμοπεταλιακής λειτουργίας, με αποτέλεσμα επίταση της αιμορραγικής διάθεσης.<sup>38-41</sup>

Οι ασθενείς με διαταραχές της αιμοπεταλιακής λειτουργίας μπορεί να έχουν φυσιολογικό αριθμό αιμοπεταλίων αλλά παρατεταμένο χρόνο ροής. Τις περισσότερες φορές, ο σκοπός της χορήγησης ενός αντιαιμοπεταλιακού φαρμάκου αφορά στη μείωση του κινδύνου θρόμβωσης. Ωστόσο, τα συγκεκριμένα φάρμακα (ασπιρίνη, κλοπιδογρέλη, αναστολείς γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa) προκαλούν σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω διαταραχών της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων.<sup>1-10,40-42</sup> Επίσης, διάφορα φάρμακα ενδέχεται να προκαλούν δυσλειτουργία των αιμοπεταλίων (επικάλυψη με παράγωγα πενικιλίνης και νεότερες κεφαλοσπορίνες, με αποτέλεσμα διαταραχή του σχηματισμού αιμοπεταλιακών θρόμβων, παράταση του χρόνου ροής και τάση για αιμορραγία), να διαταράσσουν τη σταθερότητα της μεμβράνης ή τη σύνθεση προσταγλανδινών, να αυξάνουν τη σύνθεση του κυκλικού AMP ή και να δρουν μέσω άλλων μηχανισμών.<sup>1-10</sup> Ο κατάλογος είναι μεγάλος, ενώ συνεχώς προστίθενται και άλλα φάρμακα (πίνακες 1, 2). Η ασπιρίνη ακετυλιώνει μη αντιστρεπτά την κυκλοοξυγενάση 1, η οποία προκαλεί διαταραχή της σύνθεσης της θρομβοξάνης A<sub>2</sub> και έτσι διαταράσσεται η συνάθροιση των αιμοπεταλίων. Η ασπιρίνη, που παρατείνει μέτρια το χρόνο ροής σε φυσιολογικά άτομα, μπορεί να αυξήσει σημαντικά το χρόνο ροής ασθενών με υποκείμενη δεύτερη αιτία αιμοπεταλιακής δυσλειτουργίας ή με βαριά διαταραχή πήξης (π.χ. ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ηπαρίνη ή άτομα με βαριά αιμορροφιλία).

Σε αντίθεση με τα άλλα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη

**Πίνακας 2.** Φάρμακα που επηρεάζουν τη λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων.*Σταθεροποίηση της μεμβράνης*

α-αναστολείς  
β-αναστολείς  
Αντιισταμινικά  
Τοπικά αναισθητικά (προκαΐνη)  
Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά  
Φουροσεμίδα

*Διαταραχή σύνθεσης προσταγλανδινών*

Ασπιρίνη  
Αντιβιοτικά  
β-λακτάμες  
Κορτικοειδή  
Κεφαλοσπορίνες  
Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη  
Πενικιλίνες

*Φάρμακα που αυξάνουν τα επίπεδα του κυκλικού AMP*

Αμινοφυλλίνη  
Διπυριδαμόλη  
Προσταγλανδίνες  
Τικλοπιδίνη

*Άλλα φάρμακα*

Δαουνορουβικίνη  
Δεξτράνη  
Ηπαρίνη  
Κλοφιμπράτη  
Μιθραμυκίνη  
Οινόπνευμα  
Παπαβερίνη  
Φαινοθειαζίνη

που ακετυλιώνουν αντιστρεπτά την κυκλοοξυγενάση, η ασπιρίνη –όπως προαναφέρθηκε– την ακετυλιώνει μη αντιστρεπτά, με αποτέλεσμα η δράση της να παραμένει ακόμη και μετά την απομάκρυνση του φαρμάκου από την κυκλοφορία. Η δράση της ασπιρίνης εξαρτάται από τη δόση.<sup>40–42</sup>

Διαταραχή της λειτουργίας των αιμοπεταλίων μπορεί να προκύψει και μετά από χορήγηση φλουοξετίνης, καθώς και διαφόρων αντικαταθλιπτικών φαρμάκων μέσω αναστολής της πρόσληψης σεροτονίνης. Αρκετά φάρμακα, όπως είναι οι πενικιλίνες (σε υψηλές δόσεις), άλλα αντιβιοτικά τύπου β-λακτάμης, τα ανοσοκατασταλτικά, οι φαινοθειαζίνες και τα κυτταροστατικά (μιθραμυκίνη, νταουρομυκίνη), προκαλούν άλλοτε άλλου βαθμού διαταραχή της προσκόλλησης και της συνάθροισης των αιμοπεταλίων.<sup>39–42</sup>

**3. ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΜΕ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΠΗΞΗΣ****3.1. Διαταραχές προθρομβίνης**

Υποπροθρομβιναιμία, με αποτέλεσμα παράταση του χρόνου προθρομβίνης (PR/INR), παρατηρείται συχνότερα σε ανεπάρκεια της βιταμίνης Κ, σε ηπατικά νοσήματα, καθώς και σε περιπτώσεις σοβαρής υποθρεψίας. Ο ακριβής μηχανισμός είναι άγνωστος, αλλά σημαντικό ρόλο φαίνεται ότι διαδραματίζει η αλλαγή στη διακίνηση της βιταμίνης Κ. Οι δύο ενοχοποιούμενοι μηχανισμοί είναι είτε η αναστολή της βιοσύνθεσης των παραγόντων της πήξης που εξαρτώνται από τη βιταμίνη Κ μέσω της Ν-μεθυλοθειοεραζόλης ορισμένων αντιβιοτικών, είτε η εξάλειψη της μικροβιακής χλωρίδας του εντέρου που παράγει βιταμίνη Κ, ιδιαίτερα σε ασθενείς με χαμηλή πρόσληψη της βιταμίνης από το στόμα. Παράγοντες αυξημένου κινδύνου φαίνεται ότι είναι η κακή διατροφή, η ηπατική ή η νεφρική ανεπάρκεια, η μικρή ηλικία και τα βαριά νοσήματα. Απαιτείται συστηματικός έλεγχος και, σε ορισμένες περιπτώσεις, η χορήγηση βιταμίνης Κ παρεντερικά.<sup>1–10,43–47</sup>

Για την εμφάνιση της υποπροθρομβιναιμίας ενοχοποιούνται και αρκετά αντιβιοτικά, στα οποία περιλαμβάνονται η αμπικιλίνη, η χλωραμφαινικόλη, οι τετρακυκλίνες, η μεζλοκιλίνη, οι κεφαλοσπορίνες (μοξαλακτάμη, κεφοξιτίνη, κεφοτετάνη, κεφονισίδη, κεφμεταζόλη, κεφμανδόλη, κεφοπεραζόνη κ.ά.) και οι σουλφοναμίδες λόγω ανεπάρκειας των παραγόντων πήξης που εξαρτώνται από τη βιταμίνη Κ.<sup>1–10,43–46</sup>

Διάφοροι παράγοντες ενισχύουν ή αναστέλλουν τη δράση των ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ, ενώ ο κατάλογος των παραγόντων και των φαρμάκων που αλληλεπιδρούν με τα αντιπηκτικά τα οποία ανταγωνίζονται τη βιταμίνη Κ διευρύνεται συνεχώς. Σε ασθενείς που λαμβάνουν βαρφαρίνη, αρκετά φάρμακα και ιδιαίτερα τα αντιβιοτικά σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση αιμορραγίας. Διάφορα φάρμακα αλληλεπιδρούν μέσω διαταραχών της φαρμακοκινητικής των κουμαρινικών φαρμακευτικών προϊόντων (αντιβιοτικά, κινολόνες, μακρολίδες, αζόλες κ.ά.), ενώ άλλα επιτείνουν την αιμορραγική διάθεση μέσω ενδογενών μηχανισμών δράσης (ασπιρίνη, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, ηπαρίνη, τικλοπιδίνη κ.ά.) (πίνακες 3–6).<sup>1–10,48</sup>

**3.2. Κυκλοφορία αντιπηκτικού**

Τα κυκλοφορούντα αντιπηκτικά αναστέλλουν τους παράγοντες πήξης, προκαλώντας αιμορραγικές εκδηλώσεις. Η ανάπτυξη αυτοαντισωμάτων, όπως των αναστολέων του παράγοντα VIII, μπορεί να είναι ιδιοπαθής ή συνηθέστερα δευτεροπαθής, όπως μετά την εγκυμοσύνη, σε αυτοάνοσα

**Πίνακας 3.** Κατάλογος φαρμάκων που προκαλούν διαταραχή λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων, ανεξάρτητα από τη δράση.

<i>Αντιφλεγμονώδη</i>	
Αουρονοφίνη	Φαινυλβουταζόνη
Ασπιρίνη (και σκευάσματα που περιέχουν ασπιρίνη)	Φλουρβιπροφαίνη
Ιβουπροφαίνη	Harproxin
Ινδομεθακίνη	Σουλινδάκη
Μεφαιναμικό οξύ	Σουλφασαλαζίνη
Ναπροξένη	Σουλφινπυραζόνη
	Σουπροφαίνη
<i>Αντιβιοτικά, Αντιμικροβιακά</i>	
Αμανταδίνη	Ναφιλίνη
Αμπικιλίνη	Νιτροφουραντοΐνη
β-λακτάμες	Πενικιλίνη
Καρμπενικιλίνη	Τικαρκιλίνη
Μεθικιλίνη	Υδροχλωροκίνη
<i>Αντικαταθλιπτικά</i>	
Αμινοτριπτυλίνη και παράγωγα	Φλουοξετίνη
Ιμιπραμίνη και παράγωγα	Φαινοθειαζίνες
Κυπροεπταδίνη	Χλωροπρομαζίνη
Ρεζερπίνη	
<i>Άλλα φάρμακα</i>	
Αντιισταμινικά	Ξανθίνες
Βεραπαμίλη και άλλοι ανταγωνιστές ασβεστίου	Οινόπνευμα
Βιταμίνη E	Προπαβερίνη
Δαουνορουβικίνη	Προπανολόλη
Δεξτράνη και παρόμοια πολυμερή	Σκιαγραφικά
Διπυριδαμόλη	Σουλφονουορίες
Διυδροεργοταμίνη	Τικλοπιδίνη
Διφαινουδραμίνη	Τολβουταμίδη
Ενδοτοξίνη	Τοπικά αναισθητικά
Ηπαρίνη	Φαινολαμίνη
Κλοφιμπράτη	Φουροσεμίδη
Μιθραμυκίνη	Χλωροκίνη
Νιτρώδη	

νοσήματα, κακοήθειες ή μετά από λήψη φαρμάκων, ενώ είναι σπάνια σε άτομα χωρίς υποκείμενη νόσο.<sup>1-10,49-53</sup> Η αιτιολογία της παραγωγής αντισωμάτων έναντι του παράγοντα VIII:C σε ασθενείς με αιμορροφιλία είναι άγνωστη και δεν σχετίζεται με προηγούμενη έκθεση σε προϊόντα αίματος. Τυπικά, αυτοί οι ασθενείς δεν εμφανίζουν αναμνηστική απάντηση σε έκθεση στον παράγοντα VIII.

Οι ασθενείς παρουσιάζουν εκδηλώσεις επίκτητης αι-

**Πίνακας 4.** Παράγοντες που ενισχύουν τη δράση των ανταγωνιστών της βιταμίνης K.

<i>Αύξηση του ελεύθερου κλάσματος του φαρμάκου στον ορό λόγω αντικατάστασής του στη θέση σύνδεσής του με τη λευκωματίνη</i>
Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (φαινυλβουταζόνη, φαινακετίνη, ασπιρίνη κ.λπ.)
Σουλφοναμίδες
Φάρμακα κατά της αυξημένης χοληστερόλης (κλοφιμπράτη, Lipanthyl κ.λπ.)
<i>Ελάττωση του ηπατικού καταβολισμού του φαρμάκου</i>
Χλωραμφαινικόλη
Τολβουταμίδη
Αλλοπουρινόλη
Οινόπνευμα
<i>Ελάττωση της σύνθεσης της βιταμίνης K από την εντερική χλωρίδα</i>
Αντιβιοτικά ευρέος φάσματος (νεομυκίνη, τετρακυκλίνες)
Μείωση της απορρόφησης της βιταμίνης K
Παραφινέλαιο
Ανεπάρκεια πρόσληψης της βιταμίνης K με την τροφή
Παρατεταμένη παρεντερική σίτιση (χωρίς χορήγηση βιταμίνης K)
<b>Μη φαρμακευτικοί παράγοντες</b>
Περιπτώσεις υπερκαταβολισμού των παραγόντων που εξαρτώνται από τη βιταμίνη K (πυρετός, υπερθυρεοειδισμός)
Κακή γενική κατάσταση, μεγάλη ηλικία
Διάρροια
Ηπατική προσβολή (κίρρωση, ηπατίτιδα)
Νεφρική ανεπάρκεια

μορροφιλίας με αιφνίδια εμφάνιση απειλητικού για τη ζωή αιμορραγικού συνδρόμου και αρνητικό οικογενειακό ή ατομικό ιστορικό αιμορραγικής διάθεσης, καθώς και χαμηλά επίπεδα παράγοντα VIII. Η εν λόγω μείωση οφείλεται στην ανάπτυξη ειδικών αυτοαντισωμάτων κατά λειτουργικών επιτόπων, τα οποία αδρανοποιούν τον παράγοντα ή και αυξάνουν την κάθαρσή του από το πλάσμα.<sup>51,52</sup> Φάρμακα που μπορεί να προκαλέσουν το συγκεκριμένο σύνδρομο περιλαμβάνουν διάφορα αντιβιοτικά (πενικιλίνη, αμπικιλίνη, τετρακυκλίνη, σουλφοναμίδες, τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη, χρυσός),<sup>49,50</sup> φαινοβαρβιτάλη, διφαινουδαντοΐνη, χλωροπρομαζίνη, φλουφαιναζίνη και άλλες φαινοθειαζίνες, μεθυλντόπα και λεβοντόπα, θειοξανθίνη, χλωροφαιουραμίνη, ακεταμινοφαίνη, ισονιαζίδη, και κυρίως κλοπιδογρέλη, φλουνταραμπίνη και ιντερφερόνη (πεγκυλιωμένη ή όχι).<sup>53-57</sup> Αντιπηκτικό λύκου και αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα μπορεί να παραχθούν από φάρμακα, όπως είναι η χλωροπρομαζίνη, η υδραλαζίνη, η φαινουτοΐνη, η κινίνη και η προκαϊναμίδη.<sup>58,59</sup>

**Πίνακας 5.** Παράγοντες που προκαλούν αναστολή της δράσης των ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ.

<i>Ελάττωση της απορρόφησης των ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ</i>
Αντιόξινα
Χολεστυραμίνη
<i>Αύξηση της ηπατικής σύνθεσης των παραγόντων της πήξης</i>
Αντισυλληπτικά
Οιστρογόνα
<i>Αύξηση του ηπατικού καταβολισμού των ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ (ενζυμική)</i>
Βαρβιτουρικά
Γκριζεοφουλβίνη
Μεπροβαμάτη
Ριφαμπικίνη
<i>Διάφορα</i>
Συνθετικά αντιθρομβωτικά
Κορτικοειδή
<i>Μη φαρμακευτικοί παράγοντες</i>
Η υποχοληστερολαιμία ελαττώνει την ευαισθησία στους ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ
Πλούσια σε βιταμίνη Κ διατροφή

### 3.3. Υπερπηκτικότητα

Μπορεί να είναι κληρονομική ή επίκτητη. Οι κληρονομικές διαταραχές περιλαμβάνουν τις μεταλλάξεις του παράγοντα V Leiden και της προθρομβίνης G20210A και τις ανεπάρκειες πρωτεΐνης C, S ή αντιθρομβίνης III. Καταστάσεις υπερπηκτικότητας μπορεί να σχετίζονται με μακροχρόνια ακινησία, χειρουργικές επεμβάσεις, τραύματα, εγκυμοσύνη, αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, νεοπλασμάτα και λήψη διαφόρων φαρμάκων.<sup>1-10,60,61</sup> Η λήψη ορμονικών φαρμακευτικών προϊόντων και αντισυλληπτικών διαδραματίζει σημαντικό ρόλο λόγω της ευρείας χρήσης τους, ενώ επί λήψης οιστρογόνων ο απόλυτος κίνδυνος εμφάνισης αρτηριακής και φλεβικής θρόμβωσης σχεδόν δεκαπλασιάζεται σε σχέση με τη λήψη αντισυλληπτικών (πιθανότατα λόγω της μεγαλύτερης ηλικίας).<sup>60</sup>

Οι αναστολείς της κυκλοοξυγονάσης-2 (κελεκοξίμη, ροφεκοξίμη, βαλντεκοξίμη κ.λπ.), που χρησιμοποιούνται ευρέως ως αναλγητικά και αντιφλεγμονώδη φάρμακα, φαίνεται ότι συνοδεύονται από αύξηση θρομβωτικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων.<sup>62,63</sup>

Τα νεοπλασμάτα –μέσω πολλών μηχανισμών– εμφανίζουν θρομβοφιλική τάση, η οποία επιτείνεται με τη λήψη διαφόρων κυτταροστατικών. Ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος σε περίπτωση που τα συγκεκριμένα φάρμακα συνδυάζονται με συμπληρωματική ορμονική θεραπεία, με αναστολείς αγγειογένεσης, καθώς και με την υποστηρικτική θεραπεία

**Πίνακας 6.** Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων με τα αντιπηκτικά που ανταγωνίζονται τη βιταμίνη Κ.

<i>Επίταση της αντιπηκτικής δράσης</i>	
Αλλοπουρινόλη	Νορτριπυλίνη
Αμινοπυρίνη	Οξυφαινυλβουταζόνη
Αμπικιλίνη	Σαλικυλικά
Αναβολικά στεροειδή	Στεροειδή αναβολικά
Αντιβιοτικά ευρέος φάσματος	Σιμετιδίνη
Αντιμυκητιασικά	Σουλφοναμίδες
D-θυροξίνη	Σουλφαφαιναζόλη
Ινδομεθακίνη	Σουλφισοξαζόλη
Κινιδίνη	Σουλφιπυραζόνη
Κλοφιμπράτη	Τολβουταμίδη
Κοτριμοξαζόλη	Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά
Μετρονιδαζόλη	Φαινυλβουταζόνη
Μεφαιναμικό οξύ	Φαιнуραμιδόλη
Νεομυκίνη	Χλωράλη
Νορεθανδρολόνη	Χλωραμφαινικόλη
<i>Μείωση της αντιπηκτικής δράσης</i>	
Αντισυλληπτικά	Κορτικοειδή
Βαρβιτουρικά	Μερκαπτοπυρίνη
Βιταμίνη Κ	Οιστρογόνα
Γλουτεθιμίδη	Ριφαμπικίνη
Γκριζεοφουλβίνη	Σπειρονολακτόνη
Διχλωραφαιναζόνη	Φαινυτοΐνη
Διουρητικά	Χολεστυραμίνη
Επταβαρβιτόνη	

με κορτικοειδή, ερυθροποιητίνη και άλλους αυξητικούς παράγοντες.<sup>64,65</sup> Τα κυριότερα αντινεοπλασματικά φάρμακα που ενοχοποιούνται είναι η L-ασπαργινάση, η μπλεομυκίνη, η καρμουστίνη, η πλατίνα, η 5-φθοριοουρακίλη, η μιτομυκίνη-C, η ταμοξιφαίνη, η θαλιδομίδη –ιδιαίτερα όταν συνδυάζεται με δεξαμεθαζόνη– και τα αλκαλοειδή της vinca.<sup>64,65</sup>

Η χορήγηση ορμονικών θεραπειών με αντισυλληπτικά και φάρμακα που δρουν στους υποδοχείς οιστρογόνων (ταμοξιφαίνη) φαίνεται να συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης.<sup>61,66,67</sup> Η ραλοξιφαίνη συνοδεύεται από μικρότερο κίνδυνο θρόμβωσης σε σχέση με την ταμοξιφαίνη για τον καρκίνο της μήτρας, ενώ οι αναστολείς της αρωματάσης, όπως είναι η αναστραζόλη, η λετροζόλη και η εξεμεστάνη, εμφανίζουν μικρότερο κίνδυνο θρόμβωσης σε σύγκριση με την ταμοξιφαίνη.<sup>68</sup>

Η ενισχυτική χημειοθεραπεία για τον καρκίνο του μαστού με CMF συνοδεύεται από υπερπηκτικότητα λόγω πιθανής αναστολής των αναστολέων της πρωτεΐνης C και S.<sup>69</sup>

Η χρήση ασπαραγινάσης για τη θεραπεία της οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας μπορεί να συνοδεύεται από θρομβωτικές επιπλοκές, αφού αναστέλλοντας τη σύνθεση της ασπαραγίνης μειώνεται η σύνθεση αντιθρομβίνης III και πρωτεΐνης C, με αποτέλεσμα αύξηση του κινδύνου εμφάνισης θρόμβωσης.<sup>70</sup>

Η θαλιδομίδη και η λεναλιδομίδη, που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του πολλαπλού μυελώματος, συνοδεύονται από αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης όταν συνδυάζονται με τη λήψη κορτικοειδών.<sup>71</sup>

Η ερυθροποιητίνη συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης και υπάρχουν ενδείξεις ότι ενισχύεται ο κίνδυνος εμφάνισης θρομβωτικών επεισοδίων σε άτομα με νεοπλάσματα,<sup>72</sup> ενώ το ίδιο συμβαίνει και με τη χρήση των αυξητικών παραγόντων της κοκκιοποίησης.<sup>73,74</sup>

Τελευταία, αναφέρεται ότι το μονοκλωνικό αντίσωμα κατά του αυξητικού παράγοντα του αγγειακού ενδοθηλίου, η μπεβακιζουμάμπη, που χρησιμοποιείται στο μεταστατικό καρκίνο του παχέος εντέρου, του πνεύμονα και του μαστού, συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο αρτηριακών θρομβώσεων, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς.<sup>66,75</sup>

## ABSTRACT

### Hematologic dyscrasias caused by medication. – C. Dyscrasias of the platelet series and disturbances of the coagulation mechanism

J. MELETIS, K. KONSTANTOPOULOS

First Department of Internal Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, "Laiko" General Hospital of Athens, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2010, 27(5):731–741

This review presents the disturbances affecting the platelets and the blood coagulation system following administration of medication. Both platelet numbers and platelet function can be affected by several different drugs. In addition, blood coagulation system abnormalities can be caused by several medicines, administered either alone or in combination. Combined disturbances of both platelet function and the coagulation system may be a side effect of drug treatment, and should always be considered in relevant cases.

**Key words:** Functional platelet disorders, Heparin induced thrombocytopenia (HIT), Hypercoagulability, Immune thrombocytopenia, Lupus anticoagulant, Medicines, Microangiopathic hemolytic anemia, Prothrombin, Thrombocytopenia

## Βιβλιογραφία

- DREYFUS B. *Hematologie*. Flammarion Médecine-Sciences, Paris, 1994
- LICHTMAN MA, BEUTLER E, KIPPS TJ, SELIGSOHN U, KAUSHANSKY K, PRCHAL JT. *Williams hematology*. 7th ed. McGraw-Hill Co, New York, 2006
- GREER JP, FOERSTER J, RODGERS GM, PARASKEVAS F, GLADER B, ARBER DA ET AL. *Wintrrobe's clinical hematology*. 12th ed. Lippincott Williams & Wilkins, New York, 2008
- ΜΕΛΕΤΗΣ ΙΧ. *Από το αιματολογικό εύρημα στη διάγνωση*. 7η έκδοση. Εκδόσεις Νηρέας, Αθήνα, 2009
- ΜΕΛΕΤΗΣ ΙΧ. *Άτλας Αιματολογίας*. 2η έκδοση. Εκδόσεις Νηρέας, Αθήνα, 2000
- MELETIS J. *Atlas of hematology*. 3rd ed. Nereus Publ Ltd, Athens, 2009
- ΚΩΝΣΤΑΝΤΟΠΟΥΛΟΣ Κ. Πληροφορίες για τα αιμοπετάλια από τη γενική εξέταση αίματος. *Κλινικά Φροντιστήρια, Ιατρική Εταιρεία Αθηνών*, Αθήνα, 1998, 10:115–123
- CHAMARIN I. *Laboratory hematology*. Churchill Livingstone, London, 1989
- LEWIS SM, BAIN BJ, BATES I. *Dacie and Lewis practical hematology*. 10th ed. Elsevier Ltd, Philadelphia, 2006
- HOFFBRAND AV, CATOVSKY D, TUDDENHAM EGD. *Postgraduate haematology*. 5th ed. Blackwell Publishing, Oxford, 2005
- CINES DB, LIEBMAN H, STASI R. Pathobiology of secondary immune thrombocytopenia. *Semin Hematol* 2009, 46(Suppl 2):S2–S14
- ASTER RH, BOUGIE DW. Drug-induced immune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2007, 357:580–587
- MINTZER DM, BILLET SN, CHMIELEWSKI L. Drug-induced hematologic syndromes. *Adv Hematol* 2009, 2009:495863
- VISENTIN GP, LIU CY. Drug-induced thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2007, 21:685–696
- BOUGIE DW, WILKER PR, ASTER RH. Patients with quinine-induced immune thrombocytopenia have both "drug-dependent" and "drug-specific" antibodies. *Blood* 2006, 108:922–927
- VON DRYGALSKI A, CURTIS BR, BOUGIE DW, McFARLAND JG, AHL S, LIMBU I ET AL. Vancomycin-induced immune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2007, 356:904–910
- KENNEY B, TORMEY CA. Acute vancomycin-dependent immune thrombocytopenia as an anamnestic response. *Platelets* 2008,

- 19:379–383
18. ASTER RH, CURTIS BR, BOUGIE DW. Thrombocytopenia resulting from sensitivity to GPIIb-IIIa inhibitors. *Semin Thromb Hemost* 2004, 30:569–577
  19. ΣΠΗΛΙΩΤΟΠΟΥΛΟΥ Ι. Θρομβοπενία από ηπαρίνη. Κλινικά Φροντιστήρια, Ιατρική Εταιρεία Αθηνών, Αθήνα, 2009, 21:92–123
  20. GREINACHER A. Heparin-induced thrombocytopenia: Frequency and pathogenesis. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2006, 35:37–45
  21. ALVING BM. Heparin-induced thrombocytopenia: The female factor. *Blood* 2006, 108:2884–2885
  22. KELTON JG, WARKENTIN TE. Heparin-induced thrombocytopenia: A historical perspective. *Blood* 2008, 112:2607–2616
  23. WARKENTIN TE. Think of HIT. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006:408–414
  24. WARKENTIN TE, MAURER BT, ASTER RH. Heparin-induced thrombocytopenia associated with fondaparinux. *N Engl J Med* 2007, 356:2653–2655
  25. AREPALLY GM, ORTEL TL. Clinical practice. Heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2006, 355:809–817
  26. WARKENTIN TE. Heparin-induced thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2007, 21:589–607
  27. AREPALLY GM, ORTEL TL. Heparin-induced thrombocytopenia. *Annu Rev Med* 2010, 61:77–90
  28. ALBERIO L. Heparin-induced thrombocytopenia: Some working hypothesis on pathogenesis, diagnostic strategies and treatment. *Curr Opin Hematol* 2008, 15:456–464
  29. PISONI R, RUGGENENTI P, REMUZZI G. Drug-induced thrombotic microangiopathy: Incidence, prevention and management. *Drug Saf* 2001, 24:491–501
  30. DLOTT JS, DANIELSON CF, BLUE-HNIDY DE, MCCARTHY LJ. Drug-induced thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome: A concise review. *Ther Apher Dial* 2004, 8:102–111
  31. ZAKARIJA A, BENNETT C. Drug-induced thrombotic microangiopathy. *Semin Thromb Hemost* 2005, 31:681–690
  32. MEDINA PJ, SIPOLS JM, GEORGE JN. Drug-associated thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Hematol* 2001, 8:286–293
  33. ZAKARIJA A, KWAAN HC, MOAKE JL, BANDARENKO N, PANDEY DK, MCKOY JM ET AL. Ticlopidine- and clopidogrel-associated thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP): Review of clinical, laboratory, epidemiological, and pharmacovigilance findings (1989–2008). *Kidney Int Suppl* 2009, 112:S20–S24
  34. KOJOURI K, VESELY SK, GEORGE JN. Quinine-associated thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: Frequency, clinical features, and long-term outcomes. *Ann Intern Med* 2001, 135:1047–1051
  35. BENNETT CL, KIM B, ZAKARIJA A, BANDARENKO N, PANDEY DK, BUFFIE CG ET AL. Two mechanistic pathways for thienopyridine-associated thrombotic thrombocytopenic purpura: A report from the SERF-TTP Research Group and the RADAR Project. *J Am Coll Cardiol* 2007, 50:1138–1143
  36. RIVKIN A. Thrombotic thrombocytopenic purpura induced by metronidazole vaginal gel. *Pharmacotherapy* 2007, 27:1058–1061
  37. YATA Y, MIYAGIWA M, INATSUCHI S, HIRAIWA Y, MURAKAMI J, KATO T ET AL. Thrombotic thrombocytopenic purpura caused by piperacillin successfully treated with plasma infusion. *Ann Hematol* 2000, 79:593–595
  38. WEI AH, SCHOENWAEELDER SM, ANDREWS RK, JACKSON SP. New insights into the haemostatic function of platelets. *Br J Haematol* 2009, 147:415–430
  39. SCHARF RE. Acquired platelet function disorders: Pathogenesis, classification, frequency, diagnosis, clinical management. *Hämostaseologie* 2008, 28:299–311
  40. SHEN YM, FRENKEL EP. Acquired platelet dysfunction. *Hematol Oncol Clin North Am* 2007, 21:647–661
  41. HASSAN AA, KROLL MH. Acquired disorders of platelet function. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005:403–408
  42. TSEENG S, ARORA R. Aspirin resistance: Biological and clinical implications. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2008, 13:5–12
  43. BREEN GA, ST PETER WL. Hypoprothrombinemia associated with cefmetazole. *Ann Pharmacother* 1997, 31:180–184
  44. SHEVCHUK YM, CONLY JM. Antibiotic-associated hypoprothrombinemia: A review of prospective studies, 1966–1988. *Rev Infect Dis* 1990, 12:1109–1126
  45. THOMPSON JW, JACOBS RF. Adverse effects of newer cephalosporins. An update. *Drug Saf* 1993, 9:132–142
  46. LIPSKY JJ. Antibiotic-associated hypoprothrombinaemia. *J Antimicrob Chemother* 1988, 21:281–300
  47. STROM BL, SCHINNAR R, GIBSON GA, BRENNAN PJ, BERLIN JA. Risk of bleeding and hypoprothrombinaemia associated with NMTT side chain antibiotics: Using cefoperazone as a test case. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1999, 8:81–94
  48. HOLBROOK AM, PEREIRA JA, LABIRIS R, McDONALD H, DOUKETIS JD, CROWTHER M ET AL. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med* 2005, 165:1095–1106
  49. STEFANINI M. Transient deficiency of antihemophilic factor (AHF) procoagulant and AHF-like antigen during administration of tetracycline. *Am J Clin Pathol* 1980, 73:439–443
  50. KLEIN KG, PARKIN JD, MADARAS F. Studies on an acquired inhibition of factor VIII induced by penicillin allergy. *Clin Exp Immunol* 1976, 26:155–161
  51. HAY CR. Acquired haemophilia. *Baillieres Clin Haematol* 1998, 11:287–303
  52. BOSSI P, CABANE J, NINET J, DHOTE R, HANSLIKT, CHOSIDOW O ET AL. Acquired hemophilia due to factor VIII inhibition in 34 patients. *Am J Med* 1998, 105:400–408
  53. DELGADO J, JIMENEZ-YUSTE V, HERNANDEZ-NAVARRO F, VILLAR A. Acquired haemophilia: Review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors. *Br J Haematol* 2003, 121:21–35
  54. FRANCHINI M, CAPRA F, NICOLINI N, VENERI D, MANZATO F, BAUDO F ET AL. Drug-induced anti-factor VIII antibodies: A systematic review. *Med Sci Monit* 2007, 13:RA55–RA61
  55. OTIS PT, FEINSTEIN DI, RAPAPORT SI, PATCH MJ. An acquired inhibitor of fibrin stabilization associated with isoniazid therapy: Clinical and biochemical observations. *Blood* 1974, 44:771–781
  56. SALLAH S, WAN JY. Inhibitors against factor VIII associated with the use of interferon- $\alpha$  and fludarabine. *Thromb Haemost* 2001, 86:1119–1121

57. HAJ M, DASANI H, KUNDU S, MOHITE U, COLLINS PW. Acquired haemophilia A may be associated with clopidogrel. *Br Med J* 2004, 329:323
58. AUSTIN S, COHEN H. Antiphospholipid syndrome. *Medicine* 2006, 34:472–475
59. CLAUSER S, FISCHER AM, DARNIGE L. Quinidine-induced lupus anticoagulant, hypoprothrombinemia, and antiprothrombin antibodies. *Am J Hematol* 2007, 82:330
60. ΚΑΡΑΦΟΥΛΙΔΟΥ Α. Αρτηριακή θρόμβωση-θρομβοφιλία. Κλινικά Φροντιστήρια, Ιατρική Εταιρεία Αθηνών, Αθήνα, 2009, 21:76–91
61. ΚΩΤΣΗ Π. Συγγενής και επίκτητη θρομβοφιλία. Κλινικά Φροντιστήρια, Ιατρική Εταιρεία Αθηνών, Αθήνα, 2009, 21:11–31
62. KEARNEY PM, BAIGENT C, GODWIN J, HALLS H, EMBERSON JR, PATRONO C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *Br Med J* 2006, 332:1302–1308
63. KERR DJ, DUNN JA, LANGMAN MJ, SMITH JL, MIDGLEY RS, STANLEY A ET AL. Rofecoxib and cardiovascular adverse events in adjuvant treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2007, 357:360–369
64. ΠΟΛΙΤΟΥ Μ. Θρομβώσεις και καρκίνος. Κλινικά Φροντιστήρια, Ιατρική Εταιρεία Αθηνών, Αθήνα, 2009, 21:134–145
65. HADDAD TC, GREENO EW. Chemotherapy-induced thrombosis. *Thromb Res* 2006, 118:555–568
66. CUSHMAN M, KULLER LH, PRENTICE R, RODABOUGH RJ, PSATY BM, STAFFORD RS ET AL. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004, 292:1573–1580
67. VANDENBROUCKE JP, ROSING J, BLOEMENKAMP KW, MIDDELDORP S, HELMERHORST FM, BOUMA BN ET AL. Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001, 344:1527–1535
68. HOWELL A, CUZICK J, BAUM M, BUZDAR A, DOWSETT M, FORBES JF ET AL. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005, 365:60–62
69. PRITCHARD KI, PATERSON AH, PAUL NA, ZEE B, FINE S, PATER J. Increased thromboembolic complications with concurrent tamoxifen and chemotherapy in a randomized trial of adjuvant therapy for women with breast cancer. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Breast Cancer Site Group. *J Clin Oncol* 1996, 14:2731–2737
70. CARUSO V, LACOVIELLO L, DI CASTELNUOVO A, STORTI S, MARIANI G, DE GAETANO G ET AL. Thrombotic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia: A meta-analysis of 17 prospective studies comprising 1752 pediatric patients. *Blood* 2006, 108:2216–2222
71. PALUMBO A, RAJKUMAR SV, DIMOPOULOS MA, RICHARDSON PG, SAN MIGUEL J, BARLOGIE B ET AL. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* 2008, 22:414–423
72. BOHLIUS J, WILSON J, SEIDENFELD J, PIPER M, SCHWARZER G, SANDERCOCK J ET AL. Recombinant human erythropoietins and cancer patients: Updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients. *J Natl Cancer Inst* 2006, 98:708–714
73. TOLCHER AW, GIUSTI RM, O'SHAUGHNESSY JA, COWAN KH. Arterial thrombosis associated with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) administration in breast cancer patients treated with dose-intensive chemotherapy: A report of two cases. *Cancer Invest* 1995, 13:188–192
74. CANALES MA, ARRIETA R, GOMEZ-RIOJA R, DIEZ J, JIMENEZ-YUSTE V, HERNANDEZ-NAVARRO F. Induction of a hypercoagulability state and endothelial cell activation by granulocyte colony-stimulating factor in peripheral blood stem cell donors. *J Hematother Stem Cell Res* 2002, 11:675–681
75. SCAPPATICCI FA, SKILLINGS JR, HOLDEN SN, GERBER HP, MILLER K, KABBINAVAR F ET AL. Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. *J Natl Cancer Inst* 2007, 99:1232–1239

*Corresponding author:*

J. Meletis, First Department of Internal Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, "Laiko" General Hospital, Athens, Greece  
e-mail: imeletis@med.uoa.gr

.....