



## Αιματολογικές διαταραχές επαγόμενες από αντιψυχωτικά φάρμακα

Κυζιρίδης Θεοχάρης<sup>1</sup>, Διακογιάννης Ιωάννης<sup>2</sup>

1. Νοσηλεύτης Τ.Ε., Ειδικότητα στη Νοσηλευτική Ψυχικής Υγείας-Ψυχιατρική Νοσηλευτική, Υποψήφιος διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής Α.Π.Θ. Υπεράριθμος άμισθος ειδικευόμενος ιατρός Γ' Ψυχιατρικής κλινικής Α.Π.Θ. Π.Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ
2. Αναπληρωτής Καθηγητής Ψυχιατρικής Α.Π.Θ., Π.Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Πάνω από μισό αιώνα μετά την ανακάλυψη της χλωροπρομαζίνης και της αλοπεριδόλης τα αντιψυχωτικά φάρμακα γνώρισαν μια πραγματική επανάσταση εξέλιξης. Η γνώση των ανεπιθύμητων ενεργειών τους είναι κεφαλαιώδους σημασίας καθώς μπορεί να συμβάλει στην πρόληψη ανεπιθύμητων συμβαμάτων, να ελαττώσει τον χρόνο και το κόστος νοσηλείας, να βελτιώσει την ποιότητα ζωής των ασθενών, να ελαχιστοποιήσει τα προβλήματα μεγιστοποιώντας το θεραπευτικό όφελος.

**Σκοπός:** Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης ήταν η παρουσίαση των αιματολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών των αντιψυχωτικών φαρμάκων, και πιο συγκεκριμένα της συχνότητας και της σύνδεσής τους με τις διάφορες κατηγορίες αυτών των φαρμάκων, της κλινικής τους εικόνας και των παθοφυσιολογικών μηχανισμών τους.

**Υλικό-μέθοδος:** Έγινε ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας (άρθρα περιοδικών κυρίως από τη βάση δεδομένων PubMed, καθώς και βιβλία-μονογραφίες). Καλύφθηκε η χρονική περίοδος 1978-2012, και οι λέξεις-κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν antipsychotics, hematologic adverse effects, drug-induced adverse effects.

**Αποτελέσματα:** Οι αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες που επάγονται από τη χρήση αντιψυχωτικών φαρμάκων δεν είναι ιδιαίτερα συχνές, ενώ πολλές δημοσιεύονται στα πλαίσια αναφορών περιπτώσεων (case reports). Για τον λόγο αυτό δεν έχουν τύχει ιδιαίτερης προσοχής. Μπορεί να αφορούν σε διαταραχές που έχουν σχέση με όλες τις σειρές των έμμορφων συστατικών του αίματος καθώς και με τον πηκτικό μηχανισμό. Εξαίρεση σε αυτό τον κανόνα αποτελεί η επαγόμενη από την κλοζαπίνη ακοκκιοκυτταραιμία, η οποία απαιτεί αυξημένη κλινική επαγρύπνηση. Η ακοκκιοκυτταραιμία μάλιστα αποτέλεσε αιτία απόσυρσης της κλοζαπίνης από την κυκλοφορία πριν από περίπου 35 χρόνια.

**Συμπεράσματα:** Σε κάθε περίπτωση η εμφάνιση ενός αιματολογικού συμβάματος σε ασθενή που λαμβάνει αντιψυχωτικά φάρμακα απαιτεί προσεκτική εκτίμηση.

**Λέξεις Κλειδιά:** Αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες, αντιψυχωτικά φάρμακα, φαρμακοεπαγόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες, φαρμακοεπαγόμενες αιματολογικές διαταραχές.

**Υπεύθυνος αλληλογραφίας:** Θεοχάρης Χ. Κυζιρίδης, Αρήτης 6, 56123 Αμπελόκηποι Θεσσαλονίκης, Τηλ 2310529805, 6973922201, E-mail: theocharis\_kyziridis@yahoo.gr

## Antipsychotic drug-induced hematologic disorders

Kyziridis Theocharis<sup>1</sup>, Diakogiannis Ioannis<sup>2</sup>

1. R.N., Specialized in Mental Health Nursing-Psychiatric Nursing Ph.D. (c), A.U.Th. Medical School, Resident in Psychiatry, 3rd Department of Psychiatry, A.U.Th. Medical School, AHEPA University Hospital of Thessaloniki
2. Associate Professor of Psychiatry, A. U. Th. Medical School, AHEPA University Hospital of Thessaloniki

### ABSTRACT

Over half a century after the discovery of chlorpromazine and haloperidol, antipsychotic drugs showed a true evolutionary revolution. The knowledge of their adverse effects is of outmost importance as it may contribute to the prevention of unwanted sequelae, to the decrease of the duration and cost of hospitalization, it may improve the quality of life of patients, minimize the problems and maximize the therapeutic gain.

**Aim:** The aim of this review was the presentation of the hematologic side-effects of antipsychotic drugs, and most particularly their frequency and association with the different classes of these drugs, their clinical picture and their pathophysiological mechanisms.

**Material-method:** This paper is a review of the literature (mainly articles from journals, PubMed, as well as books and monographs) of the period 1978-2012. Key-words used included antipsychotics, hematologic adverse effects, drug-induced adverse effects.

**Results:** Antipsychotic-drug induced hematologic side-effects are not particularly highly prevalent, while many of them are found in case reports. For this reason they have not drawn much of attention. These hematologic dyscrasias may concern all the blood cell series as well as the coagulation mechanism. Excluded from this rule is the case of clozapine-induced agranulocytosis, which demands increased clinical vigilance. In fact, agranulocytosis was the reason why the drug was drawn away from circulation approximately 35 years ago.

**Conclusions:** In any case the appearance of a hematologic disorder in a patient receiving antipsychotic medications should prompt careful evaluation.

**Keywords:** Hematologic adverse effects, antipsychotic drugs, drug-induced side effects, drug-induced hematologic disorders.

**Corresponding Author:** Theocharis Chr. Kyziridis, 6 Aritis street, 56123, Ambelokipoi, Thessaloniki, Greece, Tel: 2310529805, 6973922201, E-mail: theocharis\_kyziridis@yahoo.gr

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα ψυχοτρόπα φάρμακα περιλαμβάνουν ένα ευρύ φάσμα χημικών ουσιών, οι οποίες διαθέτουν την ικανότητα να περνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και να δρουν στο κεντρικό νευρικό σύστημα, προκαλώντας μεταβολές στο επίπεδο συνειδήσεως, στην αντίληψη, στη συναισθηματική διάθεση, τη σκέψη, την ψυχοκινητική συμπεριφορά. Σε αυτά τα φάρμακα ανήκουν αγχολυτικά-υπναγωγά, αντιψυχωτικά, αντικαταθλιπτικά και σταθεροποιητικά της διάθεσης, φάρμακα για την αντιμετώπιση της άνοιας, και των εξαρτήσεων, και θυμοαναληπτικά. Μετά τα μέσα του 20<sup>ου</sup> αιώνα η έρευνα στον τομέα της ψυχοφαρμακολογίας άρχισε να αναπτύσσεται με γοργούς ρυθμούς, με αποτέλεσμα να υπάρχει σήμερα στη διάθεσή μας μια πληθώρα αποτελεσματικών και αξιόπιστων ψυχοτρόπων φαρμάκων. Είναι από τα πλέον ευρέως συνταγογραφούμενα φάρμακα σε όλο τον κόσμο και για αυτό τον

λόγο είναι σημαντική η γνώση των ανεπιθύμητων ενεργειών τους, καθώς βοηθά:

- Την πρόληψη εμφάνισης ατυχών συμβαμάτων στους αρρώστους και στη βελτίωση της ποιότητας ζωής τους.
- Την καλύτερη συμμόρφωσή τους στη φαρμακευτική αγωγή και τις ιατρικές οδηγίες εν γένει και κατά συνέπεια στην επίτευξη του θεραπευτικού αποτελέσματος.
- Την ελάττωση της διάρκειας και του κόστους νοσηλείας και ιατροφαρμακευτικής περίθαλψης.

Η ανάπτυξη των αντιψυχωτικών φαρμάκων στη δεκαετία του 50 σηματοδότησε τη χρυσή εποχή της ψυχοφαρμακολογίας. Η εισαγωγή της χλωροπρομαζίνης στην ψυχιατρική θεραπευτική ήταν ένα κομβικό σημείο και βοήθησε πολλούς αρρώστους με τρόπο που καμία θεραπεία δεν είχε καταφέρει μέχρι τότε. Η ιδρυματική θεραπεία έδωσε τη θέση της σε μία πιο ενεργή αντιμετώπιση και το κλινικά



σημαντικό θεραπευτικό αποτέλεσμα των αντιψυχωτικών φαρμάκων έκανε δυνατή την αποϊδρυματοποίηση των αρρώστων. Η ψυχοφαρμακολογία, η 3<sup>η</sup> επανάσταση της ψυχιατρικής, έστρωσε τον δρόμο για τη σταδιακή αποδέσμευση των αρρώστων από τα άσυλα και τη σταδιακή επανένταξή τους στην κοινότητα, προετοιμάζοντας το έδαφος για την 4<sup>η</sup> επανάσταση της ψυχιατρικής, την κοινωνική και κοινοτική ψυχιατρική.<sup>1</sup> Εν τω μεταξύ, πάνω από μισός αιώνας πέρασε από την ανακάλυψη της χλωροπρομαζίνης και στο χρονικό διάστημα που μεσολάβησε η θεραπευτική φαρέτρα της ψυχιατρικής εξοπλίστηκε με νεότερα και αρκετά αποτελεσματικά φάρμακα, που στερούνται αρκετών από τις ανεπιθύμητες ενέργειες των παλαιότερων, αν και πολλά από τα τελευταία εξακολουθούν να είναι αποτελεσματικά και σίγουρα πολύ φθηνότερα.

Τα αντιψυχωτικά φάρμακα χρησιμοποιούνται κατά κύριο λόγο στην αντιμετώπιση της σχιζοφρένειας, της παραληρητικής διαταραχής, της διπολικής διαταραχής, της κατάθλιψης με ψυχωτικά στοιχεία, αλλά και των διαταραχών της συμπεριφοράς των αρρώστων που πάσχουν από άνοια και αυτών που εμφανίζουν ντελίριο. Τα νεότερα ή δεύτερης γενιάς αντιψυχωτικά φάρμακα είναι πολύ υψηλότερου κόστους σε σχέση με τα 1<sup>ης</sup> γενιάς, αλλά θεωρείται ότι είναι πιο αποτελεσματικά σε πολλές καταστάσεις και

με πιο ευνοϊκό προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών.

Οι αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες από τα αντιψυχωτικά φάρμακα δεν έχουν τύχει ιδιαίτερης προσοχής (όπως επί παραδείγματι συμβαίνει με τις εξωπυραμιδικές ανεπιθύμητες ενέργειες, που κυρίως επάγουν τα παλαιότερα αντιψυχωτικά, ή το μεταβολικό σύνδρομο, που κυρίως επάγουν τα νεότερα ή άτυπα αντιψυχωτικά). Εξαίρεση σε αυτό τον κανόνα αποτελεί η κλοζαπίνη, το πρωτότυπο άτυπο αντιψυχωτικό, που είχε αποσυρθεί για αρκετά χρόνια εξαιτίας των αιματολογικών διαταραχών που προκαλούσε (κυρίως της δυνητικά θανατηφόρου ανεπιθύμητης ενέργειας της ακοκκιοκυτταραιμίας), και παρά την αναμφισβήτητη αποτελεσματικότητά της, ιδιαίτερα στην ανθεκτική σχιζοφρένεια.

## Σκοπός

Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι να παρουσιάσει με συνοπτικό τρόπο βασικά δεδομένα που αφορούν στη σχέση αντιψυχωτικών φαρμάκων και αιματολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών (ώστε να ελαχιστοποιηθούν στο μέτρο του δυνατού ανεπιθύμητα συμβάματα σε ασθενείς), και πιο συγκεκριμένα στη συχνότητα και τη σύνδεσή τους με τις διάφορες κατηγορίες αυτών των φαρμάκων, στην κλινική τους εικόνα και τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς τους.

---

## Υλικό-μέθοδος

Υλικό αντλήθηκε από άρθρα της διεθνούς βιβλιογραφίας και από συγγράμματα αναφοράς, και έγινε ανασκόπησή του. Χρησιμοποιήθηκε κυρίως η βάση δεδομένων Pub Med για το χρονικό διάστημα 1978-2012 με τους συνδυασμούς των λέξεων αντιψυχωτικά φάρμακα, αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες, φαρμακοεπαγόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες.

## Αποτελέσματα

Τα αντιψυχωτικά φάρμακα έχουν συσχετισθεί με διάφορες αιματολογικές δυσκρασίες, περιλαμβανομένων της ουδετεροπενίας, της λευκοπενίας, της ακοκκιοκυτταραιμίας και της θρομβοπενίας, με μηχανισμό που δεν είναι γνωστός με απόλυτη σαφήνεια,<sup>2</sup> μπορεί δε να αφορούν στην ερυθρά, την κοκκιώδη, ή τη μεγακαρυοκυτταρική σειρά, ή ακόμη και στον μηχανισμό πήξης. Με φθίνουσα σειρά συχνότητας παρουσιάζονται ουδετεροπενία, ακοκκιοκυτταραιμία, ηωσινοφιλία, θρομβοπενία, πορφύρα, αναιμία,<sup>3</sup> ενώ επιπλέον μπορούν να παρατηρηθούν λευκοκυττάρωση, θρομβοκυττάρωση, και διαταραχές λειτουργίας των αιμοπεταλίων.<sup>4</sup> Πρόκειται για σπάνιες αλλά δυνητικά θανατηφόρες επιπλοκές. Οι σημαντικότερες από αυτές παρουσιάζουν επίπτωση 1-2 περιπτώσεων ανά 100.000 ασθενείς με μεγαλύτερη συχνότητα σε μεσήλικες και γυναίκες καυκάσιας φυλής, και θνητότητα

που εγγίζει το 8-17%.<sup>5</sup> Αν εξαιρέσει κάποιος την επαγόμενη από την κλοζαπίνη ακοκκιοκυτταραιμία, δεν υπάρχουν ξεκάθαροι παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση αιματολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών από τα αντιψυχωτικά φάρμακα.<sup>6</sup>

Οι μηχανισμοί πρόκλησης των αιματολογικών διαταραχών από τα αντιψυχωτικά φάρμακα ποικίλλουν, και μπορεί να περιλαμβάνουν απευθείας τοξική επίδραση στον μυελό των οστών, επίδραση στις πρόδρομες μορφές των κυττάρων του αίματος, και περιφερική καταστροφή.<sup>7</sup>

Σημαντικά σημεία και συμπτώματα που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη και που οδηγούν στην απόφαση παρακολούθησης της γενικής εξέτασης αίματος περιλαμβάνουν ουλορραγίες, θωρακικό άλγος, εικόνα κρυολογήματος, ξηρό βήχα, δύσπνοια, πυρετό, κόπωση, ωχρότητα, πετέχειες, εξανθήματα, στοματίτιδα.<sup>7</sup> Κατά την εκτίμηση των ασθενών θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τόσο οι παράγοντες που μπορούν να συμβάλλουν στην εκδήλωση τέτοιων φαινομένων (συνυπάρχοντα νοσήματα και ταυτόχρονη χορήγηση άλλων φαρμάκων), όσο και το γεγονός ότι οι αιματολογικές διαταραχές συμβαίνουν συχνότερα στην αρχή της θεραπείας, οι δε περισσότερες από αυτές υποχωρούν με τη διακοπή του υπεύθυνου φαρμάκου.<sup>8</sup>

Η πιστοποίηση ότι ένα φάρμακο ευθύνεται για αιματολογική δυσκρασία γίνεται ως εξής: Μία



φυσιολογική γενική εξέταση αίματος γίνεται παθολογική χωρίς γνωστή ιατρική αιτία κατά τη διάρκεια χρήσης του φαρμάκου. Η διαταραχή διορθώνεται όταν αποσύρεται το φάρμακο και ξαναεμφανίζεται όταν χρησιμοποιείται εκ νέου. Το αιμοδιάγραμμα ξαναγίνεται φυσιολογικό μετά τη διακοπή του υπεύθυνου φαρμάκου.<sup>9</sup>

## Διαταραχές ερυθράς σειράς

Οι φαινοθειαζίνες, και ιδιαίτερα η χλωροπρομαζίνη και η προμαζίνη, είναι δυναμικά μυελοτοξικά φάρμακα. Ιδιαίτερα η χλωροπρομαζίνη μπορεί να προκαλέσει:

- Απλαστική αναιμία: Ως απλαστική αναιμία ορίζεται η παγκυτταροπενία με ελαττωμένη παραγωγή όλων των κυτταρικών σειρών στον μυελό των οστών.<sup>10</sup> Κλινικά η απλαστική αναιμία παρουσιάζεται με πορφύρα, εύκολη κόπωση, αιμορραγίες, λοίμωξη με πυρετό, ωχρότητα, ταχυκαρδία.<sup>8</sup>
- Ανοσοαλλεργική αιμολυτική αναιμία, ως εξής: Το σύστημα φαρμάκου-αντισώματος καθλώνεται στην επιφάνεια των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Η αιμόλυση δεν συνδέεται με τη δόση-ακόμη και ελάχιστη ποσότητα μπορεί να προκαλέσει αιμόλυση- είναι οξεία και ενδαγγειακή με τη μεσολάβησή του. Η αντίδραση Coombs είναι θετική και είναι του τύπου του αντισυμπληρώματος.<sup>11</sup> Η αιμολυτική

αναιμία χαρακτηρίζεται από ελαττωμένο χρόνο επιβίωσης των ερυθροκυττάρων με αντιδραστική δικτυοερυθροκυττάρωση.<sup>10</sup>

Από τα άλλα αντιψυχωτικά 1<sup>ης</sup> γενιάς η φλουφαιναζίνη μπορεί να προκαλέσει παγκυτταροπενία, η προμεθαζίνη μπορεί να προκαλέσει αιμόλυση σε άτομα με έλλειψη G6PD, και η προχλωροπεραζίνη μπορεί να προκαλέσει απλασία μυελού (αναιμία-θρομβοπενία-ακοκκιοκυτταραιμία).<sup>11</sup> Η αιμολυτική αναιμία και η παγκυτταροπενία πάντως αποτελούν γενικά σπάνια συμβάματα με τα 1<sup>ης</sup> γενιάς αντιψυχωτικά.<sup>12</sup> Από τα αντιψυχωτικά 2<sup>ης</sup> γενιάς η ρισπεριδόνη μπορεί να προκαλέσει αναιμία.<sup>11</sup>

## Διαταραχές κοκκιδώδους σειράς

Λευκοπενία καλείται η ελάττωση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων κάτω από 4.300 και ουδετεροπενία η ελάττωση του απόλυτου αριθμού ουδετεροφίλων κάτω από 2.000. Όταν αυτός ο αριθμός πέσει κάτω από 1.000 υπάρχει αυξημένος κίνδυνος βακτηριακής λοίμωξης. Παθοφυσιολογικά οφείλεται σε ελαττωμένη παραγωγή ή αυξημένη καταστροφή των λευκών αιμοσφαιρίων.<sup>13</sup> Παροδική λευκοπενία (κάτω από 3500) είναι συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια των 1<sup>ης</sup> γενιάς αντιψυχωτικών φαρμάκων αλλά συνήθως δεν δημιουργεί ιδιαίτερα προβλήματα.<sup>12</sup> Κλινικά στοιχεία που συνηγορούν υπέρ πιθανής ουδετεροπενίας-ακοκκιοκυτταραιμίας

περιλαμβάνουν ουλορραγίες, θωρακικό άλγος, συμπτώματα κρυολογήματος, ξηρό βήχα, δύσπνοια, κόπωση, πυρετό, λεμφαδενοπάθεια, καταβολή δυνάμεων, ωχρότητα, πετέχειες, φαρυγγίτιδα, πορφύρα, εξανθήματα, στοματίτιδα, μυαλγίες, πονόλαιμο. Η εμφάνιση ακοκκιοκυτταραιμίας συνοδεύεται από αυξημένη θνησιμότητα αλλά μετά τη διακοπή του φαρμάκου υπάρχει επάνοδος στα φυσιολογικά.<sup>8</sup>

Λευκοπενία και ακοκκιοκυτταραιμία μπορούν να προκαλέσουν η αλοπεριδόλη, η χλωροπρομαζίνη και άλλες φαινοθειαζίνες, η θειοριδαζίνη, η φλουφαιναζίνη, η λεβοπρομαζίνη, η μεθοτριπεραζίνη, η μεπαζίνη, η προμαζίνη, η προχλωροπεραζίνη, η λοξαπίνη, και η τιαπρίδη, και από τα νεότερα αντιψυχωτικά η κλοζαπίνη, η ζιπρασιδόνη, η ολανζαπίνη, η ρισπεριδόνη και η κουετιαπίνη. Ο μηχανισμός πρόκλησης ουδετεροπενίας μπορεί να είναι ανοσολογικός, η απόπτωση πολυμορφοπύρηνων (κλοζαπίνη), η δοσοεξαρτώμενη καταστολή της κοκκιοποίησης με τη μεσολάβηση του συμπληρώματος και η τοξική δράση σε προβαθμίδες της κοκκιώδους σειράς (χλωροπρομαζίνη). Η ακοκκιοκυτταραιμία από τα 1<sup>ης</sup> γενιάς αντιψυχωτικά, ένα δυνητικά θανατηφόρο πρόβλημα, συμβαίνει συχνότερα τους πρώτους 3 μήνες της θεραπείας, με συχνότητα 1 στις 500.000. είναι συχνότερη σε γυναίκες άνω των 40 και η θνητότητα πλησιάζει το 30%. Αλειφατικές και

πιπεριδινικές φαινοθειαζίνες είναι τα πιο συχνά γενεσιουργά αίτια.<sup>12</sup>

Η συχνότητα της ακοκκιοκυτταραιμίας και της ήπιας παροδικής ουδετεροπενίας στους χρήστες φαινοθειαζινών υπολογίζεται σε 0,08-8,9%,<sup>14</sup> ενώ ειδικότερα η συχνότητα της δεύτερης αυξάνεται με την ηλικία και την ταυτόχρονη χρήση άλλων φαρμάκων, επιπλέον δε ίσως υπάρχει συσχέτιση με το θήλυ φύλο. Παροδική λευκοπενία μπορεί να παρατηρηθεί με τη χρήση φαινοθειαζινών με επίπτωση περίπου μία περίπτωση ανά τρεις ασθενείς. Σε μερικούς αυτή η κατάσταση είναι δοσοεξαρτώμενη και συνήθως ήπια, ενώ ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων επιστρέφει στα φυσιολογικά με τη συνέχιση της θεραπείας.<sup>15, 16</sup> Με τη χρήση φαινοθειαζινών έχει επίσης περιγραφεί και ακοκκιοκυτταραιμία, που φαίνεται να είναι συχνότερη στις γυναίκες, και να ανιχνεύεται στις 8 πρώτες εβδομάδες θεραπείας στη συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων. Η επίπτωση είναι σπάνια και όχι καθορισμένη με ακρίβεια (κυμαίνεται από 1-300 ανά 100.000 ασθενείς).<sup>15-17</sup> Μεμονωμένες περιπτώσεις λευκοκυττάρωσης, λευκοπενίας και ουδετεροπενίας έχουν αναφερθεί με τη θειοθιξίνη,<sup>15,18</sup> ενώ με την αλοπεριδόλη έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ήπιας και συνήθως παροδικής λευκοπενίας και λευκοκυττάρωσης, αλλά η ακοκκιοκυτταραιμία φαίνεται να είναι σπάνια και να συμβαίνει μόνο σε συνδυασμό με άλλα



φάρμακα.<sup>15,19</sup> Τέλος αναφορές παροδικής λευκοπενίας και λευκοκυττάρωσης υπάρχουν και για τη μολινδόνη,<sup>20</sup> ενώ και αναφορές μεμονωμένων περιπτώσεων λευκοπενίας και λευκοκυττάρωσης υπάρχουν με τη λοξαπίνη.<sup>21</sup> Όσον αφορά στα νεότερα αντιψυχωτικά φάρμακα (πλην της κλοζαπίνης για την οποία θα γίνει ιδιαίτερη αναφορά) η ολανζαπίνη αναφέρεται ότι σπανίως προκαλεί λευκοπενία σε συχνότητα παρόμοια με αυτή των άλλων αντιψυχωτικών φαρμάκων ενώ δεν προκαλεί ακοκκιοκυτταραιμία.<sup>12</sup> Παρόλα αυτά, σύμφωνα με άλλους συγγραφείς, αφενός αναφέρεται να ενοχοποιείται σε αρκετές περιπτώσεις ακοκκιοκυτταραιμίας, με έναρξη συνήθως τον πρώτο μήνα (αν και γενικά θεωρείται πολύ ασφαλέστερη από την κλοζαπίνη σε αυτό το θέμα),<sup>22-24</sup> αφετέρου έχουν περιγραφεί αρκετές περιπτώσεις ουδετεροπενίας και λευκοπενίας με άγνωστη επίπτωση.<sup>24-28</sup>

Σχετικά με την κουετιαπίνη έχει αναφερθεί η περίπτωση 45χρονου άνδρα με χρόνια μανία υπό αγωγή με βαλπροϊκό νάτριο (1500 mg ημερησίως), λοραζεπάμη (4 mg ημερησίως), κουετιαπίνη (50 mg ημερησίως) και ζουκλοπενθιξόλη βραδείας αποδέσμευσης, ο οποίος παρουσίασε λευκοπενία και θρομβοπενία που από τον συγγραφέα του άρθρου αποδόθηκαν στη δράση της κουετιαπίνης. Ο ίδιος αναφέρει στην εργασία του ότι ακοκκιοκυτταραιμία και λευκοπενία μπορούν να απαντηθούν με όλα τα γνωστά

αντιψυχωτικά σε ποσοστό 0,01-0,14%.<sup>29</sup> Επιπλέον έχει περιγραφεί και άλλη περίπτωση ασθενούς που παρουσίασε λευκοπενία η οποία αποδόθηκε στην κουετιαπίνη αν και ο ασθενής ελάμβανε ταυτόχρονα και βαλπροϊκό οξύ.<sup>30</sup> Για την κουετιαπίνη υπάρχουν και άλλες αναφορές περιπτώσεων λευκοπενίας και ουδετεροπενίας.<sup>24, 30, 31</sup>

Μεμονωμένες περιπτώσεις λευκοπενίας, ουδετεροπενίας<sup>24,32</sup> και ακοκκιοκυτταραιμίας<sup>33</sup> αναφέρονται για τη ρισπεριδόνη. Κατά τις πρώτες εκτιμήσεις σχετικά με την αριπιπραζόλη είχαν υπολογιστεί επίπεδα λευκοπενίας και ουδετεροπενίας μεταξύ 0,1 και 1 %<sup>34</sup> ενώ υπάρχει και μια δημοσιευμένη περίπτωση λευκοπενίας από αυτή<sup>35</sup> και μια περίπτωση λευκοπενίας-θρομβοπενίας από συνδυασμό αριπιπραζόλης-φαινοτοΐνης.<sup>36</sup> Ο κίνδυνος λευκοπενίας από ζιπρασιδόνη υπολογίστηκε μεταξύ 0,1 και 1%<sup>37</sup> ενώ υπάρχει μια δημοσιευμένη περίπτωση σοβαρής ουδετεροπενίας.<sup>38</sup>

Ιδιαίτερης μνείας αξίζει η περίπτωση της κλοζαπίνης. Η κλοζαπίνη ανακαλύφθηκε πριν από 40 χρόνια αλλά η χρήση της περιορίστηκε στα μέσα της δεκαετίας του 70 λόγω της ακοκκιοκυτταραιμίας που προκαλούσε. Στις αρχές της δεκαετίας του 90 η χρήση της εγκρίθηκε στις ΗΠΑ και τη Βρετανία αφενός επειδή είναι πολύ αποτελεσματική στην αντιμετώπιση της ανθεκτικής σχιζοφρένειας και αφετέρου επειδή τόσο η ουδετεροπενία

όσο και η ακοκκιοκυτταραιμία που προκαλούνται από αυτή φαίνεται να αναπτύσσονται αργά και να ανιχνεύονται εύκολα με μια απλή γενική εξέταση αίματος.

Κοκκιοκυτταροπενία και ακοκκιοκυτταραιμία είναι αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν τεκμηριωθεί σαφώς με τη χρήση κλοζαπίνης, με επίπτωση 3% και 0,7-0,9% αντιστοίχως, θνησιμότητα 3-4% με τη δεύτερη,<sup>6,39, 40</sup> κίνδυνο για εκδήλωση της δεύτερης από κλοζαπίνη πολύ υψηλότερο σε σχέση με τα άλλα αντιψυχωτικά, παλαιότερα και άτυπα,<sup>17,41</sup> με την ηλικία να αποτελεί πιθανώς παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωσή της.<sup>6</sup>

Η ακοκκιοκυτταραιμία από κλοζαπίνη απαντάται σε ένα ποσοστό 1-2% περίπου.<sup>42</sup> Ως ακοκκιοκυτταραιμία ορίζεται η πτώση του απόλυτου αριθμού των ουδετεροφίλων σε επίπεδα κάτω από 500. Ο κίνδυνος ακοκκιοκυτταραιμίας είναι ιδιαίτερα αυξημένος τους πρώτους 4 μήνες θεραπείας αλλά έχει αναφερθεί ότι μπορεί να συμβεί και μετά από 11 έτη συνεχούς θεραπείας, και μάλιστα έχει δημοσιευθεί περίπτωση ακοκκιοκυτταραιμίας από κλοζαπίνη μετά από 7 έτη θεραπείας και επιμονή της ακόμη και 4 έτη μετά από τη διακοπή του φαρμάκου.<sup>43</sup> Η πτώση των λευκών αιμοσφαιρίων από χρήση κλοζαπίνης μπορεί να είναι απότομη ή σταδιακή. Με τη διακοπή του φαρμάκου το αιματολογικό status επανέρχεται σε 2-3 εβδομάδες. Οι άρρωστοι

που στο παρελθόν έχουν εκδηλώσει τέτοιου είδους διαταραχή θα ξαναεκδηλώσουν στο μέλλον.<sup>8</sup>

Η συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων ακοκκιοκυτταραιμίας λαμβάνει χώρα στο πρώτο εξάμηνο της θεραπείας.<sup>6,39,44, 45</sup> Γενικά ο κίνδυνος ακοκκιοκυτταραιμίας (1%) και ουδετεροπενίας (3%) είναι αυξημένος μεταξύ 6<sup>ης</sup> και 18<sup>ης</sup> εβδομάδας. Αρχική χαμηλή τιμή λευκών αιμοσφαιρίων ίσως προδικάζει πιθανή μελλοντική ουδετεροπενία αλλά όχι ακοκκιοκυτταραιμία. Ο κίνδυνος της δεύτερης αυξάνεται με την ηλικία ενώ της πρώτης ελαττώνεται. Η ακοκκιοκυτταραιμία είναι συχνότερη στις γυναίκες και στους ασθενείς ασιατικής καταγωγής, ενώ η ουδετεροπενία είναι συχνότερη σε άτομα μαύρης φυλής.<sup>46</sup> Η ήπια παροδική ουδετεροπενία στους χρήστες κλοζαπίνης υπολογίζεται σε 22%, μπορεί να εμφανισθεί και από την 1<sup>η</sup> εβδομάδα αλλά γενικά υποχωρεί. Επιπλέον μπορούν να παρατηρηθούν ήπια αναιμία ή θρομβοπενία, ή και λευκοκυττάρωση σπανιότερα λόγω διέγερσης του παράγοντα TNFα. Επίσης μπορεί να παρατηρηθεί πρώιμη και παροδική λευκοκυττάρωση που μπορεί να είναι προβλεπτικός δείκτης για μετέπειτα εκδήλωση ακοκκιοκυτταραιμίας. Παροδική και ασυμπτωματική ηωσινοφιλία μπορεί να σημαίνει το ίδιο.<sup>14</sup>

Στην Ιταλία η γενική αίματος σε όσους λαμβάνουν κλοζαπίνη γίνεται κάθε εβδομάδα τους πρώτους 4-5 μήνες και μετά κάθε μήνα





ως το τέλος της θεραπείας.<sup>14</sup> Παρόμοιος τρόπος παρακολούθησης των ασθενών που λαμβάνουν κλοζαπίνη ισχύει και σε άλλες χώρες. Στον Καναδά, τις Η.Π.Α. και το Ηνωμένο Βασίλειο οι συστάσεις είναι για διενέργεια γενικής εξέτασης αίματος κάθε εβδομάδα τις πρώτες 26 εβδομάδες, κάθε δύο εβδομάδες τις επόμενες 26, και κάθε μήνα μετά τον πρώτο χρόνο, ενώ στην Αυστραλία η γενική αίματος γίνεται κάθε μήνα μετά τους πρώτους 6 μήνες χρήσης.<sup>44</sup>

Η καλοήθης ουδετεροπενία κάποιων εθνοτικών ομάδων είναι ουδετεροπενία που παρουσιάζεται σε άτομα κατά τα άλλα υγιή και τα οποία δεν έχουν επανειλημμένες λοιμώξεις. Παρατηρείται συχνότερα σε άτομα Αφρικανικής καταγωγής σε ποσοστό 25-50%.<sup>46</sup>

Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός της ακοκκιοκυτταραιμίας θεωρείται ανοσολογικός ή σχετιζόμενος με την τοξικότητα του φαρμάκου ή των μεταβολιτών του. Ευαλωτότητα στην ανάπτυξη αντιπυρηνικών αντισωμάτων, αντιπηκτικού λύκου και αυξημένα επίπεδα IgM μπορεί να συσχετίζονται με πιθανή ανάπτυξη αντισωμάτων έναντι ιστών του Κ.Ν.Σ. Η παρουσία αυτοαντισωμάτων σε συνδυασμό με παρουσία HLA-B4 είναι δείκτης νευρολογικών επιπλοκών μακροχρόνιας θεραπείας με χλωροπρομαζίνη.<sup>42</sup> HLA-B38, HLA-DR4, HLA-DQW3 είναι οι απλότυποι των μείζονων συστημάτων ιστοσυμβατότητας

που μπορεί να ενοχοποιούνται στην πρόκληση ακοκκιοκυτταραιμίας από κλοζαπίνη σε σχιζοφρενείς Εβραϊκής καταγωγής.<sup>47</sup> Η κλοζαπίνη έχει επιπλέον συσχετισθεί με τα αντιγόνα ιστοσυμβατότητας HLA-B27 και HLA-B32.

Το 1991 διατυπώθηκε η υπόθεση ότι η αιματολογική τοξικότητα της κλοζαπίνης μπορεί να σχετίζεται με σχηματισμό ελευθέρων ριζών που λαμβάνουν το έναυσμα από συστήματα υπεροξειδάσης. Η ρεμοξιπρίδη, ένας άλλος εκλεκτικός ανταγωνιστής των D2 υποδοχέων, αποσύρθηκε λόγω επεισοδίων απλαστικής αναιμίας.<sup>48</sup> Παθοφυσιολογικά η κλοζαπίνη μεταβολίζεται σε ένα ιόν νιτρενίου, το οποίο προσδένεται στα ουδετερόφιλα. Άλλος μηχανισμός είναι η δημιουργία αντισωμάτων έναντι των ουδετεροφίλων.<sup>46</sup>

Ψευδο-ουδετεροπενία μπορεί να παρατηρηθεί με τη ρισπεριδόνη αλλά και την κλοζαπίνη. Η κλοζαπίνη αμβλύνει τις νυχτερινές παραλλαγές του αριθμού των κυκλοφορούντων ουδετεροφίλων με επίδραση επί της ενδογενούς παραγωγής των αιμοποιητικών κυττάρων. Το αυτό φαίνεται να ισχύει και για τη ρισπεριδόνη και πιθανώς και για άλλα αντιψυχωτικά.<sup>49</sup>

Οι μηχανισμοί πρόκλησης πολυμορφο-πυρήνωσης μπορεί να σχετίζονται με αυξημένη παραγωγή, επίδραση στην ωρίμανση, αυξημένη απελευθέρωση από τον μυελό των οστών, ή αυξημένη μετανάστευση

στους ιστούς. Λευκοκυττάρωση μπορούν να προκαλέσουν η φλουφαιναζίνη, η αλοπεριδόλη, η ολανζαπίνη, και η ρισπεριδόνη, ενώ η αλοπεριδόλη μπορεί να προκαλέσει και λεμφοκυττάρωση.<sup>50</sup>

Για την πρόκληση ηωσινοφιλίας ενοχοποιούνται κυρίως οι φαινοθειαζίνες και περισσότερο η χλωροπρομαζίνη και η φλουφαιναζίνη.<sup>50</sup> Η κλοζαπίνη παρουσιάζει επίσης αυξημένο κίνδυνο για εκδήλωση ηωσινοφιλίας (συχνότερα στις γυναίκες από τους άνδρες) κατά το διάστημα μεταξύ 3<sup>ης</sup> και 5<sup>ης</sup> εβδομάδας, η οποία υποχωρεί αυτόματα. Επιπλέον μπορούν να παρατηρηθούν αναιμία, λεμφοπενία, θρομβοπενία, λευκοκυττάρωση, οξεία λευχαιμία, σύνδρομο που μοιάζει με Σ.Ε.Λ. Τόσο η ηωσινοφιλία όσο και η λευκοκυττάρωση (με επίπτωση 0,2 και 0,6% των ασθενών υπό κλοζαπίνη αντίστοιχα) δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς.<sup>40,51</sup> Μπορεί να παρατηρηθούν ηωσινοφιλικά σύνδρομα με γενικευμένο εξάνθημα, με ή χωρίς πυρετό. Προσοχή απαιτείται για τυχόν εμφάνιση ηπατίτιδας από φαινοθειαζίνες.<sup>50</sup> Κλινικά στοιχεία δηλωτικά ηωσινοφιλίας μπορεί να περιλαμβάνουν ξηρό βήχα, θωρακικό άλγος, δύσπνοια, διάρροια, ελάττωση βάρους σώματος, πνευμονίτιδα, πονόλαιμο.<sup>8</sup>

### **Διαταραχές μεγακαρυοκυτταρικής σειράς και μηχανισμού πήξης**

Ως θρομβοπενία ορίζεται ο αριθμός αιμοπεταλίων κάτω των 100.000. Αυτόματες

αιμορραγίες είναι ασυνήθιστες εκτός αν ο αριθμός τους πέσει κάτω από τις 20.000, ενώ τιμές κάτω των 10.000 συνεπάγονται συχνά σοβαρή αιμορραγία. Στη φαρμακοεπαγόμενη θρομβοπενία, όπως και στην ακοκκιοκυτταραιμία, η διαδικασία σχετίζεται με την αντίδραση ενός αντισώματος με το φάρμακο ή τους μεταβολίτες του, και τη σύνδεση του συμπλέγματος του αντισώματος στα θρομβοκύτταρα. Ακολουθεί ταχεία αποδόμηση των θρομβοκυττάρων από τα μακροφάγα.<sup>52</sup> Σοβαρή εκδήλωση της θρομβοπενίας είναι η αιμορραγία από το ΚΝΣ.<sup>8</sup> Η παθοφυσιολογία της φαρμακοεπαγόμενης θρομβοπενίας αφορά σε απτίνες που συνδέονται με ένα μεταφορέα. Εικάζεται ότι το φάρμακο συνδέεται με ένα μη διαλυτό μακρομόριο και ότι το σύμπλεγμα φαρμάκου-μακρομορίου γίνεται μετά το αντιγόνο που συνδέεται με τα αιμοπετάλια. Αντισώματα προσκολλώνται σε αυτό το αντιγονικό σύμπλεγμα στα αιμοπετάλια. Αυτό οδηγεί σε καταστροφή των αιμοπεταλίων με ανοσολογικό μηχανισμό. Η θρομβοπενία είναι σπάνια ανεπιθύμητη ενέργεια των αντιψυχωτικών. Συνήθως η αποκατάσταση του αριθμού των αιμοπεταλίων ξεκινά με τη διακοπή του υπεύθυνου φαρμάκου.<sup>53</sup>

Η θρομβοπενία ως ανεπιθύμητη ενέργεια συνήθως συμβαίνει 5-15 μέρες μετά την έναρξη της θεραπείας.<sup>54</sup> Η χλωροπρομαζίνη μπορεί με άγνωστο μηχανισμό να προκαλέσει θρομβοπενία. Τα ψυχοτρόπα (μεταξύ αυτών



οι φαινοθειαζίνες- διαταραχή προσκόλλησης και συνάθροισης των αιμοπεταλίων) μπορούν να προκαλέσουν λειτουργικές διαταραχές των αιμοπεταλίων. Η ανάπτυξη αυτοαντισωμάτων, όπως του παράγοντα VIII, μπορεί να είναι δευτεροπαθής μετά από λήψη φαρμάκων, και είναι σπάνια σε άτομα χωρίς υποκείμενη νόσο. Οι ασθενείς παρουσιάζουν εκδηλώσεις επίκτητης αιμορροφιλίας με αιφνίδια εμφάνιση απειλητικού για τη ζωή αιμορραγικού συνδρόμου. Τέτοια φάρμακα είναι μεταξύ άλλων η χλωροπρομαζίνη, η φλουφαιναζίνη και άλλες φαινοθειαζίνες, καθώς και η θειοξανθίνη. Μπορεί να παρατηρηθεί και με τη χρήση ρισπεριδόνης, ολανζαπίνης, λοξαπίνης.<sup>55</sup>

Υπάρχει τουλάχιστον μια αναφορά περιπτώσεως θρομβοπενίας από ολανζαπίνη.<sup>56</sup> Αυτή είναι η περίπτωση 78χρονου μη καπνιστή, ο οποίος τελικά κατέληξε, με αυτόματες ουλορραγίες και ρινορραγίες από 48ωρου και ενώ βρισκόταν υπό αγωγή με ολανζαπίνη 10mg ημερησίως από 3 εβδομάδων. Ο αριθμός των αιμοπεταλίων ήταν 4.000 και τα επίπεδα ολανζαπίνης στο αίμα 230ng/ml, δηλαδή 10 φορές παραπάνω από το φυσιολογικό. Οι άλλες εξετάσεις για τη διερεύνηση της αιτίας της θρομβοπενίας ήταν αρνητικές ενώ πιθανώς προϋπήρχε ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα.<sup>56</sup>

Με τη ζιπρασιδόνη ο κίνδυνος θρομβοπενίας θεωρήθηκε σπάνιος (<1 στους 1000 ασθενείς).<sup>37</sup> Θρομβοπενία και

θρομβοκυττάρωση μπορούν να παρατηρηθούν με την κλοζαπίνη.<sup>40,51</sup>

Θρομβοπενική ή μη θρομβοπενική πορφύρα μπορούν σπανίως να παρατηρηθούν ως ανεπιθύμητη ενέργεια των αντιψυχωτικών 1<sup>ης</sup> γενιάς.<sup>12</sup> Η ψευδοθρομβοπενία είναι πολύ σπάνιο φαινόμενο με μεγάλη κλινική σημασία. Η ψευδοθρομβοπενία από EDTA συναντάται περίπου σε 1 στα 1000 δείγματα αίματος και είναι η 2<sup>η</sup> συχνότερη αιτία θρομβοπενίας.<sup>57</sup>

Η κλοζαπίνη μπορεί να προκαλέσει αύξηση της ΤΚΕ, η οποία αποτελεί αδρό δείκτη της κατάστασης πηκτικότητας του οργανισμού. Μπορεί επίσης να προκαλέσει αύξηση της γλοιότητας του αίματος.<sup>58</sup>

## Συμπεράσματα

Η καλή γνώση των ανεπιθύμητων ενεργειών των φαρμάκων είναι απαραίτητη προϋπόθεση για την ορθή και ασφαλή άσκηση της ιατρικής. Αυτό καθίσταται ακόμη πιο αναγκαίο αλλά και δυσκολότερο όσο περισσότερο αυξάνεται ο αριθμός των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στην καθημερινή κλινική πράξη.

Μεταξύ αυτών τα ψυχοτρόπα φάρμακα κατέχουν δεσπόζουσα θέση και χρησιμοποιούνται σε εκατομμύρια ασθενείς ανά τον κόσμο. Η καλή γνώση των ανεπιθύμητων ενεργειών τους προφυλάσσει τον γιατρό, τον άρρωστο και την οικογένειά του, και ελαττώνει τα βάρη για το σύστημα υγείας. Μεταξύ των ψυχοτρόπων φαρμάκων,

τα αντιψυχωτικά κατέχουν πολύ σημαντική θέση στην αντιμετώπιση μείζονων ψυχιατρικών συνδρόμων με πολύ καλή αποτελεσματικότητα.

Οι αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες που επάγονται από τη χρήση των αντιψυχωτικών φαρμάκων μπορεί να αφορούν σε όλες τις σειρές των έμμορφων συστατικών του αίματος αλλά και στον πηκτικό μηχανισμό. Σχεδόν κάθε αιματολογική διαταραχή είναι δυνατό να παρατηρηθεί με τα περισσότερα αντιψυχωτικά φάρμακα, και μπορεί να διαπιστωθεί, αν υπάρχει αυξημένη επαγρύπνηση και κλινική υποψία, με μια απλή γενική εξέταση αίματος. Στις περισσότερες περιπτώσεις η αντιμετώπιση δεν δημιουργεί ιδιαίτερα προβλήματα. Δεν έχουν βέβαια αποτελέσει αντικείμενο ιδιαίτερης προσοχής λόγω της χαμηλής συχνότητάς τους. Σε πολλές μάλιστα περιπτώσεις γίνονται γνωστές από δημοσιεύσεις στα πλαίσια αναφορών περιπτώσεων (case reports).

Εξαίρεση στα παραπάνω αποτελεί η ακοκκιοκυτταραιμία από τη χρήση κλοζαπίνης, μια δυνητικά θανατηφόρος ανεπιθύμητη ενέργεια, που είχε αποτελέσει αιτία για την απόσυρση του φαρμάκου. Εδώ και πολλά έτη η ακοκκιοκυτταραιμία δεν αποτελεί εμπόδιο στο να λάβει ο ασθενής ένα τόσο αποτελεσματικό φάρμακο, με την προϋπόθεση ότι τηρούνται οι οδηγίες για παρακολούθηση της γενικής αίματος. Με αυτό τον τρόπο έγινε περισσότερο ασφαλής η

χορήγηση του φαρμάκου, ελαχιστοποιήθηκαν τα ανεπιθύμητα συμβάματα και αυξήθηκε το θεραπευτικό όφελος.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kyziridis TC. Half a century of antipsychotic medications: a short travel into history. *Iatrika Themata* 2009; 54: 44-49 (in Greek)
2. Baldessarini RJ, Tarazi FI. Pharmacotherapy of psychosis and mania. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker K, eds. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. McGraw-Hill: New York, 2006, 11th edn.
3. Galbaud du Fort G. Hematologic toxicity of antidepressive agents. *Encephale* 1998; 14 (4): 307-318
4. Joffe RT, Kellner CH, Post RM, Uhde TW. Lithium increases platelet count. *N Engl J Med* 1984; 311 (10): 674-675
5. Oyesanmi O, Kunkel EJS, Monti DA, Field HL. Hematologic side-effects of psychotropics. *Psychosomatics* 1999; 40 (5): 414-421
6. Alvir JM, Lieberman JA, Safferman AZ, Schwimmer JL, Schaaf JA. Clozapine-induced agranulocytosis. Incidence and risk factors in the United States. *N Engl J Med* 1993; 329 (3): 162-7
7. Flanagan RJ, Dunk L. Hematological toxicity of drugs used in psychiatry. *Hum Psychopharmacol* 2008; 23(suppl 1): 27-41



8. Baldessarini RJ. Drugs and the treatment of psychiatric disorders. In: Gilman AG, Goldman LS, Gilman A, eds. The Pharmacological Basis of Therapeutics. Mac Millan: New York, 1982: 391-447, 6<sup>th</sup> ed.
9. Carey PJ. Drug-induced myelosuppression: diagnosis and management. *Drug Saf* 2003; 26 (10): 691-706
10. Siegenthaler W. Differential Diagnosis in Internal Medicine. Georg Thieme Verlag, 2007
11. Meletis J, Konstantopoulos K. Hematologic dyscrasias caused by medication- A. Dyscrasias of the red blood cell series. *Archives of Hellenic Medicine* 2010; 27(3): 439-448 (in Greek)
12. Schatzberg AF, Nemeroff CB. The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychopharmacology, American Psychiatric Publishing, 2009, 4<sup>th</sup> edition, page 634
13. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine, McGraw Hill Companies: 2008, 17<sup>th</sup> edition
14. Lambertenghi Delilieri G. Blood dyscrasia in clozapine-treated patients in Italy. *Haematologica* 2000; 85 (3): 233-237
15. American Society of Health-System Pharmacists. Antipsychotics. In McEvoy GK, ed., AHFS Drug Information. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 2009
16. Thomson Reuters (Healthcare) Inc. Phenothiazine induced agranulocytosis and leukopenia. In DRUGDEX® System (internet database). Greenwood Village, CO: Thomson Reuters (Healthcare) Inc.; 2009 (cited July 9, 2009). Available from: <http://www.thomsonhc.com>
17. Pisciotta V. Drug-induced agranulocytosis. *Drugs* 1978; 15 (2): 132-43
18. Thomson Reuters (Healthcare) Inc. Thiothixene. In DRUGDEX® System (internet database). Greenwood Village, CO: Thomson Reuters (Healthcare) Inc.; 2009 (cited July 9, 2009). Available from: <http://www.thomsonhc.com>
19. Thomson Reuters (Healthcare) Inc. Haloperidol. In DRUGDEX® System (internet database). Greenwood Village, CO: Thomson Reuters (Healthcare) Inc.; 2009 (cited July 9, 2009). Available from: <http://www.thomsonhc.com>
20. Thomson Reuters (Healthcare) Inc. Molindone. In DRUGDEX® System (internet database). Greenwood Village, CO: Thomson Reuters (Healthcare) Inc.; 2009 (cited July 10, 2009). Available from: <http://www.thomsonhc.com>
21. Thomson Reuters (Healthcare) Inc. Loxapine. In DRUGDEX® System (internet database). Greenwood Village, CO: Thomson Reuters (Healthcare) Inc.; 2009

- (cited July 10, 2009). Available from: <http://www.thomsonhc.com>
22. Tolosa-Vilella C, Ruiz-Ripoll A, Mari-Alfonso B, Naval-Sendra E. Olanzapine-induced agranulocytosis: a case report and review of the literature. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002; 26(2): 411-14
23. Naumann R, Felber W, Heilemann H, Reuster T. Olanzapine-induced agranulocytosis. *Lancet* 1999; 354 (9178): 566-7
24. Stergiou V, Bozikas VP, Garyfallos G, Nikolaidis N, Lavrentiadis G, Fokas K. Olanzapine-induced leucopenia and neutropenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29(6): 992-4
25. Duggal HS, Gates C, Pathak PC. Olanzapine-induced neutropenia: mechanism and treatment. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24(2): 234-5
26. Benedetti F, Cavallaro R, Smeraldi E. Olanzapine-induced neutropenia after clozapine-induced neutropenia. *Lancet* 1999; 354 (9178): 567
27. Gajwani P, Tesar GE. Olanzapine-induced neutropenia. *Psychosomatics* 2000; 41(2): 150-1
28. Kodesh A, Finkel B, Lerner AG, Kretzmer G, Sigal M. Dose-dependent olanzapine-associated leukopenia: three case reports. *Int Clin Psychopharmacol* 2001; 16(2): 117-19
29. Shankar BR. Quetiapine-induced leucopenia and thrombocytopenia. *Psychosomatics* 2007; 48 (6): 530-531
30. Clark N, Weissberg G, Noel J. Quetiapine and leucopenia. *Am J Psychiatry* 2001; 158 (5): 817-818
31. Cowan C, Oakley C. Leukopenia and neutropenia induced by quetiapine. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31(1): 292-4
32. Sluys M, Guzelcan Y, Casteelen G, de Haan L. Risperidone induced leucopenia and neutropenia: a case report. *Eur Psychiatry* 2004; 19(2): 117
33. Finkel B, Lerner AG, Oyffe I, Sigal M. Risperidone associated agranulocytosis. *Am J Psychiatry* 1998; 155 (6): 855-6
34. Bristol-Myers Squibb, Otsuka America Pharmaceutical. Abilify (Aripiprazole) U.S. Full Prescribing Information. Tokyo, Japan: Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.; 2008
35. Qureshi SU, Rubin E. Risperidone- and aripiprazole induced leukopenia: a case report. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2008; 10(6): 482-3
36. Mendhekar D, Duggal H, Andrade C. Leukopenia and thrombocytopenia on adding aripiprazole to phenytoin. *World J Biol Psychiatry* 2009; 10 (4 Pt 3): 1043-1044



37. Pfizer Canada Inc. Zeldox (Ziprasidone hydrochloride) Canadian Product Monograph. Quebec, Canada: Pfizer Canada Inc.; 2007
38. Montgomery J. Ziprasidone-related agranulocytosis following olanzapine-induced neutropenia. *Gen Hosp Psychiatry* 2006; 28(1): 83-5
39. Novartis Pharmaceuticals Canada Inc. Clozaril (Clozapine) Canadian Prescribing Information. Dorval, QC: Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.; 2007
40. Iqbal MM, Rahman A, Husain Z, Mahmud SZ, Ryan WG, Feldman JM. Clozapine: a clinical review of adverse effects and management. *Ann Clin Psychiatry* 2003; 15 (1): 33-48
41. Collaborative Working Group on Clinical Trial Evaluations. Adverse effects of the atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 Suppl. 12: 17-22
42. Yunis JJ, Corzo D, Salazar M, Lieberman JA, Howard A, Yunis EJ. HLA associations in clozapine-induced agranulocytosis. *Blood* 1995; 86(3): 1177-1183
43. Tiihonen J. Fatal agranulocytosis 4 years after discontinuation of clozapine. *Am J Psychiatry* 2006; 163 (1): 161
44. Alphs LD, Anand R. Clozapine: the commitment to patient safety. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 Suppl. 12: 39-42
45. Patel NC, Dorson PG, Bettinger TL. Sudden late onset of clozapine-induced agranulocytosis. *Ann Pharmacother* 2002; 36(6): 1012-15
46. Rajagopal S. Clozapine, agranulocytosis, and benign ethnic neutropenia. *Postgrad Med J* 2005; 81 (959): 545-546
47. Reznik I, Mester R. Genetic factors in clozapine-induced agranulocytosis. *IMAJ* 2000; 2 (11): 857-858
48. Ellenbroek BA, Liegeois J-F. JL 13, an atypical antipsychotic: a preclinical review. *CNS Drug Reviews* 2003; 9(1): 41-56
49. Esposito D, Corruble E, Hardy E, Hardy P, Chouinard G. Risperidone-induced morning pseudoneutropenia. *Am J Psychiatry* 2005; 162 (2): 397
50. Meletis J, Konstantopoulos K. Hematologic dyscrasias caused by medication- B. Dyscrasias of the white blood cell series. *Archives of Hellenic Medicine* 2010; 27(4): 585-593 (in Greek)
51. Barbui C, Campomori A, Bonati M. Clozapine and blood dyscrasias different from agranulocytosis. *Can J Psychiatry* 1997; 42(9): 981-2
52. Thöml H, Diem H, Haferlach T. *Color Atlas of Hematology*. Georg Thieme Verlag, 2004
53. Bogunovic O, Viswanathan R. Thrombocytopenia possibly associated with olanzapine and subsequently with benztropine mesylate. *Psychosomatics* 2000; 41(3): 277-278

54. Pedersen-Bjergaard N, Andersen M, Hanken PB. Drug specific characteristics of thrombocytopenia caused by non-cytotoxic drugs. Eur J Clin Pharmacol 1998; 54 (9-10): 701-706
55. Meletis J, Konstantopoulos K. Hematologic dyscrasias caused by medication.- C. Dyscrasias of the platelet series and disturbances of the coagulation mechanism. Archives of Hellenic Medicine 2010; 27(5): 731-741 (in Greek)
56. Carrillo JA, Gonzalez JA, Gervasini G, Lopez R, Fernandez MA, Nunez GM. Thrombocytopenia and fatality associated with olanzapine. Eur J Clin Pharmacol 2004; 60(4): 295-6
57. Chun-Hsien T, Stone Y. Olanzapine-induced EDTA-dependent pseudothrombocytopenia. Psychosomatics 2002; 43(5): 421-423
58. Murphy P, Roche A, Byrne A. Vascular events associated with pharmacotherapy. Br J Psychiatry 2002; 181: 442