

ΑΡΘΡΟ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ Ή ΒΡΑΧΕΙΑ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Β' Παθολογική Κλινική, Γ.Ν. Τρικάλων

Νοσήματα της καρδιάς και των πνευμόνων που προκαλούνται από φάρμακα

ΘΕΟΔΩΡΟΣ Κ. ΓΚΑΛΕΑΣ

Με τη μεγάλη διάδοση των φαρμάκων και την κυκλοφορία νέων σκευασμάτων, τα φαρμακογενή νοσήματα στην Παθολογία έχουν γίνει συχνά στις μέρες μας. Στην καθημερινή κλινική πράξη, ο γιατρός βρίσκεται συχνά αντιμέτωπος με νοσήματα της Εσωτερικής Παθολογίας που προκαλούνται από φάρμακα. Η ακριβής εκτίμηση της πιθανής συσχέτισης μεταξύ των φαρμάκων και τυχών βλαβών από τη χορήγησή τους εξαρτάται από διάφορες παραμέτρους, όπως, ο αριθμός των περιστατικών που έχουν αναφερθεί, η χρονική συσχέτιση μεταξύ της χρησιμοποίησης των φαρμάκων και της εμφάνισης των παρενεργειών, ο αποκλεισμός άλλων συνυπαρχόντων αιτιών. Οι παράγοντες στους οποίους αποδίδεται η ευαισθησία των οργάνων στην τοξικότητα μιας φαρμακευτικής ουσίας, ώστε να προκληθεί φαρμακογενές νόσημα, είναι η συγκεκριμένη κατανομή της ουσίας στους ιστούς, η εκλεκτική της συσσώρευση, η ειδική ιστική της βιοχημεία, η μεταβολική της ενεργοποίηση σε δραστική τοξική ουσία, η ικανότητα του οργανισμού να αποκαθιστά τη χαρακτηριστική βλάβη. Σήμερα, ο γιατρός έχει στη διάθεσή του έναν τεράστιο αριθμό φαρμακευτικών ουσιών. Επειδή υπάρχει ποικιλία ιδιοσυγκρασιακών στοιχείων στα διάφορα άτομα, η πιθανότητα ασυμβατότητας μεταξύ φαρμάκου και αρρώστου είναι υπαρκτή. Ο κλινικός γιατρός πρέπει να είναι πολύ καλά ενημερωμένος σχετικά με τα φάρμακα που προκαλούν νοσήματα στην Εσωτερική Παθολογία. Χρειάζεται επανένταξη για την ποιότητα έγκριση όχι των φαρμάκων μόνο, αλλά και των όρων κληρονομιάς τους (ε. δείξεις, ε. ανδείξεις, φαρμακογενή νοσήματα), ανάκληση όλων όσων παρουσιάζουν απρόσπεκτη σχέση φφέλας κηλίδων και Εθνικό Σύνταγμα για Προστασία της συνταγογραφίας στα απαραίτητα για κάθε περίπτωση φάρμακα, εφαρμογή του χρυσού κανόνα της φαρμακοθεραπευτικής, «όπου το ένα αρκεί, τα δύο περισσεύουν». Μακριά από τα πολυσύνθετα φάρμακα, με πολλά δραστικά συστατικά, εκτός κι αν ο άρρωστος τα χρειάζεται όλα (σπάνια περίπτωση). Κατά κανόνα, η χρησιμοποίηση σύνθετων φαρμάκων δικαιολογείται μόνο στις περιπτώσεις που έχουν αποτύχει τα απλά (με μια δραστική ουσία). Οι κηλίδες του ήλιου αν δεν μπορούν να εξαφανιστούν, σίγουρα όμως μπορούν να ελαττωθούν σημαντικά.

Λέξεις ευρητηρίου: νοσήματα της Εσωτερικής Παθολογίας, φάρμακα, φαρμακογενή νοσήματα καρδιάς, ιατρογενή νοσήματα πνευμόνων.

1. Εισαγωγή

Πριν από εκατό περίπου χρόνια, ένας διάσημος αυστριακός καθηγητής, ο Skoda, είχε αναλάβει εκστρατεία κατά των φαρμάκων. Δίδασκε ότι «όχι μόνο δεν προκαλούν καμία ωφέλεια, αλλά πολλές φορές είναι και επιβλαβή» και δεν έδινε φάρμακα καθόλου, περιμένοντας την αυτόματη ίαση. Σήμερα, δύσκολα θα μπορούσε να φανταστεί κανείς, γιατρό που θα άφηνε χωρίς φαρμακευτική αγωγή υπερτασικό ή έναν καταθλιπτικό ή επιληπτικό ή έναν με λοίμωξη ή... Μέσα στον αιώνα αυτό, εξαφανίστηκαν τα περισσότερα αφροδίσια, πολλές παιδικές αρρώστιες, η ευλογία, και, τα ψυχιατρεία άλλαξαν όψη. Ότι αυτά οφείλονται σε μεγάλο βαθμό στα σύγχρονα φάρμακα μόνο κακόπιστοι θα το αρνιόταν^{1,2}. Παρόλα αυτά, και ο ήλιος έχει τις κηλίδες του. Στα φάρμακα, οι

κηλίδες είναι στην εποχή μας πολλές και μια από τις χειρότερες είναι, χωρίς αμφιβολία, τα φαρμακογενή νοσήματα. Μερικές φορές είναι απλά ενοχλητικά, άλλες ακίνδυνα και άλλες προκαλούν μόνιμες βλάβες. Μπορεί ακόμα να βοηθήσουν πολύ αποτελεσματικά, ώστε να πάρει τέλος η επίγεια περιπέτεια, ο θάνατος³. Προβληματίζεται κανείς, όταν σκέφτεται, πόσο είμαστε ακόμη μακριά από την απαίτηση του Ιπποκράτη «Ωφελείν ή μη βλάπτειν». Δεν το μπορούμε πάντα. Θα υπάρχουν κάποιοι άρρωστοι που ενώ παίρνουν τα φάρμακά τους σωστά, και πρέπει να τα παίρνουν (τους δόθηκαν με τη σωστή ένδειξη), θα αντιδρούν ανώμαλα, και ενδεχομένως, θα πεθαίνουν εξαιτίας όχι της αρρώστιάς τους, αλλά της θεραπείας. Είναι οι αντιδράσεις τύπου Β, καθώς λέγονται, οι απρόβλεπτες, οι «ιδιοσυγκρασιακές», που είναι και οι πιο

Η ανωτέρω εργασία παρουσιάστηκε στο 13ο Πανελλήνιο Συνέδριο Εσωτερικής Παθολογίας, που πραγματοποιήθηκε στην Αθήνα τον Οκτώβριο του 2007, από το συγγραφέα Δρ Θεόδωρο Κ. Γκαλέα ως διάλεξη προσκεκλημένου ομιλητή.

επικίνδυνες. Ακόμη και τα πιο σύγχρονα φάρμακα δεν είναι ελεύθερα τέτοιων φαρμακογενών νοσημάτων¹. Όταν κατά τις κλινικές δοκιμές, πριν από την έγκριση, μελετούνται μόνο μερικές χιλιάδες περιπτώσεων, δεν είναι δυνατόν να ανακαλυφθούν τα πολύ μικρής συχνότητας, πολύ μεγάλης όμως σημασίας, νοσήματα της Εσωτερικής Παθολογίας που θα προκληθούν από τα φάρμακα³⁻⁵, ίσως και θανατηφόρα. Αυτά θα φανούν μετά την κυκλοφορία και την ευρύτερη χρήση του νέου φαρμάκου και μετά την έκθεση στον κίνδυνο μεγάλων ομάδων του πληθυσμού. Τότε θα φανεί αν υπάρχουν κηλίδες που κάποτε καλύπτουν τον ήλιο και θα επαναξιολογηθεί ενδεχομένως η σχέση ωφέλειας-κινδύνου³⁻⁵.

2. Διαγνωστικά κριτήρια

(Α) Για να γνωρίσουμε τα όργανα που προσβάλλονται από τα φάρμακα πρέπει να έχουμε πληροφορίες από συνδυασμό κλινικών, απεικονιστικών, παθολογικών δεδομένων και την προσεκτική ανάλυση της χρονικής σχέσης μεταξύ της έκθεσης στο φάρμακο και της ανάπτυξης βλάβης στον ανθρωπινό οργανισμό. **(Β)**, Η λήψη ενός λεπτομερούς ιστορικού σχετικά με την κατανάλωση φαρμάκων έχει ιδιαίτερη σημασία. Η έκταση της βλάβης να συσχετίζεται με τη δόση και το ρυθμό της έκθεσης στο φάρμακο. Πολλά βλαπτικά ερεθίσματα να συσχετίζονται με οξεία και χρόνια φάση π.χ. αλκοόλ, δεξομεθυλική. Τα φαρμακογενή νοσήματα αποτελούν σημαντικό πρόβλημα επειδή αφορούν το 5,96% των νοσοκομειακών ασθενών και το 2,96% των εισαγωγών³. Είναι δυνατόν ένα στα τέσσερα να προληφθεί με καλύτερη συνεννόηση και περισσότερο φειδωλή χρήση ορισμένων φαρμάκων, κυρίως σε ηλικιωμένους ασθενείς. Πρέπει να υπάρχει σαφής έκθεση στο φάρμακο πριν από την έναρξη κάθε βλάβης, η κλινική εικόνα να είναι συμβατή με αυτά που είναι γνωστά από τη διεθνή βιβλιογραφία μετά από έκθεση στο υπό εξέταση φάρμακο, να γίνει προσεκτική έρευνα για εναλλακτικές εξηγήσεις, να υπάρχει βελτίωση των συμπτωμάτων με τη διακοπή του φαρμάκου, τα συμπτώματα να υποτροπιάζουν με την επαναχορήγηση του φαρμάκου.

3. Νοσήματα της καρδιάς που προκαλούνται από φάρμακα

Κεραυνοβόλος μυοκαρδίτιδα, υποξεία μυοκαρδίτιδα, χρόνια ενεργός μυοκαρδίτιδα, χρόνια εμμένουσα μυοκαρδίτιδα, περικαρδίτιδα από φάρμακα.

3.1 Μυοκαρδίτιδες-Μυοκαρδιοπάθειες Φαρμακογενούς αιτιολογίας

Η διάγνωση της φαρμακογενούς μυοκαρδίτιδας αποτελεί μια από τις πιο μεγάλες προκλήσεις στην καρδιολογία. Η οντότητα αυτή σπάνια αναγνωρίζεται, η παθοφυσιολογία της είναι ελάχιστα κατανοητή, ενώ παράλληλα, δεν υπάρχει κάποια κοινώς αποδεκτή σταθερά διάγνωσης και όλες οι σύγχρονες θεραπευτικές προσεγγίσεις είναι υπό αμφισβήτηση, όπως ακριβώς συμβαίνει με όλες τις πρωτοπαθούς ή δευτεροπαθούς αιτιολογίας μυοκαρδίτιδες. Μια ευρεία ποικιλία φαρμάκων^{6,7} είναι δυνατόν να επιδράσουν

στην καρδιά και να βλάψουν το μυοκάρδιο. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η βλάβη είναι οξεία, παροδική και συνοδεύεται από ενδείξεις φλεγμονώδους μυοκαρδιακής διήθησης με νέκρωση των μυοκυττάρων (π.χ. ουσίες που περιέχουν αρσενικό και λίθιο). Άλλοι παράγοντες που βλάπτουν το μυοκάρδιο προκαλούν χρόνιες αλλοιώσεις με αποτέλεσμα την παρουσία ιστολογικών ενδείξεων ίνωσης και την κλινική εικόνα της διατακτικής μυοκαρδιοπάθειας. Σε άλλες περιπτώσεις εκδηλώνονται αντιδράσεις υπερευαισθησίας χωρίς εμφανείς εκδηλώσεις νέκρωσης (π.χ. σουλφοναμίδες), τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά⁶⁻⁸.

3.2 Κλινική εικόνα

Είναι δυνατόν να παρατηρηθούν: φλεβοκομβική ταχυκαρδία, ορθοστατική υπόταση, διαταραχές του ρυθμού, κολπικές αρρυθμίες, κοιλιακές αρρυθμίες, ανωμαλίες της κολποκοιλιακής αγωγής, αιφνίδιος θάνατος. Οι αρρυθμίες υποχωρούν με τη διακοπή του φαρμάκου συνήθως εντός 48 ωρών. Περιστασιακά, απαιτείται προσωρινή κοιλιακή βηματοδότηση.

3.3 Αλλεργική μυοκαρδίτιδα

Σπάνια αναγνωρίζεται κλινικά. Συχνά ανακαλύπτεται κατά την νεκροτομική εξέταση Περιστασιακά αναγνωρίζεται με μυοκαρδιακή βιοψία. Ασθενείς με αλλεργική μυοκαρδίτιδα αρχικά παρουσιάζουν εξάνθημα και πυρετό με ηωσινοφιλία και αιτίες λεμφοκύτταρα στο περιφερικό αίμα. Εάν η διάγνωση καθυστερήσει και το υπεθνωτικό φάρμακο δεν απομακρυνθεί, ο ασθενής θα αρχίσει να εμφανίζει σημεία καρδιακής βλάβης (επίμονη ταχυκαρδία μη ειδικής ST-T διαταραχής, ήπια καρδιομεγαλία, μικρή αύξηση των επιπέδων της κρεατινικής φωσφοκινάσης (CPK) και πιθανώς κοιλιακή αρρυθμία. Τουλάχιστον 20 φάρμακα έχουν ενοχοποιηθεί για την πρόκληση αλλεργικής μυοκαρδίτιδας⁶⁻⁹: πενικιλίνη, τετρακυκλίνη, σουλφοναμίδες, στρεπτομυκίνη, αμφοτερικίνη, ανατοξίνη τετάνου (tetanus toxoid), χλωροθαλιδόνη, φαινυτοσίνη, αμινοτριπτυλίνη, φαινιδιόνη, σπυρολακτόνη, φαινυλβουταζόνη, μεθυλντόπα. Μετά τη διακοπή του φαρμάκου, οι αλλοιώσεις, που είναι όλες της ίδιας ηλικίας και που φαίνεται να είναι το αποτέλεσμα κοκκιωματώδους διήθησης και όχι αγγειίτιδας, αρχίζουν να υποχωρούν και ο ασθενής επανέρχεται, συνήθως μέσα σε λίγες μέρες. Μερικές φορές, η αποκατάσταση των βλαβών απαιτεί εβδομάδες, οπότε η παρέμβαση με στεροειδή και ανοσοκατασταλτικά φάρμακα μπορεί να είναι απαραίτητη³.

3.4 Περικαρδίτιδα

Από τα φάρμακα., η ισονιαζίδη και η υδραλαζίνη είναι πιθανώς οι πιο συχνές φαρμακευτικές ουσίες. Η προκαϊναμίδη ήταν άλλη μια σημαντική αιτία, αλλά η χρήση της έχει εμφανώς μειωθεί την τελευταία δεκαετία. Η πενικιλίνη και η χρωμολίνη σπάνια προκαλούν περικαρδίτιδα με εικόνα ηωσινοφιλίας. Τα φάρμακα για τη θεραπεία του ΣΕΛ ενοχοποιούνται για μεγάλες συλλογές περικαρδιακού υγρού, επιπωματισμό, ακόμη και συμπιεστική περικαρδίτιδα.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1

Συχνότητα διαγνώσεων και συνδρόμων επί 110 εισαγωγών ασθενών που οφείλονται σε φαρμακογενή νοσήματα

• Γαστρορραγία	45
• Υπογλυκαιμία	19
• Γαστρίτιδα	10
• Αιμορραγικές εκδηλώσεις	6
• Εξανθήματα	6
• Αναιμία	3
• Ίλιγγοι-ζάλες	3
• Εξωπυρ. Συνδρομή	2
• Αλλεργικό shock	2
• Δακτυλιδισμός	2
• Οιδήματα	2

ΠΙΝΑΚΑΣ 2

Φάρμακα εξαιτίας των οποίων έγιναν 110 εισαγωγές ασθενών (άνω της μιας ανά φάρμακο)

Ασπιρίνη	39
Ινσουλίνη	12
Αντιδιαβητικά	7
Δικλοφαινάκη	6
Βαρφαρίνη	6
Ινδομεθακίνη	4
Ιβουπροφαίνη	4
Δακτυλίτιδα	4
Αμπικιλίνη	2
Τριμεθοπρίμη	2
Διεθυλπεραζίνη	2

3.5 Φάρμακα που καταστέλλουν τη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου ή κατακρατούν νάτριο.

Α) Μη διυδροπυρινιδικόι ανταγωνιστές ασβεστίου (βεραπαμίλη, διλτιαζέμη). Πολλά αντιαρρυθμικά φάρμακα. Εισπνεόμενα και ενδοφλέβια αναισθητικά. Οι β-αδρενεργικοί αποκλειστές, που αποτελούν τώρα τη βάση της θεραπείας της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας, μπορούν να μειώσουν τη συσταλτικότητα της καρδιάς. Αντινεοπλασματικά φάρμακα (κυκλοφωσφαμίδη, δοξορουβικίνη). Η οισιοπεραμίδη, οι αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου (διλμαζέμη και βεραπαμίλη) καταστέλλουν το έργο της αριστερής κοιλίας και, σε ασθενείς με κοιλιακή δυσλειτουργία, τα φάρμακα αυτά είναι δυνατόν να προκαλέσουν καρδιακή ανεπάρκεια. Β) Τα παράγωγα της ανθρακυκλίνης δοξορουβικίνη (adriamycin) και δαουνορουβικίνης, που χρησιμοποιούνται ευρέως λόγω του μεγάλου φάσματος δραστηριότητας έναντι ποικίλων όγκων, μπορεί να προκαλέσουν ή να επιδεινώσουν την ανεπάρκεια της αριστερής κοιλίας, αρρυθμίες, μυοκαρδιοπάθειες και περικαρδίτιδα. Γ) Είναι δυνατόν ακόμη να ενισχύσει τις προαναφερθείσες καρδιοτοξικές επιδράσεις των ανθρακυκλινών.

3.6 Καρδιοτοξική δράση κυτταροστατικών

Επιβάλλεται η συστηματική παρακολούθηση των καρδιολογικών προβλημάτων ασθενών υπό αντικαρκινική θεραπεία¹⁰⁻¹⁶. Οι ανθρακυκλίνες, η δαουνομυκίνη, η αδριαμυκίνη και η κυκλοφωσφαμίδη μπορεί να προκαλέσουν μυοκαρδιοπάθεια όχι μόνον όταν το φάρμακο αθροιστεί σε 500-550 mg/m² αλλά και σε ακόμα μικρότερες δόσεις, ακόμα και όταν υπάρχουν παράγοντες αυξημένου κινδύνου ή έχει προηγηθεί ακτινοβολία. Η κυκλοφωσφαμίδη, ένας αντινεοπλασματικός αλκυλιτικός παράγοντας, μπορεί επίσης να προκαλέσει δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, ενώ η 5-φθοριουρακίλη και τα παράγωγά της είναι δυνατόν να προκαλέσουν στηθάγχη λόγω σπασμού των στεφανιαίων αγγείων. Η ακτινοθεραπεία του θώρακα προκαλεί οξεία και χρόνια περικαρδίτιδα, πανκαρδίτιδα ή νόσο των στεφανιαίων αρτηριών. Η

μιτομυκίνη μπορεί να προκαλέσει συμφορητική καρδιακή μυοκαρδιοπάθεια σε δοσολογία από 30-80 mg/m², >55%. Οι ιντερφερόνες συνδυάζονται με στεφανιαία ανεπάρκεια ή οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Στις βηματοδοτικές ανωμαλίες που προκαλούνται από φάρμακα, αν αυτά τα φάρμακα χορηγούνται σε ασθενείς με βηματοδότη, ειδικά σε κάποιον που εξαρτάται από τον βηματοδότη, οι ουδοί θα πρέπει να παρακολουθούνται για να μεταβληθούν. Η αμιοδαρόνη δεν επηρεάζει σταθερά τους οδούς βηματοδότησης. Οι μεταβολές της φαρμακευτικής θεραπείας πρέπει να παρακολουθούνται στενά επίσης σε ασθενείς με ICD. Τα μόνα φάρμακα που συνήθως προκαλούν προβλήματα είναι της κατηγορίας IC. Η φλεκαϊνίδη και η προπαφενόνη έχουν τη δυνατότητα να αυξήσουν τους ουδούς βηματοδότησης της αίσθησης.

3.7 Υπέρταση που προκαλείται από φάρμακα

Εξωγενείς ορμόνες, οιστρογόνα, γλυκοκορτικοειδή, μεταλοκορτικοειδή, συμπαθητικομιμητικά, ερυθροποιητίνη, αναστολείς της μονο-αμινο-οξειδάσης, ανοσοκατασταλτικά φάρμακα.

3.8 Υπόταση που προκαλείται από φάρμακα

Διουρητικά, α-αδρενεργικοί αναστολείς (π.χ. τεραζοσίνη), αναστολείς των αδρενεργικών νευρώνων (γουανεθιδίνη), αναστολείς μεταθρεπτικού ενζύμου α-MEA, αντικαταθλιπτικά, αναστολείς της μονοαμινοοξειδάσης, αλκοόλ, διουρητικά, αναστολείς των γαγγλίων (εξαμεθόνιο-μεταμελαμίνη), ηρεμιστικά, φαινοθειαζίδες, βαρβιτουρικά, αγγειοδιασταλτικά, methyl-dopa, κλονιδίνη, πραζοσίνη, υδραλαζίνη.

3.9 Πνευμονική εμβολή

Αντισυλληπτικά που λαμβάνονται από το στόμα για εγκυμοσύνη-λοχεία. Ο κίνδυνος για μια θανατηφόρα πνευμονική εμβολή (ΠΕ) σε μια μελέτη ασθενών-μαρτύρων στη Νέα Ζηλανδία υπολογίστηκε ότι ήταν 1 γυναίκα στις 100.000/έτος. Η ορμονική θεραπεία υποκατάστασης με οιστρογόνα συν προγεστίνη διπλασιάζει το ποσοστό της ΠΕ και της ΘΒΦ. Το εύρημα

αυτό τεκμηριώθηκε στη μελέτη Women's Health Initiative, όπου 16.608 γυναίκες τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης ή placebo. Ο κίνδυνος ΦΘΕ (φλεβοθρομβολής) αυξάνει επίσης με το toloxifene έναν εκλεκτικό ρυθμιστή του υποδοχέα των οιστρογόνων¹⁸⁻²⁰.

4. Νοσήματα των πνευμόνων που προκαλούνται από φάρμακα (ιατρογενής αναπνευστική νόσος).

Ο όρος "ιατρογενής αναπνευστική νόσος" φαίνεται πιο κατάλληλος από τον πιο παραδοσιακό και περιοριστικό όρο "προκαλούμενη από φάρμακα νόσος"²⁰. Τα προκαλούμενα από φάρμακα νοσήματα των πνευμόνων πιστεύεται ότι ευθύνονται για το 7% περίπου όλων των ιατρογενών αναπνευστικών νοσημάτων.

4.1 Επιδημιολογία

Η εκτίμηση της επιδημιολογίας μιας ιατρογενούς αναπνευστικής νόσου είναι δύσκολη γιατί απουσιάζουν ευρέως αποδεκτά κριτήρια και οι ασθενείς που λαμβάνουν πνευμονοτοξικά φάρμακα ή που υφίστανται δύσλητα πνευμονοτοξικές διαδικασίες συχνά περιθάλπονται σε μη "πνευμονικά" πλαίσια. Στα πλαίσια αυτά, ο αντίστοιχος ρόλος του κάθε φαρμάκου είναι δύσκολο να προσδιορισθεί. Η συχνότητα των αναπνευστικών φαρμακογενών νοσημάτων από οποιοδήποτε φάρμακο μπορεί να εκτιμηθεί κατά προσέγγιση από τον αριθμό των δημοσιευμένων αναφορών²¹.

(Διευκρινίζεται ότι τα αποτελέσματα δίνουν την συχνότητα του φαρμάκου που προκαλεί "ιατρογενή αναπνευστική νόσο"). Δ

α. Φάρμακα 4άρων αστέρων**** Aminorex (ανακλήθηκε στις αρχές του 1970), αμιοδαρόνη, αναστολείς α-MEA, άλατα χρυσού, μπλεομυκίνη, μετάγγιση αίματος, μεθοτρεξάτη, νιτροφοραντοΐνη, φαινιτουΐνη, ακτινοβολία, ακτινογραφικά μέσα σκιαγράφησης, σαλβουταμόλη, στεροειδή, τρυπτοφάνη (ανακλήθηκε)²².

β. Φάρμακα 3(τριών) αστέρων*** Ακετυλοσαλικυλικό οξύ, β-αγωνιστές, βρωμοκρυσπίνη, καρβαμαζεπίνη, καρμουςτίνη, αντισυλληπτικά από το στόμα, κυκλοφωσφαμίδη, ετοποσίδη, φαινυλαανίνη/δεσφεροξαμίνη, γοναδοτροφίνη, υδροχλωροθειαζίδη, μυτομικίνη, μινοκυκλίνη, νιτροζουρίες, ΜΣΦΑ, ιστρογόνα, προπρανολόλη, πενικιλλαμίνη, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, βαρφαρίνη, βινπλαστίνη. Φάρμακα που είναι συνήθεις υπαίτιοι για τις πνευμονικές βλάβες κατά προσέγγιση με 100-1000 αναφορές το καθένα: α-MEA, μπλεομυκίνη, νιτροφουραντοΐνη, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα ΜΣΑΦ. Μόνο για τα ευρέως συνταγογραφούμενα φάρμακα τα οποία προκαλούν σημαντικά ποσοστά ανεπιθύμητων ενεργειών μπορούν να συνταχθούν επιδημιολογικά δεδομένα²².

γ. Εκδηλώσεις στο αναπνευστικό σύστημα από Φάρμακα ****, ***, **, *

Διάμεσες πνευμονοπάθειες, πνευμονικό οίδημα, πνευμονική αιμορραγία, νόσος των αεραγωγών, υπεζωκοτικές μεταβολές, αγγειακές μεταβολές, μεταβολές μεσοθωρακίου, μείζονα εμπλοκή αεραγωγών (απόφραξη), μύες και νεύρα, οργανικά/συστηματικά συμπτώματα, άλλες επιδράσεις²².

4.2 Τα συμπτώματα είναι συνήθη σε πολλές μορφές ιατρογενούς πνευμονικής νόσου.

Η σοβαρότητα των συμπτωμάτων (από ήπια έως απειλητική για τη ζωή). Ο χρόνος έναρξης (από δευτερόλεπτα έως χρονία, βρογχόσπασμος ή αναφυλαξία), δύσπνοια, ξηρός βήχας, πυρετός, πόνος στο θώρακα. Μερικές φορές αναπνευστική κάμψη, εξωπνευμονικές εκδηλώσεις: μεταβολές στη βιοχημεία ήπατος, δερματικό εξάνθημα, συστηματικά συμπτώματα.

4.3 Διαγνωστικά κριτήρια (ακτινογραφικά πρότυπα)

Πέντε κριτήρια θα πρέπει να αξιολογηθούν προκειμένου να στηριχθεί η διάγνωση της φαρμακογενούς αναπνευστικής νόσου με ένα εύλογο βαθμό εμπιστοσύνης, ώστε να επιστευσθεί η διάγνωση. Να υπάρχει σαφής έκθεση στο φάρμακο πριν από την έναρξη κάθε βλάβης²³. Η κλινική εικόνα να είναι συμβατή με αυτά που είναι γνωστά από τη διεθνή βιβλιογραφία, μετά από έκθεση στο υπό εξέταση φάρμακο²⁴. Να γίνει προσεκτική έρευνα για εναλλακτικές εξηγήσεις²⁵. Να υπάρχει βελτίωση των συμπτωμάτων με τη διακοπή του φαρμάκου²⁶. Τα συμπτώματα να υποτροπιάζουν με την επαναχορήγηση του φαρμάκου²⁷. Η αναγνώριση της ιατρογενούς αναπνευστικής νόσου εξαρτάται από κλινικές, απεικονιστικές, παθολογικές πληροφορίες ή συνδυασμό αυτών. Ανάλυση της χρονικής σχέσης μεταξύ της έκθεσης στο φάρμακο και της ανάπτυξης της ανεπιθύμητης ενέργειας.

4.4 Διαφορική διάγνωση

Τα ιατρογενή αναπνευστικά νοσήματα πρέπει να συμπεριληφθούν στη διαφορική διάγνωση πολλών αναπνευστικών καταστάσεων, συμπεριλαμβανομένων της παρεγχυματικής νόσου (ενδιάμεση πνευμονίτιδα, πνευμονική ηωσινοφιλία, οργανική πνευμονία, πνευμονική ίνωση), της υπεζωκοτικής πάχυνσης/συλλογής του πνευμονικού οιδήματος, της κυψελιδικής αιμορραγίας και της πνευμονικής υπέρτασης.

4.5 Κατάταξη φαρμακογενών νοσημάτων των πνευμόνων.

Άσθμα, διηθητικές πνευμονοπάθειες, αποφρακτική βρογχιολίτιδα, υπεζωκοτική, αγγειακές πνευμονικές διαταραχές.

4.5a Άσθμα που προκαλείται από φάρμακα

B-αναστολείς, (προπρανολόλη, ατενολόλη, μεταπρολόλη, τιμολόλη), πενικιλλίνη²⁸ και άλλα αντιβιοτικά, σουξαμεθόνιο, N-ακετυλοκυστεΐνη, ασπιρίνη και άλλα μη ΜΣΑΦ. Εμφανίζεται συνήθως στο πλαίσιο προϋπάρχοντος άσθματος. Λιγότερο συχνά εμφανίζεται για πρώτη φορά και σπάνια μπορεί να επιμένει αφού σταματήσει η έκθεση. Μερικές φορές εμφανίζεται σαν μια μη ειδική βρογχική ερεθιστική δράση των εισπνεομένων φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του άσθματος (σαλβουταμόλη)²⁹. Φαίνεται ότι, ο πιο σημαντικός βρογχοσυσπαστικός παράγοντας είναι η ασπιρίνη. Ο βρογχόσπασμος αποτελεί μία από τις εκδηλώσεις υπερευαισθησίας σε ασπιρίνη^{30,31}.

Έγινε περιγραφή του συνδυασμού ασπιρίνης, ρινικών πολυπόδων και άσθματος για πρώτη φορά το 1967 σε ποσοστό 0,3% φυσιολογικών ενηλίκων και 4-20% ασθματικών. Εμφανίζεται συχνότερα σε γυναίκες. Η πλήρης αντίδραση περιλαμβάνει επιπεφυκίτιδα, ρινόρροια, ερύθημα προσώπου και ακολουθεί βρογχόσπασμος. Το πρότυπο της κλινικής εικόνας είναι παρόμοιο με αυτό του άσθματος από άλλες αιτίες. Συχνότερο στις γυναίκες από ό,τι στους άνδρες, 2/1 (ρινικός πολύποδας 60%), βρογχόσπασμος, σοβαρά ρινικά προβλήματα και οίδημα των ανωτέρω αεραγωγών, αίσθημα πνιγμονής, ταχεία απώλεια της συνείδησης, αναφυλακτοειδής καταπληξία απειλητική για τη ζωή. Η αντιμετώπιση του άσθματος που προκαλείται από φάρμακα, περιλαμβάνει αποφυγή όλων των προϊόντων που περιέχουν ασπιρίνη και τα άλλα ΜΣΑΦ, απεισθητοποίηση στην ασπιρίνη με καλά αποτελέσματα, νατριούχος φωσφορική υδροκορτιζόνη, αδρεναλίνη ενδομυϊκά σε μικρές δόσεις, οξυγόνο, ενδομυϊκά ή ενδοφλέβια αντιισταμινικά, μηχανικός αερισμός.

4.5β Διηθητικές πνευμονοπάθειες από φάρμακα- Διάμεση πνευμονίτιδα

Μη ειδική ή κυτταρική διάμεση πνευμονία, πνευμονική ηωσινοφιλία, πνευμονίτιδα από αμιοδαρόνη (πνεύμονας της αμιοδαρόνης), οργανούμενη πνευμονία, πνευμονική ίνωση, (πνεύμονας της ΧΜΘ) (α) πνευμονία από μπλεομυκίνη, (β) πνευμονική ίνωση από βουσουλφάνη^{32,33}. Η αμιοδαρόνη, οι κυτταροστατικές παράγοντες και τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) είναι τα πλέον συνήθη φάρμακα που προκαλούν διηθητικές πνευμονοπάθειες.

4.5γ Αποφρακτική βρογχιολίτιδα από φάρμακα

Πενικιλλαμίνη, χρυσοθεραπεία, μεταγγιση αίματος, διαιτητικό συμπλήρωμα sauropus androgynus, μεταμόσχευση μυελού οστών και πνεύμονα, πνευμονικές αγγειακές διαταραχές από φάρμακα, πνευμονική υπέρταση, θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια, πνευμονική φλεβοαποφρακτική νόσος, πνευμονική εμβολή (αντι-συλληπτικά φάρμακα, οιστρογόνα, δεσφεριοξαμίνη, L-ασπαργινάση, κλοζαπίνη), αγγειίτιδα^{34,36}.

4.5δ Υπεζωκοτική νόσος που προκαλείται από φάρμακα.

Αναστολείς α-MEA (καπτοπρίλη), μεθυλ-ντόπα, β-αναστολείς, υδραλαζίνη, ισονιαζίδη, προκαΐναμίδη, κινιδίνη, σουλφασαλαζίνη, βρωμοκρυπτίνη, εργοταμίνη, μεθουσεργίδη, προπυλθειουρακίλη, μεθοτρεξάτη³⁷

4.5ε Οργανωμένη πνευμονία που προκαλείται από φάρμακα

Αμιοδαρόνη³⁸, β-αναστολείς, μπλεομυκίνη, άλατα χρυσού, ιντερφερόνες, μεσαλαζίνη, νιτροφοραντουΐνη, στατίνες, σουλφασαλαζίνη, νιλουταμίδη, πνευμονική ίνωση, πνεύμονας της χημειοθεραπείας, βουσουλφάνη, μπλεομυκίνη, κυκλοφωσφαμίδη, νιτροζουρίες, πνευμονικό οίδημα, β2-αγωνιστές σε επιτόκους, υδροχλωροθειαζίδη, σαλικυλικά, οπιοειδή, βινο-

ρελμπίνη, δεοφεριοξαμίνη, σκιαγραφικά, ναλυξάνη, μεθοτρελάτη, στρεπτοκινάση, προστακυκλίνη. Έχει παρατηρηθεί επίσης: εκτεταμένη αμφοτερόπλευρη κυψελιδική σκίαση μετά τον τοκετό σε νεαρή γυναίκα που της χορηγήθηκαν ενδοφλεβίως β-αγωνιστές για την επιβράδυνση του τοκετού, Εκτός από τις κλασικές που προκαλούνται από φάρμακα διάμεσες πνευμονοπάθειες, περιγράφονται και άλλες διηθητικές πνευμονοπάθειες και νόσοι του υπεζωκότα ή της πνευμονικής κυκλοφορίας. Η νιλουταμίδη προκαλεί την κλασική διάμεση φαρμακευτική πνευμονίτιδα με σκίαση των βάσεων.

4.5στ Ενώσεις θεραπευτικού ενδιαφέροντος επιπροσθέτως των φαρμάκων που μπορούν να προκαλέσουν πνευμονοπάθειες είναι: οι ίντερφερόνες, οι αντιθυμοκυτταρικές σφαιρίνες, οι ανοσοσφαιρίνες, οι κυτταροκίνες, τα συστατικά του αίματος ή κλασματοποιημένου πλάσματος, τα εμβόλια, οι διαιτητικές ενώσεις και τα βότανα.

4.5ζ Άλλα νοσήματα που προκαλούνται από φάρμακα στο αναπνευστικό σύστημα. Απόφραξη ανώτερων αεραγωγών³⁹ από λήψη αντιπηκτικών από του στόματος ως αποτέλεσμα υπογλωσσίου αιματώματος ή ασφυκτική συμπίεση της τραχείας από περιτραχειακή μεσοθωρακική αιμορραγία/αιμάτωμα⁴⁰. Ασθένειες των κοίλων της τραχείας σε ηλικιωμένα άτομα και διόγκωση εκφοδέντων του μεσοθωρακίου προκαλούν τα φάρμακα: πενικιλλίνη, φαινυτοΐνη, σουλφασαλαζίνη, μεθοτρεξάτη και οι εμβολιασμοί, με ακτινολογική εικόνα που μοιάζει τη σαρκοείδωση.

4.6 Διαγνωστικά κριτήρια

Θα πρέπει να έχει υπάρξει σαφής έκθεση στο φάρμακο πριν την έναρξη του φαρμακογενούς προβλήματος. Η κλινική εικόνα θα πρέπει να είναι συμβατή με συμπτώματα μετά από έκθεση σε φάρμακα, όπως αναφέρεται στη βιβλιογραφία. Θα πρέπει να γίνει προσεκτική έρευνα για εναλλακτικές εξηγήσεις του φαρμακογενούς προβλήματος και να υπάρχει βελτίωση των συμπτωμάτων μόλις το φάρμακο διακοπεί. Τα συμπτώματα θα πρέπει να υποτροπιάζουν αν το φάρμακο επαναχορηγηθεί.

4.7 Πρόληψη φαρμακογενών νοσημάτων

Να μη χρησιμοποιούνται φάρμακα χωρίς την απόλυτη ένδειξη χορήγησης. Να ερωτάται ο ασθενής εάν είχε παρουσιάσει αντιδράσεις σε φάρμακα, σε τροφές ή σε άλλες ουσίες, και αν είναι αλλεργικός. Να ερωτάται εάν λαμβάνει άλλα φάρμακα (για άλλη αιτία) και ποιά, για το ενδεχόμενο αλληλεπίδρασης. Οι υπερήλικες, οι ηπατοπαθείς και οι νεφροπαθείς μπορεί να παρουσιάσουν διαταραχές στο μεταβολισμό και την απέκκριση των φαρμάκων. Να αναγράφονται φάρμακα γνωστά και δοκιμασμένα. Να αναγράφονται όσο το δυνατόν λιγότερα φάρμακα και να δίνονται λεπτομερείς οδηγίες. Να ενημερώνονται οι ασθενείς για την πιθανότητα φαρμακογενών νοσημάτων.

4.8 Θεραπευτικές αρχές

Η οξεία αναφυλαξία ή οι αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις απαιτούν άμεση αλλά προσεκτική αγωγή με αδρεναλίνη ενδομυϊκά, με συμπτωματική χορήγηση οξυγόνου, αντιϊσταμινικών, περαιτέρω στεροειδών και νεφελοποιητικών βρογχοδιασταλτικών. Σε ασθενείς με πνευμονική διήθηση από αμιοδαρόνη, τα στεροειδή θα πρέπει να χορηγούνται για παρατεταμένη περίοδο λόγω της παρατεταμένης κατακράτησης του φαρμάκου αυτού στον πνευμονικό ιστό. Η χρήση κορτικοστεροειδών ενδείκνυται στην φαρμακοπροκαλούμενη πνευμονίτιδα ή τη φαρμακευτική πνευμονία.

4.9 Αναπάντητα ερωτήματα

Η επιδημιολογία της ιατρογενούς αναπνευστικής νόσου είναι ιατρογενής. Οι μηχανισμοί με τους οποίους τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα ή οι β-αναστολείς και τα άλλα φάρμακα προκαλούν άσθμα παραμένουν αδιευκρίνιστοι.

Οι μηχανισμοί (μεταβολική ενεργοποίηση, υπερευαισθησία, ποικίλη ατομική ευαισθησία (διαφορές γονιδιώματος στο μεταβολισμό/αποτοξίκωση των φαρμάκων ή η αντιδραστικότητα του ανοσοποιητικού συστήματος είναι ασαφείς. Οι θεραπευτικές στρατηγικές για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου της πνευμονικής βλάβης από φάρμακα δεν έχουν ορισθεί σαφώς.

Συμπέρασμα

Ενημέρωση των γιατρών. Εξαγωγή για τη ποιότητα. Έγκριση όχι των φαρμάκων μόνο, αλλά και των όρων κυκλοφορίας τους (ενδείξεις, αντενδείξεις, φαρμακογενή νοσήματα). Ανάκληση όλων όσων παρουσιάζουν απαράδεκτη σχέση ωφέλειας-κινδύνου. Εθνικό Συνταγολόγιο. Περιορισμό της συνταγογραφίας στα απαραίτητα για κάθε περίπτωση φάρμακα. Εφαρμογή του χρυσού κανόνα της φαρμακοθεραπευτικής «όπου το ένα αρκεί, τα δύο περισσεύουν». Μακριά από τα πολυσύνθετα φάρμακα, με πολλά δραστικά συστατικά, εκτός κι αν ο άρρωστος τα χρειάζεται όλα (σπάνια περίπτωση). Κατά κανόνα η χρησιμοποίηση σύνθετων φαρμάκων δικαιολογείται μόνο στις περιπτώσεις που έχουν αποτύχει τα απλά (με μια δραστική ουσία). Οι κηλίδες του ήλιου, αν δεν μπορούν να εξαφανιστούν, σίγουρα όμως μπορούν να ελαττωθούν σημαντικά.

ABSTRACT

Drug-induced diseases of the heart and the lungs

THEODOROS K. GALEAS

In our days, the large scale circulation of medicines and the extreme use of new ones have made drug-induced diseases very often in Internal Medicine. To estimate exactly the adverse reactions caused by prescribed medicines we should examine parameters like the number of cases, the time lapse between use and manifestation of adverse reactions and also exclude other co-existing health problems. Toxicity of the organs is attributed to the toxicity of the substance, its distribution to the tissues, its selective aggregation, its specific biochemical structure, the metabolic activa-

tion as a toxic substance and the organism capacity to heal the characteristic damage.

The individual genetic susceptibility in different subjects leads to the possibility of drug non compatibility. It is recommended that doctors should be well informed about drug-induced diseases and also be vigilant over the quality of drugs. Rational and limited prescription of drugs necessary for every individual case is advised. The golden standard of pharmacotherapeutics which suggests that where one pill is enough, two of them are unnecessary, should be followed. Marketing authorization of medicinal products should include the conditions of their circulation (indications and adverse reactions, also drug-induced diseases). Those presenting an improper relation, where risk outweighs benefit, should be withdrawn. An updated National Syntagologio is also necessary. Multi-complex medicines should be avoided unless one drastic substance has failed to cure. According to Hippocrates, "In serious diseases, therapy should be applied with maximum possible accuracy for their best control".

Key-words: Diseases in Internal Medicine, drugs, drug-induced diseases of the lungs, drug-induced diseases of the heart

Medical Annals

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Sekula J. Joseph Skoda - a centenary tribute to a pioneer of thoracic medicine. *Thorax (Lond)* 1987; 36(6):404-411
2. Josef Skoda biography (1805-1881). www.faqsg.org/health/bios/34/Josef-Skoda.html
3. Οι κηλίδες του ήλιου. Το φάρμακο σήμερα. ΕΟΦ Δίμηνη έκδοση του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων, έτος 2ο, Σεπτέμβριος-Οκτώβριος 1985, 80:1-2
4. Wertelecki W. Επιστολές προς το Lancet που έγραψαν ιστορία, IBIS. Τελευταία ενημέρωση 21 Ιανουαρίου 2002. www.ibis.birthelefects.org/start/letters.htm
5. Michael Jordan. Τα βρόμικα μυστικά της επιστημονικής έρευνας, στο: Ιατρική δεοντολογία στο μικροσκόπιο. Ελλην έκδ. Κοχλιάς, Αθήνα 2003, 46-50,
6. Feenstra J, Grobbee DE, Remme WJ, et al: Drug-induced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999, 33:1152
7. Kounis NG, Zavras GM, Soufras GD, Kitrou MP: Hypersensitivity myocarditis. *Ann Allergy* 1989, 62:71
8. Burke AP, Saenger J, Mullick J, et al: Hypersensitivity myocarditis. *Arch Pathol Lab Med* 1991, 115:764
9. Garty BZ, Offer I, Livni E, et al: Erythema multiforme and hypersensitivity myocarditis caused by ampicillin. *Ann Pharmacother* 1994, 28:730
10. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: A retrospective analysis of three trials. *Cancer* 2003, 97:2869
11. Crone SA, Zhao YY, Fan L, et al: ErbB2 is essential in the prevention of dilated cardiomyopathy. *Nat Med* 2002, 8:459,
12. Sohn SK, Kim JG, Lee KB: Cardiac morbidity in advanced chronic myelogenous leukemia patients treated by successive allogeneic stem cell transplantation with busulphan/cyclophosphamide conditioning after imatinib mesylate administration. *Br J Haematol* 2003, 121:469,
13. Syvanen K, Ekholm E, Anttila K, Salminen E. Immediate effects of docetaxel alone or in combination with epirubicin on cardiac function in advanced breast cancer. *Anticancer Res* 2003, 23:1869
14. Doxorubicin/paclitaxel combination does not expose breast cancer patients to excessive cardiac risk. *Oncology (Huntingt)* 2001, 15:830

15. J. Current and planned clinical trials with trastuzumab (Herceptin). *Semin Oncol* 2000, 27:27
16. Perez EA. Doxorubicin and paclitaxel in the treatment of advanced breast cancer: Efficacy and cardiac considerations. *Cancer Invest* 2001, 19:155
17. Valero V, Perez E, Dieras V. Doxorubicin and taxane combination regimens for metastatic breast cancer: Focus on cardiac effects. *Semin Oncol* 2001, 28:15
18. Zreik TG, Odunsi K, Cass I et al. A case of fatal pulmonary thromboembolism associated with the use of intravenous estrogen therapy. *Fertility Sterility* 1999, 71:373-375
19. Parkin L, Skegg DCG, Wilson M et al. Oral contraceptives and fatal pulmonary embolism. *Lancet* 2000, 355:2133-2134
20. Hartmann K, Koller Doser A, Kuhn M. Postmarketing safety information: how useful are spontaneous reports? *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 1999, 8:565-571
21. Comus P. Respiratory disease induced by drugs. *Eur Respir J* 1997, 10:260-264
22. <http://www.Pneumotox.com:Pneumotox> on the web. Producers: Foucher P, Camus P. Last update July 2001
23. Camus P, Foucher P, Bonniaud P, Ask K. Drug-induced inoltrative lung disease. *Eur Respir J Suppl* 2001, 32: 93s-100s
24. McLellan F. 1966 and all that – when is a literature search done? *Lancet* 2001, 358: 646
25. Ward MM, Donald F. Pneumocystis carinii pneumonia in patients with connective tissue diseases. The role of hospital experience in diagnosis and mortality. *Arthritis Rheum* 1999, 42: 780-789
26. Camus P, Piard F, Ashcroft T. The lung in inflammatory bowel disease. *Medicine (Baltimore)* 1993, 72: 151-183
27. Wilkinson JRW, Roberts JA, Bradding P. Paradoxical bronchoc-onstriction in asthmatic patients after salmeterol by metered dose inhaler. *Br Med J* 1992, 305: 931-932
28. Fallowoeld JM, Marlow HF. Propranolol is contraindicated in asthma. *Br Med J* 1996, 313: 1456
29. Israel E, Fischer AR, Rosenberg MA. The pivotal role of 5 lipoxy-genase products in the reaction of aspirin sensitive asthmatics to aspirin. *Am Rev Respir Dis* 1993, 148: 1447-1451
30. Sestini P, Armetti L, Gambaro G et al. Inhaled PGE(2) prevents aspirin- induced bronchoconstriction and urinary LTE(4) excretion in aspirin-sensitive asthma. *Am J Respir Crif Care Med* 1996, 153: 572-575
31. Cowburn AS, Sladek K, Soya J. Overexpression of leukotriene C4 synthase in bronchial biopsies from patients with aspirin intolerant asthma. *J Clin Invest* 1998, 101: 834-846
32. Rotmensch HH, Liron M, Tupilsky M, Laniado S. Possible associa-tion of pneumonitis with amiodarone therapy. *Am Heart J* 1980, 100: 412-413
33. Adams PC, Gibson GJ, Morley AR et al. Amiodarone pulmonary toxicity clinical and subclinical features. *Q J Med* 1986, 59: 449-471
34. Schwartzman KJ, Bowie DM, Yeadon C et al. Constrictive bron-chiolitis obliterans following gold therapy for psoriatic arthritis. *Eur Respir J* 1995, 8:2191-2193
35. Dhillon SS, Singh D, Doe N et al. Diffuse alveolar hemorrhage and pulmonary capillaritis due to propylthiouracil. *Chest* 1999, 116: 1485-1488
36. Miller DH, Haas LF. Pneumonitis, pleural effusion and pericarditis following treatment with dantlone. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984, 47: 553-554
37. Middleton KL, Santella R, Couser Jr. Eosinophilic pleuritis due to propylthiouracil. *Chest* 1993, 103: 955-956
38. Chuang CL, Chern MS, Chang SC. Amiodarone toxicity in a patient with simultaneous involvement of cornea, thyroid gland and lung. *Am J Med Sci* 2000, 320: 64-68
39. Moncada RM, Venta ER et al. Tracheal and bronchial cartilaginous rings: warfarin sodium-induced calcification. *Radiology* 1992, 184:437-439
40. Reussi C, Schav JE, Altman R et al. Unusual complications in the course of anticoagulant therapy. *Am J Med* 1969, 46:460-463

Medical Annals