

진성고혈소판증에서 Hydroxyurea와 Anagrelide의 효과 비교

부산대학교 의학전문대학원 내과학교실, ¹진단검사의학교실, ²인제대학교 의과대학 내과학교실

설영미 · 권보란 · 최영진 · 이경우 · 신호진 · 정주섭
이은엽¹ · 이원식² · 주영돈² · 조군제

The Efficacy and Adverse Effect of Hydroxyurea as Compared with Anagrelide in Essential Thrombocythemia

Young Mi Seol, M.D., Bo Ran Kwon, M.D., Young Jin Choi, M.D., Kyung Woo Lee, M.D.,
Ho Jin Shin, M.D., Joo Seop Chung, M.D., Eun Yup Lee, M.D.¹, Won Sik Lee, M.D.²,
Young Don Joo, M.D.² and Goon Jae Cho, M.D.

Departments of Internal Medicine and ¹Laboratory Medicine, Pusan National University School of Medicine,

²Department of Internal Medicine, Inje University College of Medicine, Busan, Korea

Background: Although the platelet count may not always correlate with the risk of thrombosis, there is evidence that a strict control of the platelet count decreases the incidence of thrombotic and hemorrhagic complications. However, it is difficult to select an appropriate platelet-lowering agent. This retrospective study was performed to assess the efficacy and adverse effect of the use of hydroxyurea and anagrelide for patients with essential thrombocythemia.

Methods: Sixty patients with essential thrombocythemia received either hydroxyurea (n=30) or anagrelide (n=30). Early responses and adverse effects of hydroxyurea and anagrelide in the patients were retrospectively analyzed.

Results: Treatment with anagrelide or hydroxyurea resulted in a rapid decrease of the platelet count within two weeks. The response rates after treatment with hydroxyurea and anagrelide were 83% and 77%, respectively. As compared with patients treated with hydroxyurea, patients treated with anagrelide presented with adverse effects such as headache palpitation was also frequently noticed ($P=0.001$). However, serious hemorrhage (n=2) and transformation to leukemia (n=1) occurred in patients treated with hydroxyurea.

Conclusion: Both anagrelide and hydroxyurea were effective and well-tolerated agents for the reduction of the platelet count. Long-term efficacy and adverse effects of the drugs remain to be determined. (Korean J Hematol 2008;43:83-88.)

Key Words: Essential thrombocythemia, Anagrelide, Hydroxyurea

서 론

혈소판 수의 과도한 증가는 폐 색전증, 심근 경색, 출

혈 등과 같은 치명적인 합병증과 연관되어 있으며, 두통, 어지러움, 시력저하 등과 같은 미세순환 장애를 흔히 야기한다.¹⁻³⁾ 이러한 합병증은 질병의 이환 기간, 나이 등과 연관이 되나, 혈소판 수가 합병증 발생률에 직

접수 : 2007년 8월 22일, 수정 : 2008년 5월 19일

승인 : 2008년 5월 22일

교신저자 : 정주섭, 부산광역시 서구 아미동 1가 10번지

☎ 602-739, 부산대학교병원 내과

Tel: 051-240-7242, Fax: 051-240-7690

E-mail: hemon@pusan.ac.kr

이 논문은 부산대학교 자유과제 학술연구비(2년)에 의하여 연구되었음.

Correspondence to : Joo Seop Chung, M.D.

Department of Internal Medicine, Pusan National University Hospital

10, Ami-dong 1-ga, Seo-gu, Busan 602-739, Korea

Tel: +82-51-240-7242, Fax: +82-51-240-7690

E-mail: hemon@pusan.ac.kr

접 관여하지는 않을 것으로 생각되고 있다. 그러나 혈소판 수의 적절한 조절 및 유지가 혈전성 또는 출혈성 합병증의 빈도를 줄일 수 있다는 보고가 있어,⁴⁾ 혈소판 수의 증가 정도, 연령, 혈전증 등의 합병증을 고려하여 진성고혈소판증 환자에게 혈소판 감소제를 사용하도록 권고하고 있다.⁵⁻⁷⁾ 그러나 많은 환자가 혈소판 수의 증가 정도, 연령이 합병증 발생의 저위험군에 속하지만, 출혈, 혈전증 등과 같은 임상적 합병증의 빈도가 높아서 가능하면 혈소판 수를 정상범위로 유지하려고 노력해야 한다. 그리고 이들 환자의 생존율이 짧지 않기 때문에 혈소판 감소제를 장기간 사용해야 하는 경우가 많다.^{8,9)} 대부분 hydroxyurea가 혈소판 감소의 표준 치료제로 사용되지만, 7~10년 이상 사용하였을 때 백혈병으로 진행할 가능성이 있고, 혈소판을 선택적으로 감소시키지 못하는 단점이 있다.^{10,11)}

Anagrelide는 imidazole-quinazolin의 경구용 합성체로서 거핵구의 분화와 cyclic AMP phosphodiesterase 작용을 억제하는 기전을 가진 약제이다.¹²⁻¹⁴⁾ Anagrelide의 효과 및 부작용에 대한 연구가 아직은 부족하지만 혈소판을 선택적으로 억제하여 약제 독성이 상대적으로 적고 혈소판 수의 감소 효과가 우수하므로 anagrelide를 hydroxyurea에 비해 고가임에도 불구하고 널리 사용하고 있다. 국내에서도 소수의 환자들을 대상으로 한 anagrelide의 효과에 대한 보고들이 있었으나,^{15,16)} hydroxyurea와 anagrelide의 혈소판 감소에 대한 투여 효과와 부작용을 비교 평가한 보고가 없어 저자들은 부산대학교병원에서 진성고혈소판증으로 치료 받은 환자를 대상으로 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2002년 2월부터 2007년 1월까지 부산대학교병원에서 진성고혈소판증으로 진단되어 anagrelide 단독 또는 hydroxyurea를 단독으로 치료받았던 환자를 후향적으로 분석하였다. 치료 시작 후 6개월 이내에 anagrelide와 hydroxyurea를 병용한 환자는 대상에서 제외하였으며, 6개월 이후 두 약제를 병용한 경우는 추적 기간 평가에서 제외하였다. 진성 고혈소판증의 진단은 Polycythemia Vera Study Group 기준¹⁷⁾에 근거하였으며, 심부전, 신부전(크레아틴 청소율 <30mL/min), 간 기능 장애가 있거나, 수유부, 가임기 여성에서는 anagrelide를 사용하지 않았다.

2. 방법

각각의 대상 환자에서 치료 시작 2주와 4주 그리고 이후 4주 간격으로 6개월째까지 혈소판 수에 대해 분석하였고, 비혈액학적인 이상반응을 평가하였다. Anagrelide Study Group 기준¹⁸⁾에 따라 초기 혈소판 수가 1,200,000/mm³ 이상에서는 초기 수치의 50% 이하로 감소한 경우를, 초기 혈소판 수가 1,200,000/mm³ 미만에서는 혈소판 수치가 600,000/mm³ 이하로 감소한 경우를 반응이 있는 것으로 정의하였다. 치료 시작 24주째에 약제 투여의 반응 여부를 평가하였으며, 추적 기간 동안에 발생한 혈전, 출혈의 합병증 및 약제의 부작용에 대하여 분석하였다. Chi-square tests, Mann-Whitney test로 양 군의 결과를 비교하였으며, *P*값 0.05 이하일 때 통계학적으로 의미 있는 것으로 간주하였다. 합병증 발생까지의 시기는 Kaplan-Meier 분석을 사용하였다.

결 과

1. 치료 군의 임상적 특징

대상 환자는 모두 60명이었으며 hydroxyurea 치료 군이 30명, anagrelide 치료 군이 30명이었다. Hydroxyurea 치료 군의 연령 중앙값은 59세, anagrelide 치료 군의 연령 중앙값은 56세였다. 환자들의 평균 추적 기간은 21개월이었다. 60세 미만의 환자들은 각각 15명, 17명이었으며, 이들은 당뇨, 혈압, 심질환 등의 위험인자를 가지고 있거나, 혈소판 수치가 1,500,000/mm³ 이상인 환자들이었다. 각 치료 군에서의 대상 질병 및 약제 투약 시작 시기에 혈액학적 상태, 이전 치료력 및 aspirin 등의 항혈소판제제 병용여부, 혈전, 출혈 위험인자에는 차이가 없었지만, 백혈구 수치는 hydroxyurea 치료 군에서 유의하게 높았다(*P*=0.002, Table 1).

2. 치료 반응

Anagrelide의 초기 투여량은 1일 2mg (2회 또는 4회 분복 투약)이었으며, hydroxyurea는 1일 0.5~1g으로 투여되었고 치료 시작 후 1~2주 간격으로 혈소판 수를 관찰하여 약제의 용량을 증량 혹은 감량하였다. 대상 환자 모두에서 투약 후 2주 내에 혈소판 수의 감소가 관찰되었으며, hydroxyurea 치료 군은 평균 10.2주 이후에 약제에 대한 반응을 보였으며, anagrelide 치료 군은 평균 12.3주 이후에 약제에 대한 반응을 보였다. 반응을 나타낼 때 약제의 평균 용량은 hydroxyurea군

Table 1. Baseline characteristics of patients

Feature	Hydroxyurea	Anagrelide
Female/male	16/14	18/12
Median age at entry-yr (range)	59 (32~79)	56 (33~79)
Platelet count ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	1,109 \pm 289	1,319 \pm 280*
Hemoglobin (g/L)	130 \pm 14	140 \pm 12
WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	15.7 \pm 4.5	10.5 \pm 3.7 [†]
Prior treatment		
None	21	21
Aspirin or other antiplatelet agent	8	7
Any cytoreductive agent	1	2
Combination with aspirin or other antiplatelet agent	12	10
Thrombotic and hemorrhagic risk factor		
Previous arterial thrombosis	5	6
Previous venous thromboembolism	2	1
Previous peripheral vascular disease	1	0
Previous angina	6	7
Smoking	8	7
Diabetes	5	4
Hypertension	9	9
Previous hemorrhage	1	1

*Data are Mean \pm standard deviation, [†]Statistically significant, $P=0.002$.

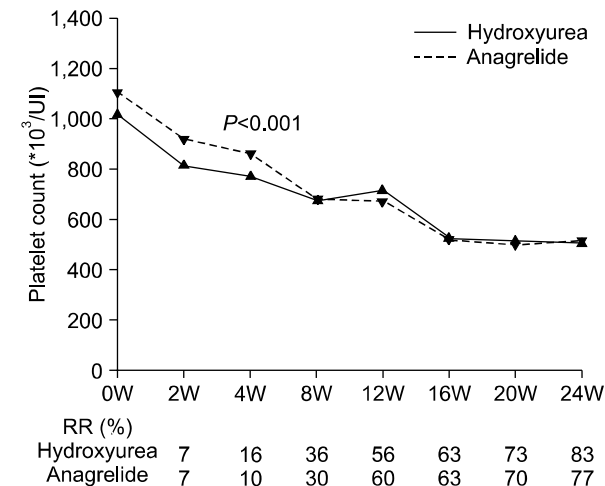


Fig. 1. Median of platelet count, according to weeks after treatment. Platelet counts were significantly different between two groups at two and four weeks. RR, response rate; W, week.

이 1일 1.5g, anagrelide군이 1일 2mg이었다. 투여 시작 24주째 양 군 간의 혈소판 수는 유사하였으나, 치료 4

Table 2. Treatment withdrawal and adverse events

	Anagrelide	Hydroxyurea	P-value
Adverse effect	20	7	0.001*
Cardiac failure	0	0	NE
Arrhythmia	0	0	NE
Palpitation	4	2	0.393
Headache	15	3	0.001
Diarrhea, nausea and vomiting	4	4	1.000
Dizziness	2	1	0.557
Abdominal pain	3	2	0.643
Weakness	2	1	0.557
Withdrawal from treatment	13	12	0.795
Lack of platelet control	7	5	0.552
Leukopenia	0	2	0.154
Serious adverse event	3	2	0.643
Side effect	0	1	0.317
Choice of patient	3	2	0.643

*Statistically significant, $P=0.001$.

주째에 anagrelide 치료 군에서 혈소판 수가 의미 있게 높았다($P<0.001$, Fig. 1). 백혈구 수는 투여 시작 전에는 hydroxyurea 치료 군에서 유의하게 높았으나, 투여 시작 12주째부터 hydroxyurea 치료 군에서 의미 있게 낮게 유지되었다($P<0.001$).

Hydroxyurea 치료 군에서는 치료 시작 24주째까지 25명(83%)의 환자에서 약제에 대한 반응이 있었으며, 24명(80%)의 환자에서 추적 기간 동안 혈소판 수가 $600,000/\text{mm}^3$ 이하로 유지되었다. Anagrelide 치료 군에서는 23명(77%)의 환자에서 치료 시작 24주에 치료에 대한 반응이 있었으며, 22명(73%)의 환자에서 추적 기간 동안 혈소판 수가 $600,000/\text{mm}^3$ 이하로 유지되었다.

치료 시작 24주 이후에 hydroxyurea 치료 군 중 7명의 환자가 백혈구 감소증 또는 치료에 대한 반응이 없어 anagrelide로 약제를 변경하였으며, anagrelide 치료 군의 7명의 환자가 치료에 대한 반응이 없어 hydroxyurea로 약제를 변경하거나 hydroxyurea와 병용하여 사용하였다.

3. 약제의 독성 및 이상 반응

치료 시작 후 hydroxyurea 치료 군보다 anagrelide 치료 군에서 약제로 인한 부작용이 더 많았다($P=0.001$, Table 2). 15명의 환자가 두통을 호소하였으며, 4명의 환자에서 위장관 부작용, 4명의 환자에서 심계항진 및 흉부 압박감을 호소하였다. 이들 중 4명의 환자에서 이

Table 3. Vascular and other event

	Anagrelide	Hydroxyurea	P-value
Thrombotic and hemorrhagic event	11	9	0.409
Thrombotic events	7	3	0.299
Myocardial infarction	4	1	0.165
Unstable angina	2	1	0.557
Stroke	1	0	0.343
Deep vein thrombosis	0	1	0.343
Pulmonary embolism	0	0	NE
Hemorrhagic events	4	5	0.720
Gastrointestinal bleeding	0	1	0.343
Intracranial bleeding	0	1	0.434
Nasal bleeding	4	3	0.690
Leukemic transformation	0	1	0.343

상 반응으로 투약을 일시적으로 중단하였으며, 재투약 후 두통이나 흉부 압박감, 심계항진의 재발 없이 혈소판 수의 조절이 가능하였다. Anagrelide 치료 군에서 자의로 투약을 중단한 환자가 3명 있었으며, 이들은 투약 중단과 함께 혈소판 수의 상승이 있었으며, 1명의 환자에서 심근 경색이 발생하였다.

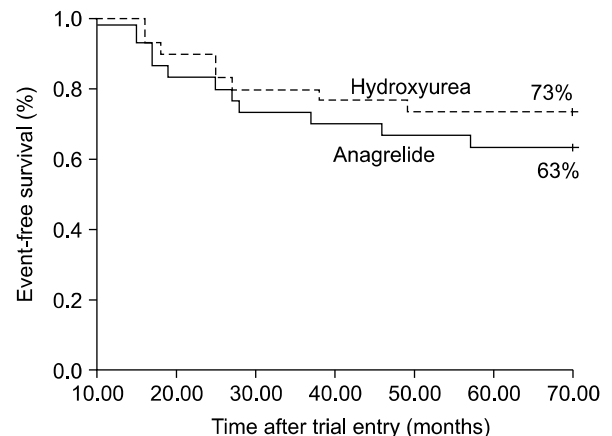
Hydroxyurea 치료 군에서는 3명의 환자가 두통을 호소하였으며, 4명의 환자가 위장관 부작용을 호소하였으나, 투약을 중단할 만큼의 이상 소견은 관찰되지 않았다.

4. 합병증

추적 기간 중 anagrelide 치료 군에서는 4명의 환자에서 심근경색, 1명의 환자에서 뇌경색이 발생하였으며, 4명의 환자에서 비출혈 증상이 있었다. Hydroxyurea 치료 군에서는 1명의 환자에서 심근 경색, 1명의 환자에서 심부정맥혈전증이 발생하였으며 백혈구 감소 소견을 보여 약제 용량을 조절하던 중 2명의 환자에서 각각 뇌출혈과 위장관 출혈 등의 심각한 합병증을 보였으며, 한 명의 환자에서 급성골수성백혈병으로 진행하였다(Table 3).

혈전성 합병증 발생 시 anagrelide, hydroxyurea군의 평균혈소판 수는 각각 720,000/mm³, 650,000/mm³이었으며, 출혈성 합병증 발생 시의 각 군의 평균혈소판 수는 각각 840,000/mm³, 950,000/mm³이었다.

Anagrelide군에서 합병증이 발생한 환자수가 더 많았으나, 통계학적으로 의미 있는 차이는 보이지 않았으며(Table 3), 추적 기간동안 anagrelide군의 63%, hy-

**Fig. 2.** Kaplan-Meier estimates of the event of thrombotic, hemorrhagic event and leukemic transformation.

droxyurea군의 73%가 합병증 없이 생존하였다(Fig. 2).

고 찰

진성고혈소판증은 과도한 혈소판 수의 증가와 기능 장애로 인해 혈전 혹은 출혈과 같은 합병증이 발생하지만 혈소판 수의 적절한 조절 및 유지가 혈전성 또는 출혈성 합병증의 빈도를 줄일 수 있고, 이러한 합병증을 예방하면 정상인과 유사한 생존율을 보일 수 있다고 한다.⁴⁾ 그래서 진성고혈소판증 환자의 치료는 환자의 상태에 따라 적절한 혈소판 감소제를 사용하여 혈소판 수를 조절하는 것이다. 본 연구에서는 혈소판 감소제로 널리 사용하고 있는 anagrelide와 hydroxyurea의 혈소판 감소 효과 및 부작용에 대해 비교하였으며, 양 군에서 약제 투여 시작 24주째 혈소판 수의 감소 효과는 그 반응률이 각각 83%와 77%로 비교적 높게 나타났으나, 통계학적으로 유의한 차이는 없었다($P=0.08$).

Anagrelide 치료 군에서 hydroxyurea 치료 군보다 약제로 인한 부작용이 더 많았으며($P=0.001$), 두통, 심계항진으로 4명의 환자에서 약제를 중단하였다. 이는 anagrelide의 혈관 확장과 심박출 증가와 관련이 있을 것으로 생각되며, 이러한 증상은 약제 시작 수주 후 호전되거나 약제 중단 후 재사용 시 호전되었다. 또한 anagrelide 치료 군에서 4명의 환자에서 비출혈 증상이 있었으며 이들은 모두 aspirin을 병용하여 사용하고 있었다. 대부분의 연구에서 anagrelide를 사용하는 진성고혈소판증 환자의 혈소판 기능은 정상이었지만, 몇몇의 연구에서 혈소판 기능의 장애를 보고하고 있고,^{19,20)}

anagrelide와 aspirin을 장기간 병용하였을 때의 혈소판 기능에 대한 연구가 없기 때문에 이 두 약제를 병용할 때에는 환자 개개인의 혈전 혹은 출혈 위험성을 고려하여 사용해야 할 것이며 특히 출혈 병력이 있는 환자에서는 두 약제를 병용하여 사용하지 않는 것이 옳을 것으로 생각한다.

본 연구에서 hydroxyurea 치료 군의 기저 백혈구 수치가 의미 있게 높았던 것은 hydroxyurea의 백혈구 감소 효과를 기대하여 백혈구증가증이 동반된 환자에서 hydroxyurea를 더 많이 사용하였기 때문으로 생각된다($P=0.002$). Hydroxyurea 치료 군은 백혈구 감소뿐만 아니라, 초기 혈소판 감소 효과가 높았으며, 부작용으로 인해 약제를 중단하는 경우도 적었다. 또한 심근경색, 뇌졸중과 같은 혈전증의 발생 빈도 역시 anagrelide 치료 군보다 적었지만, 통계학적 차이는 없었다($P=0.299$). 진성고혈소판증에서는 호중구가 활성화되고 이들이 내피세포 활성화와 응고 작용에 관여하는데²³⁾ hydroxyurea는 백혈구 감소 효과를 가지고 있어 이러한 작용을 억제할 뿐만 아니라, 내피세포 기능에도 직접 관여하며 혈관 확장 작용도 가지고 있기 때문에 혈전증을 예방하게 된다.²²⁻²⁴⁾ Harrison 등²⁵⁾은 hydroxyurea와 aspirin을 병용한 경우가 anagrelide와 aspirin을 병용한 경우보다 혈전, 출혈의 합병증이 의미 있게 낮았음을 보고하였는데, 본 연구에서는 anagrelide 치료 군에서 혈전, 출혈의 위험에 있어서 양 군에서 유의한 차이를 보이지 않았다($P=0.409$). 그러나 hydroxyurea 치료 군에서 약제 투여 후 백혈구 감소 소견을 보여 약제 용량을 감량한 2명의 환자에서 각각 뇌출혈과 위장관 출혈의 심각한 합병증을 보였다. 그리고 한 명의 환자가 hydroxyurea 투여 시작 15개월째 급성골수성백혈병으로 전환되었다. Hydroxyurea를 7~10년간 장기간 복용하였을 경우 급성골수성백혈병으로 진행하는 것으로 알려져 있어,¹¹⁻¹⁴⁾ hydroxyurea 사용이 백혈병 발병의 원인이라고 단정하기는 힘들지만 배제할 수 없는 부작용으로 생각한다.

이상에서와 같이 진성고혈소판증에서 혈소판 감소 약제로 hydroxyurea뿐만 아니라 anagrelide도 유용한 약제로 나타났으나, anagrelide는 부작용으로 인한 약제 중단의 빈도가 hydroxyurea보다 높았으며, hydroxyurea는 한 명의 환자에서 백혈병이 발생하였고, 약제 용량 조절 과정에서 뇌출혈과 같은 심각한 합병증이 나타났다. 효과적인 혈소판 감소와 부작용을 줄이는 방법으로 anagrelide와 hydroxyurea를 선택해야 할 것이며, 향후 이들 약제의 효과 및 부작용 그리고 두 약

제의 병용 요법 등에 대한 연구가 필요할 것으로 생각한다.

요 약

배경: 진성고혈소판증에서 혈소판 수의 적절한 조절 및 유지가 혈전 또는 출혈의 합병증 빈도를 감소시키지만 혈소판 감소제의 선택 및 사용에 아직 논란이 많은 상태로 본 연구에서는 진성고혈소판증에서 hydroxyurea와 anagrelide를 사용한 경우에 혈소판 수 감소에 대한 효과와 부작용을 비교하였다.

방법: 진성고혈소판증으로 치료를 받은 병력이 있는 60명의 환자를 대상으로 하였으며, anagrelide와 hydroxyurea를 각각 30명 환자에서 투여하였다. 혈소판 수 감소에 대한 반응률을 분석하였고, 비혈액학적인 이상 반응을 후향적으로 평가하였다.

결과: 대상 환자 모두에서 투약 후 2주 내에 혈소판 수 감소를 관찰할 수 있었으며, hydroxyurea군의 25명(83%)과 anagrelide군의 24명(77%)의 환자에서 각각 유의한 반응이 있었다. Anagrelide 치료 군에서 두통, 위장관 부작용, 심계항진의 부작용이 hydroxyurea 치료 군보다 많았으며($P=0.001$, respectively), hydroxyurea 치료 군에서는 뇌출혈, 위장관 출혈, 백혈병이 각각 1명의 환자에서 발생하였다.

결론: 진성고혈소판증 환자에서 혈소판 감소제로 hydroxyurea와 anagrelide는 유용한 약제들로 생각되며, 향후 이들 약제의 효과 및 부작용, 두 약제의 병용 요법 등에 대한 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각한다.

참 고 문 헌

- 1) McCune JS, Liles D, Lindley C. Precipitous fall in platelet count with anagrelide: case report and critique of dosing recommendations. *Pharmacotherapy* 1997;17:822-6.
- 2) Silverstein MN, Tefferi A. Treatment of essential thrombocythemia with anagrelide. *Semin Hematol* 1999;36(1 Suppl 2):23-5.
- 3) Cortelazzo S, Viero P, Finazzi G, D'Emilio A, Rodeghiero F, Barbui T. Incidence and risk factors for thrombotic complications in a historical cohort of 100 patients with essential thrombocythemia. *J Clin Oncol* 1990;8:556-62.
- 4) Lahuerta-Palacios JJ, Bornstein R, Fernández-Deborá FJ, et al. Controlled and uncontrolled thrombocyto-

- sis. Its clinical role in essential thrombocythemia. *Cancer* 1998;61:1207-12.
- 5) Millard FE, Hunter CS, Anderson M, et al. Clinical manifestations of essential thrombocythemia in young adults. *Am J Hematol* 1990;33:27-31.
- 6) Cortelazzo S, Finazzi G, Ruggeri M, et al. Hydroxyurea for patients with essential thrombocythaemia and high risk of thrombosis. *N Engl J Med* 1995; 332:1132-6.
- 7) Barbui T, Finazzi G, Dupuy E, Kiladjian JJ, Brière J. Treatment strategies in essential thrombocythaemia. A critical appraisal of various experiences in different centres. *Leuk Lymphoma* 1996;22 Suppl 1:149-60.
- 8) Tefferi A, Fonseca R, Pereira DL, Hoagland HC. A long-term retrospective study of young women with essential thrombocythemia. *Mayo Clin Proc* 2001;76: 22-8.
- 9) Lengfelder E, Hochhaus A, Kronawitter U, et al. Should a platelet limit of $600 \times 10^9/L$ be used as a diagnostic criterion in essential thrombocythaemia? An analysis of the natural course including early stages. *Br J Haematol* 1998;100:15-23.
- 10) Sterkens Y, Preudhomme C, Lai JL, et al. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes following essential thrombocythaemia treated with hydroxyurea: high proportion of cases with 17p depletion. *Blood* 1998;91:616-22.
- 11) Finazzi G, Ruggeri M, Rodeghiero F, Barbui T. Second malignancies in patients with essential thrombocythaemia treated with busulphan and hydroxyurea: long-term follow-up of a randomized clinical trial. *Br J Haematol* 2000;110:577-83.
- 12) Mazur EM, Rosmarin AG, Sohl PA, Newton JL, Narendran A. Analysis of the mechanism of anagrelide-induced thrombocytopenia in humans. *Blood* 1992;79:1931-7.
- 13) Solberg LA Jr, Tefferi A, Oles KJ, et al. The effects of anagrelide on human megakaryocytopoiesis. *Br J Haematol* 1997;99:174-80.
- 14) Tang SS, Frojmovic MM. Inhibition of platelet function by antithrombotic agents which selectively inhibit low-cyclic 3',5'-adenosine monophosphate phosphodiesterase. *J Lab Clin Med* 1980;95:241-57.
- 15) Kim JY, Kim YJ, Chung BH, et al. Therapeutic efficacy of anagrelide for thrombocytosis. *Korean J Hematol* 2003;38:164-8.
- 16) Kim JY, Lee KS. Treatment of children with anagrelide for essential thrombocythemia. *Korean J Pediatr Hematol-Oncol* 2004;11:39-44.
- 17) Murphy S, Peterson P, Iland H, Laszlo J. Experience of the Polycythemia Vera Study Group with essential thrombocythemia: a final report on diagnostic criteria, survival, and leukemic transition by treatment. *Semin Hematol* 1997;34:29-39.
- 18) Anagrelide Study Group. Anagrelide, a therapy for thrombocythemic states: experience in 577 patients. Anagrelide Study Group. *Am J Med* 1992;92:69-76.
- 19) Bellucci S, Legrand C, Boval B, Drouet L, Caen J. Studies of platelet volume, chemistry and function in patients with essential thrombocythaemia treated with anagrelide. *Br J Haematol* 1999;104:886-92.
- 20) Cacciola RR, Francesco ED, Giustolisi R, Cacciola E. Effects of anagrelide on platelet factor 4 and vascular endothelial growth factor levels in patients with essential thrombocythemia. *Br J Haematol* 2004;126: 885-6.
- 21) Bouchard BA, Tracy PB. Platelets, leukocytes, and coagulation. *Curr Opin Hematol* 2001;8:263-9.
- 22) Falanga A, Marchetti M, Evangelista V, et al. Polymorphonuclear leukocyte activation and hemostasis in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Blood* 2000;96:4261-6.
- 23) Brun M, Bourdoulous S, Couraud PO, Elion J, Krishnamoorthy R, Lapoumeroulie C. Hydroxyurea downregulates endothelin-1 gene expression and upregulates ICAM-1 gene expression in cultured human endothelial cells. *Pharmacogenomics J* 2003;3: 215-26.
- 24) Nahavandi M, Tavakkoli F, Wyche MQ, Perlin E, Winter WP, Castro O. Nitric oxide and cyclic GMP levels in sickle cell patients receiving hydroxyurea. *Br J Haematol* 2002;119:855-7.
- 25) Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, et al. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N Engl J Med* 2005;353:33-45.