

PRACA POGLĄDOWA – Review Article

JANUSZ HAŁKA, KAZIMIERZ SUŁEK

Choroby krwi wywołane przez leki

Blood disorders due to drugs

Z Kliniki Hematologii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie
Kierownik Kliniki: Prof. dr hab. med. Kazimierz Sułek

STRESZCZENIE

Rozwój farmakoterapii pociąga za sobą ryzyko niezamierzonego oddziaływania leków na ustrój. Może się ono przejawiać: 1. cytopeniami polekowymi, 2. zwiększeniem liczby krwinek, 3. ostrymi białaczkami polekowymi, 4. zaburzeniami czynności komórek krwi, 5. zaburzeniami układu hemostazy i 6. zaburzeniami metabolicznymi.

Praca prezentuje szczegółowo wielorakie mechanizmy tych zmian przytaczając obszerne wykazy odpowiedzialnych za nie leków.

SŁOWA KLUCZOWE: Leki – Cytopenie polekowe – Cytozy polekowe – Polekowe ostre białaczki – Czynność komórek krwi – Zaburzenia hemostazy – Zaburzenia metaboliczne

SUMMARY

Progress in pharmacotherapy results in risk of adverse event. It might have a form of: 1. cytopenias, 2. cytososes, 3. therapy related AML and MDS, 4. functional abnormalities of blood cells, 5. blood coagulation abnormalities, 6. metabolic disturbances.

The paper presents diversity of mechanisms leading to these blood disorders and shows comprehensive list of offending drugs.

KEY WORDS: Drugs – Drug-induced cytopenias and cytososes – Therapy related AML – Functional abnormalities of blood cells – Coagulation disorders – Metabolic disorders

Rozwój farmakoterapii i dostępności leków nie recepturowych sprawia, że zwiększa się ryzyko ich niezamierzonego oddziaływania na ustrój. To oddziaływanie może dotyczyć nie tylko liczby i czynności komórek krwi, ale także wpływu na metabolizm. Prezentacja tych oddziaływań w niniejszej pracy będzie dotyczyć kolejno:

- I. cytopenii polekowych,
- II. zwiększenia liczby krwinek,
- III. ostrych białaczek i MDS wywoływanych przez leki,
- IV. polekowych zaburzeń czynności komórek,
- V. polekowych zaburzeń układu hemostazy,
- VI. polekowych zaburzeń metabolicznych.

I. CYTOPENIE POLEKOWE

U podstaw cytopenii polekowych mogą leżeć różne mechanizmy:

- A. immunizacyjne, B. toksyczne C. polekowe niedobory czynników krwiotwórczych.

A1. Polekowe niedokrwistości o podłożu immunizacyjnym

Mogą one mieć charakter hemolityczny lub aplastyczny. Polekowa autoimmunizacyjna niedokrwistość hemolityczna może rozwinąć się w wyniku trzech reakcji [wg 2]:

- a. absorpcja leku na powierzchni erythrocytu powoduje powstanie przeciwciała przeciw leкови, co pociąga za sobą uszkodzenie komórki; ten mechanizm spotyka się przede wszystkim w przypadku penicyliny; przeciwciało ma zwykle charakter IgG i może być diagnozowane odczynem Coombsa.
- b. mechanizm kompleksów immunologicznych (zwany obecnie neoantygenami) – lek krążący we krwi powoduje powstanie przeciwciał przeciwlekowych, które w połączeniu z lekiem wiążą się z krwinkami czerwonymi prowadząc do ich śródnacyniowej hemolizy (przykładem może być działanie chinidyny); przeciwciało może być klasy IgG lub IgM; test Coombsa jest dodatni, obecny jest też dopełniacz, a hemoliza ma ostry charakter śródnacyniowy.
- c. mechanizm niezależny od leku, w którym przeciwciało jest skierowane przeciw błonie komórkowej (przykładem może być alfa-metyldopa), jak w przypadku samoistnej niedokrwistości autoimmunizacyjnej z ciepłymi przeciwciałami; w tych przypadkach przeciwciała mogą wykazywać specyficzność wobec antygenów Rh i zwykle utrzymują się przez lata.

Inne częściej używane leki mogące wywoływać niedokrwistość hemolityczną na podłożu immunizacyjnym to: diclofenak, fludarabina, cladrybina, cisplatyna, trimentin, inhibitory beta-laktamazy, oxaplatin i teicoplanina, erytromycyna, ribawiryna, acetaminofen, ibuprofen, tetracykliny [1, 2, 3, 4]. Bardziej szczegółowe wiadomości znajdzie Czytelnik w pracy dr K. Budziszewskiej w bieżącym nr AHP.

A2. Niedokrwistość aplastyczna na tle immunizacyjnym polekowym jest skrajnie rzadkim zjawiskiem i zaczęto ją opisywać dopiero w ostatnim dziesięcioleciu w związku z przypadkami nieoczekiwanych wybiórczych aplazji układu czerwokrwinkowego spotykanych po stosowaniu erytropoetyny. W tych przypadkach aplazja występuje w wyniku indukcji przeciwciał przeciw erytropoetynie, ale tylko po preparacie Eprex [5]. Na podstawie kilkunastu przypadków klinicznych udało się zidentyfikować przyczynę, którą okazały się neutralizujące przeciwciała, które rozpoznają białkową część cząsteczki EPO. Dzięki zmianie procedur przygotowywania tego leku – problem występowania PRCA praktycznie zniknął [5, 6].

A3. Granulocytopenie polekowe immunizacyjne

Drugą linią komórkową stosunkowo często zaangażowaną w mechanizmie immunizacyjnym-polekowym są granulocyty. Neutropenia idiosynkratyczna może być wywoływana przez takie leki, jak: półsyntetyczne penicyliny, sulfonamidy, cefalosporyny, pochodne fenotiazyny, pochodne fenylobutazonu, preparaty złota, leki przeciwtarczycowe, chinidyna, prokainamid, leki przeciwpadaczkowe (kwas walproinowy, fenytoina, carbamazepina), leki antypsychotyczne i antydepresyjne, przeciwcukrzycowe, diuretyki, inhibitory ACE [3, 4]. Immunizacyjny mechanizm może też wystąpić w późnym czasie po stosowaniu Rituximabu [7].

Kryteria neutropenizującego zaangażowania leku poprzez mechanizm immunizacyjny obejmują [8]:

1. początek agranulocytozy w ciągu 7 dni od kontaktu z lekiem i powrót granulocytów do wartości > 1.5 g/L w ciągu miesiąca,
2. gwałtowny nawrót agranulocytozy po ekspozycji na lek,
3. kryteria wyłączenia: wrodzona lub nabyta immunizacyjna neutropenia, niedawno przebyta infekcja wirusowa, chemioterapia, immunosupresja lub obecność choroby krwi.

Częstość występowania tego mechanizmu uszkodzenia granulocytów nie jest duża, trudna do oszacowania i na pewno różna dla poszczególnych leków. Czynnikiem utrudniającym ustalenie rzeczywistej częstości występowania jest fakt stosowania wielu leków jednocześnie w opisywanych przypadkach. Stosunkowo najwięcej przypadków opisano dla takich leków, jak: leki przeciwtarczycowe, sulfonamidy, ticlopidyna, clonazepam, antybiotyki beta-laktamowe i niesterydowe leki przeciwzapalne [3, 4, 8]. W niektórych przypadkach udało się ustalić czynniki ryzyka wystąpienia tego powikłania np. obecność

antygeny HLA-B7 i B38 przy stosowaniu clozapiny lub stosowanie kaptoprilu u chorych z rzs ze współistniejącą niewydolnością nerek [9].

Neutropenia idiosynkratyczna może mieć ciężki przebieg, wynikający z głębokiego uszkodzenia nie tylko dojrzałych granulocytów, ale również niedojrzałych form w obrębie szpiku. Może się to wyrażać bardzo niską liczbą granulocytów (nawet zupełnym ich brakiem) i wtórnymi powikłaniami infekcyjnymi. Obraz szpiku wykazywać może różny stopień zubożenia liczby granulocytów – od braku jedynie dojrzałych postaci aż do obecności tylko nielicznych form młodych. Wtedy proces odradzania się układu granulocytarnego trwa znacznie dłużej. Czynnikiem złego rokowania idiosynkratycznej agranulocytozy są: podeszły wiek, objawy posocznicy, niewydolność nerek, serca i obecność choroby autoimmunizacyjnej [8, 9].

A4. Limfocytopenia

Limfocytopenia może być wywołana przez szereg leków, ale spotyka się ją niezbyt często. Do leków tych zaliczamy: kortykosterydy, leki immunosupresyjne (cyklosporyna), surowica antytymocytarna i przede wszystkim przeciwciała monoklonalne jak rituximab (przeciw CD20) i alemtuzumab (przeciw CD52). Należy się spodziewać, że od tego powikłania nie będą wolne nowe leki skierowane przeciw innym cząsteczkom CD (szczegółowsze opracowanie zawiera praca K. Sułek: Postępowanie w izolowanej leukopenii, w bieżącym nr AHP).

A5. Małopłytkowości na podłożu immunizacyjnym

Małopłytkowość na tym tle może być uwarunkowana co najmniej czterema nieco odmiennymi mechanizmami. 1. Niektóre leki wiążą się kowalentnie z błoną płytkową i stymulują produkcję hapteno-zależnych przeciwciał, które rozpoznają „swoją cel” na błonie płytkowej. 2. Inne leki jak np. chinidyna, chinina i sulfonamidy indukują tworzenie niezwyklej klasy przeciwciał, które wiążą się z glikoproteinami płytkowymi, gdy lek lub jego metabolit jest obecny w otoczeniu. 3. Niektóre leki wyzwalają produkcję przeciwciał zdolnych do wiązania się z glikoproteinami w nieobecności leku. Immunizacyjna małopłytkowość poheparynowa związana jest z przeciwciałami specyficznymi dla kompleksu heparyny i czynnika płytkowego 4. Małopłytkowość może też wystąpić przy leczeniu inhibitorami receptora płytkowego fibrynogenu jako wynik przeciwciał swoistych dla miejsca wiązania liganda na tym receptorze [10].

Immunizacyjna polekowa małopłytkowość ma charakter reakcji idiosynkratycznej. Te przeciwciała są bardzo specyficzne dla konkretnej struktury leku i mogą pochodzić z naturalnie krążących immunoglobulin. Uczulający lek posiada naładowane lub hydrofobowe składowe wiążące go z przeciwciałem i powierzchnią płytki krwi, np. do GPIIb-IIIa i/lub GPIb-V-IX i również do przeciwciała. Przeciwciała przeciw płytkowe zależne od leku powstają w ciągu 1–2 tyg. po ekspozycji na lek. Odrębną grupę leków trombocytopenizujących na tle immunizacyjnym stanowią interferony oraz Interleukina 2, prawdopodobnie w wyniku zahamowania CFU-MK [11, 12].

Pewną specyfikę mają przypadki ostrej małopłytkowości po lekach będących inhibitorami wiązania fibrynogenu z GP IIb-IIIa. Ostra małopłytkowość pojawia się u 0,1–2,0% pacjentów po kilku godzinach od zastosowania abciximabu, tirofibanu lub eptifibatide natomiast aż u 12% po ponownej ekspozycji [wg 12].

Wspólną cechą immunizacyjnej małopłytkowości polekowej jest fakt jej występowania tylko w czasie obecności leku w krążeniu. Dlatego też niezwłoczna rezygnacja ze stosowania danego preparatu powoduje stosunkowo szybkie jej ustąpienie. Warto pamiętać, że ten typ małopłytkowości może występować nie tylko po farmaceutykach, ale również po niektórych środkach spożywczych, np. toniku (zawierającym chininę), nasionach sezamowych i niektórych tradycyjnych chińskich ziołach [wg 13].

Ostatnio zaproponowano kliniczne kryteria, które powinny być spełnione, aby konkretnemu leкови można było przypisać przyczynowy związek wywołania małopłytkowości idiosynkratycznej [13].

Obejmują one:

1. Rozpoczęcie podawania leku przy prawidłowej liczbie płytek krwi; całkowite ustąpienie małopłytkowości po odstawieniu leku.
2. Inne leki stosowane przed małopłytkowością są kontynuowane po odstawieniu podejrzanego leku.
3. Wykluczone inne przyczyny małopłytkowości.
4. Ponowne podanie podejrzanego leku powoduje małopłytkowość.

Ustalono następujące stopnie wiarygodności rozpoznania: rozpoznanie jest pewne przy spełnieniu wszystkich 4 kryteriów, rozp. prawdopodobne – przy spełnieniu kryteriów 1–3, możliwe – przy kryterium 1-szym i nieprawdopodobne przy niespełnieniu kryterium 1-szego.

Taką etiologię należałoby potwierdzić w badaniu serologicznym w kierunku obecności przeciwciał przeciw płytkowych. Badania te są niestety rzadko dostępne, ale również i obciążone ryzykiem fałszywie ujemnych wyników. Dlatego w praktyce rzadko kiedy są wykorzystywane.

B. Toksyczne uszkodzenie układu krwiotwórczego

B1. Niedokrwistości hemolityczne w enzymopatiach hemolitycznych

Najczęściej spotykaną enzymopatią krwinek czerwonych związaną z hemolizą jest niedobór G6PD. W tym przypadku hemoliza bywa wywoływana przez infekcje, niektóre potrawy ale również przez leki. Należą do nich [wg 3, 4]:

1. leki przeciwmalaryczne,
2. sulfonamidy (sulfametozazol/cotrimozazol, sulfasalazyna),
3. chinolony (kwas nalidyksynowy, ciprofloksacyna, ofloksacyna, norfloksacyna),
4. inne leki przeciwbakteryjne (nitrofurantoina, chloramfenikol),
5. inne leki o możliwym działaniu (wit. K, C, glibenclamid, rasburicase).

B2. Niedokrwistości aplastyczne

Wyróżnia się dwie postacie niedokrwistości wynikające z toksycznego uszkodzenia prekursorów tej linii komórkowej: niedokrwistość aplastyczną i wybiórczą aplazję układu czerwonekrwinkowego.

Ta pierwsza obejmuje przypadki z towarzyszącym uszkodzeniem produkcji granulocytów i płytek krwi. Lista leków mogących ją powodować jest bardzo długa. Niemal każdy lek stosowany odpowiednio długo może ją spowodować przy pewnych sprzyjających, aczkolwiek niesprecyzowanych warunkach osobniczych. Udowodnienie przyczynowego związku ze stosowanym lekiem może być bardzo trudne, często niemożliwe, jeśli ten lek nie był dotąd opisywany jako przyczyna niedokrwistości. Do leków najczęściej wymienianych jako przyczyna niedokrwistości aplastycznej należą: leki mielosupresyjne (alkilujące, pochodne nitrozomocznika, antracykliny, antymetabolity), a także sulfonamidy, sole złota, pochodne fenylobutazonu, chloropromazyny, leki przeciwcukrzycowe, przeciwmalaryczne i inne. Ich działanie dosięga głównie prekursorów układu czerwonekrwinkowego, ale jak wspomniano, często może dotyczyć szczybla mieloidalnych komórek ukierunkowanych z następowym upośledzeniem rozwoju wszystkich trzech linii (erytrocytów, granulocytów i płytek krwi). Z klinicznego punktu widzenia niedokrwistość może przebiegać w formie łagodnej, średnio ciężkiej i ciężkiej [3, 4].

Drugą formą uszkodzenia układu czerwonekrwinkowego jest wybiórcza aplazja tego układu. Do tego stanu dochodzi w wyniku uszkodzenia przez leki na poziomie komórki ukierunkowanej dla układu czerwonekrwinkowego. Lista leków mogących wywoływać PRCA obejmuje następujące grupy [3, 14]:

- a. antybiotyki: cefalotyna, izoniazyd, linezolid, penicylina, rifampicyna,
- b. kotrimoksazol,
- c. leki przeciwdrgawkowe: carbamazepina, fenobarbital, walproinian sodu,
- d. leki przeciwzapalne, sole złota, sulfasalazyna, D-penicylamina, aminopiryryna, fenylobutazon i jego pochodne,
- e. leki przeciwcukrzycowe doustne,

- f. leki immunosupresyjne: INF, mykofenolan mofetylu, tacrolimus, analogi puryn, azatiopryna,
- g. leki różne: halotan, methazolamid, allopurinol, lamiwudyna, zidowudyna, estrogeny [14].

B3. Granulocytopenie pochodzenia toksycznego

Granulocytopenie na tle toksycznym stanowią stosunkowo częstą spotykaną formę cytopenii polekowych. W przeciwieństwie do omówionych wcześniej granulocytopenii na tle przeciwciał w tym przypadku chodzi o uszkodzenie puli komórek prekursorowych i progenitorowych. Dlatego w niektórych okolicznościach granulocytopenia może stanowić tylko część procesu toksycznego (może jej towarzyszyć małopłytkowość i niedokrwistość). W warunkach normy około 2/3 komórek mieloidalnych w szpiku stanowią metamielocyty, pałeczki i segmenty a tylko 1/3 stanowią postacie niedojrzałe. Zmniejszenie liczby komórek układu granulocytarnego zwłaszcza przy ubogokomórkowym szpiku wskazuje na wyczerpanie puli proliferacyjnej szpiku. Zmniejszenie produkcji komórek układu granulocytarnego może być wynikiem oddziaływania wielu leków. Najpowszechniej znane są pod tym względem cytostatyki. Ich działanie realizuje się poprzez interferencję z syntezą białek wewnątrzkomórkowych, syntezą DNA (inhibitory folianów) lub hamowaniem replikacji komórek. Zahamowanie granulopoezy zależne od dawki leków spotyka się nie tylko przy stosowaniu cytostatyków ale również antybiotyków beta-laktamowych, carbamazepiny i kwasu walproinowego. Ich działanie przejawia się zahamowaniem produkcji CFU-GM. Leki psychotropowe (chlorpromazyna, fenotiazyna i clozapina) są również znane jako wywołujące granulocytopenię zależną od bezpośredniej supresji wytwarzania granulocytów [3]. Różnice w farmakokinetyce mogą prowadzić do toksycznego poziomu leku lub jego metabolitów w środowisku szpiku. Przykładem może być sulfasalazyna. Osoby, które są powolnymi acetylatorami wykazują znacznie większą toksyczność niż „szybcy acetylatorzy” [3]. Innym przykładem jest nadmierna wrażliwość prekursorów mieloidalnych na typowe stężenia leku, np. fenotiazyny [3]. Toksyczne uszkodzenie szeregu mieloidalnego objawia się neutropenią pojawiającą się 20–40 dni po rozpoczęciu stosowania leku i ma podstępny przebieg. W okresie odradzania się, który następuje po 2–3 tygodniach, może dojść do granulocytozy „z odbicia” nawet z pojawieniem się młodych form.

B4. Limfocytopenia na tle toksycznym

Ta postać limfocytopenii może się pojawić przede wszystkim po konwencjonalnych cytostatykach, kortykosterydach. Czas trwania limfocytopenii, zwłaszcza po analogach puryn, niekiedy przedłuża się do 2–3 miesięcy. Mechanizm działania jest podobny jak w przypadku toksycznej granulocytopenii (uszkodzenie syntezy białek, zaburzenia metabolizmu puryn).

B5. Małopłytkowości na tle toksycznym

Wybiórcza polekowa aplazja megakariocytów w praktyce jest skrajnie rzadka i spotykana tylko w mechanizmie immunizacyjnego uszkodzenia szpiku.

Izolowane toksyczne uszkodzenie płytkotworzenia towarzyszy z reguły uszkodzeniu innych szeregów komórkowych. Niekiedy małopłytkowość może być pierwszym sygnałem rozpoczynającej się aplazji szpiku. Może też przetrwać bardzo długo po uszkodzeniu szpiku jak np. po transplantacji. Środki alkilujące powodują bardziej długotrwałą małopłytkowość niż antymetabolity. Leki takie jak busulfan, pochodne nitrozomocznika lub platyna mogą powodować kumulujące się uszkodzenie komórek ukierunkowanych i głęboką, długotrwałą małopłytkowość [12]. Opisywano też niecodzienne przypadki małopłytkowości wynikającej z niedoboru żelaza po rozpoczęciu leczenia niedokrwistości sideropenicznej. Wyjaśnieniem ma być mała dostępność żelaza dla megakariocytów z powodu jego intensywnego wykorzystywania przez układ czerwono-krwinkowy [12]. Do leków mogących spowodować izolowaną małopłytkowość należą tiazydy moczopędne a przede wszystkim anagrelid, który redukuje wielkość i ploidię megakariocytów oraz zaburza ich dojrzewanie [4].

C. Zaburzenia wskutek polekowych niedoborów czynników krwiotwórczych

C1. Niedokrwistości

Wszystkie leki hamujące metabolizm puryn i pirymidyn oraz wpływające na wchłanianie wit. B12 i kwasu foliowego mogą prowadzić do niedoboru tych witamin i w konsekwencji do niedokrwistości; należy w tym kontekście oprócz cytostatyków, wymienić przede wszystkim, dla wit. B12 – tlenek azotu, metforminę, omeprazol, zidowudynę; z kolei spośród leków powodujących niedobór kwasu foliowego najczęstszymi są: metotreksat, fenytoina, trimetoprim, sulfasalazyna (bardziej szczegółowa lista – poniżej przy omawianiu granulocytopenii)

Do leków mogących powodować zaburzenia wchłaniania żelaza i w konsekwencji prowadzących do niedokrwistości należą leki zmniejszające produkcję kwasu solnego w żołądku, a ponadto leki prowadzące do krwawień z przewodu pokarmowego.

Niedoborowe podłoże mają też nabyte polekowe niedokrwistości sideroblastyczne wywoływane przez takie preparaty jak: izoniazyd (niedobór pirydoksyny), chloramfenikol (inhibitor syntezy hemu), długotrwała suplementacja cynku, linezolid, penicylamina [wg 15].

C2. Granulocytopenie

Polekowy niedobór takich czynników hematopoetycznych jak witamina B12 lub kwas foliowy oprócz niedokrwistości może też prowadzić do zmniejszenia produkcji granulocytów i te dwie cytopenie mogą występować wspólnie. Polekowy niedobór witaminy B12 może być konsekwencją inaktywacji metylokobalaminy przez tlenek azotu lub złego wchłaniania i i w kontekście granulocytopenii spotyka się po stosowaniu [4, 16]:

- kwasu aminosalicylowego
- leków przeciwcukrzycowych (metformina, fenformina, biguanidy)
- neomycyny, kolchicyny, cholestyraminy
- powoli uwalniających się preparatów potasu

Z kolei polekowy niedobór kwasu foliowego może zaistnieć wskutek:

- upośledzenia wchłaniania (sulfasalazyna, doust. leki antykoncepcyjne, leki przeciwpadaczkowe)
- zaburzenia syntezy kwasów nukleinowych przez:
 - analogi puryn (merkaptopuryna, tioguanina, acyklovir, 2-CDA)
 - analogi pirymidyn (5-FU, cytarabina, zydowudyna)
- inne leki (cyklofosfamid, hydroksymocznik, prokarbazyna)
- hamowania reduktazy dwuhydrofolianowej
- metotreksat
- triamteren, pyrimethaminę

II. POLEKOWE ZWIĘKSZENIE LICZBY KRWINEK [1]

A. Leukocytoza na tle neutrofilii

Zdecydowanie najczęstszą przyczyną zwiększenia liczby krwinek białych w wyniku uwolnienia rezerwy szpikowej jest stosowanie kortykosterydów; rzadziej i to jedynie krótkotrwałą neutrofilie spotykamy po agonistach adrenergicznych oraz adrenalinie w wyniku uruchomienia puli marginalnej [17]. Najbardziej spektakularny wzrost obserwuje się po stosowaniu czynników wzrostowych (GM-CSF, G-CSF) natomiast stosunkowo rzadko po solach litu.

B. Eozynofilia – może być wynikiem alergizacji ustroju przez leki:

Polekowe zwiększenie liczby eozynofiliów występuje w większości przypadków poważniejszych uczuleń, zwłaszcza po takich lekach jak: penicyliny, sulfonamidy, allopurinol, sole złota i carbamazepina (18). Po antybiotykach i lekach przeciwdrgawkowych może wystąpić szczególny rodzaj eozynofilii z objawami ogólnymi znany pod nazwą „DRESS syndrome” [4].

C. Erytrocytozy polekowe – spotyka się stosunkowo rzadko i mogą one wynikać nadmiernego zagęszczenia krwi wskutek długotrwałego stosowania leków odwadniających, sterydów anabolicznych lub niekontrolowanego leczenia preparatami erytropoetyny.

D. Nadpłytkowość polekową można spotkać wyjątkowo jako fenomen „z odbicia” w okresie regeneracji po polekowym uszkodzeniu układu płytkotwórczego, choć najczęściej spotyka się ją w fazie odradzania się ostrym upojeniu alkoholowym.

III. ZESPOŁY MIELODYSPLASTYCZNE ORAZ OSTRE BIAŁACZKI POLEKOWE

Szacuje się, że tego typu powikłanie stanowi co najmniej 10% wszystkich ostrych białaczek szpikowych oraz zespołów mielodysplastycznych. Większość przypadków cechuje wieloliniowa dysplazja przebiegająca z cytopenią obwodową, a krwinki czerwone cechuje makrocytoza i poikilocytoza oraz częsta obecność pierścieniowatych syderoblastów. Przytłaczająca większość przypadków ma nieprawidłowości kariotypu; najczęściej dotyczy to chromosomu 5 i/lub 7. Następujące leki stosowane w leczeniu różnych chorób mogą być zaangażowane w indukcję nowotworów hematologicznych [19]:

- a. leki alkilujące: melfalan, busulfan, leukeran, CPM, platyna, dacarbazyna, prokarbazyna, carmustin, lomustyna
- b. inhibitory topoizomerazy II: etopozyd, antracykliny, amsacryna, aktynomycyna
- c. inne: antymetabolity, pochodne vinca, paclitaxel, docetaxel

IV. POLEKOWE ZABURZENIA FUNKCJI KOMÓREK KRWI

A. Zaburzenia przenoszenia tlenu przez erytrocyty

Oprócz wrodzonych form methemoglobinemii istnieje możliwość zaburzenia przenoszenia tlenu przez hemoglobinę w wyniku działania leków [4, 20]. Należą do nich preparaty, które poprzez bezpośrednie utlenianie żelaza hemoglobiny w stopniu przekraczającym zdolność enzymatycznej redukcji utrudniają transport tlenu. Stosunkowo najczęściej spotykamy polekową methemoglobinemię po leku przeciwmalarycznym dapsonie oraz lekach anestetycznych (benzokaina, lidokaina, prokaina), a rzadziej po nitratach, pochodnych fenacetyny, nitrofuranach, sulfonamidach. Możliwość nabytej methemoglobinemii należy brać pod uwagę u każdego, kto rozwinął sinicę bez sercowo-płucnych uwarunkowań nie reagującą na leczenie tlenem. Rozpoznanie opiera się o analizę spektralną hemoglobiny, która może też wykluczyć sulhemoglobinemię [20].

B. Trombocytopatie

Wiele leków określanym mianem „przeciwpłytkowych” swe właściwości przejawia w osłabianiu hemostatycznych czynności płytek krwi. Powikłanie w postaci skazy krwotocznej, bez względu na szczegółowy mechanizm ich działania, jest skrajnie rzadkie. Może zaś do niej dojść przy skojarzeniu z innym defektem hemostazy (naczyniowym lub osoczym). Oprócz leków stosowanych jako przeciwpłytkowe, niektóre inne leki indukują dysfunkcję płytek przez zahamowanie wykorzystania serotoniny (fluoksetyna, trójcykliczne antydepresanty) albo hamowanie agregacji (antybiotyki beta-laktamowe, penicylina w dużych dawkach, daunorubicyna, fenotiazyna) [4, 21].

C. Hiposplenizm

Wiele leków stosowanych w hematologii (cytostatyków, leków immunosupresyjnych) może zaburzać funkcje układu siateczkowo-śródbłonkowego i śledziony. Oprócz nich udowodnione w tym zakresie działanie mają: duże dawki sterydów, żywienie pozajelitowe, metyldopa [22]. Funkcja makrofagów może być zaburzona przez: morfinę, kortykosteroidy, niesterydowe leki przeciwzapalne. W przypadku sterydów z jednej strony osłabiają one stan zapalny, a z drugiej pozwalają na multiplikację atakującego mikroorganizmu w obrębie fagocyta [23, 24].

V. POLEKOWE ZABURZENIA UKŁADU KRZEPNIĘCIA

Najbardziej znane polekowe zaburzenia układu hemostazy są powodowane przedawkowaniem leków przeciwzakrzepowych. Oprócz nich niektóre leki mogą prowadzić do obniżenia poziomu protrombiny w wyniku różnych mechanizmów: szeroko widmowe antybiotyki (zwłaszcza cefalosporyny), sulfonamidy, chloramfenikol. Niektóre leki swe niekorzystne działanie ujawniają w wyniku interferencji z metabolizmem doustnych antykoagulantów poprzez zmianę ich farmakokinetyki (antybiotyki, chinolony, azole) [4].

Skazy osoczowe mogą być też wywoływane przez przedawkowanie:

- heparyny (możliwe w każdej postaci)
- fibrynolityków oraz
- indukowanie przeciwciał przeciw czynnikowi VIII (antybiotyki, leki antypsychotyczne, fludarabina i interferon [25]).
- indukowanie inhibitora cz.XIII (opisano w związku ze stosowaniem Izoniazylu [26])

Zakrzepowa plamica małopłytkowa może być wywołana przez takie leki jak: ticlopidyna, clopidogrel, cyklosporyna, tacrolimus, gemcytabina, cisplatyna, interferon alfa, chinina, tamoxifen, CCNU, mitomycyna C, bleomycyna, daunorubicyna, Ara-C, sulfonamidy rifampicyna, doustne leki antykoncepcyjne. Mechanizm indukcji procesu zakrzepowej mikroangiopatii przez leki w większości przypadków jest mało znany [27, 28].

Skazy naczyniowe indukowane przez leki mogą mieć charakter alergiczno-toksycznego uszkodzenia naczyń albo nierzadko manifestują się zespołem Schoenleina-Henocha. Ta postać może być wywołwana przez następujące leki [29]:

- kwas acetylosalicylowy – sulfonamidy
- erytromycyna – tetracykliny
- jodki – diuretyki tiazydowe
- penicylina – pochodne chloropromazyny
- pochodne fenotiazyny – acetaminofen
- chinidyna – dwuhydrokodeina

Na zakończenie warto dodać, że szereg ziół oraz preparatów używanych jako dodatki dietetyczne może mieć pewne oddziaływanie na krzepnięcie (najczęściej poprzez hamowanie agregacji płytek krwi). Może to mieć znaczenie u osób stosujących leki przeciwzakrzepowe. Do preparatów pochodzenia roślinnego mogących mieć interakcje zwykle o charakterze nasilającym działanie leków przeciwzakrzepowych należą zawierające m.in.: diabelskie zioło, olej z nasion wiesiołka, czosnek, Ginko biloba, korzeń lukrecji, słodką koniczynę, owoc tamaryndy, wit.E, korę wierzbową [30]. Ponieważ oddziaływanie wielu tych preparatów polega na nieodwracalnym wpływie na czynność płytek krwi (z wyjątkiem krótkotrwałego działania wit. E i Ginko biloba) celowe byłoby zalecenie odstawienia ich na wiele dni przez planowanym zabiegiem operacyjnym.

VI. POLEKOWE ZABURZENIA METABOLICZNE

W tej grupie ubocznych oddziaływań leków chcemy wymienić przede wszystkim ryzyko stosowania różnych preparatów u chorych na porfirię. Ta choroba metaboliczna może doznać znacznego zaostrzenia objawów wynikających z pogłębienia jej zaburzeń prowadzących nieraz do ostrego napadu porfirii. Do tych leków należą przede wszystkim inhibitory ACE, barbiturany, karbamazepina, chlorpropamid, danazol, sulfasalazyna, estrogeny, progesteron, metoclopramid, dwufenylohydantoina, rifampicyna, sulfonamidy, sulfasalazyna, pochodne sulfonilomocznika, kwas walproinowy [3, 4]. Pełną listę leków niebezpiecznych oraz bezpiecznych można uzyskać w Internecie: www.Porphyrifoundation.com lub www.porphyrria-europe.com.

PIŚMIENNICTWO

1. Mintzer D.M, Billet S.N, Chmielewski L. Drug-induced hematologic syndromes. *Adv Hematol.*, 2009, 495863 published on line 2009, July 7.
2. Petz L.D, Garraty J. Immune hemolytic anemias. Churchill Livingstone, Philadelphia 2004.
3. Orkin S.H i wsp. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood, 7th ed. Elsevier inc. 2009.
4. Greer J.P. i wsp. (red.): Wintrobe's Clinical Hematology. Lippincott, William and Wilkins, Philadelphia, 2009.
5. Bennett C.I, Luminari S, Nissenson A.R i wsp. Pure red-cell aplasia and epoetin therapy. *NEJM*, 2004; **351**: 1403-1408.
6. Casadevall N. What is antibody mediated pure red cell aplasia (PRCA). *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2005; **20**: suppl.4:iv3-iv8.
7. Chaiwatanatorn K., Lee N., Greeg A. i wsp. Delayed onset of neutropenia associated with rituximab therapy. *Brit. J. Haematol.*, 2003; **121**: 6, 913-918.
8. Andres E., Maloisel F. Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis or acute neutropenia. *Curr.Opin. Hematol.*, 2008; **14**: 15-21.
9. Andres E, Zimmer J, Affenberger S. i wsp. Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis: update of an old disorder. *Eur J Int Med*, 2006; **17**: 529.
10. Aster R.H, Bougie D.W. Drug induced thrombocytopenia. *New Engl J Med*. 2007; **357**: 580-587.
11. Aster R.H, Curtis B.R, McFarland J.G. Drug-induced immune thrombocytopenia: pathogenesis, diagnosis and management. *J. Thromb.Haemost.* 2009; **7**: 911-918.
12. Loren A.W, Abrams C.S, Gewirtz A.M. Megakaryocyte development and disorders of thrombosis. W książce pod red. N.S. Young i wsp. pt: Clinical Hematology. Mosby Elsevier, Philadelphia 2006; s. 89.
13. George J.N, Aster R.H. Drug-induced thrombocytopenia: pathogenesis, Evaluation and management. *Hematology Education Book*, 2009; s.153.
14. Keel S, Abkowitz J.L. Pure red cell aplasia and Diamond-Blackfan anemia. W książce: Clinical Hematology pod red. NYoung Mosby Elsevier 2009; s. 169.
15. Bottomley S.S. Sideroblastic anemias. W książce pod red. J.P. Greer i wsp. Wintrobe's Clinical Hematology. Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia 2004; s. 1011.
16. Wickramasinghe S.N. Diagnosis of megaloblastic anemias. *Blood Rev.*, 2006; **20**: 299-318.
17. Dale D.C, Fauci A.S, Guerry D. i wsp. Comparison of agents producing a neutrophilic leukocytosis in man. *J. Clin. Invest.*, 1975; **56**: 808-813.
18. Tefferi A, Patnaik M.M, Pardanani A. Eosinophilia: secondary, clonal and idiopathic. *Brit J Haematol* 2006; **133**: 468-492.
19. Vardiman J.W, Arber D.A., Brunning R.D. i wsp. Therapy related myeloid neoplasms. W książce pod red. S.H. Swerdlow pt.: WHO classification of tumours of hematopoietic and lymphoid tissues. WHO Press, YARC Lyon 2008; s.124.
20. Steinberg M.H. Hemoglobins with altered oxygen affinity, unstable hemoglobins, M-methemoglobins nad dyshemoglobinemias. W książce pod red. J.P. Greer i wsp. Wintrobe's Clinical Hematology. Wolters Kluwer, Philadelphia, 2009.
21. Shen Y.M.P, Frenkel E.P. Acquired platelet dysfunction. *Hematology/ Oncology Clin. N. Amer.* 2007; **21**: 647-661.
22. William B.M, Corazza G.R. Hyposplenism: A comprehensive review. *Hematology*, 2007; **12**: 1-13.
23. Katler E, Weissman G. Steroids aspirin and inflammation. *Inflammation* 1977; **2**, **4**, **295**: 307.
24. Malik A.A, Radhakrishnan N, Reddy K. i wsp. Morphine-induced macrophage apoptosis modulates migration of macrophages: use of *In vitro* model of urinary tract infection. *J. Endourol.* 2002; **16**: 8, 605-610.
25. Franchini M, Capra F, Nicolini N. i wsp. Drug induced anti-factor VIII antibodies: a systematic review. *Med. Sci. Monit.* 2007, **13**,4,55-61.
26. Otis P, Feinstein D.I, Rapaport S.I, i wsp. An acquired inhibitor of fibrin stabilization associated with izoniazzyd therapy: clinical and biochemical observations. *Blood* 1974, **44**, **6**, 771-781.
27. Zakarija A, Bennett C. Drug-induced thrombotic microangiopathy. *Sem. Thromb. Hemostas.* 2005, **31**, **6**, 681-690.
28. Gordon L.I, Kwaan H.C. Cancer – and drug-associated thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome. *Semin. Hematol.* 1997; **34**, **2**, 140-147.
29. Cameron J.S. Vasculitis. W książce pod red. Massry S.G. i Glassock R.J. *Texbook of Nephrology*, I tom s. 802. Williams and Wilkins, Baltimore, 1995.
30. Dinehart S.M, Henry L. Dietary supplements: altered coagulation and effects on bruising. *Dermatol.Surg.*, 2005; **31**: 819-826.

Praca wpłynęła do Redakcji 22.03.2010 r. i została zakwalifikowana do druku 25.03.2010 r.

Adres Autorów:

Klinika Hematologii WIM
04-141 Warszawa
Ul. Szaserów 128
Tel./fax: 22-610 83 90