НЕУТРОПЕНИЈА ИЗАЗВАНА ЛЕКОВИМА КОЈИ НИСУ ЦИТОСТАТИЦИ

Слободан М. Јанковић

Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу

NEUTROPENIA INDUCED BY NON-CYTOTOXIC DRUGS

Slobodan M. Janković

Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac

Примљен/Received: 6.12.2015.

Прихваћен/Accepted: 6.1.2016.

САЖЕТАК

Неутрофили чине око 60-70% свих леукоцита код одраслих. Под неутропенијом се подразумева број неутрофила $< 1.5 \times 10^9/l$. Неутропенија се може поделити на благу, умерену и тешку, на основу апсолутног броја неутрофила: $1-1.5 \times 10^9/l$, $0.5-1 \times 10^9/l$, и $< 0.5 \times 10^9/l$, респективно. Инциденција неутропеније изазване лековима је око 3-10 случајева на милион становника.

Неутропенија изазвана лековима настаје брзо, и развија се после неколико сати до 1-2 дана од примене лека. До сада је описано неколико механизма настанка неутропеније изазване лековима који нису цитостатици: (1) везивање лека за мембрану ћелије, настанак хаптена и стимулација имуног одговора који разара неутрофиле; (2) изазивање апоптозе неутрофила; (3) стварање имуних комплекса, који се везују за неутрофиле и изазивају њихову деструкцију; (4) индукција настанка аутоантитела и активација комплемента, који доводи до лизе неутрофила; (5) дозно-зависна инхибиција гранулопоезе; и (6) директан токсични ефекат на мијелоидне прекурсоре.

Третман пацијената код којих настане неутропенија подразумева прекид примене лека који ју је изазвао, одржавање стриктне хигијене и примену фактора стимулације

гранулоцитних колонија код тешког облика неутропеније.

Кључне речи: неутропенија, лекови, узрочно-последична веза

ABSTRACT

Polymorphonuclear neutrophils make about 60-70% of all leucocytes in adults. Neutropenia is defined by neutrophil count below $1.5 \times 10^9/l$. It could be classified as mild, moderate and severe, based on the following absolute neutrophil count: $1-1.5 \times 10^9/l$, $0.5-1 \times 10^9/l$, and $< 0.5 \times 10^9/l$. Incidence of drug-induced neutropenia is 3-10 cases per million.

Drug-induced neutropenia emerges suddenly, and develops a few hours to 1-2 days after administration of the offending drug. There are several mechanisms of neutropenia induced by non-cytotoxic drugs: (1) drug binding to neutrophil membrane, formation of hapten and induction of immune response which destroys neutrophil; (2) induction of neutrophil apoptosis; (3) formation of immune complexes; (4) induction of autoantibodies and complement activation with destruction of neutrophils; (5) dose-dependent inhibition of granulopoiesis; and (6) direct toxic effect on myeloid precursors.

Treatment of patients with drug-induced neutropenia consists of the offending drug disconti-

uation, maintenance of strict hygiene and administration of granulocyte-colony stimulating factors in the case of severe neutropenia.

Key words: neutropenia, drugs, causal relationship

УВОД

Неутрофили чине око 60-70% свих леукоцита код одраслих. У костној сржи највећи део активности одлази на гранулоцитопоезу, тј. стварање гранулоцита и моноцита, тако да се свакодневно у крвоток ослободи око 1 до 2×10^{11} неутрофила. Брзина стварања нових неутрофила је контролисана степеном апоптозе раније створених неутрофила у ткивима, преко интерлеукина 17А, који стимулише синтезу фактора стимулације гранулоцитних колонија¹. Под неутропенијом се подразумева број неутрофила у крви мањи од $1,5 \times 10^9/L$ и код одраслих, и код деце. Неутропенија се може поделити на благу, умерену и тешку, на основу апсолутног броја неутрофила: $1-1,5 \times 10^9/L$, $0,5-1 \times 10^9/L$, и $< 0,5 \times 10^9/L$, респективно². Узроци неутропеније су бројни: нека конгенитална обољења гранулоцитопоезе (нпр. циклична неутропенија, Косманов синдром и др.), малигне болести крви (нпр. леукемије, лимфоми, мијелодисплазија и др.), аутоимуне болести (нпр. Кронова болест, реуматоидни артритис и др.),

хемијска средства (нпр. цитотоксични и неки други лекови, тешки метали), вирусне инфекције (инфлуенца, мале богиње, цитомегаловирусне инфекције, вирус хумане имунодефицијенције и др.), физички агенси (јонизујуће зрачење) и дефицитарна исхрана (недостатак фолне киселине, витамина Б12 и бабра). Инциденција неутропеније изазване лековима је око 3-10 случајева на милион становника, на годишњем нивоу³.

Неутропенија изазвана лековима настаје брзо, и развија се за неколико сати до 1-2 дана. Постоји неколико механизма за настанак неутропеније услед примене лекова: (1) везивање лека за мембрану рецептора, настанак хаптена и стимулација имуног одговора који разара неутрофиле; (2) изазивање апоптозе неутрофила, чији живот у циркулацији иначе траје 8 до 20 сати; (3) стварање комплекса лек-антитело, који се везују за неутрофиле и изазивају њихову деструкцију; (4) индукција настанка аутоантитела против неутрофила која доводе до активације комплемента, и лизе неутрофила; (5) дозно-зависна инхибиција гранулопоезе; и (6) директан токсични ефекат на мијелоидне прекурсоре³. Лекови који најчешће изазивају неутропенију, а да не спадају у групу цитостатика, су приказани у Табели 1.

Табела 1. Лекови (осим цитостатика) који најчешће изазивају неутропенију, сврстани према механизму дејства

Механизам настанка неутропеније	Лекови који су најчешћи узрочници
Лекови као хаптени	Бензилпеницилин, пиперацилин-тазобактам, цефепим, цефтриаксон, остали бета лактамски антибиотици, метамизол, флекаинид и препарати злата
Изазивање апоптозе неутрофила	Клозапин, етарнецепт, инфликсимаб и адалимумаб
Стварање комплекса лек-антитело	Прокаинамид, хинин, хинидин
Индукција настанка аутоантитела против неутрофила која доводе до активације комплемента, и лизе неутрофила	Пропилтиоурацил, метимазол
Дозно-зависна инхибиција гранулопоезе	Кармабазепин, валпроат
Директан токсични ефекат на мијелоидне прекурсоре	Циметидин, хинидин, тиклопидин, сулфонамиди

ЛЕКОВИ КАО ХАПТЕНИ

Неки лекови или њихови метаболити могу да се вежу за протеинске структуре на мембрани неутрофила формирајући тако нову структуру коју организам не препознаје као своју, и на њу ствара антитела. Када се антитела вежу за тако измењен протеин долази до активације комплемента и лизе неутрофила. До сада је познато да следећи лекови могу изазвати неутропенију оваквим механизмом: бензилпеницилин, пиперацилин-тазобактам, цефепим, цефтриаксон, остали бета лактамски антибиотици, метамизол, флекаинид и препарати злата^{3,4,5}. Овакав облик неутропеније се типично јавља после око 10 - 23 дана примене високих доза лекова. Неутропенији обично претходе оспа и повишена температура, а сама неутропенија обично пролази за десетак дана уколико се прекине даља примена лека. Интересантно је да постоји зависност између дозе лека и тежине неутропеније, што није уобичајено за стања која настају имунолошким механизмом⁴.

Недавно је у студији на 65-оро деце која су лечена пиперацилин-тазобактамом забележена учесталост неутропеније од чак 10,8%, која је била повезана са дужином примене и укупном дозом овог антибиотика⁶. С друге стране, систематски прегледни чланак, који је обухватио три кохортне студије и 178 клиничких студија са применом пиперацилин-тазобактама, је проценио појаву неутропеније као ретку: 0,04%. Код свих случајева неутропеније описаних у овом чланку она је настала тек после 15 дана примене пиперацилин-тазобактама⁷. Смртност пацијената који су добили неутропенију после терапије пиперацилин-тазобактамом је била висока, чак 22,4% према наводима поменутог систематског прегледа.

И остали бета-лактамски антибиотици могу изазвати неутропенију овог типа после примене дуже од две недеље. Висока учесталост неутропеније је забележена код дуготрајне примене пеницилина Г (просечно после 21 дана) у лечењу батеријског ендокардитиса, чак 14%⁸. Од цефалоспорина се цефепим издваја као лек чија дужа примена носи висок ризик од настанка неутропеније. У студији на 12 пацијената који су примали цефепим током 6 недеља због остеомијелитиса (један пацијент је примао терапију два пута) неутропенија је забележена после 17-30 дана

терапије у чак 8 случајева, што представља учесталост од 62%⁹.

ИЗАЗИВАЊЕ АПОПТОЗЕ НЕУТРОФИЛА

Најпознатији лек који изазива неутропенију услед стимулације процеса апоптозе код неутрофила је атипични антипсихотик клозапин. Неутропенија се јавља код око 3%, а агранулоцитоза код 0,8% пацијената на хроничној терапији клозапином¹⁰. Клозапин се у организму оксидише помоћу пероксидазе и цитохрома П450 до нитренијум јона, који се затим ковалентно везује за цитоплазматске протеине, доводи до потрошње глутатиона и активира апоптозу¹¹. Примећено је у студијама да клозапин изазива неутропенију када примарно делује на неутрофиле у периферној циркулацији, а да до агранулоцитозе долази када је његово дејство првенствено изражено на прекурсорима неутрофила у костној сржи.

Зашто клозапин изазива неутропенију само код неких пацијената још увек није сасвим јасно, али је недавно откривено да је код пацијената који развију неутропенију концентрација клозапина у леукоцитима око 8 пута већа него код пацијената који користе клозапин, али не добијају неутропенију (при чему су концентрације лека у плазми код обе групе пацијената сличне). Претпоставља се да је прави разлог настанка неутропеније претерано накупљање клозапина у леукоцитима, највероватније због велике активности неког мембранског транспортера¹².

Поред клозапина, услед индукције апоптозе неутропенију могу изазвати и лекови који блокирају дејство фактора некрозе тумора: етарнецепт, инфликсимаб и адалимумаб. Прецизан механизам индукције апоптозе није откривен, али је неутропенија примећена код особа са реуматоидним артритисом или Кроновом болешћу које примају ове лекове¹³. Учесталост неутропеније после примене блокатора фактора некрозе тумора варира између 7,8% и 18,8%. Неутропенија се јавља рано, није дозно-зависна, у почетку је изразитија да би после 14 недеља достигла плато, и никада није тешког карактера¹⁴. Код око 6% пацијената који добију неутропенију после примене ових лекова настану тешке бактеријске инфекције које захтевају интензивно лечење¹⁵.

СТВАРАЊЕ КОМПЛЕКСА ЛЕК-АНТИТЕЛО

Од лекова који могу изазвати неутропенију због стварања имуних комплекса лек-анти-тело највише искустава има са антиаритми-цима прокаинамидом¹⁶ и хинидином¹⁷, као и са оптичким изомером хинидина, антима-лариком хинином¹⁷. Механизам овог облика неутропеније подразумева настанак антитела против лека, затим формирање комплекса лек-анти тело који се неспецифично везује за мембрану неутрофила. Комплекс лек-анти-тело активира комплемент, што доводи до оштећења мембране и лизе неутрофила¹⁷.

ИНДУКЦИЈА НАСТАНКА АУТОАНТИТЕЛА ПРОТИВ НЕУТРОФИЛА КОЈА ДОВОДЕ ДО АКТИВАЦИЈЕ КОМПЛЕМЕНТА, И ЛИЗЕ НЕУТРОФИЛА

Овим механизмом настају неутропеније код пацијената који примају антитироидне лекове пропилтиоурацил и метимазол. Анти-тела се формирају против неких цитоплазмат-ских ензима, каква је протеиназа 3, који могу да се нађу и на површини ћелијске мембране. После везивања антитела за неутрофил дола-зи до активације комплемента и лизе ћелије¹⁸. Неутропенија коју изазива пропилтиоурацил је готово увек тешка, тј. прелази у агрануло-цитозу. Неутропенију сличних карактеристи-ка изазива и други антитироидни лек, метима-зол, али још увек нема прецизнијих доказа о механизму њеног настанка. Учесталост агра-нулоцитозе после пропилтиоурацила је 0,37%, а после метимазола 0,35%¹⁸. Агрануло-цитоза се обично јавља у првих 90 дана пре-имене ових лекова, али се може десити да се јави и после годину дана. Већи ризик од агра-нулоцитозе после примене антитироидних лекова имају стари и особе женског пола¹⁸. И поред значајне учесталости тешког облика агранулоцитозе после примене антитироид-них лекова, у Сажетку карактеристика ових лекова код нас¹⁹, а и у другим земљама, се не препоручује мониторинг крвне слике, већ се само пацијенти упозоравају да се одмах јаве лекару уколико дође до последица аграну-лоцитозе, тј. гушобоље и повишене темпе-ратуре.

ДОЗНО-ЗАВИСНА ИНХИБИЦИЈА ГРАНУЛОПОЕЗЕ

Дозно-зависна инхибиција гранулопоезе (спречавање настанка гранулоцитних прекур-сора) као механизам настанка неутропеније је до сада са сигурношћу описана само за два лека, оба из групе антиепилептика: карбама-зепин и валпроат²⁰. Учесталост неутропеније после примене карбамазепина је 2,1%, а после примене валпроата око 0,4%²¹. Овај вид неутропеније се јавља постепено, обично у прва три месеца терапије, а затим дуго траје, па се назива и „хроничном“ неутропенијом. Пације-нти који су имали низак број неутрофила пре почетка терапије су под већим ризиком да после примене карбамазепина добију неутро-пенију²². Неутропенија овог типа се чешће јавља код пацијената који имају високе кон-центрације ових антиепилептика у крви, нпр. код пацијената на валпроату са серумским концентрацијама вишим од 100 милиграма по литру²³. Примећено је и да смањење дозе ових лекова пошто се примети неутропенија може довести до нормализације броја неутрофила. На сву срећу већина неутропенија које се јаве после примене карбамазепина или валпроата су благе и ретко доводе до инфективних ком-пликација²³.

ДИРЕКТАН ТОКСИЧНИ ЕФЕКАТ НА МИЈЕЛОИДНЕ ПРЕКУРСОРЕ

До сада је директан токсични ефекат на гранулоцитне прекурсоре показан за цимети-дин, хинидин, тиклопидин и сулфонамиде. Тиклопидин се у прекурсорима претвара у реактивни метаболит који омета диференција-цију у неутрофиле²⁴, а сулфонамидима се под дејством мијелопероксидазе додаје хлор на азотов атом, због чега постају токсични за неутрофиле²⁵.

ДИЈАГНОЗА НЕУТРОПЕНИЈЕ УЗРОКОВАНЕ ЛЕКОМ

Када се утврди да је број неутрофила пао испод нормалних вредности, потребна је чи-тава палета тестова ради каузалног разјашње-ња таквог налаза. У обзир може доћи огроман број различитих фактора: од токсичног оште-ћења гранулоцитопоезе, преко аутоимиуних болести до малигних хемопатија различитог типа. У том смислу приступа се изради размаза периферне крви ради посматрања морфологије ћелија, а након тога у обзир долази читава батерија различитих тестова

које индикују и тумаче специјалисти хематологије. Следећи корак је биопсија са прегледом костне сржи како би се искључили дисплазија, цитогенетски поремећаји и малигни процеси. Могуће је утврдити постојање антитела против неутрофила имунолошким есејима, али је клиничко значење таквог налаза несигурно. Велики део здраве популације има антитела против неутрофила, а да се неутропенија никада не развије. Сем тога, до сада није утврђено да имуносупресивна терапија код особа са антителима против неутрофила има било какав ефекат на ток неутропеније²⁶. Најзад, треба применити критеријуме за каузалност нежељеног дејства лека како бисмо проценили вероватноћу да је одређени лек изазвао неутропенију. Најважнији критеријуми који говоре у прилог узрочно-последичне везе лека и неутропеније су: (1) примена лека претходи појави неутропеније; (2) по престанку примене лека неутропенија се повлачи; (3) у случају поновног увођења лека у терапију, неутропенија се поново јавља; (4) раније су већ описани случајеви неутропеније после примене осумњиченог лека.

ЛЕЧЕЊЕ

Третман пацијената код којих настане неутропенија пре свега подразумева прекид примене лека који ју је изазвао, и одржавање стриктне хигијене усне дупље, перианалног предела и коже (ради превенције настанка инфекција). За највећи број пацијената ове мере ће бити довољне, и доћи ће до спонтаног пораста броја неутрофила. Фактори стимулације гранулоцитних колонија се могу применити, али само код тешке неутропеније, и то они међу њима који имају краће време полупелиминације (филграстим)²⁷. Примена ових фактора раста скраћује трајање неутропеније за око 2 дана, али још није доказано да смањује морбидитет и морталитет пацијената са неутропенијом изазваном лековима који нису цитостатици²⁷. Доза филграстима је 5 микрограма по килограму телесне тежине, једном дневно интравенски или поткожно, до пораста броја неутрофила, а доза саграмо-стима је 250 микрограма по квадратном метру површине тела, такође једном дневно интравенски или поткожно. Пацијенти углавном добро подносе филграстим и саграмо-стим, а нежељена дејства су: блажи бол у костима који спонтано пролази, хиперурикемија, пораст алкалне фосфатазе у серуму, епистакса, и спленомегалија код примене дуже од 14

дана (услед покретања хематопоезе у слезини) са повећаним ризиком од руптуре.

Питање профилактичке примене антибиотика код неутропеније још није сасвим решено, али се већина аутора слаже да се антибиотици не примењују профилактички, већ само ако пацијент добије повишену телесну температуру преко 38,3°C или друге јасне знаке инфекције. Такво стање се назива фебрилна неутропенија, и захтева неодложну примену антибиотика са широким спектром дејства који делују и на интрахоспиталне сојеve микроорганизама²⁸.

У закључку се може рећи да је неутропенија изазвана лековима ретко, али потенцијално озбиљно обољење, код кога што раније треба уочити узрочно-последичну везу са леком који је претходно био примењен. Довољна је и само сумња да је лек урочник неутропеније, да се његова даља примена прекине, а стање пацијента пажљиво прати, како би се примениле додатне мере у случају великог пада броја неутрофила или појаве инфективних компликација.

РЕФЕРЕНЦЕ

1. Borregaard N. Neutrophils, from marrow to microbes. *Immunity* 2010; 33(5): 657-70.
2. Al Qahtani FS. Neutropenia in a Tertiary Hospital: Epidemiology and Culture Isolates. *Bahrain Medical Bulletin* 2008; 30(1): 1-6.
3. Bhatt V, Saleem A. Review: Drug-induced neutropenia-pathophysiology, clinical features, and management. *Ann Clin Lab Sci* 2004; 34(2): 131-7.
4. Tesfa D, Keisu M, Palmblad J. Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis: possible mechanisms and management. *Am J Hematol* 2009; 84(7): 428-34.
5. Uy N, Thiagarajan P, Musher DM. Cephalosporin side chain idiosyncrasies: a case report of ceftriaxone-induced agranulocytosis and review of literature. *Open Forum Infect Dis* 2015; 2(1): ofv007.
6. Lemieux P, Grégoire JP, Thibeault R, Bergeron L. Higher risk of neutropenia associated with piperacillin-tazobactam compared with ticarcillin-clavulanate in children. *Clin Infect Dis* 2015; 60(2): 203-7.
7. Scheetz MH, McKoy JM, Parada JP, Djulbegovic B, Raisch DW, Yarnold PR, Zagory J, Trifilio S, Jakiche R, Palella F, Kahn A, Chandler K, Bennett CL. Systematic review of piperacillin-induced neutropenia. *Drug Saf* 2007; 30(4): 295-306.
8. Olaison L, Belin L, Høgevik H, Alestig K. Incidence of beta-lactam-induced delayed hypersensitivity and neutropenia during treatment of infective endocarditis. *Arch Intern Med* 1999; 159(6): 607-15.
9. Wong BB, Ko GJ. Neutropenia in patients receiving long-term cefepime therapy for osteomyelitis. *Am J Health Syst Pharm* 2003; 60(21): 2229-32.
10. Williams DP, Pirmohamed M, Naisbitt DJ, Uetrecht JP, Park BK. Induction of metabolism-dependent and -

- independent neutrophil apoptosis by clozapine. *Mol Pharmacol* 2000; 58(1): 207-16.
11. Ng W, Kennar R, Uetrecht J. Effect of clozapine and olanzapine on neutrophil kinetics: implications for drug-induced agranulocytosis. *Chem Res Toxicol* 2014; 27(7): 1104-8.
  12. Bergemann N, Abu-Tair F, Aderjan R, Kopitz J. High clozapine concentrations in leukocytes in a patient who developed leukocytopenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31(5): 1068-71.
  13. Szalay B, Acs L, Vászárhelyi B, Kovács L, Balog A. Successful use of tocilizumab in a patient with rheumatoid arthritis following severe pancytopenia during etanercept therapy. *J Clin Rheumatol* 2011; 17(7): 377-9.
  14. Aslanidis S, Pyrpasopoulou A, Triantafyllou A, Anyfanti P, Zamboulis C, Douma S. Tumor necrosis factor antagonist-associated neutropenia: comment on the article by Hastings et al. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62(12): 1813-5.
  15. Hastings R, Ding T, Butt S, Gadsby K, Zhang W, Moots RJ, Deighton C. Neutropenia in patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62(6): 764-9.
  16. Starkebaum G, Kenyon CM, Simrell CR, Creamer JJ, Rubin RL. Procainamide-induced agranulocytosis differs serologically and clinically from procainamide-induced lupus. *Clin Immunol Immunopathol* 1996; 78(2): 112-9.
  17. Pontikoglou C, Papadaki HA. Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis: The paradigm of deferiprone. *Hemoglobin* 2010; 34: 291-304.
  18. Cooper DS. Antithyroid drugs. *N Engl J Med* 2005; 352(9): 905-17.
  19. Сажетак карактеристика лека. PTU®, таблете, 50 mg, АЛКАЛОИД АД-Скопје, Агенција за лекове и медицинска средства Србије, март 2014. Доступно на: <http://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-07082-13-001.pdf>, [accessed 14.10.2015].
  20. Kobashi H, Adachi T, Tsubota T, Asano K, Fukai M, Namba J, Izumi K, Hoshijima T, Miura H, Sezaki T. The role of drugs and lymphocytes in granulocyte-macrophage colony formation in patients with drug induced agranulocytosis. *Rinsho Ketsueki* 1989; 30(3): 282-8.
  21. Tohen M, Castillo J, Baldessarini RJ, Zarate C Jr, Kando JC. Blood dyscrasias with carbamazepine and valproate: a pharmacoepidemiological study of 2,228 patients at risk. *Am J Psychiatry* 1995; 152(3): 413-8.
  22. Bertolino JG. Carbamazepine. What physicians should know about its hematologic effects. *Postgrad Med* 1990; 88(1): 183-6.
  23. Acharya S, Bussel JB. Hematologic toxicity of sodium valproate. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000; 22(1): 62-5.
  24. Lui ZC, Uetrecht JP. Metabolism of ticlopidine by activated neutrophils: implications for ticlopidine-induced agranulocytosis. *Drug Metab Dispos* 2000; 28: 726-30.
  25. Uetrecht JP, Shear NH, Zahid N. N-chlorination of sulfamethoxazole and dapsone by the myeloperoxidase system. *Drug Metab Dispos* 1993; 21(5): 830-4.
  26. Gibson C, Berliner N. How we evaluate and treat neutropenia in adults. *Blood* 2014; 124(8): 1251-8.
  27. Miller R, Steinbach A. Growth Factor Use in Medication-Induced Hematologic Toxicity. *Journal Of Pharmacy Practice* 2014; 27(5): 453-60.
  28. Pontikoglou C, Papadaki H. Idiosyncratic Drug-Induced Agranulocytosis: The Paradigm of Deferiprone. *Hemoglobin* 2010; 34(3): 291-304.