

Prikaz slučaja

ACTA FAC.MED.NAISS. 2001; 18 (2), 140-143

G. Marjanović,¹ A. Stojković²,
S. Apostolović, J. Tasić, D. Marković¹,
E. Miljković, V. Nikolić,
S. Koraćević-Andrejević, N. Govedarović¹,
M. Pavlović, T. Vukićević, V. Marjanović³,
L. Mačukanović-Golubović¹

'Klinika za hematologiju i kliničku imunologiju Klinički centar Niš
Klinika za kardiovaskularne bolesti, Klinički centar Niš
'Klinika za Dečiju hirurgiju i ortopediju, Klinički centar Niš

TERAPIJA REKOMBINANTNIM INTERFERONOM α 2A I ANGIOTENZIN KONVERTAZA INHIBITOROM BOLESNIKA SA HRONIČNOM GRANULOCITNOM LEUKEMIJOM I ESENCIJALNOM HIPERTENZIJOM

UVOD

Poznati su mnogobrojni neželjeni efekti Interferona alfa 2a (IFN a 2a) na kardiovaskularni sistem, zbog kojih je neophodan oprez u primeni ovog leka kod hematoloških bolesnika sa pridruženim srčanim oboljenjima. U literaturi postoje jasni stavovi kada je reč o upotrebi IFN a 2a u kongestivnoj srčanoj insuficijenciji ili valvularnim manama, ali je zato malo podataka o bolesnicima sa arterijskom hipertenzijom i početnim oštećenjima srca.

Osim toga, malo su poznate međusobne interakcije kardioloških lekova sa ovim značajnim imunomodulatorom. Tokom poslednjih godina uočeni su sinergistički efekti inhibitora Angiotenzin konvertaze (ACE-inhibitora) i Interferona alfa 2a (IFN a 2a) na hematopoezu. Tako je Casato 1995. godine uočio česte i prolongirane citopenije kod bolesnika kojima su ova dva leka davana zajedno, za razliku od obolelih koji su ove lekove uzimali pojedinačno/[^] Ovaj interesantan i potencijalno veoma koristan efekat u terapiji mijeloproliferativnih oboljenja, opažen je i kod jednog našeg bolesnika obolelog od hronične granulocitne leukemije (HGL) i esencijalne hipertenzije koji je bio lečen kombinacijom IFN a 2a i ACE-inhibitora.

CILJ RADA

Cilj rada je prikazivanje sinergističkih efekata IFN a 2a i ACE-inhibitora na hematopoezu u mijeloproliferativnim bolestima, uz istovremeno praćenje akutnih i subakutnih efekata IFN a 2a na parametre srčane funkcije u esencijalnoj hipertenziji.

MATERIJAL I METODE

Oboleli RM star 48 godina je aprila 2000. godine primljen na Kliniku za hematologiju i kliničku imunologiju KC Niš zbog bolova u slabinama, nelagodnosti ispod levog rebarnog luka i povišenih vrednosti leukocita koji su dostizali 86×10^9 ćelija/l. Kod bolesnika je registrovan i podatak da se leci od povišenog krvnog pritiska više od 10 godina, uz prosečne vrednosti od 120/90 mmHg i maksimalne od 200/120mmHg.

Na prijemu je kod bolesnika u objektivnom nalazu registrovan akcentovan drugi ton nad aor-tnim ušćem i povišen krvni pritisak sa vrednostima 145/115 mmHg. Takođe je uočena i palpabilna sle-zina, čvrste konzistencije, koja je bila uvećana za 3 poprečna prsta. Ostali nalazi po sistemima su bili u fiziološkim granicama. Biohemijske analize su bile u granicama normale.

Analizom razmaza periferne krvi i aspirata kostne srži, postavljena je dijagnoza hronične granulocitne leukemije. Citogenetske analize su pokazale i prisustvo translokacije t(9;22)(p34.1; q1 1.21), odnosno prisustvo filadelfija hromozoma.

Na osnovu ovih nalaza zaključeno je da je bolesnik u hroničnoj fazi HGL-a pa mu je ordinirana hidroksiurea (litalir) u dozi od 3 g/24 časa. Kada je broj leukocita dostigao vrednost od 17×10^9 /l doza litalira je stabilizovana na 2 g/24 časa. Terapija povišenog krvnog pritiska se sastojala u davanju ACE inhibitora, tbl Kaptopril a 25mg -2x1/2.

Tokom sledećih šest meseci hematološki parametri su ukazivali na stabilizaciju bolesti, sagledanu kroz smanjenje i razmekšanje slezine i normaliza-

ciju broja leukocita. Međutim, krajem oktobra, pro-cenat nezrelih ćelija u razmazu periferne krvi postaje veći od 5%, pojavljuje se leukocitoza sa 49×10^9 /l, i trombocitoza sa 750×10^9 /l. Zbog toga je terapija hidroksiureom zamenjena rekombinantnim IFN a 2 a koji je postepeno uveden u dozi od 3000000 I/l i povećavan do doze održavanja od 6000 000 IJ/24^b svakodnevno, subkutano (S.C.) uz kombinaciju sa citozin arabinozidom (ARA-C) aplikovanim S.C. u jednokratnoj dozi od 20mg/m² (36 mg). ARA-C je davan svakih deset dana u toku meseca.

Bolesnik je u vreme iniciranja terapije praćen u hospitalnim uslovima, dok su se kasnije kontrole vršile ambulanano. Paralelno su praćeni klinički parametri kao što su: broj leukocita i trombocita, procenat mladih elemenata i eozinofilija i bazofilija u razmazu periferne krvi, zatim puls, krvni pritisak, ejectiona frakcija area-lenth metodom kao i procena koronarnog protoka testovima opterećenja na trend-millu. Nakon 3 meseca praćenja, bolesnik je samovoljno prekinuo terapiju zbog nemogućnosti da nabavi IFN a 2a. Još uvek je živ, u stabilnoj fazi bolesti

I na terapiji je hidroksiureom.

REZULTATI

Akutni i subakutni neželjeni efekti IFN a 2a su kod bolesnika bili ispoljeni samo u prvih 2 dana u vidu popodnevni subfebrilnih temperatura (do 37,5 C°) i sekrecije iz nosa. Sve manifestacije su lako kontrolisane upotrebom nesteroidnih antireu-matskih lekova. Nakon 70 dana upotrebe IFN a 2a, kod bolesnika je uočeno blago povećanje nivoa transaminaza (ALT- 75 IU).

Hematološki parametri su već posle 28 dana od početka terapije pokazali tendenciju normalizacije ali bez znakova statističke značajnosti u odnosu na vrednosti pre započinjanja terapije. (Tabela 1)

Citogenetske analize posle 75 dana od započinjanja terapije pokazuju i dalje prisustvo filadelfija-hromozom pozitivnih ćelija. Drugim recima, iako je hematološki odgovor postignut, nije bilo dovoljno vremena za postizanje citogenetskog odgovora.

Među kardiološkim parametrima zabeležena je izraženija promena pulsa, koji je prosečno pre terapije iznosio 68 otk/min, dok je tokom terapije IFN a 2a iznosio prosečnih 81.5 otkucaja/min u prvih 10 dana. Nakon ovog perioda se puls normalizovao na 74.8 otk/min do kraja ledenja. Ejectiona frakcija je pre uključivanja IFN a 2a iznosila 64% da bi se nakon postizanja doze održavanja snizila na 60%. Slične promene su zabeležene i kada je reč o vrednostima krvnog pritiska. Zbog nemogućnosti da se dobije značajniji očekivani hipotenzivni efekat bolesniku je povećana doza ACE inhibitora (tbl Kopto-pril 25 - 3x1) ali se i tada vrednosti i sistolnog i dijas-tofnog krvnog pritiska u poslednjim mesecima nisu statistički značajno smanjile u odnosu na prethodne periode. Nominalno vrednosti i sistolnog i dijasolnog pritiska su bile niže. (Grafik 1)

Važno je istaći da je test opterećenjem na trend-millu (Brueov protokol) bio negativan na ishemiju.

Tabela 1. Kretanje hematoloških parametara pre terapije i tokom 2 meseca terapije

Hematološki parametri	$X_{sr} \pm SD$ pre terapije IFN a 2a	$X_{sr} \pm SD$ uz terapiju IFN a 2a, ARA-C i ACE-inhibitorima
Broj leukocita	$11.1 \pm 2.84 \times 10^9/l$	$8 \pm 0.5 \times 10^9/l$
Broj trombocita	$438 \pm 175.9 \times 10^9/l^*$	$294 \pm 38.2 \times 10^9/l$
%promijelocita i mijeloblasta u perifernoj krvi	$4.25 \pm 1.05 \times 10^9/l$	$2.87 \pm 0.8 \times 10^9/l^{**} p < 0.05$
%eozinofila i bazofila u perifernoj krvi	$5.62 \pm 1.06 \times 10^9/l$	$4.87 \pm 1.12 \times 10^9/l$

* zbog velikog odstupanja za upoređivanje je korišćen Mann Whitney Rank Sum test i nije nađena statistička razlika ** Postoji statistički značajna razlika

DISKUSIJA

Interferon alfa 2a spada u grupu standardnih lekova za lečenje hronične mijeloidne leukemije. Podaci iz jedne od najznačajnijih meta-analiza koja obuhvata 18 multicentričnih studija, objavljene 1999. godine⁽²⁾ nedvosmisleno pokazuju superiornost terapije sa IFN a 2a u kombinaciji sa citozin arabinozidom (ARA-C) u hroničnoj fazi HGL-a, u odnosu na terapiju busulfanom ili hidroksiureom. Bolesnici lečeni kombinacijom IFN a 2a i ARA-C-a su imali u proseku 20 meseci duže ukupno preživljavanje u odnosu na druga dva terapijska pristupa.¹ Hematološki odgovor u smislu normalizacije broja leukocita i iščezavanje patološkog nalaza u perifernoj krvi kod obolelih od HGL-a se kao terapijski efekat IFN a 2a opažao najranije nakon 3 me-seca od započinjanja terapije.⁽³⁾ U nekim multicen-tričnim studijama koje su pratile terapijske efekte IFN a 2a za hematološki odgovor je trebalo čekati znatno duže.⁽²⁾ Hematološki odgovor kod našeg bolesnika je usledio već posle nekoliko dana od uspostavljanja pune doze i stabilno snizio sve relevantne prognostičke parametre obuhvaćene Soka-lov-im scoring sistemom. Autori smatraju da je za ovako brz hematološki odgovor kod našeg bolesnika značajno i sinergističko dejstvo ACE inhibitora.

Upotreba interferona kod bolesnika sa kardiovaskularnim bolestima nije bez rizika. Tome u prilog govore eksperimenti na pacovima kod kojih je upotreba IFN a 2a izazvala značajnu hipotenziju i redukciju minutnog volumena,⁽⁴⁾ poremećaje ritma, pa čak i elektrokardiografske znake prolazne ishemije miokarda. Patohistološka i elektronmikroskop-ska analiza miokarda životinja, međutim nije otkrila trajna ishemijska oštećenja.⁽⁵⁾ Slični neželjeni efekti su uočeni i kod zdravih ljudi u vidu tahikardije, hipotenzije a veoma retko u vidu infarkta miokarda ili kardiomiopatije.⁽⁶⁾

Nalaz ubrzanog pulsa kod našeg bolesnika nakon davanja IFN a 2a se delimično može objasniti povišenjem temperature ali i uticajem na neuroendokrini sistem. Eksperimenti na normotenzivnim dobrovoljcima su pokazali da IFN a 2a izaziva značajan porast nivoa plazmatskog norepinefrina kao i nivoa kortizola dok slabo odnosno nikako ne utiče na beta endorfin.⁽⁷⁾ Kod istih dobrovoljaca testovi stajanja su dali normalni norepinefrinski odgovor i čak snižen epinefrinski odgovor nakon davanja interferona. Slični nalazi kod normotenzivnih bolesnika sa hroničnim aktivnim hepatitisom koji su na terapiji IFN a 2a potvrđuju nalaze kardioloških parametara kod našeg bolesnika. Kod ovih bolesnika je u prvih nekoliko dana od početka terapije interferonom zabeležen porast telesne temperature i pulsa, bez značajne promene u krvnom pritisku. Kod ovih normotenzivnih bolesnika nije bilo promene ni u spektru R-R intervala. Interesantno je da se uri-narna ekskrecija norepinefrina nije razlikovala u odnosu na period pre terapije. Autori zaključuju da su ovi bolesnici imali promene prolaznog karaktera, bez dubljeg uticaja na simpatičku ili parasimpatičku sekreciju, kao ni na cirkadijalne ritmove krvnog pritiska ili pulsa.⁽⁸⁾

ZAKLJUČAK

Davanje IFN a 2a kod našeg bolesnika sa HGL-om i arterijskom hipertenzijom nije izazvalo kliničke manifestacije akutnih ili subakutnih toksičnih efekata interferona na miokard, već naprotiv, ti efekti mogu biti i korisni. Uočeni sinergistički efekti ACE inhibitora i IFN a 2a na granulopoezu kod našeg bolesnika predstavljaju interesantan i potencijalno koristan efekat u mijeloproliferativnim bolestima i zbog toga zaslužuju posebna podrobna istraživanja.

LITERATURA

1. Casato M, Pucillo LP., Leoni M., di Lullo L., Gabrielli A., Sansonno D., Dammacco F., Danieli G., Bo-nomo L. Granulocytopenia after combined therapy with interferon and angiotensin-converting enzyme inhibitors: evidence for a synergistic hematologic toxicity. *Am. J. Med.* 1995. Oct;99(4):386-91.
2. Silver TR., Woolf HS., Hehlmann R., Appel-baum RF., Anderson J., Bennet C, Goldman MJ., Guil-hot F., Kantarijan MH., Lichtin EA., Talpaz M., Tura S.: An evidence-based analysis of the effect of Busulfan, Hy-droxurea, Interferon, and aliogenic bone marrow trans-piantation in treating the chronic phase of chronic myeloid leukemia: Developed for the American Society of Hematology, *Blood* 1999 September 94(5) 1517-1536.
3. Mahon FX., Faberes C, Pueyo S., Cony-Makhoul P., Salrni R., Boiron JM., Marit G., Bilhou-Nabera C, Carrere A., Montastruc M., Pigneux A., Bernard Ph., Reiffers J.: Response at tree months is a good predictive factor for newly diagnosed chronic myeloid leukemia patients treated by recombinant interferon-alfa, *Blood* 1999 December, 92 (11) 4509-4065.
4. Gavrilova SA., Demidov LV., Medvedeva NA., Ashmarin IP. Chronic Administration of Interferon-a De-creases Blood Pressure and Heart Rate in Rals. *Buli Exp Biol Med* 2000 May 1;129(5):491-495.
5. Zbinden G.: Effects of recombinant human alpha-interferon in a rodent cardiotoxicity model. *Toxi-colLett* 1990Jan;50(1):25-35.
6. Angulo MP., Navajas A., Galdeano JM., Asti-garraga I, Fernandez-Teijeiro A. Reversible cardio a 2a (IFN a 2a), citozin arabinozidom i inhibitorima angioten-zin konvertirajućeg enzima (ACE-inhibitori).
7. Pende A., Musso NR., Vergassola C, Puppo F., Ioverno A., Criscuolo D., Indiveri F., Lotti G. Neuroen-docrine effects of interferon alpha 2-a in healthy human subjects. *J Biol Regul Homeost Agents* 1990 **Apr-Jun; 4(2):** 67-72.
8. Fukuhara M., Matsumura K., Ohmori S., Yanai T., Tsubota Y., Abe I., Fujishima M. Effects of interferon on circadian changes in blood pressure and heart rate variability in patients with chronic hepatitis. *Am J Hyper-tens* 1999 May;12(5):519-23.