

616-001.28:615.91/576.31-064:616.155.392:616.155.194

NEMOCNÍ S CYTOPENIÍ VYVOLANOU MASÍVNÍ CHEMOTERAPIÍ JAKO MODEL AKUTNÍ NEMOCI Z OZÁŘENÍ

Plk. doc. Dr. Wiesław W. Jędrzejczak, plk. prof. Dr. Eugeniusz Dziuk, plk. doc. Dr. Maksymilian Siekierzyński, pplk. Dr. Cezary Szczylik
Ústřední vojenská nemocnice Vojenské lékařské akademie, Varšava, PLR
(náčelník: plk. prof. Dr. H. Chmielewski)

Cílem protinádorové léčby je zničení co největšího počtu nádorových buněk. To vede k používání cytostatik ve vysokých dávkách, popř. v kombinacích působících synergicky. Většina používaných přípravků má výrazné vedlejší účinky, nejčastější jsou poškození imunitního systému a krvetvorby (5).

Většina používaných cytostatik nepoškozuje zralé buňky (granulocyty, erytrocyty, trombocyty), ale buňky intenzívně se dělí. Jen některé z léků poškozuji kmenové buňky krvetvorby (např. busulfan, mel-falan, deriváty nitrozomochoviny) v případě jejich použití ve velmi vysokých dávkách.

Změny v krvetvorbě a v imunitním systému způsobené protinádorovou léčbou jsou téměř identické se změnami pozorovanými po ozáření (10). Proto zkušenosti s pacienty podrobenými chemoterapii mohou být s úspěchem využity v klinice akutní nemoci z ozáření, a to zejména u její hematologické formy.

Poškození proliferujících buněk, i když může vést ke kratší nebo delší dobu trvajícím deficitu krvinek v periferní krvi, nepůsobuje ireverzibilní změny a vždy je možná endogenní regenerace krvetvorby vycházející z kmenových buněk. Poškození kmenových buněk může vést k ireverzibilní aplazii, ale tak velké dávky těchto cytostatik jsou používány téměř výhradně jako příprava k transplantaci kostní dřeně, s cílem vyvolat takovou aplazii. Jsou to dávky řádu 8–16 mg/kg busulfanu, nepoužívané jindy nežli při transplantaci kostní dřeně (3, 7, 10).

Klinický obraz poškození záleží kromě druhu a dávkování použitého cytostatika ještě na době přežívání zralých buněk daného druhu v krvi a tkáních. Dlouhá doba (kolem 120 dnů) cirkulace erytrocytů maskuje poruchy jejich tvorby a v souvislosti s tím je anémie nejméně vyjádřeným poškozením krvetvorby, samozřejmě z klinického hlediska. Kratší doba cirkulace trombocytů (7–8 dnů) více usnadňuje projevy poškození, a proto trombocytopenie je klinicky mnohem závažnějším problémem. Velmi krátká doba cirkulace granulocytů (6–8 hodin) způsobuje téměř okamžité projevy jejich deficitu v krvi.

Cytostatika poškozující kmenové buňky vyvolávají deficit periferních buněk nejčastěji po 14–20 dnech od podání vysoké dávky a k regeneraci dojde po 30–45 dnech. Obnova však nedosahuje výchozích hodnot a v závislosti na dávce se udržují více či méně intenzivní projevy poškození krvetvorby. Cytostatika poškozující proliferující buňky mají za následek deficit buněk v periferní krvi nejdříve 5–14 dnů po podání velké jednorázové dávky a regenerace je obvykle ukončena za 21 dnů. Regenerace dosahuje výchozí hodnoty nebo ji překračuje (příznak „rebound overshoot“).

Z hlediska účinků na krvetvorbu rozlišujeme 3 způsoby dávkování cytostatik: 1. Jednotlivé velké dávky v časových intervalech umožňujících regeneraci, tj. v 3týdenních odstupech u léků poškozujících proliferující buňky (např. 50 mg/kg cyklofosfamid). 2. V 6týdenních intervalech u léků poškozujících kmenové buňky (např. 4 mg/kg busulfanu). 3. Použití poměrně velkých dávek (např. busulfan v léčbě chronické myeloidní leukémie), které způsobují poškození překračující bezprostřední kompenzační možnosti krvetvorby (7, 10).

Na základě zmíněných údajů lze při určité zkušenosti dosti přesně předem odhadnout ohrožení nemocného vyplývající z vedlejších hematologických účinků cytostatik a vhodným způsobem jim předcházet nebo je léčit. Toto ohrožení vyvolává zvýšení frekvence a zhoršení průběhu bakteriálních a mykotických infekcí, které jsou často bezprostřední příčinou smrti. Kromě toho v důsledku dlouhodobé chemoterapie a s ní spojeného poškození činnosti T lymfocytů může dojít ke zvýšenému výskytu virových infekcí. To se týká viru Herpes simplex, Herpes zoster a cytomegaloviru. Výskyt trombocytopenie spojený s nedostatkem hemokoagulačních faktorů hrozí těžkým a potenciálně smrtelným krvácením (4). Chronickou anémií lze snadno zvládnout, avšak jako doprovodné onemocnění prohlubuje problémy vyplývající z jiných poruch. Situace bývá nejasná, je lépe se řídit hodnotami v periferní krvi, které musí být zjišťovány každé 2–3 dny (hematologické monitorování) a postupovat podle zásad uvedených níže. Směrnice se týkají léčby nemocných s poškozením krvetvorby a imunitního systému v klinických podmínkách, ovšem většina praktických pokynů je použitelná i v polních podmínkách.

Závažnost komplikací provázejících poruchy krvetvorby a poškození jiných orgánů, zvláště zažívacího traktu (poškození buněk střevního epitelu), vyžadují stálý přístup k velkým žílám za účelem umožnění častého odběru vzorků, parenterální výživy, aplikace léků a krevních preparátů. To umožňuje zavedení cévky Seldingerovou metodou do horní duté žíly přes žílu podklíčkovou. Na základě zkušeností autorů jsou z dostupných cévek nejlepší cévky polyuretanové (např. od firmy Viggo). Taková cévka se musí po zavedení proplachovat každých 4–6 hodin roztokem heparinu (10 j./ml). Přítomnost cévky ve velké žíle nese sebou kromě nepochybných výhod možnost výskytu mnoha komplikací, jako výskyt infekcí bakteriálními ubikviterními kmeny (tzv. oportunní infekce), proniknutí žilní stěnou, ve které je cévka zavedena a také ucpaní cévky trombem, léky apod. (9).

V důsledku poškození imunitního systému a krvetvorby se vyskytují komplikace, které jsou určitým ohrožením nemocného. Z praktických důvodů je členíme na relativní a absolutní.

Relativní ohrožení představují tyto stavy:

- a) Absolutní počet granulocytů $0,5-1,0 \times 10^9/\text{litr}$ a nedostatek granulocytů v kostní dřeni
- b) Absolutní počet trombocytů v krvi $15-50 \times 10^9/\text{litr}$
- c) Hematokrit $0,15-0,25$

Absolutním ohrožením jsou tyto stavy:

- a) Absolutní počet granulocytů $< 0,5 \times 10^9/\text{litr}$
- b) Absolutní počet trombocytů $< 15 \times 10^9/\text{litr}$
- c) Hematokrit $< 0,15$.

Když se hodnoty pohybují v rozmezí relativního ohrožení, nemocný je ve zvýšeném riziku, avšak jeho život není bezprostředně ohrožen. Ovšem je třeba mít na paměti, že ohrožení vyplývající z buněčných deficitů mohou být spojena s jinými poruchami, jako např. nedostatek plazmatických koagulačních faktorů či přetrvávající ložiska infekce. Jsou-li hodnoty pod hranicemi uvedenými jako absolutní ohrožení, je nemocný ve stavu bezprostředního ohrožení života vyplývajícího z možnosti výskytu prudké sepse, krvácení, arytmií a ischemie srdce (4).

Proto očekáváme-li, že nemocný se ocitne v situaci relativního hematologického ohrožení, zavádíme tato preventivní opatření (8):

- a) Léčba ložisek infekce (např. v dutině ústní, hnisavá onemocnění kůže, záněty konečníku, infekce urogenitálního traktu apod.).
- b) Přísné dodržování osobní hygieny (zvláště anální a genitální krajiny), hygieny výživy, izolace od infekčně nemocných.
- c) Profylaktické podávání antibakteriálních léků, které nejsou používány v léčbě infekcí život ohrožujících stavů. Prostředkem volby je cotrimoxazol (Biseptol).
- d) Vyrovnávání deficitu erytrocytů pomocí transfúze erytrocytární masy s dodržováním zásady udržet hodnotu hematokritu $> 0,30$ nebo hodnotu hemoglobinu $> 100 \text{ g/l}$.
- e) Profylaktické podávání léků snižujících nebezpečí krvácení (preparáty vápníku, rutin apod.).
- f) Hematologické monitorování.

Za předpokladu, že nemocný se dostane do situace absolutního ohrožení života na dobu kolem 10 dnů, je třeba provést tato preventivní opatření:

- a) Všechna opatření indikovaná v situaci relativního ohrožení života.
- b) Je absolutně nutné zavedení cévky do horní duté žíly.
- c) Nemocného izolujeme v místnosti vydezinfikované několikerým mytím dezinfekčními roztoky (např. Disterylu, který obsahuje 1,5 % chlorhexidinu a 15 % benzalkoniumbromidu), ozařováním germicidními zářivkami. Lůžkoviny a všechny předměty, s nimiž nemocný přichází do styku, musí být vysterylizovány. Nemocný se pravidelně koupe ve zředěných dezinfekčních roztocích. Per-

sonál se před vstupem do místnosti nemocného převléká do sterilních plášťů, čepic, masek a rukavic.

- d) Nemocný dostává per os léky dezinfikující zažívací trakt a zabráňující výskytu intestinálních infekcí oportunních a mykotických (nystatin, cotrimoxazol, Colistin, imunoglobuliny).
- e) Opakované výplachy dutiny ústní antiseptickými roztoky (azulanu, peroxidu vodíku, Hibitanu).
- f) Oznámení o potřebě velkého množství krevních preparátů (zvláště trombocytární masy) transfúzní stanici.
- g) Ozařování krevních preparátů jako prevence před výskytem reakce „graft versus host“ (dávky: gama záření 2500 cGy , RTG záření 2000 cGy).
- h) Zabezpečení oddělení nezbytnými antibiotiky, zvláště jde o cefalosporiny, aminoglykosidy a peniciliny 2. a 3. generace.
- i) Výtěry a stěry s povrchu těla a tělních dutin nemocného a mikrobiologické vyšetřování stolice.

Často se vyskytne situace, že u nemocného pouze jeden z parametrů vybočuje z přirozených hranic. Nedostatek červených krvinek lze nejjednodušeji doplnit transfúzí shodné erytrocytární masy. Pokles počtu trombocytů pod hodnotu $15 \times 10^9/\text{litr}$ vyžaduje nutně korekci transfúzí ozářené masy trombocytů, aby jejich počet byl udržen na úrovni vyšší než $10 \times 10^9/\text{litr}$ (4).

Nejzávažnějším problémem je však boj s bakteriálními a mykotickými infekcemi. V zásadě každé zvýšení teploty těla nad 37°C je nutno posuzovat jako signál počínající infekce. V takové situaci odebíráme krev na hemokulturu (při vrcholící horečce) a zahajujeme intenzivní antibakteriální léčbu. Ta se skládá ze dvou antibiotik, penicilínu a aminoglykosidu nebo také z cefalosporinu a aminoglykosidu (8). Příklady takových kombinací mohou být:

- I. Krystalický penicilín (cefadrin + gentamycin)
- II. Cefamezin + tobramycin
- III. Cefamandol + netilmicin
- IV. Cefotaxim + amikacin

V případě podezření na pseudomonádovou infekci je třeba výše uvedené léky doplnit o karbenicilin nebo azlocilin. Každé zvýšení teploty těla je indikací pro odběr krve na hemokulturu. V případě neúčinnosti použité kombinace za 2–3 dny je nutno změnit kombinaci antibiotik. Trvá-li horečnatý stav přes takto prováděnou léčbu, musíme pojmout podezření na přítomnost mykotické infekce. Je třeba poznamenat, že generalizované mykotické infekce (nejčastěji kmenem *Candida albicans*) probíhají při negativních hemokulturách, lze je těžko odhalit jinými metodami a manifestují se hlavně jako orgánové poruchy, např. jater, ledvin, plic. Lékem volby je v takovém případě amfotericin B.

Výše uvedený velký počet komplikací v průběhu polékových pancytopenií záleží hlavně na délce trvání poškození krvetvorby a na době, v jaké krvetvorba regeneruje. Nepochybným terapeutickým úspěchem:

je zavedení růstových faktorů pro kmenové a prekurzorové buňky do léčby těchto stavů. Dosud bylo popsáno úspěšné použití dvou z těchto faktorů: GM-CSF (granulocyte – macrophage – colony stimulating factor) – faktor stimulující růst prekurzorových buněk granulocytárních a makrofágových a G-CSF (granulocyte – colony stimulating factor) – faktor stimulující růst prekurzorů granulocytů (1). Jejich použití zkracuje dobu polékové pancytopenie asi o jednu třetinu. Výsledky této léčby jsou tedy důkazem nutnosti rozvoje metod molekulárního inženýrství a metod buněčných kultur, dávajících nám klinikům nové, neobvykle účinné léky urychlující regeneraci krvetvorby fyziologickým způsobem. To zkracuje nejen dobu ohrožení, ale též se tak lze vyhnout použití jiných léků (např. antibiotik), které mají řadu vedlejších účinků.

Před 5 lety se začalo na klinickém izotopovém oddělení Ústřední vojenské nemocnice Vojenské lékařské akademie ve Varšavě s prováděním alogenních transplantací kostní dřeně a transplantací jaterních embryonálních buněk. Nemocné připravujeme k transplantaci pomocí chemoterapie, jejímž cílem je zničení starého orgánu krvetvorby a inhibice činnosti imunitního systému. Podáváme velmi vysoké dávky busulfanu (8–16 µg/kg), cyklofosfamidu (200 µg/kg). Dosud bylo provedeno 15 transplantací kostní dřeně a jaterních buněk: 9 transplantací alogenní kostní dřeně v plné shodě HLA systému, 1 transplantace alogenní kostní dřeně při částečné shodě HLA systému, 1 transplantace autologní kostní dřeně a 4 transplantace jaterních buněk (6, 7).

Z provedených 9 alogenních transplantací v 6 případech byly pozorovány známky plného ujmoutí štěpu. Z tohoto počtu 3 nemocní žijí 4,5; 2,5 a 2 roky po transplantaci s plně rekonstituovanou krvetvorbou a se známkami vyléčení základního onemocnění (2 aplazie erytrocytárního systému Diamond-Blackfanova typu a 1 chronická myeloidní leukémie). U pacientky po autologní transplantaci byla dosažena 2letá hematologická remise. Naproti tomu provedené transplantace jaterních krvetvorných buněk nevedly k vyléčení chorob, pro které byl zákrok proveden. Všichni tito pacienti přežili zákrok bez komplikací.

Před rokem byla u nás instalována aseptická jednotka typu „Life Island“ firmy Chirana, ČSSR, pracující na principu obrácené izolace (2). Poslední 2 nemocné jsme hospitalizovali v tomto zařízení, jehož vstupní hodnocení je pozitivní. Jedna z pacientek, 6letá dívka s těžkou aplastickou anémií, byla v aseptické jednotce přes 6 měsíců a dobře snášela podmínky obrácené izolace.

Závěr

Získané zkušenosti v léčbě nemocných s cytopenií vyvolanou masívní chemoterapií dovolily zpracovat zásady optimální diagnostiky, profylaxe a terapie, které mohou být využity v terapii akutní nemoci z ozáření. Na našem pracovišti byla vyškolená řada

lékařů v oblasti léčby poškození krvetvorby připomínající nemoc z ozáření. Samozřejmě ne všechny zásady léčby mohou být aplikovány v polních podmínkách při masovém výskytu akutní nemoci z ozáření. Nicméně určité zásady jednoduché hematologické diagnostiky, prevence infekcí a léčby akutních radičních poškození mohou být v těchto situacích široce využity i vojenskou zdravotnickou službou.

Souhrn

Zkušenosti z léčby nemocných s cytopenií mohou být využity vojenskou zdravotnickou službou k hematologické diagnostice a prevenci infekcí, jakož i k terapii akutní nemoci z ozáření.

Literatura

1. ANTMAN, K. S. et al.: Effect of recombinant human granulocyte-macrophage colony stimulating factor on chemotherapy induced myelosuppression. *N. Engl. J. Med.*, 319, 1988, č. 10, s. 593–598.
2. BLÁHA, M. – MĚRKA, V.: Prevention of infectious complications in immunologically compromised patients, part I. Reverse isolation. *Sbor. věd. Prací LFUK Hradec Králové*, 31, 1988, č. 4, s. 299–341.
3. BLUME, K. G. – PETZ, L. D.: Clinical bone marrow transplantation. New York, Churchill Livingstone, 1983.
4. JĘDRZEJCZAK, W. W.: Zasady stosowania preparatów krwi u chorych poddanych przeszczepieniom szpiku. *Acta Haematol. Pol.*, 1987, č. 3/4, s. 197–198.
5. JĘDRZEJCZAK, W. W.: Zwalczanie hematologicznych skutków działań niepożądanych leków przeciwnowotworowych. *Pol. Tyg. Lek.*, 43, 1988, č. 33, s. 1043–1046.
6. JĘDRZEJCZAK, W. W. – SIEKIERZYŃSKI, M.: Podstawowe składowe zabiegi przeszczepienia szpiku. *Acta Haematol. Pol.*, 18, 1987, č. 3/4, s. 225–227.
7. JĘDRZEJCZAK, W. W. – SIEKIERZYŃSKI, M. – SZCZYLIK, C.: Praktyczne problemy przeszczepienia szpiku na podstawie własnych doświadczeń. *Pol. Tyg. Lek.*, 42, 1987, č. 42, s. 753–756.
8. JĘDRZEJCZAK, W. W. – SZCZYLIK, C.: Profilaktyka i zwalczanie zakażeń u chorych poddanych przeszczepieniom szpiku. *Acta Haematol. Pol.*, 18, 1987, č. 3/4, s. 233–236.
9. SZCZYLIK, C. – JĘDRZEJCZAK, W. W.: Przygotowanie dawcy i biorcy do przeszczepienia szpiku. *Acta Haematol. Pol.*, 18, 1987, č. 3/4, s. 203–207.
10. SZCZYLIK, C.: Kinetyka zmian w układzie krwiotwórczym i odpornościowym po podaniu busulfanu i cyklofosfamidu oraz następowym przeszczepieniu szpiku. *Biul. WAM, suppl. II*, 1989, 82, s. 5–35.

Klíčová slova: Cytopenie; Akutní nemoc z ozáření; Cytostatika; Obrácená izolace.

Přeložil doc. RNDr. Vladimír Měrka, CSc.