



Leukopenia u pacjenta uczestniczącego w klinicznym badaniu leku

A case of leukopenia during a clinical trial of a new drug

PIOTR ŚCISŁO, JERZY MATYSIAKIEWICZ, KARINA BADURA-BRZOZA, ROBERT T. HESE

Z Katedry i Oddziału Klinicznego Psychiatrii Śląskiej Akademii Medycznej w Tarnowskich Górach

STRESZCZENIE

Cel. Autorzy przedstawiają opis kliniczny pacjenta z rozpoznaniem schizofrenii paranoidalnej, u którego wykryto leukopenię polekową.

Przypadek. 26-letni mężczyzna uczestniczył w badaniu klinicznym jednego z nowych neuroleptyków atypowych. Wobec nieskuteczności tego leku zastosowano z dobrym skutkiem klozapinę. Po kilku miesiącach wystąpiła granulocytopenia zlekceważona przez lekarza prowadzącego leczenie ambulatoryjne.

Komentarz. Konieczność monitorowania obrazu białokrwinkowego w przebiegu kuracji klozapiną bywa zaniedbywana. Leukopenia została stwierdzona, a w efekcie z powodzeniem leczona, jedynie dzięki okresowym badaniom kontrolnym, którym pacjent podlegał należąc do programu badania klinicznego jednego z nowych leków przeciwpsychotycznych.

SUMMARY

Objective. A clinical description is presented of a patient with the diagnosis of paranoid schizophrenia who developed post-treatment leukopenia.

Case. The patient aged 26 participated in a clinical trial of a new atypical neuroleptic. Since the medication turned out to be ineffective, clozapine was administered with good effects. A few months later the patient developed granulocytopenia neglected by the doctor responsible for his outpatient treatment.

Commentary. The necessity of white cell count monitoring in the course of clozapine treatment is sometimes neglected. In this case leukopenia was diagnosed (and subsequently cured) only due to a periodic checkup that the patient was given as a participant of the clinical trial of a new antipsychotic drug.

Słowa kluczowe: schizofrenia / klozapina / leukopenia / badania kliniczne

Key words: schizophrenia / clozapine / leukopenia / clinical trials

Udział polskich lekarzy w badaniach klinicznych nowych leków (IND) jest zjawiskiem mającym już kilkunastoletnią historię, ale mimo to nadal wzbudza liczne kontrowersje. Kontrowersyjność ta wynika z wielu przyczyn. Jedną z nich jest brak – jak dotąd – adresowanej do szerokiej publiczności, rzetelnej informacji na temat tych badań. W prasie opisywane są one w tonie fałszywej sensacji obfitującej w liczne przekłamania. Dość wspomnieć o głośnym artykule „Polski królik doświadczalny” w tygodniku *Wprost*, rozpoczynającym się od słów: „czy kilkanaście niewyjaśnionych zgonów, jakie nastąpiły w ubiegłym roku w polskich szpitalach, może być skutkiem testowania na pacjentach nowych leków?” [1].

W tym kontekście często zadawane są pytania o korzyści, jakie odnosi pacjent – uczestnik badania nowego leku [2, 3]. Współczesne regulacje – słusznie – wykluczają kompensacje finansowe, poza pierwszą fazą badania leku, które prowadzone jest na zdrowych ochotnikach. Uczestnictwo w badaniu klinicznym stwarza natomiast szansę na efektywniejsze leczenie od uzyskiwanego dotąd i *last but not least* w polskich realiach, na bezpłatny dostęp do leków.

Uczestnicy takich programów są poddawani szerokim badaniom diagnostycznym i to zarówno w okresie przed włączeniem do programu, aby wykryć ewentualne warunki uniemożliwiające ich włączenie, jak i w trakcie jego trwania dla monitorowania bezpieczeństwa [2].

OPIS PRZYPADKU

26-letni pacjent był hospitalizowany po raz pierwszy w 2002 r. – rozpoznano wtedy schizofrenię paranoidalną. W marcu 2003 r. został przyjęty do naszej Kliniki z powodu pogorszenia stanu psychicznego: skarżył się na halucynacje wzrokowe (widział i czuł węże, które do niego wchodziły), miał poczucie, że ktoś nasyła mu dolegliwości bólowe do kręgosłupa, wypowiadał urojenia ksbne oraz prześladowcze. Afekt był blady, kontakt emocjonalny słabo modulowany, występował lęk. Napęd psychoruchowy był obniżony, nastrój również. Po ok. 2 miesiącach pacjent został wypisany w stanie poprawy.

Pod koniec 2003 r. trafił ponownie do Kliniki z powodu znacznego pogorszenia stanu psychicznego. Dowiedziano go przy udziale policji po ucieczce z domu. Był w trudnym kontakcie, pobudzony psychoruchowo, wypowiadał treści o charakterze urojeniowym. Wyraził zgodę na leczenie w Klinice. Podczas tej hospitalizacji zaproponowano mu udział w programie klinicznym badającym jeden z nowych leków przeciwpsychotycznych, na który wyraził uświadomioną zgodę i właśnie do otrzymywania tego leku został wylosowany.

W trakcie leczenia, które trwało ok. 12 tygodni, nie uzyskano jednak zadowalającej poprawy stanu psychicznego – pacjent był nadal mało aktywny, niechętnie nawiązywał

kontakt, wykazywał niewielkie zainteresowanie otoczeniem. Przez cały czas występowały objawy psychotyczne o charakterze pseudohalucynacji wzrokowych i słuchowych z towarzyszącą interpretacją urojeniową. W tej sytuacji podjęto decyzję o przerwaniu podawania badanego leku i wdrożeniu leczenia kłozapiną, stopniowo zwiększając dawkę leku do dawki 0,5/die i uzyskując w ten sposób poprawę pozwalającą na wypis w lutym 2004 r.

Po zakończeniu leczenia szpitalnego pacjent nadal znajdował się pod kontrolą lekarską w Klinice, co wynikało z konstrukcji tego badania. Celem jego jest porównanie bezpieczeństwa stosowania leku X i risperidonu w normalnych warunkach ich stosowania („naturalistycznych”) ze szczególnym uwzględnieniem wpływu tych leków na odcinek QT, występowanie zdarzeń sercowych i ogólną śmiertelność.

Pacjenci, spełniający kryteria włączenia do badania są losowo dobierani do leczenia bądź lekiem X bądź risperidonem. Badanie jest otwarte dla badaczy i pacjentów, lecz zaślepienie dla analizujących jego wyniki. Dawkowanie leków jest elastyczne, pozostawione do uznania badaczom, zależnie od stanu klinicznego chorych. W trakcie wizyty skriningowej wykonuje się EKG. W ciągu pierwszych 3 miesięcy badania wizyty odbywają się co miesiąc, a następnie co kwartał. W trakcie każdej wizyty przeprowadza się badanie psychiatryczne i fizykalne, monitorując ewentualne zdarzenia niepożądane, ze szczególnym uwzględnieniem kardialnych, oraz wykonuje EKG. Protokół nie przewiduje pobierania materiału biologicznego ani stosowania żadnych skal psychopatologicznych.

Czas trwania badania nie jest określony z góry. Wcześniejsze jego zakończenie nastąpi, jeśli analiza *interim* wykaże, iż śmiertelność w grupie leczonej badanym lekiem jest istotnie wyższa niż w grupie leczonej risperidonem.

Protokół zakłada, że pacjenci mają być oceniani aż do końca trwania badania i to niezależnie od tego czy pozostali w jego fazie randomizowanej. Tak więc nawet ci jego uczestnicy, którzy zostali wyłączeni z przyjmowania leku stosowanego w programie, podlegają kwartalnej ocenie w ośrodku prowadzącym badanie, natomiast ich leczenie, jeśli taki jest wybór pacjenta, może pozostawać w gestii psychiatry w miejscu zamieszkania gdyż nie zachodzi już potrzeba wydawania pacjentowi leków.

Opisywany pacjent po wypisaniu z Kliniki pozostawał w leczeniu ambulatoryjnym poradni zdrowia psychicznego w miejscu zamieszkania, gdzie przeprowadzano okresową kontrolę morfologii krwi, wynikającą z leczenia kłozapiną. Po około rocznym okresie remisji nastąpiło stopniowe pogarszanie się wyników morfologii krwi – głównie dotyczące krwinek białych. Z relacji matki pacjenta wynika, że już pod koniec stycznia ich liczba wynosiła 2500/mm³, co jednak nie spowodowało odstawienia leku, którego dawka wynosiła 0,3 g na dobę. W dniu 18 marca 2005 r. chory zgłosił się do Kliniki na wizytę kontrolną, wynikającą z protokołu badania, okazując wynik morfologii krwi sprzed kilku dni (15.03.2005 r.): WBC – 1.74, neutrocyty segmentowe – 10%, RBC – 5,03, Hb – 14,4, HCT – 40,9, PLT – 14,9. Dawka kłozapiny wynosiła 0,5die. Dodatkowo w godzinach wieczornych pacjent otrzymywał 5 mg diazepamu. Wykonano w trybie pilnym badanie kontrolne (wyniki analogiczne), po czym pacjenta skierowano na oddział chorób wewnętrznych. Wobec wyżej opisanych wyników badania krwi zdecydowano się na nagłe odstawienie kłozapiny (tabl. 1). Podczas trwającego dwa tygodnie pobytu na tym oddziale rozpoznano u niego izolowaną neutropenię polekową. Był konsultowany w poradni hematologicznej, gdzie nie stwierdzono podstaw do poszerzonej diagnostyki hematologicznej. Nie stosowano preparatów stymulujących tworzenie granulocytów.

Konsultujący go psychiatra zalecił hospitalizację „ze względu na ciężki przebieg dotychczasowych epizodów psychotycznych, lekooporność, stan somatyczny oraz obecność objawów sugerujących stopniowe zaostrzenie się choroby – naprzemienne spowolnienie i rozkojarzenie myślenia, wypowiedzi sugerujące obecność zwiewnych omamów wzrokowych i urojeń”. 30 marca 2005 r. został ponownie przyjęty do Kliniki.

Przy przyjęciu był wszechstronnie zorientowany, niechętnie odpowiadał na zadawane pytania, wypowiedzi były lakoniczne, afekt blady, nastrój obojętny. Negował występowanie objawów wytwórczych oraz myśli i tendencji samobójczych, jednak wywiad od rodziny wskazywał na prawdopodobną dysymulację tych objawów. W trakcie hospitalizacji, po ustabilizowaniu parametrów morfologii (tabl. 2), co nastąpiło dopiero w połowie kwietnia, zastosowano leczenie perazyną w dawce maksymalnej 0,3/die, uzyskując stopniową poprawę stanu psychicznego.

Tablica 1. Wybrane wyniki badań morfologii krwi wykonane w trakcie hospitalizacji internistycznej

a)					
Data	RBC (x10 ⁶ /mm ³)	WBC (x10 ³ /mm ³)	HGB (g%)	HCT (%)	PLT (x10 ³ /mm ³)
2005.03.18	4,64	1,7	12,4	36,6	225
2005.03.24	4,69	1,5	13	38,3	174
2005.03.27	4,63	1,9	13,0	37,7	210
2005.03.29	4,76	2,2	13,3	38,6	170
b)					
Data	Neutrocyty segmentowe (%)	Monocyty (%)	Limfocyty (%)		
2005.03.24	10	2	82		
2005.03.29	35	2	58		

Tablica 2. Wybrane wyniki badań morfologii krwi wykonane w trakcie ponownej hospitalizacji psychiatrycznej

a)					
Data	RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	WBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	HGB (g%)	HCT (%)	PLT ($\times 10^3/\text{mm}^3$)
2005.03.31	5,03	2,5	14	40,9	226
2005.04.04	4,7	2,6	13,2	38,5	219
2005.04.09	4,68	3,1	13,3	38,6	170
2005.04.12	5,11	2,5	14,5	42,3	179
2005.04.14	5,04	2,7	14,1	41,9	175
2005.04.15	5,22	3,3	14,7	43,2	173
2005.04.19	5,43	5,5	15,1	44,9	163
2005.04.21	5,15	7,8	14,4	42,2	146
2005.04.25	5,48	8,8	15,2	45,4	144
2005.04.28	5,47	8,2	15,1	4,9	139
2005.05.05	4,17	14,9	13,4	39,6	140
2005.05.09	5,07	5	14,2	42	157
2005.05.12	5,15	6,2	14,6	43,1	176
2005.05.17	4,98	5,7	14,3	41,3	186
2005.05.25	4,8	5,3	13,8	40,9	174
2005.05.31	4,8	5,4	13,9	41,1	154

b)			
Data	Neutrocyty segmentowe (%)	Monocyty (%)	Limfocyty (%)
2005.03.31	33	4	63
2005.04.21	53	10	37
2005.04.28	63	8	29
2005.05.09	45	0	55
2005.05.12	53	8	39
2005.05.17	52	2	46
2005.05.25	57	0	43
2005.05.31	57	12	31

KOMENTARZ

Negatywny wpływ klozapiny na szpik kostny jest znany od 1975 r. będąc powodem jej wycofania w wielu krajach. Ponowna rejestracja w 1988 r. nałożyła na lekarzy decydujących się na jej zastosowanie nie tylko obowiązek monitorowania obrazu krwi ale także reagowania na jego pogorszenie się [4].

W opisywanym przez nas przypadku trudno oprzeć się wrażeniu, że wobec całkowitej bierności lekarza z PZP tylko procedura przewidziana protokołem klinicznego badania leku zapobiegła możliwym fatalnym konsekwencjom braku reakcji na spadek liczby leukocytów.

Wolno także podejrzewać, że te fatalne konsekwencje mogłyby, biorąc pod uwagę medialną atmosferą otaczającą

służbę zdrowia, zostać przypisywane „testowaniu na pacjencie nowego leku”.

PIŚMIENNICTWO

1. Kasperkiewicz K, Krasowska V. Polski królik doświadczalny. Wprost nr 1134 z 22.08.2004 r., dostępny on-line pod adresem: <http://www.wprost.pl/ar/?O=65039>, oraz forum dyskusyjne związane z nim: <http://forum.wprost.pl/ar/?O=399949&AO=65039&NZ=24>.
2. Klęczar-Domańska E. Czy warto uczestniczyć w badaniu klinicznym? Perspektywa pacjenta. *Gazeta Lekarska* 2004; 4: 37.
3. Walter M. Badania kliniczne leków w świetle wymagań stawianych w Unii Europejskiej (UE), USA i w Polsce oraz wobec uwarunkowań w skali globalnej. *Farmakoter Psychiatry Neurol* 2000; 2: 203–12.
4. Bazire S. *Psychotropic drug directory*. Quay Books 2000; 106–7.