
STUDENTSKÁ TVŮRČÍ ČINNOST

VLIV PŘEVODU ŠTĚPU KRVETVORNÝCH BUNĚK KRYOKONZERVovanÉHO POMOCÍ DIMETHYLSULFOXIDU NA KREVNI TLAK A TEPOVOU FREKVENCI

¹Martin JAKL, ^{2,3}Jan M. HORÁČEK, ^{2,3}Ladislav JEBAVÝ

¹Fakulta vojenského zdravotnictví, Univerzita obrany, Hradec Králové

²Katedra válečného vnitřního lékařství Fakulty vojenského zdravotnictví, Univerzita obrany, Hradec Králové

³Oddělení klinické hematologie II. interní kliniky Fakultní nemocnice a Lékařské fakulty UK v Hradci Králové

Souhrn

Dimethylsulfoxid (DMSO) je nejběžněji používanou látkou při kryokonzervaci štěpu krvetvorných buněk. Jeho podání ve vysokých dávkách je však provázeno řadou systémových nežádoucích účinků. Práce se zaměřuje na sledování změn tlaku krve (TK) a tepové frekvence (TF) v době podávání štěpů obsahujících DMSO. Dále byl posuzován vliv případné antihypertenzní léčby na sledované veličiny. Do studie bylo zařazeno 153 pacientů transplantovaných pro hematologické onemocnění v letech 2003 až 2005, přičemž DMSO byl použit u 133 převodů. V průběhu převodu štěpu došlo ve skupině s použitím DMSO ke statisticky významnému vzestupu systolického TK a diastolického TK. Zároveň změny systolického TK a TF vykazovaly závislost na dávce DMSO. Všechny tyto změny však byly zpravidla přechodné a nevyžadovaly léčebnou intervenci. Mohou ale být příčinou komplikací, obzvláště u pacientů s preexistujícím kardiovaskulárním onemocněním. Těmto pacientům by měla být věnována zvýšená pozornost a jejich stav před transplantací krvetvorných buněk dostatečně kompenzován.

Klíčová slova: Dimethylsulfoxid; Kryokonzervace; Krevní tlak; Tepová frekvence.

The Influence of Haematopoietic Stem Cell Graft Transplantation Cryopreserved by Dimethylsulfoxide on Blood Pressure and Heart Rate

Summary

Dimethylsulfoxide (DMSO) is the most common substance used for the cryopreservation of the graft of haematopoietic stem cells. However, its high-dose administration is associated with many systemic side effects. The study is focused on blood pressure and heart rate monitoring during DMSO-containing graft transplantation. Moreover, the influence of the contingent antihypertensive drug therapy on monitored quantities was examined. There were 153 patients who underwent the haematopoietic stem cell transplantation in the years 2003–2005, whereas the DMSO was administered to 133 patients. During the graft transplantation, the value of the systolic as well as the diastolic blood pressure significantly increased. Simultaneously, the systolic blood pressure and the heart rate changes were dose-dependent. However, all these changes were usually transient and did not require any therapeutic intervention. However, they can be a causation of complications, especially in patients with preexisting cardiovascular disease. There should be an enhanced attention paid to these patients and their health state should be compensated enough before the transplantation.

Key words: Dimethylsulfoxide; Cryopreservation; Blood pressure; Heart rate.

Úvod

Dimethylsulfoxid (DMSO) je látka používaná ke kryokonzervaci buněk i tkání. Od roku 1990 je nej-

častěji používanou látkou při kryokonzervaci periferních kmenových buněk a kostní dřeně. K tomuto účelu používaný konzervační roztok obsahuje 10 % DMSO a 2–4 % albuminu nebo autologní plazmy.

Používaná látka DMSO je sterilní, testovaná na endotoxiny a schválená Státním úřadem pro kontrolu léčiv (SÚKL).

Podání DMSO v takto vysoké dávce je zatíženo řadou nežádoucích účinků. U DMSO byl prokázán vliv na inotropii, chronotropii a automaticitu srdeční činnosti (1). Je popisován vzestup tlaku krve (TK) (2, 3) a tepové frekvence (TF) (4, 5), ale i pokles TK (3, 5, 6) a TF (2, 7, 8) a vazodilatace (4, 9). Některé studie však vliv DMSO na TK popírají. Během převodu štěpu může u některých pacientů dojít i k projevům srdečního selhání (10, 11) a rozvoji arytmií (5, 8, 12). Mimo kardiiovaskulární systém způsobuje DMSO nauzeu, zvracení, bolest hlavy, kašel, bronchokonstrikci, zrudnutí kůže, blokádu nervového přenosu (9) a další (3, 4). Z důvodu možných nežádoucích účinků je maximální množství podaného DMSO omezeno na 1 g/kg hmotnosti pacienta denně (podle doporučení SÚKL).

Mechanismus vzniku nežádoucích účinků není dosud plně objasněn. Příčinou může být inhibice acetylcholinesterázy (9, 13, 14), ovlivnění hladin nitro-buněčného natria, kalicia a kalcia s pozitivně inotropním účinkem, inhibice interakce myofilament s účinkem negativně inotropním (15), ale pravděpodobně existují i jiné mechanismy. Z těchto důvodů byla v roce 2006 v rámci EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation) zahájena multicentrická studie zaměřená na popis nežádoucích účinků DMSO a objasnění příčin jejich vzniku (16).

Cíl studie

Cílem naší studie bylo zhodnotit vliv podání štěpu krvinek konzervovaných pomocí DMSO na TK a TF u pacientů transplantovaných na Oddělení klinické hematologie II. interní kliniky Fakultní nemocnice Hradec Králové v letech 2003 až 2005. Dále byla posuzována závislost sledovaných změn na dávce DMSO a vliv případné anti-hypertenzní léčby na sledované hodnoty.

Soubor a metodika

Do studie byli zařazeni všichni pacienti transplantovaní pro hematologické onemocnění v letech 2003 až 2005. Jednalo se o 153 pacientů (průměrný věk $49,1 \pm 12,6$ let, medián 51 let, 80 mužů, 73 žen).

DMSO bylo použito u 133 (86,9 %) převodů, převod bez DMSO byl proveden u 20 (13,1 %) pacientů. Ve 115 (75,2 %) případech byla provedena transplantace autologní, ve 20 (13,1 %) případech transplantace alogenní příbuzenská a v 18 (11,8 %) případech transplantace alogenní nepříbuzenská. Průměrná dávka DMSO podaná při jednom převodu byla 0,57 g/kg.

Arteriální hypertenze byla přítomna u 49 (32,0 %) pacientů, z toho 42 jich užívalo antihypertenziva (Ca blokátor 25krát, diuretikum 16krát, betablokátor 13krát, ACE inhibitor nebo AT₁ inhibitor 12krát, centrálně působící 4krát, ostatní 3 krát).

U všech pacientů byl sledován systolický krevní tlak (STK), diastolický krevní tlak (DTK) a tepová frekvence (TF). Tyto hodnoty byly měřeny v den přijetí, 2. den hospitalizace, bezprostředně před podáním, bezprostředně po podání štěpu krvinek a den po podání. K měření byl použit standardní digitální tonometr Eagle 4000.

Ke statistickému vyhodnocení sledovaných změn během podávání štěpu byl použit párový t-test. K porovnání změn u jednotlivých skupin pacientů byl použit nepárový oboustranný t-test. Jako minimální hladina významnosti byla zvolena hodnota $p < 0,05$.

Výsledky

Výsledky studie jsou přehledně zobrazeny v tabulkách 1–4 a v grafech 1 a 2.

Ve skupině s použitím DMSO došlo během podávání štěpu k nárůstu průměrné hodnoty STK ($p < 0,0001$). Vzestup STK o více než 10 mmHg se projevil u 42 pacientů, pokles o více než 10 mmHg u 15 pacientů. Zároveň došlo také ke zvýšení DTK ($p < 0,01$). K vzestupu DTK o více než 10 mmHg došlo u 31 pacientů, k poklesu o více než 10 mmHg u 15 pacientů. Změna hodnoty TF během podávání štěpu byla jen nevýznamná. K vzestupu TF o více než 10 min^{-1} došlo u 21 pacientů, zatímco k poklesu o více než 10 min^{-1} došlo u 16 pacientů (viz tab. 1).

V kontrolní skupině bez použití DMSO došlo během podávání štěpu pouze k nevýznamné změně STK, DTK i TF. K vzestupu STK o více než 10 mmHg došlo u 8 pacientů, k poklesu o více než 10 mmHg u 3 pacientů. K vzestupu DTK o více než 10 mmHg došlo u 1 pacienta, k poklesu o více než 10 mmHg u 4 pacientů. K vzestupu TF o více než 10 min^{-1} došlo u 3 pacientů, zatímco k poklesu o více než 10 min^{-1} u 4 pacientů (viz tab. 2).

Změny ve skupině léčených hyperteniků a ostatních pacientů nebyly statisticky významně odlišné (viz tab. 3).

Tabulka 1

Změny TK a TF při převodu štěpu s DMSO

	Před transplantací	Po transplantaci	Změna	p
STK [mmHg]	122,3±17,9	127,7±18,1	5,3±14,2	< 0,0001
DTK [mmHg]	70,9±12,3	74,1±12,6	3,2±12,0	< 0,01
TF [min ⁻¹]	81,5±13,6	81,8±14,2	0,3±11,8	NS

Tabulka 2

Změny TK a TF při převodu štěpu bez DMSO

	Před transplantací	Po transplantaci	Změna	p
STK [mmHg]	134,8±18,3	137,6±15,5	2,9±19,7	NS
DTK [mmHg]	78,1±9,9	75,9±12,9	-2,2±9,9	NS
TF [min ⁻¹]	80,4±22,0	80,8±20,6	0,5±12,6	NS

Tabulka 3

Vliv současné antihypertenzní terapie na TK a TF

	S léčenou AH	Bez léčené AH	p
STK [mmHg]	6,4±14,9	5,2±13,7	NS
DTK [mmHg]	2,8±11,2	3,9±12,2	NS
TF [min ⁻¹]	-1,3±11,7	-1,9±22,6	NS

Růst STK a TF vykazoval závislost na dávce DMSO. K výrazným změnám došlo u 29 (21,8 %) pacientů s dávkou DMSO větší než 0,8 g/l. V této skupině došlo k významnému vzestupu STK oproti pacientům, jimž byla podána dávka nižší ($p < 0,01$).

Významně vyšší byl u těchto pacientů také vzestup TF ($p < 0,05$). Vzestup DTK statisticky významný nebyl (viz tab. 4 a grafy 1 a 2).

Tabulka 4

Závislost TK a TF na dávce DMSO

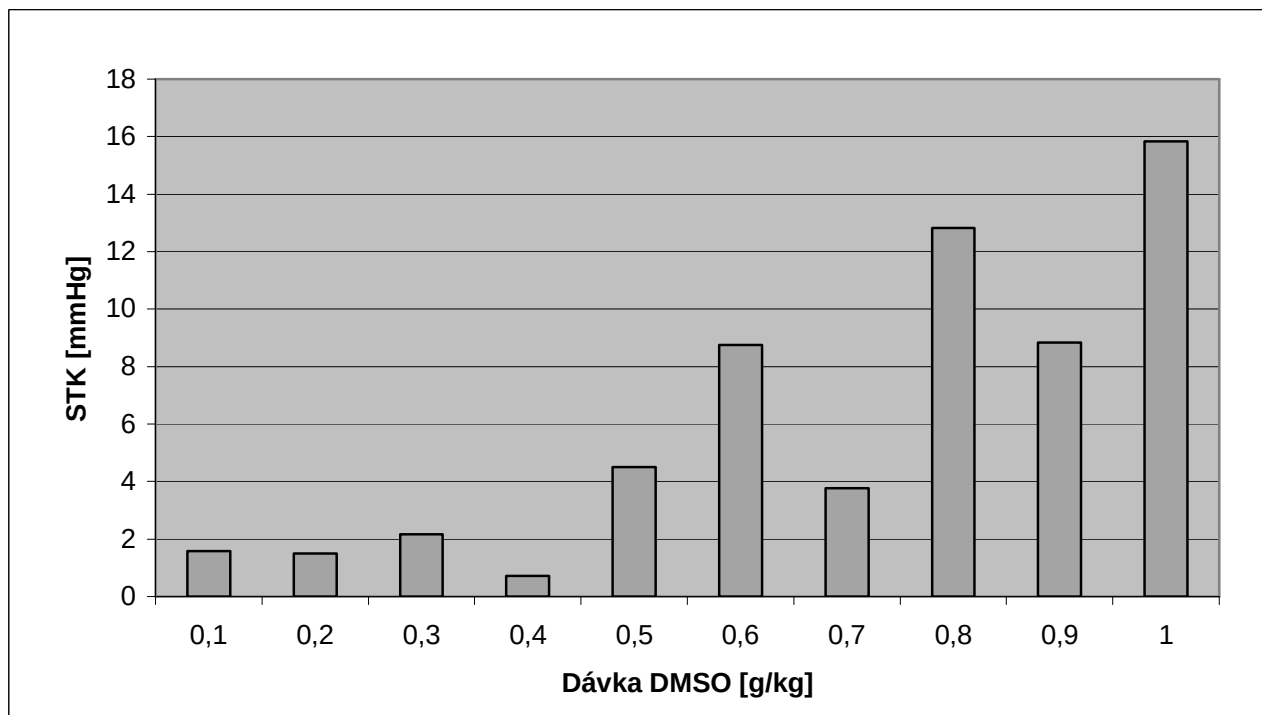
	D > 0,8 g/kg	D < 0,8 g/kg	p
STK [mmHg]	13,3±15,9	2,7±12,7	< 0,01
DTK [mmHg]	6,6±10,6	1,9±12,0	NS
TF [min ⁻¹]	4,1±14,3	-3,6±21,8	< 0,05

Diskuse a závěr

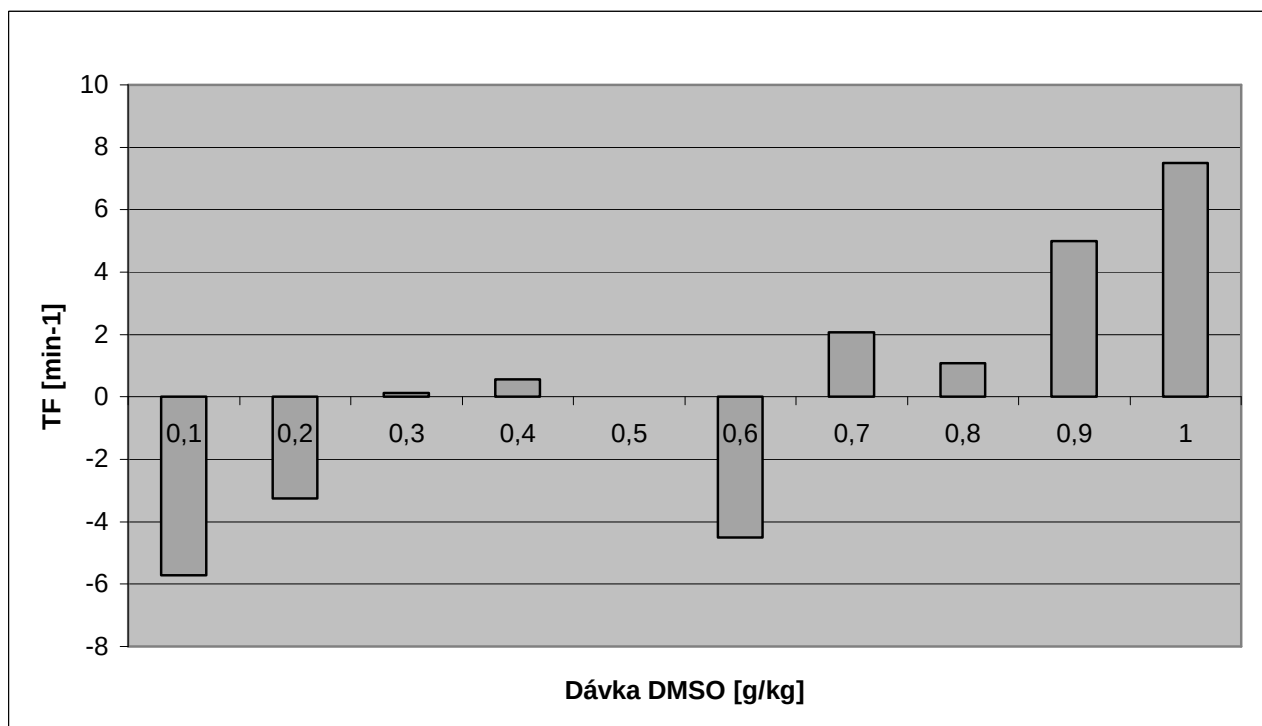
Naše výsledky na souboru 153 pacientů transplantovaných pro hematologické onemocnění ukazují, že podání štěpu krevetvorných buněk obsahujícího DMSO jako kryokonzervační látku vede ke statisticky významnému vzestupu STK a DTK, zatímco změna TF statisticky významná nebyla. Změny sledovaných parametrů byly zpravidla přechodné a nevyžadovaly léčebnou intervenci. Z výsledků dále vyplývá, že současná antihypertenzní léčba neměla na změny sledovaných hodnot významný vliv.

Nárůst STK a TF vykazoval dávkovou závislost: u pacientů, kterým bylo podáno DMSO v dávce nad 0,8 g/kg došlo k statisticky významnému vzestupu STK a TF oproti ostatním pacientům. STK narostl o více než 10 %, což je v literatuře považováno za klinicky významný nárůst. U změn DTK dávková závislost patrná nebyla.

Tyto změny mohou u pacientů s onemocněním kardiovaskulárního aparátu vyvolat zhoršení nebo dekompenzaci stavu. Případné měštnání v plicním řečišti je rizikovým faktorem rozvoje pneumonií (17, 18), které u imunokompromitovaných pacientů po transplantaci představují závažnou komplikaci. Proto by stav těchto pacientů měl být před transplantací maximálně kompenzován a během transplantace a v potransplantačním období by měly být aktivně vyhledávány známky počínající kardiální dekompenzace. V námi sledovaném souboru se tyto komplikace nevyskytly.



Graf 1: Změna STK v závislosti na dávce DMSO



Graf 2: Změna TF v závislosti na dávce DMSO

V případě, že riziko kardiálních komplikací přetrvává, je možné odstranit většinu DMSO centrifugací (19). Nevýhodou tohoto postupu je značná ztráta převáděných hematopoetických buněk (podle našich zkušeností až 30 %). Dále je možné rozdělit převod štetu do více dní (20). Perspektivní možností se jeví použití alternativního kryokonzervačního roztoku obsahujícího 5 % DMSO a 6 % hydroxyethyl škrobu (HES) (21).

Literatura

1. SCHLAFFER, M. – KAROW, AM. Pharmacological effects of dimethylsulfoxide on the mammalian myocardium. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1975, vol. 243, p. 110–121.
2. DAVIS, J. – ROWLEY, SD. – BRAINE, HG., et al. Clinical toxicity of cryopreserved bone marrow graft infusion. *Blood*, 1990, vol. 75, p. 781–786.
3. SANTOS, NC., et al. Multidisciplinary utilization of dimethyl sulfoxide: pharmacological, cellular, and molecular aspects. *Biochem. Pharmacol.*, 2003, vol. 7, p. 1035–1041.
4. Dimethyl Sulphoxide. Micromedex, Healthcare Series. www.thomsonhc.com
5. O'DONNELL, JR. – BURNETT, AK. – SHEEHAN, T., et al. Dimethylsulfoxide. *Lancet*, 1981, vol. 8218, p. 498.
6. ZAMBELLI, A. – POGGI, G. – DA PRADA, G., et al. Clinical toxicity of cryopreserved circulating progenitor cells infusion. *Anticancer Res.*, 1998, vol. 6B, p. 4705–4708.
7. LOPEZ-JIMENEZ, J. – CERVERO, C. – MUNOZ A., et al. Cardiovascular toxicities related to the infusion of cryopreserved grafts: results of a controlled study. *Bone Marrow Transplant.*, 1994, vol. 6, p. 789–793.
8. KEUNG, YK. – LAU, S. – ELKAYAM, U., et al. Cardiac arrhythmia after infusion of cryopreserved stem cells. *Bone Marrow Transplant.*, 1994, vol. 3, p. 363–367.
9. Jacob, SW. – Herschler, R. Pharmacology of DMSO. *Cryobiology*, 1986, vol. 1, p. 14–27.
10. KUPARI, M. – VOLIN, L. – SUOKAS, A., et al. Cardiac involvement in bone marrow transplantation: serial changes in left ventricular size, mass and performance. *J. Intern. Med.*, 1990, vol. 4, p. 259–266.
11. SNOWDEN, JA. – HILL, GR. – HUNT, P., et al. Assessment of cardiotoxicity during haemopoietic stem cell transplantation with plasma brain natriuretic peptide. *Bone Marrow Transplant.*, 2000, vol. 3, p. 309–313.
12. KEUNG, YK. – LAU, S. – ELKAYAM, U., et al. Cardiac arrhythmia after infusion of cryopreserved stem cells. *Bone Marrow Transplant.*, 1994, vol. 14 p. 363–367.
13. WATTS, JA. – HOOGLMOED, RP. Dimethyl sulfoxide: inhibition of acetylcholinesterase in the mammalian heart. *Biochem. Pharmacol.*, 1984, vol. 3, p. 365–369.
14. SHLAFFER, M. – MATHENY, JL. – KAROW, AM. Jr. Cardiac chronotropic mechanisms of dimethyl sulphoxide: inhibition of acetylcholinesterase and antagonism of negative chronotropy by atropine. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, 1976, vol. 1, p. 21–31.
15. OGURA, T. – KASAMAKI, Y. – McDONALD, TF. Force-relaxant actions of dimethyl sulfoxide on guinea-pig and rabbit papillary muscles. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 1996, vol. 8, p. 1777–88.
16. MORRIS, TCM. The DMSO toxicity study in autologous stem cell transplantation. www.akm.ch/ebmt 2006.
17. KRÁL, B. – PARÁKOVÁ, Z. – ŠPÁSOVÁ, I. – JÍLKOVÁ, V. Pneumologie. In Bureš, J. – Horáček, J., et al. *Základy vnitřního lékařství*. 1. vyd. Praha, Galén, 2003, s. 57–136.
18. SKERRETT, SJ. – NIEDERMAN, MS. – FEIN, AM. Respiratory infections and acute lung injury in systemic illness. *Clin. Chest. Med.*, 1989, vol. 4, p. 469–502.
19. SYME, R – BEWICK, M. – STEWART, D., et al. The role of depletion of dimethyl sulfoxide before autografting: on hematologic recovery, side effects, and toxicity. *Biol. Blood Marrow Transplant.*, 2004, vol. 2, p. 135–41.
20. MARTINO, M. – MORABITO, F – MESSINA, G., et al. Fractionated infusions of cryopreserved stem cells may prevent DMSO-induced major cardiac complications in graft recipients. *Haematologica*, 1996, vol. 1, p. 59–61.
21. SPUTTEK, A. The role of penetrating and non-penetrating cryoprotectants in transfusion medicine. In Měřička, P. – Straková, H. – Stacey, G. *Cryoprotectants in medical practice*. Hradec Králové, UK, 1997, p. 12.

Korespondence: Nrap. MUC. Martin Jakl
Univerzita obrany
Fakulta vojenského zdravotnictví
Třebešská 1575
500 01 Hradec Králové
e-mail: jaklm@seznam.cz

Do redakce došlo 28. 11. 2006