

AGRANULOCYTÓZA PO ANALGETICKÉ LÉČBĚ RENÁLNÍ KOLIKY

Agranulocytosis after analgesic treatment for renal colic

Gabriela Čečerle¹, Vladimír Šámal^{1,2}, Jan Mečl¹

¹Urologické oddělení, Krajská nemocnice Liberec, a. s.

²Urologická klinika Fakultní nemocnice a Lékařské fakulty UK, Hradec Králové

Došlo: 10. 9. 2017

Přijato: 26. 11. 2017

Kontaktní adresa:

MUDr. Gabriela Čečerle
Urologické oddělení,
Krajská nemocnice Liberec, a. s.
Husova 357/10, 460 63 Liberec
e-mail: gabriela.cecerle@nemlib.cz

Střet zájmů: žádný

Prohlášení o podpoře:

Autor prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno farmaceutickou firmou.

SOUHRN

Čečerle G, Šámal V, Mečl J. Agranulocytóza po analgetické léčbě renální koliky.

Renální kolika je symptom charakterizovaný křečovitými, záchvatovitě se opakujícími bolestmi bedra, často provázenými zvracením a dalšími vegetativními příznaky. S ledvinnou kolikou se urolog setkává takřka denně a její diagnostika a léčba patří k základním urologickým dovednostem. V článku prezentujeme kazuistiku 26leté pacientky, která byla vyšetřena s renální kolikou na naší ambulanci. Na CT vyšetření ledvin byla prokázána ureterolitiáza v juxtavesikální části ureteru vlevo velikosti 3 mm. Pacientka byla poučena o možném spontánním

odchodu konkrementu a s analgetickou terapií odeslána domů. Pro recidivující bolesti byla pacientka po několika dnech hospitalizována. Při příjmu byla v krevním obraze zjištěna agranulocytóza, dle dalších vyšetření navozená analgetickou medikací. Během týdne došlo k velmi pomalému vzestupu počtu neutrofilů.

KLÍČOVÁ SLOVA

Renální kolika, agranulocytóza, analgetická terapie, metamizol.

SUMMARY

Čečerle G, Šámal V, Mečl J. Agranulocytosis after analgesic treatment for renal colic.

Renal colic is a symptom characterized by cramp-like, recurrent flank pain, often accompanied by vomiting and other vegetative symptoms. Urologists encounter patients with renal colic almost daily and its diagnosis and treatment is one of the basic urological skills. We present a case of a 26-years-old patient who was examined with renal colic at our clinic. Renal CT scan showed the presence of 3mm stone in the juxtavesical part of the ureter on the left. The patient was instructed that the stone could pass spontaneously off the ureter and was sent home with analgesic drugs. The patient was hospitalized for recurrent pain after a few days. An agranulocytosis was found in the blood count on admission and further exami-

nations it was found that the agranulocytosis was caused by medication. During the week there was a very slow increase of neutrophil count.

KEY WORDS

Renal colic, agranulocytosis, analgesic therapy, metamizol.

.....

ÚVOD

Urolitiáza je poměrně časté onemocnění postihující všechny věkové skupiny. Prevalence urolitiázy se celosvětově pohybuje mezi 2–3 %. V případě asymptomatické litiázy jde až o 7,8 % případů. V České republice se pohybuje mezi 0,5–5,8 %. Velmi závažnou skutečností je recidivita onemocnění, která je v prvním roce od výskytu konkrementu asi 10 %, a v desátém roce celých 50 %. Na vzniku litiázy se podílí mnoho faktorů. Nesporný vliv mají faktory geografické, klimatické, sociálně ekonomické, pracovní zařazení jedince, jeho věk, pohlaví, množství a složení přijímané potravy a tekutin, dále přítomnost obstrukční uropatie a metabolických poruch (1). Renální kolika patří mezi typické symptomy urolitiázy. Úleva od bolesti je prvním krokem léčby u pacientů s akutní renální kolikou. Lékem první volby jsou nesteroidní antirevmatika (NSA) včetně metamizolu (pyrazolony). Mají lepší analgetický účinek než opioidy. Po léčbě NSA je menší pravděpodobnost, že budou pacienti potřebovat další analgetickou léčbu v následujícím období. Použití opioidů, především pethidinu, s sebou přináší vyšší incidenci nežádoucích účinků, jako je nauzea a zvracení (2, 3, 4). V naší práci prezentujeme kazuiistiku pacientky, u které se po užití nadměrného množství metamizolu projevila agranulocytóza.

KAZUISTIKA

Pacientka, 26 let, přichází na urologickou ambulanci pro typickou renální koliku vlevo. Udává, že bolestmi beder trpí intermitentně téměř dva roky.

Osobní anamnéza je bez pozoruhodností, s ničím se neléčí a trvale neužívá žádné léky, alergickou anamnézu popírá, kouří příležitostně marihuanu. Na ultrasonografii (USG) jsme zjistili hypotonii dutého systému vlevo, bez patrné nefrolitiázy. V moči měla nález mikroskopické hematurie. Akutně jsme provedli nativní CT ledvin s nálezem prostornější pánvičky a proximálního ureteru vlevo s distální ureterolitiázou velikosti 3 mm. Pacientku jsme ošetřili na ambulantním lůžku, podali jsme analgetickou terapii: Indometacin suppositorium 100 mg a metamizol (Novalgin®) 1 g intravenózně. Po této terapii přišla úleva a pacientku jsme odeslali do domácí péče. Srozumitelně jsme pacientku poučili o možném spontánním odchodu konkrementu. Vydali jsme recept na Indometacinové čípky, s maximální denní dávkou 200 mg a metamizol kapky (Algifen®), s doporučeným dávkováním maximálně třikrát denně 20 kapek. Během dvou dní pacientka přišla s recidivující renální kolikou, s bolestmi v bedrech a nauzeou. Klinicky byla bez významné alterace, tapotment měla oboustranně negativní, břicho měkké, volně prohmatné, na USG přetrvávala hypotonie dutého systému. Podali jsme infuzní analgetickou terapii metamizol 2,5 g a Indometacinový čípek 100 mg. Pacientka po této terapii měla úlevu, ale během dvou hodin se u pacientky opět rozvinula renální kolika. Podali jsme pethidin 50 mg intravenózně a pacientku jsme přijali k endoskopickému výkonu. Odebrali jsme laboratoř, kde hodnoty biochemického vyšetření byly: Natrium 140 mmol/l, Kalium 3,5 mmol/l, Chlorum 102 mmol/l, urea 4,7 mmol/l, kreatinin 74 µmol/l, C – reaktivního protein (CRP) 7,4 mg/l. V krevním obraze (KO) jsme našli leukocytopenii $1,4 \times 10^9/l$, počet erytrocytů $4,27 \times 10^{12}/l$, hemoglobin 132 g/l. Překvapivě jsme zjistili agranulocytózu. Pacientka měla úplné chybění populace neutrofilních granulocytů. Při zjišťování příčiny agranulocytózy cílenými dotazy nám pacientka sdělila, že doma užila jednorázově 120 kapek metamizolu, den před tím 200 kapek metamizolu též jednorázově. Pacientku jsme odeslali na hematologické konzilium, kde dále lékař zjistil, že pacientka se nikdy s krvinkami neléčila a zhodnotil agranulocytózu jako velmi suspektně polékové

navozenou. Dále doporučil nepodávat metamizol, NSA a trimetoprim se sulfometaxazolem. Do medikace přidal pyridoxin hydrochlorid v dávce třikrát denně 40 mg a doporučil denní kontrolu krevního obrazu s diferenciálním počtem a CRP. Druhý den hospitalizace měla pacientka opět renální koliku a vzestup CRP na 40 mg/l. Vstupní kultivaci moči měla pacientka negativní. V celkové anestezii jsme zavedli JJ-stent, peroperačně jsme odebrali moč z ureterálního katétru, která byla kulturačně též negativní. S ohledem na vzestup CRP jsme po telefonické konzultaci s hematologem pacientku zajistili antibiotickou terapií cefuroximem 250 mg po 12 hodinách. V pooperačním období byla pacientka bez obtíží. Čtvrtý den hospitalizace hematolog pacientce doporučil vyšetření kostní dřeně, pokud nedojde během dalších dvou dnů k vzestupu. Vzhledem k tomu, že u pacientky došlo k vzestupu počtu neutrofilních segmentů na $0,01 \times 10^9/l$, tak se od odběru kostní dřeně ustoupilo (tab. 1). Pacientku jsme na její žádost osmý den hospitalizace propustili do domácí péče. Hematolog pacientce doporučil kontrolu v hematologické poradně za dva dny. Na kontrole se ukázal stálý pomalý vzestup počtu neutrofilů. Pacientce doporučili doužívat antibiotika a pyridoxin hydrochlorid ještě tři dny. Dispenzarizaci v hematologické poradně nedoporučili, pouze v případě opakování neutropenie. Dále předali pacientku do péče obvodního lékaře s kontrolou KO a diferenciálního počtu za jeden měsíc. Za čtyři týdny od hospitalizace byla pacientka na kontrole v urologické ambulanci, pacientka byla bez obtíží. V KO došlo k normalizaci počtu granulocytů. Došlo k odchodu drobné ureterolitiázy podél stentu, který byl následně ambulantně odstraněn. Zpětně pacientka doplnila anamnézu z dětství, kdy u pacientky došlo po amoxicillinu k poklesu počtu neutrofilů.

DISKUZE

S renální kolikou se urolog setkává prakticky denně (5). Lékem první volby jsou NSA a metamizol (2). Mezi velmi vzácné nežádoucí účinky metamizolu řadíme agranulocytózu. Jde o poruchu imunoalergického původu trvající minimálně jeden týden. Tato reakce se vyskytuje velmi zřídka (méně než 1/10 000). Její projev je rozmanitý od asymptomatické až po velmi závažné život ohrožující formy. Není závislá na dávce a může se objevit kdykoliv během léčby (6). Zeiner prezentuje kazuistiku 63letého polymorbidního muže, který zemřel na následky metamizolem navozené agranulocytózy s rozvojem těžkého septického šoku s multiorgánovým selháním. V tomto případě došlo k re-expozici metamizolu po 18 měsících s fatálním následkem. Již při první expozici tohoto léku měl pacient po 12 dnech užívání neutropenii a po dalších sedmi dnech agranulocytózu s následnou obnovou krvetvorby po vysazení metamizolu (7). Kvantitativní porucha leukocytárního systému se může projevit jako neutropenie, kdy počet neutrofilních granulocytů klesne pod $1,5 \times 10^9/l$ nebo jako agranulocytóza, kdy dojde k extrémnímu snížení tj. $<0,1 \times 10^9/l$, nebo chybění populace neutrofilních granulocytů (8). Metamizol se pro svůj analgetický, spasmolytický a antipyretický účinek užívá již od r. 1922. Původně byl lékem bez předpisu, ale po zjištění vzácného výskytu agranulocytózy byl v některých zemích zakázán a je dostupný pouze na lékařský předpis (9, 10). Metamizol je proléčivo, sám je prakticky neúčinný, ale v organizmu se konvertuje na dva účinné metabolity (4-metyl animoantipyrin, 4-amino antipyrin). Dobře se absorbuje ze střeva a v krvi se objevuje pouze jako metabolit. Biologická dostupnost tablet je 99 %, má spasmolytický účinek, neovlivňuje funkci jater a neirituje sliznici žaludku a duodena. Oproti jiným pyrazo-

Tab. 1. Počet leukocytů

Tab. 1. White cell count

Den hospitalizace	1.	2.	3.	5.	6.	7.	8.
Počet leukocytů ($10^9/l$)	1,4	2,5	3,2	4,2	4,8	6,9	6,3
Neutrofilní segmenty ($10^9/l$)	0	0	0	0	0,01	0,09	0,21

lonům je nebezpečí agranulocytózy a aplastické anémie minimální (11). Stammschulte zařadil do retrospektivní studie 161 případů agranulocytózy velmi suspektně způsobenou metamizolem v letech 1990–2012. Pokles neutrofilů pod $0,1 \times 10^9/l$ byl v 63 případech. Rozvoj přidružující infekce u 109 pacientů. Zemřelo 38 pacientů (23,6 %). Ve dvou třetinách případů agranulocytóza nastala během šesti týdnů permanentní nebo intermitentní léčby metamizolem. Ve 30,5 % během sedmi dní, včetně 18 případů bezprostředně po podání první nebo druhé dávky (12). V Polsku v letech 1997–2001 hrubý odhad incidence metamizolem způsobené agranulocytózy byl 0,2 na jeden milion obyvatel denně. Největší opatrnost je doporučována při dlouhodobém podávání metamizolu (13). Pokud dojde k navození neutropenie či agranulocytózy po užívání metamizolu, musí se ihned lék vysadit. Není nutné rutinně podávat antibiotickou profylaxi, pokud nejsou žádné známky infekce. Nicméně jakmile dojde ke známkám infekce, měla by být okamžitě

zahájena širokospektrální antibiotická léčba, bez čekání na objasnění (7). Dle SÚKL maximální denní dávka metamizolu je 216 kapek/8 ml/4 g.

ZÁVĚR

Pyrazolony a NSA patří mezi doporučovaná a běžně užívaná analgetika při léčbě renální koliky. Jedním z velmi vzácných nežádoucích účinků metamizolu je agranulocytóza. Pacienty, kterým jsme doporučili vyčkat spontánního odchodu konkrementu, musíme poučit ohledně maximální denní dávky analgetik a o možných rizicích překročení této maximální dávky. Přestože se agranulocytóza může projevit již po první dávce, spíše se setkáváme s agranulocytózou způsobenou opakovaným nebo dlouhodobým podáváním metamizolu. Dlouhodobá dispenzarizace hematologem po normalizaci počtu neutrofilů není nutná, pokud nedojde k opětovnému poklesu.

LITERATURA

1. Petřík A. Diagnostika a léčba urolitiázy. Urol. praxi 2011; 12(3): 173–179.
2. Türk C, Petřík A, Sarica K, et al. EAU Guidelines on Diagnosis and Conservative Management of Urolithiasis. Eur Urol. 2016 Mar; 69(3): 468–474. Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26318710>.
3. Holdgate A, Pollock T. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) versus opioids for acute renal colic. Cochrane Database Syst Rev. 2005; 18(2): CD004137.
4. Hess L. Pethidin slaví 70 let. Remedia 2009; 19: 213–214.
5. Üрге T, Běhounek P, Janda V, Eret V, Hora M. Renání kolika. Urol. praxi 2016; 17(5): 210–213.
6. SPC Novalgin®.
7. Zeiner E, Blaser LS, Tisljar K, Heim D, Taegtmeyer A. Praxis 2015; 104(3): 151–154.
8. Penka M, Tesařová E, Janků L, et al. Hematologie a transfúzní lékařství I. Grada Publishing, a. s. 2011; 208.
9. Lampl C, Likar R. Metamizol: Wirkmechanismen, Interaktionem und Agranulozytoserisiko. Schmerz 2014; 28(6): 584.
10. Jasiecka A, Maślanka T, Jaroszewski JJ. Pharmacological characteristics of metamizole. Polish J Vet Scien 2014; 17(1): 207–214.
11. Fendrich Z. Metamizol – nové účinné analgetikum s dlouhou historií: přehled farmakologie a praktického využití. Čas Lek 2000; 440–444.
12. Stammschulte T, Ludwig WD, Muhlbauer B, Bronder E, Gundert-Remy U. Metamizole (dipyrone) – associated agranulocytosis. An analysis of German spontaneous reports 1990–2012. Eur J Clin Pharmacol. 2015 Sep; 71(9): 119–38.
13. Maj S, Lis Y. The incidence of metamizole sodium-induced agranulocytosis in Poland. J Int Med Res. 2002; 30(5): 488–495.