

Agranulocytosis Induced by Nonchemotherapy Drugs

Frank Andersohn, Christine Konzen, Edeltraut Garbe, *Ann Intern Med* 146, 2007, 657-665

Úvod:

Poléková agranulocytóza je ojedinělým nežádoucím účinkem některých léků, charakterizovaným poklesem absolutního počtu neutrofilů v periferní krvi pod $0,5 \times 10^9/l$ v důsledku imunologických nebo cytotoxických mechanismů.

Účelem tohoto review bylo systematicky analyzovat kazuistiky o nežádoucích účincích léků, které jsou prokazatelně nebo pravděpodobně spojeny s agranulocytózou.

Metodika:

Zdrojem dat byly anglicky a německy psané články dostupné v databázích MEDLINE (1966-2006) a EMBASE (1989-2006) týkající se léky indukované agranulocytózy.

Výsledky:

Analyzováno bylo 980 případů agranulocytózy, z nichž prokázaných bylo 56 (6 %), pravděpodobných 434 (44 %), možných 481 (49 %) a nepravděpodobných 7 (1 %).

Prokázaná nebo pravděpodobná souvislost s agranulocytózou byla zjištěna u celkového počtu 125 léků. Téměř polovinu všech případů agranulocytózy tvořilo 11 léků, z nichž pro každý existovalo více než 10 záznamů (v tabulce níže zvýrazněny tučně). Medián délky léčby před zjištěním agranulocytózy byl 2-60 dní, u 71 % léků se jednalo o léčbu trvající déle než 1 měsíc. Čas do normalizace počtu neutrofilů byl pak v rozmezí 4-24 dní.

Počet smrtelných případů v průběhu let 1966 až 2006 klesal (z 18 % na 6 %; $p < 0,001$). Smrtelné komplikace byly častější u pacientů s poklesem neutrofilů pod $0,1 \times 10^9/l$ (10 % vs. 3 %; $p < 0,001$). Pacienti léčení růstovými faktory krvetvorby (G-CSF nebo GM-CSF) měli kratší dobu trvání neutropenie (8 vs. 9 dní; $p = 0,015$) a nižší počet infekčních nebo smrtelných komplikací (14 % vs. 29 %; $p = 0,030$).

Z uvedených výsledků vyplývá doporučení, aby všichni pacienti s poklesem neutrofilů pod $0,1 \times 10^9/l$ v rámci polékové agranulocytózy byli léčeni růstovými faktory krvetvorby.

Přehled léků, které nejčastěji způsobují agranulocytózu:

skupina	prokázaná souvislost	pravděpodobná souvislost
analgetika, NSA	aminopyrin, diklofenak, diflunisal, dipyron , ibuprofen	acetaminofen, bucilamin, fenoprofen, mefenamová kys., naproxen, pentazocin, fenybutazon, piroxikam, sulindak
antiarytmika	disopyramid, prokainamid , chinidin	ajmalin, amiodaron, aprindin
antibiotika, antimykotika, antivirotika	ampicilin, karbencilin, cefotaxim, cefuroxim, flucytosin, kys. fusidová, imipenem cilastatin, nafcilin, oxacilin, penicilin G , chinin, tikarcilin	abacavir, amodiachin, co-amoxicilin, cefamandol, cefepim, ceftriaxon, cefalexin, cefalotin, cefapirin, cefradin, chloroguanid, klaritromycin, kloxacilin, dapson , hydroxychlorochin, indinavir, isoniazid, mebendazol, nifuroxazid, nitrofurantoin, norfloxacin, prokain-penicilin G, piperacilin, terbinafin, kotrimoxazol, vankomycin, zidovudin
antikonvulziva	fenytoin	karbamazepin, lamotrigin
antineoplastika	amygdalin	aminoglutetimid, flutamid, imatinib, nilutamid, rituximab
antirevmatika	infliximab, levamizol	zlato, penicilamin, sulfasalazin
tyreostatika	propylthiouracyl	karbimazol , methimazol
kardiologika	klopidogrel, metyldopa, ramipril, spironolakton	bepidil, bezafibrát, kaptopril, metolazon, tiklopidin , vesnarinon
GIT	cimetidin, metoklopramid	famotidin, mesalazin, metiamid, omeprazol, pirenzepin, ranitidin
psychofarmaka	chlompromazin, klozapin , fluoxetin	amoxapin, klomipramin, kyanamid, desipramin, dothiepin, doxepin, imipramin, indalpin, maprotilin, meprobamat, methotrimeprazin, mianserin, olanzapin, thioridazin, ziprasidon
ostatní	kalcium dobesilát, mebhydrolin	acetosulfon, acitretin, alopurinol, chlorpropamid, deferipron, prednison, prometazin, riluzol, ritodrin, tolbutamid, yohimbin

Kompletní seznam všech léků je dostupný na internetu: http://www.adverse-effects.com/agranulocytosis/case_reports.html

Závěr:

Mnoho léků může způsobit agranulocytózu. Míra tohoto nežádoucího účinku je různá, v posledních letech v souvislosti s použitím moderní léčby jeho závažnost klesá.

Zpracoval: MUDr. František Folber, Interní hematologická klinika FN Brno