

deň hospitalizácie podali krvné deriváty. Stav pacientky sa postupne zlepšil a v stabilizovanom stave bola z nemocnice prepustená.

Rizikový metamizol

Metamizol (INN) [syn. dipyrone (US), novaminsulfon (DE), noramidopyrine (FR), sulpyrine (JAP), metylmelubrin, „mexický aspirín“) je pyrazolónový derivát s analgetickými, antipyretickými a spazmolytickými vlastnosťami. Je dostupný ako monokomponentný alebo kombinovaný liek. Na Slovensku patrí metamizol v tabletovej forme dlhodobo k najčastejšie predpisovaným liekom (1). Indikáciu na podávanie metamizolu je silná alebo pretrvávajúca bolesť alebo horúčka.

Metamizol bol uvedený na trh v roku 1922. Jeho dostupnosť klesla v sedemdesiatych rokoch dvadsiateho storočia, keď sa zistilo, že pravdepodobne prispieva k vzniku agranulocytózy (2). Vo viacerých krajinách bol z dôvodu závažných nežiaducich účinkov deregistrovaný (3).

Mechanizmus účinku metamizolu nie je dostatočne objasnený. Predpokladá sa, že jeho analgetický účinok je sprostredkovaný inhibíciou cyklooxygenázy-3 a aktiváciou opioidného a kanabinoidného systému; antipyretický účinok blokadou prostaglandín dependentnej aj prostaglandín independentnej horúčky vyvolanej lipopolysacharidom a spazmolytický efekt je pravdepodobne sprostredkovaný inhibíciou uvoľňovania intracelulárneho kalcia (4). Metamizol je prodrug forma. Po perorálnom podaní sa úplne hydrolyzuje na účinný metabolit 4-N-metylaminoantipyrín, ktorého absolútna biodostupnosť je okolo 90 %, väzba na bielkoviny plazmy 58 %. Vylučuje sa močom. Kinetika metamizolu nie je ovplyvňovaná súbežným požitím jedla (5, 6, 7, 8).

Dávkovanie a spôsob podania metamizolu zvyčajne závisí od požadovaného analgetického účinku a od klinického stavu pacienta. Na dosiahnutie uspokojivej analgézie zvyčajne postačuje perorálne alebo rektálne podanie. V prípade potreby rýchleho nástupu analgetického účinku, alebo ak nie je indikované perorálne podanie, sa odporúča podávať metamizol intravenózne alebo intramuskulárne. Maximálna denná dávka metamizolu je 4 000 mg p.o.; 5 000 mg i.v., i.m., odporúčaná jednotlivá dávka 500–1 000 mg p.o.; 1 000–2 500 mg i.v., i.m. Analgetický efekt sa dostaví po 30–60 minútach po podaní a pretrváva 4–6 hodín (6).

Metamizol môže spôsobovať poruchy krvi (aplastickú anémiu, agranulocytózu a pancytopeniu vrátane fatálnych následkov, leukopéniu a trombocytopeniu) (9). Tieto reakcie sú pravdepodobne imunologického pôvodu a môžu nastať aj vtedy, ak podanie metamizolu v minulosti nespôsobilo pacientovi žiadne komplikácie. K typickým príznakom agranulocytózy patria zápalové sliznicové lézie (napr. v oblasti úst, hrdla, anorekta a genitálií), bolesti hrdla, horúčka (vrátane nečakane pretrvávajúcich alebo rekurentných febríl). Podávanie metamizolu je u pacientov so zhoršenou funkciou kostnej drene kontraindikované. V dôsledku agranulocytózy hrozí pacientom zvýšené riziko infekcií a krvácajúcich stavov (10). Podanie metamizolu môže viesť aj k anafylaktickým reakciám, reakciám na koži, bronchospazmom a vo veľmi zriedkavých prípadoch sa môže vyskytnúť akútne zhoršenie obličkovej funkcie (11). U starších pacientov sa má metamizol podávať s opatnosťou, po starostlivom zvážení prínosov a rizík a v redukovaných dávkach, pretože vylučovanie metabolitov metamizolu môže byť predĺžené (7). AUC u starších pacientov môže byť 2- až 3násobné (12).

Aj napriek tomu, že metamizol nie je v súčasnosti uvedený v zoznamoch liečiv nevhodných na používanie vo vyššom veku, pre niektorých expertov je jeho používanie u starších pacientov diskutabilné, resp. nevhodné (13).

Filgrastím

Filgrastím je biologický liek – ľudský faktor stimulujúci granulocytové kolónie (G-CSF), glykoproteín, ktorý reguluje tvorbu a uvoľňovanie funkčných neutrofilov z kostnej drene. Spôsobuje výrazné zvýšenie počtu neutrofilov v periférnej krvi do 24 hodín, s malým vzostupom počtu monocytov. Nástup účinku filgrastímu sa udáva 1 až 2 dni. Filgrastím sa podáva raz denne buď vo forme subkutánnej injekcie (uprednostňuje sa), alebo po rozriedení v 5% roztoku glukózy vo forme intravenózne infúzie trvajúcej aspoň 30 minút. Biologická dostupnosť filgrastímu po subkutánnom podaní dosahuje 60–70 %. Distribučný objem je 150 ml/kg a polčas eliminácie približne 3,5 hodiny. K nežiaducim

účinkom filgrastímu patria trombocytopenia, leukocytóza, bolesti hlavy, splenomegália, bolesti kostí a celková muskuloskeletárna bolesť. U starších pacientov sa v klinických skúšaních nepozorovali rozdiely v bezpečnosti či účinnosti oproti mladším pacientom a neboli stanovené žiadne špeciálne odporúčania na zmenu dávkovania vzhľadom na vek (14).

Hlavnou indikáciou na podanie finančne náročnej liečby filgrastímom je skrátenie trvania neutropénie a zníženie výskytu febrilnej neutropénie u pacientov podstupujúcich cytotoxickú liečbu nádorových ochorení. Používa sa na zvýšenie počtu neutrofilov a zníženie výskytu a skrátenie trvania stavov súvisiacich s infekciou u detských i dospelých pacientov so závažnou kongenitálnou, cyklickou alebo idiopatickou neutropéniou s absolútnym počtom neutrofilov $\leq 0,5 \times 10^9/l$ a závažnými alebo opakujúcimi sa infekciami v anamnéze (14, 15). V prvej hodine po podaní spôsobuje filgrastím prechodné zníženie absolútneho počtu neutrofilov, po ktorom však dochádza k významnému vzostupu do 4–5 hodín. Nárast počtu neutrofilov po s.c. podaní filgrastímu v dávke 1–60 $\mu g/kg$ bol 2–12násobný oproti hodnotám pred liečbou. Počet neutrofilov klesne na normálne hodnoty zvyčajne do dvoch dní po poslednej dávke (15).

Diskusia

Metamizolom indukované krvné dyskrázie sú síce zriedkavé, no veľmi závažné nežiaduce účinky (17, 18). Vo viacerých krajinách sveta ich výskyt viedol k deregistácii liekov s obsahom metamizolu. U nás patrí k najčastejšie predpisovaným analgetikám.

Metamizol bol v opisovanej kazuistike podávaný pacientke ako súčasť spazmolyticko-analgetickej infúznej liečby z indikácie abdominálnych bolestí v dennej dávke 7 500 mg, ktorá prevyšovala maximálnu odporúčanú dennú dávku 5 000 mg. Táto liečba bola začatá už na inom pracovisku niekoľko dní pred prijatím pacientky. Navyše, v predchorobí pacientky je údaj o liečbe reumatoidnej artritídy metotrexátom, nie je však jasné, kedy bolo jeho podávanie ukončené.

Tab. 1. Vývoj počtu leukocytov a neutrofilov

	D0	D1 F+M	D2 F+M	D3 F+M	D4 F	D5 F	D6	D7	D8	D9
Leukocyty ($\times 10^9/l$)	0,38	0,42	0,47	0,68	1,06	-	7,88	6,27	-	7,28
Neutrofilý ($\times 10^9/l$)	0,01	0,01	N/A	0,19	0,27	-	5,26	4,0	-	2,76

F = filgrastím; M = metamizol