

Opakovaným podávaním vysokých dávok metamizolu u pacientky došlo pravdepodobne k vývoju agranulocytózy a pancytopenie. Keďže táto liečba bola podávaná niekoľko dní súbežne, účinok filgrastímu sa tak nemohol naplno rozvinúť a počty neutrofilov sa neupravili. Až po vysadení rizikového metamizolu došlo k pozvoľnému zvýšeniu počtu neutrofilov aj leukocytov a stav pacientky sa postupne stabilizoval. K súbežnému podávaniu metamizolu s filgrastímom došlo pravdepodobne v dôsledku opomenutia hematotoxického účinku metamizolu a v tejto chybe sa pokračovalo aj po preložení pacientky na iné pracovisko až do revízie farmakoterapie pre nedostatočný účinok filgrastímu.

Mechanizmus hematotoxických účinkov metamizolu nie je úplne objasnený. Literatúra diskutuje o priamom toxickom účinku na granulocyty, účinku oxidovaných pyrazolónových derivátov na neutrofile, vzniku imunologických komplexov, ako aj o neimunologických mechanizmoch (4, 19). Autori sa vo svojich názoroch rôznia. Nežiaduce účinky sú pravdepodobnejšie pri vyššej dávke a dlhšom podávaní metamizolu. Agranulocytóza indukovaná metamizolom sa v literatúre opisuje aj ako idiosynkratická reakcia, ktorá sa môže rozvinúť tiež vtedy, ak pacient v minulosti užíval metamizol bez výskytu vážnejších nežiaducich účinkov. Keďže pacientka užívala dávky metamizolu prevyšujúce maximálne denné dávky, predpokladáme, že išlo o reakciu dávkovo závislú. To, že sa u pacientky mohla vyvinúť agranulocytóza

aj pri podávaní vhodnej dávky zníženej vzhľadom na vek, nemôžeme vylúčiť (6, 11, 20, 21).

U pacientov predisponovaných myelosupresívnou liečbou môže podávanie metamizolu viesť k vážnym, život ohrozujúcim stavom. Typickými myelosupresívnymi predstaviteľmi sú cytostatiká, pri ktorých je myelosupresívny účinok predikovateľný a súvisí s ich vlastným mechanizmom účinku – potlačením rastu buniek s vysokou mitotickou aktivitou (22). Pacienti podstupujúci chemoterapiu sú monitorovaní, myelosupresia a hematotoxicita sú vhodne manažované.

V literatúre sú opísané viaceré kazuistiky pacientov, u ktorých došlo v dôsledku podávania metamizolu k vývoju závažnej až život ohrozujúcej idiosynkratickej agranulocytózy a septického stavu. V niektorých prípadoch bolo úspešné podanie kolónie stimulujúceho faktora (23, 24, 25), niektoré však napriek maximálnej medicínskej intervencii skončili letálne (26, 27).

Liekmí indukovaná leukopénia a agranulocytóza sa nespája iba s metamizolom, ale aj inými nesteroidnými antiflogistikami. K rizikovým liečivám, pri ktorých bola opísaná kauzalita s vývojom agranulocytózy, patria aj  $\beta$ -laktámové antibiotiká, kotrimoxazol, protidoštičkové liečivá (tiklopidín), antityreoidálne liečivá, sulfasalazín, neuroleptiká (klozapín), antikonvulzíva (karbamazepín) (28–35). Ich súčasnému podávaniu s filgrastímom alebo inými hemopoetickými rastovými faktormi je lepšie sa radšej vyhnúť.

V prípade neočakávaných idiosynkratických liekmí indukovaných prípadov agranulocytózy, neutropénie, resp. iných reakcií je potrebná revízia farmakoterapie, vysadenie rizikových liekov a v závislosti od klinického stavu pacienta nasadenie potrebnej liečby antibiotikami, antimykotikami, faktormi stimulujúcimi kolónie hematopoetických buniek, podanie krvných derivátov a transfúzie, podanie vitamínu K, vitamínu B12 či kyseliny listovej. Neoddeliteľnou súčasťou zdravotnej starostlivosti má byť aj edukácia o rizikách liečby metamizolom, a to tak pacientov, ako aj zdravotníckych pracovníkov (36).

## Záver

Metamizol sa má z dôvodu jeho potenciálu síce zriedkavých, no závažných nežiaducich účinkov používať krátkodobo, iba v odôvodnených prípadoch a nanajvýš racionálne. Dodržanie správneho dávkovania (maximálnych jednotlivých a denných dávok) je predpokladom zníženia rizika výskytu nežiaducich účinkov. U rizikových skupín pacientov je potrebné zvážiť iný typ analgetika. V prípade nedostatočného analgetického efektu sa odporúča zvoliť radšej vhodnú kombináciu analgetík a navyšovanie dávky. V rámci zdravotnej starostlivosti o pacienta je potrebné mať dostatok informácií o ostatných liekoch, ktoré pacient užíva, ich potenciálnych interakciách, prípadne sa cielene pýtať na výskyt nežiaducich účinkov, aby sa dosiahli žiadané terapeutické ciele a zvýšila sa bezpečnosť farmakoterapie pacientov.

## LITERATÚRA

- Národné centrum zdravotníckych informácií a štatistiky: Spotreba liekov v Slovenskej republike. [online]. 2019-03-29 [cit. 2019-04-23]. Dostupné na: [http://www.nczisk.sk/Statische\\_vystupy/Analyticke\\_tabulokve\\_vystupy/TOP-50-liekov/Pages/default.aspx](http://www.nczisk.sk/Statische_vystupy/Analyticke_tabulokve_vystupy/TOP-50-liekov/Pages/default.aspx).
- Ibáñez L, Vidal X, Ballarín E, Laporte JR. Agranulocytosis associated with dipyron (metamizol). *Eur J Clin Pharmacol*. 2005; 60(11): 821–829.
- United Nations: Consolidated list of products whose consumption and/or sale have been banned, withdrawn, severely restricted, or not approved by governments: Pharmaceuticals. Fourteenth Issue. Department of Economic and Social Affairs of the United Nations Secretariat. New York. 2009. 598 s. [online]. 2009. [cit. 2019-03-03]. Dostupné na: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s16779e/s16779e.pdf>.
- Jasiecka A, Maślanka T, Jaroszewski JJ. Pharmacological characteristics of metamizole. *Polish Journal of Veterinary Sciences*. 2014; 17(1): 207–214.
- Nikolova A, Petkova V, Tencheva J, Benbasat N, Voinikov J, Danchev N. Metamizole: A Review Profile of a Well-Known „Forgotten” Drug. Part II: Clinical Profile, Biotechnology & Biotechnological Equipment. 2013; 27(2): 3605–3619.
- Novalgin 500 mg. Súhrn charakteristických vlastností lieku. [online]. [cit. 02/04/2019]. Dostupné na: [http://www.sukl.sk/buxus/generate\\_page.php?page\\_id=386&lie\\_id=24858](http://www.sukl.sk/buxus/generate_page.php?page_id=386&lie_id=24858).

- Analgin inj. Súhrn charakteristických vlastností lieku [online]. [cit. 02/04/2019]. Dostupné na: [http://www.sukl.sk/buxus/generate\\_page.php?page\\_id=386&lie\\_id=88708](http://www.sukl.sk/buxus/generate_page.php?page_id=386&lie_id=88708).
- Algifen Neo. Súhrn charakteristických vlastností lieku [online]. [cit. 02/04/2019]. Dostupné na: [http://www.sukl.sk/buxus/generate\\_page.php?page\\_id=386&lie\\_id=88709](http://www.sukl.sk/buxus/generate_page.php?page_id=386&lie_id=88709).
- de Souza EC, Matos DM, Viana MR, Alvim MCO, Bonfante HL, Pinto AF, Nascimento JW. Evaluation of hematological alterations after therapeutic use of dipyron in healthy adults: a prospective study. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2018; 29(4): 385–390.
- Winkler A, Kietz S, Bahlmann H, Jafarzade G, Lode HN, Heckmann M. GM-CSF as successful salvage therapy of metamizole (dipyron)-induced agranulocytosis with Fournier’s gangrene and severe septic shock in an adolescent. *Clin Case Rep*. 2016, 4(8): 816–819.
- Kötter T, da Costa BR, Fässler M, Blozik E, Linde K, Jüni P, Reichenbach S, Scherer M. Metamizole-associated adverse events: A systematic review and metaanalysis. *PLoS ONE* 2015; 10(4): e0122918.
- European Medicine Agency – Committee for Medicinal Products for Human Use: Assessment report: Referral under Article 31 of Directive 2001/83/EC metamizole-containing medicinal products. 2018, EMA/143912/2019. [online]. [cit. 02/07/2019]. Dostupné na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/metamizole-article-31-referral-chmp-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/metamizole-article-31-referral-chmp-assessment-report_en.pdf).
- Renom-Guiteras A, Meyer G, Thürmann PA. The EU(7)-PIM list: a list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015; 71: 861–875.
- Zarzio 48 MU. Súhrn charakteristických vlastností lieku. [online]. [cit. 02/04/2019]. Dostupné na: [http://www.sukl.sk/buxus/generate\\_page.php?page\\_id=386&lie\\_id=05491](http://www.sukl.sk/buxus/generate_page.php?page_id=386&lie_id=05491).
- UnitedHealthcare Oxford: White Blood Cell Colony Stimulating Factor. [online]. 2019-03-01. [cit. 2019-04-23]. Dostupné na: <https://www.uhcprovider.com/content/provider/en/viewer.html?file=https%3A%2F%2Fwww.uhcprovider.com%2Fcontent%2Fdam%2Fprovider%2Fdocs%2Fpublic%2Fpolices%2Ffoxford%2Fwbc-colony-stim-factor-ohp.pdf>.
- Frampton JE, Lee CR, Faulds D. Filgrastim. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in neutropenia. *Drugs*. 1994; 48(5): 731–760.
- Celeketič D, Trpkovič A, Cvetkovič Z. Agranulocitoza izazvana metamizolom i terapija granulocitnim faktorom rasta [Agranulocytosis induced by metamizole and its management with granulocyte growth factor]. *Vojnosanit Pregl*. 2005; 62(1): 79–82.
- Schönhöfer P, Offerhaus L, Herxheimer A. Dipyron and agranulocytosis: what is the risk? *Lancet*. 2003; 361(9361): 968–969.
- Rudin D, Lanzilotto A, Bachmann F, Housecroft CE,