

## Úvod

Metamizol (dipyrón) je pyrazolonový derivát s analgetickými, antipyretickými a spazmolytickými vlastnostmi. Používá se při léčbě akutní i chronické bolesti – zejména pooperační, kolikové, nádorové a při migrénách (1).

Přestože je v klinické praxi využíván již více než 100 let, některé informace o jeho farmakologických vlastnostech a bezpečnostním profilu zůstávají nadále relativně omezené. Samotný mechanismus účinku metamizolu dosud nebyl zcela objasněn; předpokládá se kombinace centrálního a periferního efektu. Teprve nedávno bylo také v rámci Evropské unie upraveno a sjednoceno doporučení ohledně použití metamizolu v těhotenství (možné je pouze ve třetím trimestru). Rovněž byla nově vydaná výstraha upozorňující na jeho hepatotoxický efekt. I postoj regulačních autorit k metamizolu se značně liší – zatímco ve státech střední a východní Evropy je široce využíván, v jiných zemích (například v USA, Kanadě či Švédsku) je jeho použití zakázáno kvůli riziku závažných hematotoxických reakcí (1, 2, 3). I navzdory těmto informacím metamizol zaujímá v České republice důležité místo v léčbě akutní bolesti, a to díky své účinnosti, relativně příznivému bezpečnostnímu profilu při krátkodobém podávání a schopnosti synergického účinku s NSAID a opioidy.

V posledních letech přibývá důkazů o jeho schopnosti ovlivňovat metabolismus jiných léčiv prostřednictvím indukce enzymů cytochromu P450 (CYP). Nejvýrazněji je doložen středně silný indukční vliv na CYP3A4 a CYP2B6, přičemž existují také náznaky o možném ovlivnění CYP2C19 a CYP2C9. V případě CYP1A2 je popisován naopak inhibiční vliv (4).

Interakční potenciál metamizolu je v klinické praxi často podceňován, přestože může vést k významným změnám plazmatických hladin substrátů výše zmíněných enzymů, a tím i k ovlivnění terapeutické účinnosti těchto léčiv, včetně řady psychofarmak.

Cílem této práce je ilustrovat význam interakčního potenciálu metamizolu na základě dostupných teoretických poznatků a kazuistiky z praxe, zejména s ohledem na jeho indukční vliv. Dále je cílem poukázat na nutnost pečlivého zvážení rizika vzniku této

interakce při pravidelném podávání metamizolu s vybranou skupinou léčiv, přičemž jako klíčový nástroj k její správné interpretaci by měla být považována metoda TDM. Základními indikacemi k provedení TDM jsou terapeutické selhání a/nebo nesnášenlivost léčiva při standardním dávkování, nejčastěji způsobené nonadherencí, individuálními metabolickými odchylkami nebo lékovými interakcemi. Česká psychiatrická společnost např. zařadila TDM v roce 2018 do doporučených diagnostických a léčebných postupů v oboru psychiatrie.

## Metamizol

Metamizol je indikován k léčbě akutní i chronické bolesti a dále při horečce nereagující na jinou léčbu. Je dostupný v několika lékových formách – tablety, perorální, infuzní a injekční roztok. U dospělých a dospívajících nad 15 let lze perorálně podat jednorázovou dávku až 1 000 mg, kterou lze opakovat po 6–8 hodinách, přičemž maximální denní dávka činí 4 000 mg. U parenterálního podání (i. v. a i. m.) může být po zhodnocení rizik maximální jednotlivá i denní dávka navýšena. Účinek nastupuje přibližně do 30 minut po parenterálním podání a za 30–60 minut po perorálním podání (5, 6). Metamizol je řazen mezi neopioidní analgetika (první stupeň analgetického žebříčku Světové zdravotnické organizace). Jeho analgetický a antipyretický efekt je podmíněn jak centrálním, tak periferním účinkem – prostřednictvím slabé inhibice cyklooxygenázy. Při krátkodobém

podání v rámci terapie akutní bolesti je jeho účinnost v ekvianalgetických dávkách srovnatelná nebo vyšší než u paracetamolu a kyseliny acetylsalicylové. Dále snižuje intenzitu nádorové bolesti srovnatelně s NSAID a více než paracetamol (3).

Metamizol je proléčivo. Po perorálním podání se spontánně hydrolyzuje na hlavní aktivní metabolit N-metyl-4-aminoantipyrin (4-MAA) a ten je dále za pomoci CYP demetylace přeměněn na 4-aminoantipyrin (4-AA), který je v druhé fázi biotransformace přeměněn na koncový metabolit N-acetyl-4-aminoantipyrin (4-AAA). 4-MAA je také za pomoci oxidace (CYP) metabolizován na druhý koncový metabolit N-formyl-4-aminoantipyrin (4-FAA) (4).

Struktura metamizolu a jeho hlavního metabolitu je zobrazena na obrázku 1.

Metabolity metamizolu se váží na bílkoviny krevní plazmy v malé míře a jsou renálně eliminovány s terminálním poločasem 7–10 hodin, který se při renální insuficienci prodlužuje (3, 5, 6).

Při srovnání rizik metamizolu s ostatními analgetiky (NSAID, paracetamol, opioidy) nebo placebem byla potvrzena jeho relativní bezpečnost při krátkodobém podávání (2). Naopak chybějí robustní data o bezpečnosti při střednědobém a dlouhodobém užívání. Mezi časté nežádoucí účinky patří hypotenze po intravenózním podání. Největší obavy přetrvávají ohledně hematotoxicity, která je vzácnější, avšak potenciálně fatální, pokud není včas diagnostikována. Dále jsou popisovány

Obr. 1. Chemická struktura metamizolu a jeho aktivního metabolitu 4-MAA (7, 8)

