

vány anafylaktické reakce a v poslední době se diskutuje i možná hepatotoxicita metamizolu (3, 5, 6). I přes uvedená rizika však metamizol představuje cenově dostupnou a v klinické praxi široce využívanou alternativu v léčbě bolesti.

## Vliv metamizolu na metabolismus ostatních léčiv

Ačkoliv byl indukční vliv metamizolu na metabolismus substrátů CYP3A4 popsán již ve 20. století (9), v klinické praxi se začal tento fakt plně reflektovat až v posledních několika letech, zejména po publikaci rozsáhlé studie Bachmanna a kol. (2020) (4).

Na základě této a dříve publikovaných studií (10–13) se ukazuje, že metamizol je schopen indukovat širší spektrum enzymů CYP. Nejlépe je dokumentována středně silná indukce CYP3A4 a CYP2B6; metamizol je však pravděpodobně také induktorem CYP2C19 (rovněž středně silný) a CYP2C9 (spíše slabý). Současně byla popsána inhibice enzymu CYP1A2 (4). Jeho interakční potenciál je klinicky relevantní i v oboru psychiatrie, vzhledem k tomu, že se tyto enzymy významně podílí na metabolismu řady psychofarmak (14, 15, 16). V tabulce 1 jsou přehledně uvedeny substráty CYP3A4, CYP2B6, CYP2C19 a CYP1A2 z řad psychofarmak, jejichž metabolismus může být současným podáváním metamizolu teoreticky ovlivněn (15, 16).

Za indukčním vlivem zřejmě stojí hlavní aktivní metabolit metamizolu 4-MAA, který zvyšuje expresi proteinů CYP3A4 a CYP2B6 aktivací konstitutivního androstanového receptoru (CAR, constitutive androstane receptor). Není však zatím jasné, zda se jedná o aktivaci přímou nebo nepřímou. Za jeho širokospektrou indukci stojí pravděpodobně i strukturální podobnost s fenobarbitalem, který rovněž indukuje mnoho CYP, přičemž je popsán i stejný mechanismus této indukce (CAR aktivace), zejm. v případě CYP2B6 (4).

Informace vyplývající z literatury založené na důkazech ohledně problematiky interakčního potenciálu metamizolu jsou tedy velmi rozsáhlé a naznačují, že jeho pravidelné užívání může významně snižovat plazmatické hladiny zejména substrátů CYP3A4 a CYP2B6. Bachmann a kol. (2021) popisují, že

**Tab. 1.** Příklady substrátů CYP3A4, CYP2C19, CYP2C9, CYP1A2, CYP2B6 z řad psychofarmak (15, 16)

Skupina psychofarmak	Substráty CYP3A4	Substráty CYP2B6	Substráty CYP2C19	Substráty CYP2C9	Substráty CYP1A2
Antidepresiva	Mirtazapin, trazodon	Bupropion, sertralin	Amitriptylin, citalopram, escitalopram, fluoxetin, imipramin, klomipramin, moklobemid, sertralin, venlafaxin	Fluoxetin	Agomelatin, duloxetin, fluvoxamin
Antipsychotika	Aripiprazol, haloperidol, kvetiapin, lurasidon, sertindol, ziprasidon	–	Klozapin	–	Klozapin, olanzapin
Jiné	Alprazolam, buspiron, karbamazepin, zolpidem, zopiklon	Metadon	Atomoxetin, bromazepam, diazepam	–	Melatonin

Tučně jsou označena léčiva, u kterých je dopad interakce s metamizolem pravděpodobně výraznější.

Pozn.: Přehled substrátů jednotlivých izoenzymů CYP vychází z dostupných odborných zdrojů o lékových interakcích a metabolických cestách léčiv. Mezi ně patří např. Flockhartova tabulka (často aktualizovaná, se zaměřením na interakce zprostředkované CYP), česká databáze Interakcí InfoPharm (PharmDr. Suchopára), mezinárodní databáze typu Stockley's Drug Interactions či Micromedex, dále databáze PharmKGB (graficky přehledně zobrazení metabolických cest léčiv) a databáze UpToDate (včetně farmakodynamických interakcí). Každý systém má své specifické výhody – frekvenci aktualizací, rozsah a původ zdrojů, způsob klasifikace interakcí či vizuální přehlednost. V klinické praxi je vhodné kombinovat více zdrojů, výsledky interpretovat s určitou rezervou a vždy je zasadit do individuálního klinického kontextu.

po týdenním podávání metamizolu v dávce 1 000 mg 3× denně dochází k poklesu AUC (area under curve, plocha pod křivkou) efavirenu – výhradního substrátu a indikátoru aktivity CYP2B6 – o 79% a k 68% poklesu AUC midazolamu, který je výhradním substrátem a indikátorem aktivity CYP3A4 (4).

Watermeyer a kol. (2024) provedli retrospektivní observační studii, v rámci níž z velkého souboru přes 3 600 pacientů vybrali skupinu (n = 33) užívající souběžně kvetiapin a metamizol a spárovali ji s kontrolní skupinou (n = 33) dle věku, pohlaví, hmotnosti, dávky kvetiapinu a dalších charakteristik. Plazmatické koncentrace kvetiapinu u skupiny užívající metamizol byly o > 50% nižší (medián 45,2 vs. 92,0 ng/ml, p = 0,003); pokud byly plazmatické koncentrace vztaženy na dávku, pokles byl ještě výraznější – C/D poměr byl o 69% nižší v porovnání s kontrolní skupinou (p = 0,001) (17).

Otázka zůstává, kdy a v jaké míře máme interakční potenciál metamizolu zohledňovat v praxi. Přístup kliniků k této interakci se pohybuje od obezřetného po spíše laxní. Nejspolehlivějším způsobem, jak ověřit její klinický dopad, je využít metody TDM, která

je dnes dostupná pro většinu běžně užívaných psychofarmak.

Pro ilustraci vlivu pravidelného podávání metamizolu na substráty CYP3A4 je níže uvedena kazuistika z praxe psychiatrické nemocnice.

## Kazuistika

Pacientka byla přijata 29. 3. 2024 s dg. F61 (smíšené a jiné poruchy osobnosti) ke své 22. hospitalizaci na doporučení svého ambulantičního psychiatra pro suicidální proklamace v terénu poruchy osobnosti. Současně pacientka prožívá obtížnou životní situaci (hrozí ztráta bydlení, nedávná ztráta jednoho z rodičů).

V osobní anamnéze figuruje dále hypotyreóza a refluxní choroba jícnu (GERD). Hmotnost pacientky se během hospitalizace pohybovala mezi 82 až 84 kg, výška byla 171 cm, BMI 28,1–28,7 kg/m<sup>2</sup>.

Vstupně u pacientky dominovala pasivita a vyhýbavé chování, současně se opakovaně sebepoškozuje, včetně hluboké řezné rány – recentně před přijetím. Rána byla infikovaná, proto byla pacientka vstupně zajištěna antibiotiky (Dalacin C 300 mg tbl. každých 8 hodin).