

Metamizol ovplyvnil nástup účinku filgrastímu

Anna Oleárová^{1,2}, Katarína Jurečková¹

¹Oddelenie klinickej farmakológie, Univerzitná nemocnica Bratislava, Nemocnica Ružinov, Bratislava

²Ústav farmakológie a klinickej farmakológie, Lekárska fakulta, Slovenská zdravotnícka univerzita v Bratislave

Metamizol je jedno z najpoužívanějších analgetík, ktoré sa vyznačuje aj antipyretickými a spazmolytickými účinkami. Vo viacerých krajinách sa metamizol nepoužíva pre riziko vzniku agranulocytózy. V článku opisujeme kazuistiku 72-ročnej pacientky hospitalizovanej so závažnou pancytopeniou. Zaznamenali sme u nej oneskorený nástup účinku filgrastímu v dôsledku súčasne podávaného metamizolu. Na základe revízie farmakoterapie bol z liečby rizikový metamizol vysadený. Po úprave farmakoterapie a podaní ďalších dvoch dávok filgrastímu počty leukocytov a neutrofilov uspokojivo stúpili. Po podaní podpornej liečby krvnými derivátmi sa stav pacientky postupne zlepšil a v stabilizovanom stave bola z nemocnice prepustená.

Kľúčové slová: metamizol, filgrastím, agranulocytóza, pancytopenia, interakcia.

Metamizole-affected onset of action of filgrastim

Metamizole is widely used analgesic with antipyretic and spasmolytic effect. Metamizole is not used in many countries because of the risk of agranulocytosis. We describe a case study of 72-years old female admitted with severe pancytopenia and treated with colony-stimulating factor filgrastim. The effect of filgrastim has been affected by the concomitant use of metamizole. The pharmacotherapy was revised and the risky metamizole was stopped. The therapy continued with two doses of filgrastim, and numbers of leukocytes and neutrophils increased satisfactorily. The therapy was supported with blood derivatives and patient has been discharged as stabilised.

Key words: metamizole, filgrastim, agranulocytosis, pancytopenia, interaction.

Kazuistika

72-ročná pacientka (70 kg, BMI 25,4 kg/m²) bola hospitalizovaná so závažnou pancytopeniou a rozvinutým hypokoagulačným stavom zmiešanej zápalovej a poliekovej genézy s cieľom diferenciálnej diagnostiky a liečby. Išlo o preloženie pacientky v subileóznom stave, u ktorej už na inom pracovisku začali empirickú antibiotickú a infúziu spazmolyticko-analgetickú liečbu (trimekaín 3 × 10 mg, tieťlperazín 3 × 6,5 mg, metamizol 3 × 2500 mg, pitofenón 3 × 10 mg a fenpiverín 3 × 0,1 mg) a po objavení sa agranulocytózy aj liečba filgrastímom v dávke 48 MU s.c. 1× denne (tri dávky). Po preložení sa v tejto liečbe pokračo-

valo. K významnému laboratórnemu zlepšeniu však nedošlo ani po podaní ďalších troch dávok filgrastímu. Naďalej pretrvávali nízke počty neutrofilov a pacientka sa subjektívne necítila dobre, bola spavá, udávala bolesti hlavy, bolesti v oblasti epigastria, nevoľnosť, nechutenstvo a celkovú slabosť. Aktivita hepatálnych enzýmov sa pohybovala v referenčnom rozmedzí, parametre renálnych funkcií: kreatinín v sére 67,7 μmol/l; CKD-EPI 1,30 ml/s. V rámci farmakologických intervencií pacientka dostávala intramuskulárne fytomenandión 10 mg denne, intravenózne antimikrobiálnu liečbu (ciprofloxacín 400 mg á 12 hodín, piperacilín/tazobaktam 4 g/0,5 g á 8 hodín, metronidazol 500 mg á 8 hodín, flukonazol

200 mg á 24 hodín), ktorá bola po piatich dňoch zmenená (ciprofloxacín, piperacilín/tazobaktam a metronidazol sa vymenili za meropeném i.v. v dávke 1 g á 8 hodín). Perorálne pacientka užívala bisoprolol 5 mg, moxonidín 0,4 mg, quinapril/hydrochlorotiazid 20/12,5 mg, urapidil 3 × 30 mg, gabapentín 2 × 600 mg, omeprazol 2 × 20 mg, kyselinu listovú 2 × 10 mg a pyridoxín 1 × 20 mg.

Pri revízii farmakoterapie bol ako podozrivý liek označený metamizol, ktorý sa z terapie ihneď vysadil. Po vysadení metamizolu a podaní ďalších dvoch dávok filgrastímu začali počty leukocytov a neutrofilov uspokojivo stúpať (pozri tabuľka 1). Vzhľadom na pretrvávajúce nízke hodnoty hemoglobínu a trombocytov sa pacientke na desiaty

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). Indikáciou 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 blokádu 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 4000 mg p.o.; 5000 mg i.v., i.m., odporúčaná jednotlivá dávka 500–1000 mg p.o.; 1000–2500 mg i.v., i.m. Analgetický efekt sa dosťaví 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 trombocytopéniu) (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 krvácaných 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 opatrnosťou, 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 3násobná (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 7500 mg, ktorá prevyšovala maximálnu odporúčanú dennú dávku 5000 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

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 predikovatelný 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 septickejmu 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 β -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, antitymiktikami, 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 ako 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/Statis-ticke_vystupy/Analyticke_tabulkove_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]. [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.
- Novalgín 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.

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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, Trpković A, Cvetković 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,

documents/referral/metamizole-article-31-referral-chmp-assessment-report_en.pdf.

13. 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.

14. 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.

15. 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>.

16. Frampton JE, Lee CR, Faulds D. Filgrastim. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in neutropenia. Drugs. 1994; 48(5): 731–760.

17. Celeketič D, Trpković A, Cvetković 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.

18. Schönhöfer P, Offerhaus L, Herxheimer A. Dipyron and agranulocytosis: what is the risk? Lancet. 2003; 361(9361): 968–969.

19. Rudin D, Lanzilotto A, Bachmann F, Housecroft CE,

- Constable EC, Drewe J, Haschke M, Krähenbühl S. Non-immunological toxicological mechanisms of metamizole-associated neutropenia in HL60 cells. *Biochem Pharmacol*. 2019; 163: 345–356.
20. Oleárová A, Jurečková K. Metamizol a jeho myelosupresívny interakčný potenciál. In: *Interakcie liečiv pri špecifických klinických situáciách. Imunitný systém, endokrinný systém*. Bratislava: Josef Raabe Slovensko 2017; F 2.5: 1–12.
21. Vuik FER, Koehestanie P, Herbers AHE, Terhaar Sive Droste JS. Chronic use of metamizole: not so safe after all? *Neth J Med*. 2017; 75(2): 81–83.
22. Lee A. Adverse Drug Reactions. *Pharmaceutical Press* 2005: 496 s.
23. Oude Munnik TH, Annink-Smoors M, Hom HW, Sportel ET. Agranulocytosis and septic shock after metamizole use. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2016; 160: A9464.
24. Wickramanayake PD, Scheid C, Josting A, Katay I, Schulz A, Diehl V. Use of granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) in the treatment of non-cytotoxic drug-induced agranulocytosis. *Eur J Med Res*. 1995; 1(3): 153–156.
25. Góra-Tybor J, Krykowski E, Robak T. Treatment of drug-induced agranulocytosis with colony stimulating factors (G-CSF or GM-CSF). *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 1996; 44(4): 255–258.
26. Gonnert FA, Meißner W. Case Report – Metamizole-Induced Agranulocytosis. *Anesthesiol Intensivmed Notfall-med Schmerzther*. 2018; 53(5): 388–394.
27. Zeiner E, Blaser LS, Tisljar K, Heim D, Taegtmeyer A. Fatal agranulocytosis after metamizole reexposure. *Praxis (Bern 1994)*. 2015; 104(3): 151–154.
28. Andrès E, Maloisel F. Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis or acute neutropenia. *Curr Opin Hematol*. 2008; (1): 15–21.
29. Andrès E, Mourot-Cottet R, Maloisel F, et al. Idiosyncratic drug-induced neutropenia & agranulocytosis. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2017; 110(5): 299–305.
30. Curtis BR. Drug-induced immune neutropenia/agranulocytosis. *Immunohematology*. 2014; 30(2): 95–101.
31. Curtis BR. Non-chemotherapy drug-induced neutropenia: key points to manage the challenges. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017; 1: 187–193.
32. Vicente N, Cardoso L, Barros L, Carrilho F. Antithyroid Drug-Induced Agranulocytosis: State of the Art on Diagnosis and Management. *Drugs R D*. 2017; 17(1): 91–96.
33. Mourot-Cottet R, Maloisel F, Séverac F, et al. Idiosyncratic Drug-Induced Severe Neutropenia and Agranulocytosis in Elderly Patients (≥ 75 years): A Monocentric Cohort Study of 61 Cases. *Drugs Real World Outcomes*. 2016; 3(4): 393–399.
34. Birmingham A, Mancuso C, Williams C. Use of granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of methimazole-induced agranulocytosis: a case report. *Clin Case Rep*. 2017; 5(10): 1701–1705.
35. Mahant S, Mahant PD, Shobhane U. How to approach drug-induced agranulocytosis in ICU. *Egyptian Journal of Haematology*. 2015; 40: 109–112.
36. Stamer UM, Gundert-Remy U, Biermann E, Erlenwein J, Meißner W, Wirz S, Stammschulte T. Metamizol: Überlegung zum Monitoring zur frühz [Dipyron (metamizole): Considerations on monitoring for early detection of agranulocytosis]. *Schmerz*. 2017; 31(1): 5–13.