

Metamizol v léčbě bolesti u pediatrické populace

PharmDr. Petra Rozsivalová^{1,2}, MUDr. Radek Štichhauer, Ph.D.³, MUDr. Lucie Holická³, MUDr. Pavel Rozsival⁴, MUDr. Marie Kopecká⁵, doc. MUDr. Sylva Skálová, Ph.D.⁵, doc. PharmDr. Josef Malý, Ph.D.²

¹Odd. klinické farmacie, Nemocniční lékárna, Fakultní nemocnice Hradec Králové

²Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická fakulta UK v Hradci Králové

³Oddělení dětské chirurgie a traumatologie, Fakultní nemocnice Hradec Králové, Lékařská fakulta UK v Hradci Králové

⁴Dětské oddělení, Orlickoústecká nemocnice, Nemocnice Pardubického kraje, Energeia o.p.s., Pardubice

⁵Dětská klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové, Lékařská fakulta UK v Hradci Králové

Metamizol (dipyrone) je v klinické praxi využíván již téměř 100 let jako neopioidní analgetikum se spasmolytickou účinností (zejména vyšší dávky) v perioperační léčbě bolesti a jako antipyretikum druhé volby. Vykazuje dobrý profil nežádoucích účinků, mírné protideštičkové a gastrointestinální nežádoucí účinky. Metamizol je kontroverzní analgetikum pro výskyt velmi vzácné idiosynkratické imunologicky podmíněné nežádoucí reakce na úrovni krvetvorby. Tam, kde je metamizol používán, jsou nežádoucí účinky agranulocytózy a granulocytopenie i nadále hlášeny, není však známa skutečná prevalence v dospělé ani v dětské populaci. Metamizol sodný ve formě perorálních lékových forem (tablety, kapky) a injekcí je dobře tolerován v léčbě akutní bolesti a jako antipyretikum druhé volby. Není první volbou v terapii chronické bolesti kvůli možnému závažnému riziku poruch krvetvorby při dlouhodobém používání, avšak jeho místo je především v německy hovořících zemích v této oblasti pevně ukotvené. Metamizol je na našem pracovišti oblíbeným a široce využívaným analgetikem v monoterapii a především v kombinační léčbě. Sledování a přehodnocování bezpečnosti metamizolu je zejména v pediatrické populaci nezbytné. Cílem sdělení bylo poskytnout přehled o možnostech použití metamizolu jako neopioidního analgetika v pediatrické populaci.

Klíčová slova: metamizol, dipyrone, bolest, pooperační bolest, neopioidní analgetikum, léková forma.

Metamizol in paediatric pain management

Metamizole (dipyrone) has been used in clinical practice for almost 100 years as a non-opioid analgesic with spasmolytic activity (mostly higher doses) in the perioperative treatment of acute pain and as a second-line antipyretic. Metamizole has acceptable adverse effect profile with minor antiplatelet and gastrointestinal side effects. Metamizole remains a controversial analgesic for the occurrence of very rare idiosyncratic immunological adverse reactions such as neutropenia and agranulocytosis. Where metamizole is used, blood dyscrasias continue to be reported, but the actual prevalence in the adult and the paediatric population has not been elucidated. Metamizole sodium in oral dosage forms (tablets, drops) and injections is well tolerated, with good effect in the treatment of acute pain and as second line antipyretic. It is not the first option in the treatment of chronic pain due to the possible risk of hematopoietic disorders with long-term use, however its place is firmly entrenched in acute and chronic pain management, especially in German-speaking countries. Metamizol is a popular analgesic agent, widely used in our paediatric patients both in monotherapy and combination treatment. Monitoring and re-evaluation of metamizole safety are essential, especially in the paediatric population. The aim of this review was to provide an overview of metamizole use as non-opioid analgesic agent in pain management in paediatric population.

Keywords: metamizole, dipyrone, pain, postoperative pain, non-opioid analgesia, drug formulation.



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: PharmDr. Petra Rozsivalová, thomsonp@faf.cuni.cz
Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická fakulta UK v Hradci Králové
Akademika Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové

Cit. zkr: Pediatr. praxi. 2020; 21(5): 323–329
Článek přijat redakcí: 10. 9. 2020
Článek přijat k publikaci: 25. 9. 2020

Úvod

Obecná charakteristika metamizolu

Metamizol je znám též jako dipyrón či noramidopyrin. Poprvé byl zaveden do klinické praxe již v roce 1922 v Německu. Formálně se metamizol nesprávně řadí mezi nesteroidní antiflogistika, má však ATC skupinu N02BB02. Jedná se o pyrazolonový derivát, kam patří i propyfenazon, známý z volně prodejných analgetických směsí s paracetamolem a kofeinem. Metamizol se vyznačuje dobrými analgetickými a spasmolytickými účinky, při terapeutických dávkách však nepůsobí protizánětlivě. S výhodou se využívá, mimo jiné, v léčbě viscerální bolesti a kolik (1, 2). Kombinace metamizolu a nesteroidního antiflogistika (ibuprofen) se dle klinické praxe u dětí jeví jako účinnější než jejich monoterapie (3).

Používání metamizolu ve světě a v ČR

Metamizol je obchodován a v klinické praxi využíván asi v 19 zemích Evropské unie. Kontroverzní

diskuze je primárně založena na velmi vzácném vedlejším účinku – agranulocytóze. Kvůli obavám z myelosupresivního účinku není metamizol registrován a používán v USA, Kanadě, Japonsku, Austrálii či Veliké Británii. Dále např. ve Švédsku byl metamizol v roce 1974 stažen z trhu. Roku 1995 byl znovu registrován a používán jako analgetikum na krátkodobou léčbu bolesti, avšak po čtyřech letech byl opět stažen. V některých zemích (např. Španělsko, Bulharsko, Mexiko, Brazílie, Indie a další) je metamizol dostupný v režimu volně prodejných léčiv (OTC) (4, 5). Dle dodávek léčiv za rok 2019 bylo v ČR používáno téměř 7 milionů definovaných denních dávek metamizolu sodného ročně, přičemž 75 % spotřeby tvořilo perorální léčivé přípravky (6). Spotřeba konkrétně u pediatrické populace nebyla dosud v ČR popsána. V ČR byly k 1. 9. 2020 registrované a obchované následující léčivé přípravky s obsahem metamizolu sodného, viz Tab. 1 (1).

Mechanismus účinku

Metamizol byl rozsáhle studován, avšak jeho přesný mechanismus účinku, stejně jako u para-

cetamolu, nebyl dosud objasněn (2, 5). Metamizol účinkuje centrálně i v periférii, má nejvyšší účinnost z tzv. periferních analgetik. Metamizol je pro léčivo, jehož hlavními metabolity jsou 4-methyl-amino-antipyrin (4-MAA) a 4-amino-antipyrin (4-AA), nositelé analgetického účinku. Ty se vážou na kanabinoidní receptory (CB1 a CB2) a dále periferně neselektivně inhibují COX-1 a COX-2 (silněji) a syntézu prostaglandinů. Na rozdíl od klasických inhibitorů COX metamizol vykazuje pouze nízkou protizánětlivou účinnost a má výrazně lepší gastrointestinální toleranci (1, 2, 5). Metamizol se také používá u dětí jako antipyretikum (COX-2 inhibice) a vzhledem ke svým antispasmodickým vlastnostem přes kanabinoidní receptory k léčbě viscerální bolesti a koliky. Spasmolytický účinek na hladké svaly Oddiho svěrače, žlučníku a močových cest je srovnatelný s účinkem butyloskopolaminu (9, 10).

Farmakokinetické parametry

Metamizol má po perorálním a parenterálním podání velmi podobnou biologickou dostupnost a klíčové farmakokinetické vlastnosti jsou téměř

Tab. 1. Schválené věkové kategorie pro mono a polykomponentní léčivé přípravky s obsahem metamizolu sodného obchodované v ČR

		Novorozenec (0–28. den)	Kojenec (29. den–11. měsíc)	Batolet (1–3 roky)	Předškolní dítě (3–6 let)	Školní dítě (6–11 let)	Dospívající (12–17 let)	Dospělí
Algifen por tbl nob 500 mg + 5,25 mg + 0,1 mg	metamizol sodný, pitofenon hydrochlorid, fempiverin bromid	×	×	×	×	×	od 15 let (> 53 kg) jednotlivá dávka max. 2 tbl (= 1 000 mg metamizolu) až 4x denně po 6–8 hodinách, max. denní dávka 4000 mg	
Analgin inj. sol. 500 mg/ml + 2 mg/ml + 0,02 mg/ml							×	max. jednotlivá dávka 5 ml (= 2 500 mg) a denní dávka 10 ml (= 5 000 mg)
Algifen Neo por gtt 500 mg/ml + 5 mg/ml	metamizol sodný, pitofenon hydrochlorid	×	×	×	×	od 10 let (> 30 kg) do 14 let 8–16 mg/kg, od 15 let (> 53 kg) lze jednorázově až 1000 mg metamizolu		1000 mg až 4x denně po 6–8 hodinách, max. denní dávka 4000 mg metamizolu
Metamizol Stada por gtt sol 500 mg/ml (1 gtt = 25 mg)	metamizol sodný	Schválený pro všechny věkové kategorie, v dávkování dle schématu v SPC výrobce. Doporučené dávkování je řízeno intenzitou bolesti či horečky, vhodné použít co nejnižší dávku. Děti a dospívající do 14 let 8–16 mg/kg. Jako antipyretikum postačuje 10 mg/kg tělesné hmotnosti. Dospělí a dospívající od 15 let (> 53 kg) lze jednorázově užít až 1 000 mg. V závislosti na maximální denní dávce lze jednotlivou dávku podat až 4x denně v intervalech 6–8 hodin.						
Novalgin inj. sol., Metamizol Kalceks inj. sol. 500 mg/ml		×	od 3 měsíců a ≥ 5 kg ≤ 14 let jako analgetikum 8–16 mg/kg, antipyretikum 10 mg/kg, kapky se užívají nakapané do trochy vody, u kojenců on-label intravenózní podání. Od 15 let (> 53 kg) jednotlivá dávka max. 1 000 mg až 4x denně po 6–8 hodinách, max. denní dávka 4000 mg					
Novalgin por tbl flm, Metamizol Stada 500 mg por tbl nob.		×	×	×	×	×	od 15 let (> 53 kg) jednotlivá dávka max. 2 tbl (= 1 000 mg metamizolu) až 4x denně po 6–8 hodinách, max. denní dávka 4000 mg	

*) Pozn. již existují off-label evidence o bezpečném a tolerovaném intravenózním podání i u novorozenců a kojenců mladších 3 měsíců (7, 8)

INZERCE

identické. To se odráží v doporučení pro dávkování, které nemá významné rozdíly mezi perorálním nebo parenterálním schématem (1, 11). Po perorálním podání je metamizol rychle vstřebáván a neenzymaticky hydrolyzován na hlavní metabolity 4-MAA a 4-AA. Další metabolity nemají klinický účinek. Biologická dostupnost 4-MAA po perorálním podání je mírně vyšší oproti krátkému intravenóznímu podání, kde není dosaženo dostatečných koncentrací aktivního metabolitu 4-MAA (1, 12). Biologická dostupnost hlavního metabolitu je 85 % pro tablety, 89 % pro kapky, po intramuskulární aplikaci dosahuje 87 % po rektální 54 %. Vazba na plazmatické bílkoviny je pro všechny hlavní metabolity metamizolu méně než 60 %. Distribuční objem 4-MAA je 1,19 l/kg. Při perorálním podání je nástup analgetického účinku za 30–40 minut s trváním 3–4 hodin. Jako antipyretikum má nástup účinku za 30–60 minut s delším působením po 4–6 hodin. Intravenózní i perorální aplikaci je dosaženo vrcholových hladin 4-AA asi za 3–5 hodin (1, 10, 11). Po intravenózní dávce metamizolu je plazmatický poločas hlavního metabolitu krátký, přibližně 14 minut. Méně než 8 % dávky metamizolu je vylučováno renální cestou ve formě aktivního metabolitu 4-MAA. U pacientů s chronickou renální insuficiencí není popsána, alterace v eliminaci metamizolu, na rozdíl od kriticky nemocných s akutním poškozením ledvin, kde byl prokázán delší poločas metabolitu 4-MAA (od 2,5 až 40 a více hodin) a tím vyšší riziko akumulace a projevu závažných nežádoucích účinků. Je tedy doporučována úprava dávkování zejména u pacientů s akutním selháním ledvin a zhoršenou kardiovaskulární funkcí v důsledku šoku. Po jednorázovém perorálním podání je poločas 4-MAA u pacientů s cirhózou prodloužen asi třikrát, u závažné jaterní insuficience je tedy potřeba také opatrnost (1, 10).

Indikace

Metamizol, neopioidní analgetikum I. stupně žebříčku WHO, je indikován k léčbě mírné, středně silné bolesti a v kombinaci s opioidními analgetiky pro silnou bolest různého původu (pooperační, nádorová, vertebrogenní či revmatické etiologie, bolest hlavy, zubů atd.). Metamizol je využíván s anticholinergními léčivy pitofenonem (atropinové spasmolytikum) a fempiverinem (analog papaverinu) jako spasmooanalgetikum pro bolest mírné až střední intenzity – gastrointestinální spazmy, žlučnickové a ledvinové koliky, tenezmy močového měchýře, migréna, bolestivá dysmenorea (1,

10). Jako antipyretikum je indikován při intoleranci či nedostatečné účinnosti ostatních antipyretik. vysvětlit zkratku FDA (Úřad pro kontrolu potravin a léčiv v USA). off-label indikace zahrnuje doporučení pouze pro život ohrožující febrilie refrakterní na jiná antipyretika (10).

Kontraindikace

Metamizol není vhodné podávat u pacientů se známou alergií či vyjádřenou agranulocytózou při užívání derivátů pyrazolonů, dále u dysfunkce kostní dřeně, po chemoterapii a při poruchách krvetvorby. Také u pacientů se známou analgetickou intolerancí a analgetickým astmatem např. po podání salicylátů, paracetamolu či ibuprofenu. Dále u pacientů s vrozeným deficitem glukózo-6-fosfát dehydrogenázy (riziko hemolýzy), u akutní porfyrie a během třetího trimestru těhotenství (1). Při neutropenii (absolutní počet neutrofilů $<1,5 \times 10^9/l$) je vhodné léčbu metamizolem přerušit (1, 13).

Dávkování

Dle Evropské lékové agentury je vhodné zahájit léčbu metamizolem nejnižší doporučenou dávkou, která se dle potřeby zvyšuje. U pacientů od 15 let je maximální jednotlivá dávka pro všechny cesty podání 1 000 mg a maximální denní dávka 4 000 mg rozložena do 3–4 jednotlivých dávek. Po injekčním podání nesmí maximální denní dávka překročit 5 000 mg. U pediatrických pacientů mladších 15 let má být dávka stanovena preferenčně v závislosti na tělesné hmotnosti (1, 4). Obvyklá jednotlivá dávka metamizolu v pediatrické populaci je 8–16 mg/kg pro všechny dostupné lékové formy. Např. v Brazílii je doporučena jednotlivá dávka u pediatrických pacientů vyšší než v Evropě (15 až 20 mg/kg na dávku), literární údaje však neodůvodňují změnu (4).

Monitorování

Jelikož agranulocytóza (absolutní počet neutrofilů $<0,5 \times 10^9/l$) může nastat kdykoli během léčby, je nejdůležitější včasné rozpoznání klinických příznaků. Je vhodné pacienty a rodiče informovat o nutnosti přerušit léčbu metamizolem a navštívit svého lékaře při nespecifických projevech neutropenie jako jsou nově vzniklá horečka, zimnice, bolest v krku, únava, stomatitida. Krevní obraz, včetně diferenciálního rozpočtu bílých krvinek, je třeba sledovat až do návratu k původním hodnotám (1, 10, 13).

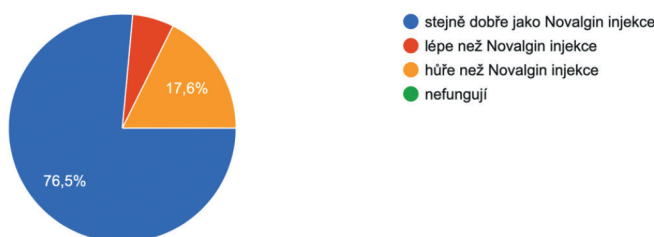
Interakce s metamizolem

Perorální formy metamizolu je možno podávat v jakémkoli vztahu k jídlu. U pacientů s perioperační analgezií metamizolem byla nalezena středně silná indukce a zvýšená aktivita enzymů cytochrom P450 CYP2B6 (3,8 x) a CYP3A4 (2,8 x). Indukce těchto důležitých enzymů může způsobit rychlejší metabolismus nebo kratší účinek relevantních léčiv (2, 9). Metamizol může snížit sérové hladiny cyklosporinu, proto při současném podání je doporučeno její monitorování. Vliv metamizolu na agregaci krevních destiček je srovnatelný s účinky jiných nesteroidních antiflogistik; pro metamizol však nebylo doposud jasné popsáno zvýšené riziko krvácení. Podávání metamizolu může snížit antiagregační účinnost kyseliny acetylsalicylové a je třeba opatrnosti u pacientů s kyselinou acetylsalicylovou v prevenci kardiovaskulárních onemocnění. Metamizol má závažnou interakci s methotrexátem, kde je zvýšené riziko pancytopenie a agranulocytózy. Je doporučeno tuto kombinaci současně nepoužívat. Metamizol ovlivňuje hladiny bupropionu a jeho metabolitů v krvi. Proto je třeba opatrnosti při současném podávání bupropionu a metamizolu (1, 2).

Obr. 1. Odpověď na dotaz zkušenosti s lékovou formou metamizolu sodného ($n = 17 = 100 \%$)

Metamizol Stada 500 mg/ml perorální kapky dle Vaší klinické zkušenosti fungují na pooperační bolest u dětí?

17 odpovědí



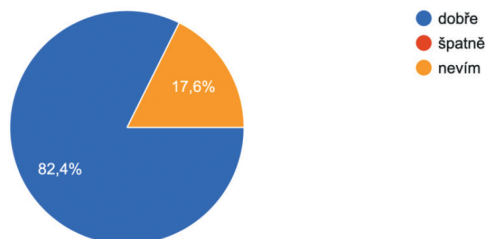
Nežádoucí účinky

V roce 1936 byl poprvé zaznamenán výskyt agranulocytózy v souvislosti s užíváním metamizolu. Dipyron byl stažen z kanadského trhu v roce 1963, z amerického trhu v roce 1977. Ve Velké Británii nikdy registrován nebyl. FDA jej nedoporučuje, protože nenabízí lepší účinnost ve srovnání s opioidními analgetiky a nese riziko nepředvídatelných závažných nežádoucích účinků jako jsou agranulocytóza, aplastická anémie, trombocytopenická purpura a hemolytická anémie (10). Agranulocytóza navozená metamizolem a další krevní dyskrasie jsou potenciálně život ohrožující (úmrtnost kolem 9 %) nežádoucí idiosynkratické reakce na imunologickém podkladě, ale i následkem přímé toxicity vůči progenitorovým buňkám kostní dřeně (14). Je to reakce nepředvídatelná nezávislá na dávce a pravděpodobně je její vznik spjat s genetickou predispozicí. Vzhledem k pravděpodobně existujícímu imunologickému mechanismu lze klinický projev agranulocytózy očekávat po léčebném období asi 7–14 dnů s latencí až několik měsíců (13, 15). První publikovaná analýza rizika analgetik u různých populací dospělých v Evropě proběhla v letech 1981–1984 (International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study). V případě metamizolu byl zjištěn výskyt 1,1 případů agranulocytózy na 1 milion exponovaných osob za týden léčby, zároveň byla patrná regionální variabilita rizika (16). Švédská retrospektivní analýza z roku 2002 odhadla riziko vzniku agranulocytózy u dospělých v souvislosti s metamizolem na přibližně 500 případů na 1 milion receptů předepsaného metamizolu. 92 % případů krevní dyskrasie nastalo během dvou měsíců od začátku léčby (17). Tam, kde je metamizol používán, jsou nežádoucí účinky agranulocytózy a granulocytopenie i nadále hlášeny, přesná kvantifikace absolutního rizika agranulocytózy, které je patrně velmi nízké, není v současné době na základě dostupných údajů možná. Státní ústav pro kontrolu léčiv doposud (tj. do 7. 9. 2020) přijal celkem čtyři hlášení podezření na výskyt agranulocytózy v souvislosti s podáním léčivých přípravků obsahujících metamizol. Ve všech případech byl reportujícím lékař. Ve třech nahlášených případech byla pacientem dospělá osoba a v jednom případě nebyl věk specifikován (sdělení SÚKL).

Mezi nejčastější nežádoucí účinky metamizolu patří alergické kožní reakce, jako je svědění (na dlaních rukou, chodidlech nohou a pokožce

Obr. 2. Snášlivost perorálních kapek s metamizolem dětskými pacienty ($n = 17 = 100 \%$)

Tolerují pacienti Metamizol Stada 500 mg/ml perorální kapky?
17 odpovědí



hlavy) a kopřivka (1). Reakce přecitlivělosti, včetně anafylaktického šoku, jsou vzácné. Existuje tedy riziko alergických reakcí a je vhodná opatrnost u pacientů s astmatem či známými alergiemi. Po rychlém intravenózním podání může dojít k hypotenzii, která může vést k šoku. Riziko se zvyšuje s vyššími dávkami, s již existující hypotenzí nebo se zvýšeným rizikem např. při hypovolemii nebo šoku či při horečce. Je třeba dbát na to, aby byl metamizol naředěn v dostatečném objemu a podán jako pomalý bolus maximální rychlostí 500 mg (1 ml) za minutu jako prevence hypotenzních reakcí, lépe však jako krátká infuze po dobu 15 minut, nebo aby byl podán pomalu jako kontinuální infuze (1, 18). Metamizol pravděpodobně zvyšuje riziko gastrointestinálních nežádoucích účinků, popisované při podávání vysokých dávek perorálního a parenterálního metamizolu a při dlouhodobém podávání (19). Po velmi vysokých dávkách může exkrece neškodného metabolitu (rubazonová kyselina) způsobit červené zabarvení moči (1, 10). Při vyšších než doporučených dávkách mohou nastat poruchy koncentrace, je doporučena opatrnost při řízení vozidel a u činností vyžadujících pozornost (1).

Těhotenství a kojení

Údaje o metamizolu během těhotenství a kojení jsou nedostatečné, nejspíše proto, že v mnoha zemích není metamizol k dispozici a v těhotenství je nejvíce využíván paracetamol a první dva trimestry také nesteroidní antiflogistika (ibuprofen). Metamizol prostupuje placentou. Obecně se užívání metamizolu během prvního a druhého trimestru nedoporučuje, avšak není patrné, že by působil teratogenně a embryotoxicky. V určitých případech jsou jednotlivé dávky metamizolu podané během prvních šesti měsíců těhotenství možné, pokud neexistují jiné

možnosti léčby. Použití během třetího trimestru je stejně jako u ibuprofenu kontraindikováno pro možný negativní vliv metamizolu na funkci ledvin plodu a uzávěr ductus arteriosus (1).

Metabolity metamizolu jsou vylučovány do mateřského mléka ve značném množství a nelze vyloučit riziko pro kojené dítě. Je tedy vhodné se vyhnout zejména opakovanému použití metamizolu během kojení. V případě jednorázového podání metamizolu se doporučuje, aby matky nekojily po dobu 48 hodin od podání dávky (1, 4).

Bezpečnost metamizolu v pediatrii

Důvodem rozšířeného užívání metamizolu nejen u dospělých, ale i u dětí jsou pozitivní zkušenosti s ohledem na přínosy a rizika s obecně dobrou snášlivostí a relativně bezproblémové použití u komorbidit (13, 20). Observační multicentrická studie hodnotila bezpečnost používání jednotlivé dávky metamizolu v léčbě pooperační bolesti u 1 145 dětí do 6 let věku s 0,3% četností nežádoucích reakce typu pruritus či exantém (7). U kojenců mladších jednoho roku bývalo v běžné praxi off-label intravenózní podání metamizolu sodného. Německá multicentrická studie z šesti pediatrických center zkoumala podání jedné dávky intravenózního metamizolu pro pooperační léčbu bolesti u 1 177 dětí do 6 let věku. Studované kohorty zahrnovaly mimo jiné 113 pacientů (9,9 %) mladších 1 roku a 34 pacientů (3 %) bylo z novorozenecké kategorie, tedy populace kontraindikovaná držitelem registrace. Intravenózně podaný metamizol byl v této populaci dobře tolerovaný v průměrné jednotlivé dávce 8,3–29,4 mg/kg (7). Multicentrická observační práce z roku 2017 použila intravenózní metamizol v terapii pooperační bolesti u 316 pacientů do 12 měsíců věku, včetně 81 novorozenců, dávkování bylo obdobné jako

ve výše uvedené studii, autoři sledali dobrou toleranci k léčbě bolesti touto cestou podání (8). Recentní farmakokinetická studie s metamizolem u 25 pacientů věkového rozmezí 5 měsíců až téměř 6 let poukazuje na značnou interindividuální variabilitu v metabolismu aktivního metabolitu 4-MAA, hlavního nositele analgetického účinku. Zejména u kojenců mladších 12 měsíců je patrná možnost kumulace metabolitů a autoři navrhuji pro zvýšení bezpečnosti nižší pásmo dávkování metamizolu pro intravenózní podání a omezit používání metamizolu na maximálně 2 dny (21). I přes používání metamizolu u dětí byla publikována pouze kazuistická sdělení popisující agranulocytózu. Metamizol je v klinické praxi považován za léčivo s přijatelným poměrem prospěchu a rizika v léčbě akutní bolesti ve srovnání s jinými neopioidními analgetiky (13).

Kazuistika 1

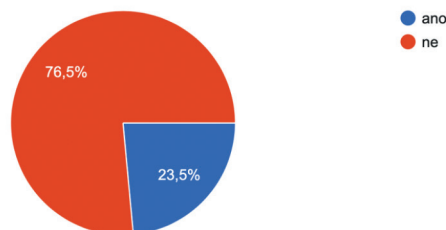
Rizika užívání metamizolu demonstrují autoři na případě 4letého chlapce z Mexika, léčeného ve Spojených státech pro sepsi způsobenou koxitidou, která byla doprovázena leukopenií s výraznou neutropenií, která přetrvávala několik týdnů a přechodně si vyžádala léčbu G-CSF a vyloučení malignity kostní dřeně. Rozborem anamnézy bylo zjištěno, že chlapci byl na bolest doprovázející záňet podán doma rodiči v Mexiku volně prodejný přípravek s metamizolem, který není v USA registrován. Matka chlapce se navíc pět měsíců předtím léčila pro sepsi z cholecystitidy doprovázenou mírnou leukopenií a v předchorobí též užívala stejný přípravek s metamizolem. Autoři nezmiňují dávku na tělesnou hmotnost pacienta a délku podávání metamizolu, jednalo se však o 500 mg tablety, tedy off-label podání pro tuto věkovou kategorii (pozn. v ČR jsou tablety s metamizolem 500 mg doporučovány až od 15 let věku). Případ jistě stojí za pozornost vzhledem k závažnosti neutropenie a familiární vazbě, která ukazuje na možný genetický podklad vzniku tohoto nežádoucího účinku metamizolu (22).

Metamizol v perioperační analgezi u dětí

Analgetická účinnost metamizolu je dle Oxfordské ligy analgetické účinnosti srovnatelná s paracetamolem, chybí však publikovaná data o tom, že by byl metamizol srovnatelný či lepší v léčbě akutní pediatrické bolesti než ostatní nesteroidní antiflogistika (5). Z literatury vyplývá, že metamizol se v klinické praxi u dětí používá především

Obr. 3. Percepce rizik nežádoucích účinků metamizolu ($n = 17 = 100\%$)

Bojíte se u léčivých přípravků s metamizolem nějakého nežádoucího účinku?
17 odpovědí



v léčbě pooperační bolesti. U malých a středních výkonů u dětí je oblíbená kombinace metamizolu s paracetamolem. Metamizol je pooperačně také kombinován s nesteroidním antiflogistikem (např. ibuprofen) jako účinný přístup k úlevě bolesti, s lepší účinností oproti monoterapii (3). Pro střední a velké výkony metamizol pooperačně doplňuje opioidní nebo lokální anestetika (23). Tramadol a metamizol spolu s antiemetikem jsou součástí mnoha režimů bolesti, např. jako tzv. „Würzburger Tropf“ (3). Metamizol či paracetamol jsou s výhodou podávány k pooperační analgezi u otorinolaryngologických a oftalmologických operací, kde obzvláště tramadol není pro vyšší riziko nauzey a zvracení příliš vhodný. Metamizol je také využíván jako neopioidní analgetikum v multimodálním přístupu léčby bolesti u popálenin (23).

Průzkum používání metamizolu v dětské chirurgii

Používání neopioidních analgetik, a obzvláště metamizolu u dětí mladších 14 let v dětské chirurgii, bylo zmapováno on-line dotazníkem v Německu, na který reagovalo celkem 2 284 anesteziologů. Intravenózní metamizol je preferovaným neopioidním analgetikem používaným během chirurgických zákroků. Pooperativně byla anestezie ordinována se stejnou frekvencí nesteroidní antiflogistika, metamizol a paracetamol. Z respondentů 49,3 % uvedlo, že ordinovali metamizol v kombinaci s jiným neopioidním analgetikem v případě silné bolesti, 14,8 % metamizol používalo v monoterapii bolesti a 23,2 % jej neužívalo vůbec. Téměř polovina respondentů předepisovala intravenózní metamizol v dávkách 15 mg/kg tělesné hmotnosti nebo nižších, zatímco 26 % podávalo jednotlivé dávky nejméně 16 mg/kg a někdy více než 20 mg/kg. Více než 60 % respondentů nepozorovalo v souvislosti s metamizolem žádné nežádoucí účinky. Alergické reakce, anafylaxe a pokles krevního tlaku

vyžadující zásah byly hlášeny u 3–4 % respondentů. V 17 případech (1,3 %) byl záznam o změnách v bílé krevní řadě, z čehož u 2 pacientů (0,14 %) byla v průběhu dvou let zaznamenána agranulocytóza. Pouze 5,5 % respondentů pravidelně monitorovalo u dětí v souvislosti s metamizolem krevní obraz (24).

Zkušenost s perorálními kapkami s metamizolem v dětské chirurgii a traumatologii

Od února 2020 byla zavedena na Oddělení dětské chirurgie a traumatologie FN Hradec Králové tekutá perorální forma metamizolu sodného (Metamizol Stada 500 mg/ml perorální kapky, 1 ml = 20 kapek, 1 kapka = 25 mg metamizolu). Důvodem byla možnost využití perorálního podání metamizolu namísto injekčního přípravku Novalgin zejména tam, kde není k dispozici intravenózní vstup nebo pooperačně u kojenců a menších dětí s uspokojivým perorálním příjmem. Z údajů držitele registrace Novalginu inj. vyplývá, že perorální podání je obvykle dostačující k dosažení uspokojivé analgezie. Pouze tam, kde perorální podání není vhodné (např. při zvracení, poruchách polykání apod.), se doporučuje parenterální podání (1). Dobré farmakokinetické parametry vstřebávání metamizolu po perorálním podání podporují ekvivalentní účinnost k nitrožilnímu podání (14). Analgetická dávka u nás využívaná je pro snadnost zapamatování zvolena jako 1 kapka na 2 kg tělesné hmotnosti (odpovídá dávce 12,5 mg/kg), s možným navýšením do maximální denní dávky 75 mg/kg/den (3). Metamizol kapky jsou také s výhodou využívány v ambulantním provozu dětské chirurgie, např. v případě bolestí u zlomenin, které jsou přijímány k léčbě a nemají zavedený intravenózní vstup. Zde mají dětské chirurgové pozitivní zkušenost s jeho použitím u menších dětí namísto tramadolu kapek,

po kterém je častý výskyt nevolnosti a zvracení. Dále byla sdělena pozitivní zkušenost např. při mírném dorovnávání zlomenin u větších dětí pro rychlý nástup účinku (osobní sdělení).

Pro snahu o objektivizaci zkušeností s metamizolem byla rozeslána krátká anketa pomocí Google Forms, určená lékařskému a sesterskému personálu ze 4 různých pracovišť, který metamizol ve formě perorálních kapek pro dětské chirurgické pacienty na odděleních používal. Návratnost dotazníku byla nízká ($n = 17$), nicméně pro 47 % respondentů ($n = 8$) byl metamizol neopioidním analgetikem první volby a pro téměř 30 % ($n = 5$) lékem třetí volby. Názor na implementaci metamizolu ve formě perorálních kapek do stávajícího analgetického portfolia lze prohlédnout níže, viz obr. 1–4.

Kazuistika 2

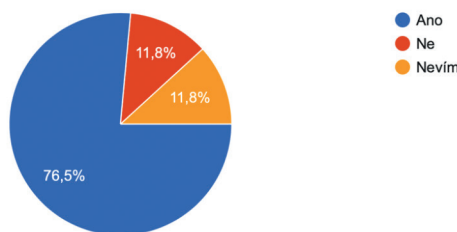
Z našeho pracoviště z Fakultní nemocnice Hradec Králové je ilustrativní kazuistika 6letého chlapce s tělesnou hmotností 27 kg, který si při pádu v lanovém centru způsobil zlomeninu obou kostí předloktí levé horní končetiny. V rámci příjmu a předoperační přípravy byl ordinován Tramalgic 20 kapek jednorázově. Následovala zavřená repozice v celkové anestezii, následně pobyt na lůžkové stanici dětské chirurgie, kde byly ordinovány dvě varianty pooperační analgezie – na prvním místě Metamizol Stada gtt. 15 kapek (375 mg, tj. cca 14 mg/kg) nebo Paracetamol Kabi inf. sol. 500 mg (cca 18 mg/kg). Za 6 hodin po operaci byla chlapci pro bolest aplikována jedna dávka Metamizolu por gtt dle ordinace s dobrým efektem, 1. pooperační den byly v cca 12hodinovém odstupu aplikovány ještě dvě další dávky metamizolu s dostatečnou kontrolou bolesti. 2. pooperační den byl chlapec v dobrém stavu propuštěn domů, další dávku analgetik již po dobu hospitalizace nevyžadoval.

Paliativní péče a metamizol u dětí

V léčbě bolesti u dětských pacientů v paliativní péči je žádoucí využívat celé spektrum dostupných analgetik z neopioidní skupiny. Vedle paracetamolu a ibuprofenu je možnou volbou i metamizol. Jelikož účinkuje jako analgetikum, antipyretikum a má i mírné spasmolytické účinky, je vhodný zejména pro abdominální bolest. Kombinace je obvykle s paracetamolem, případně i s opioidy. Využívat lze u metamizolu formu tablet a kapek (pomocné látky u tekuté

Obr. 4. Tramadol šetřící efekt metamizolu v léčbě bolesti u dětí ($n = 17 = 100\%$)

Se zavedením perorální lékové formy metamizolu ve formě kapek méně předepisujete Tramadol perorální kapky?
17 odpovědí



perorální formy jsou teoreticky kompatibilní pro podání cestou PEG). V některých zemích jsou dostupné pro paliativní péči i rektální čípky s obsahem metamizolu sodného (300 a 1000 mg). Je vhodné si však pro případnou kombinaci v kontextu paliativní péče uvědomit, že metamizol nemá vyjádřené protizánětlivé účinky. Při poruše funkce ledvin nebo jater je clearance metamizolu snížena, proto je třeba se vyhnout opakovaným vysokým dávkám (1). Pro parenterální podání, které však v paliativní péči není preferované, pokud pacient nemá dlouhodobý žilní vstup a kvalifikovanou pečující osobu, je možné využít pomalé bolusové dávkování nebo i dávkování kontinuální (2–3 mg/kg/h) (18). Dle výrobce je doporučeno injekční roztok dále ředit v 0,9% fyziologickém roztoku, 5% roztoku glukózy nebo Ringerově roztoku (1). Tyto roztoky musí být dle Souhrnu údajů o přípravku podány okamžitě, nicméně dle publikovaných prací je popsána několikaletá fyzikálně-chemická stabilita pro koncentrace do 60 mg/ml v nosném roztoku 0,9% fyziologickém roztoku (25). Podání metamizolu oddaluje nutnost indikace opioidních analgetik a tudíž s výhodou minimalizuje riziko nežádoucích účinků spojených s touto skupinou. Není-li však bolest dostatečně kontrolována, nesmíme s nasazením opioidních léčiv váhat (18).

Závěr

Použití metamizolu jako spolehlivého neopioidního analgetika v ČR má dlouhou tradici s mnohaletými pozitivními zkušenostmi v pediatrii. Intravenózní metamizol je upřednostňovaným neopioidním analgetikem podávaným peroperačně pro profylaxi pooperační bolesti. Na našem pracovišti se osvědčilo podání metamizolu kapek, které může nahradit

intravenózní cestu podání v indikovaných případech léčby bolesti či jako antipyretikum zejména u mladších dětí a kojenců. Navíc metamizol perorální kapky lze podávat všem věkovým kategoriím, včetně novorozenců a kojenců mladších 3 měsíců. Je vhodné mít na paměti riziko nežádoucích účinků, vždy zvážit riziko a přínos léčby. V případě potřeby lze také provést adekvátní terapii bolesti dalšími přípravky ze skupiny neopioidních analgetik, zejména pak u pacientů s polyvalentními alergiemi, astmatem a dále dbát opatrnosti u pacientů s útlumem krvetvorby. Pro stanovení bezpečnosti metamizolu v chronické terapii bolesti u dospělých i dětí chybí dostatek údajů. Obecné odmítnutí podávání metamizolu kojencům mladším 3 měsíců se navíc nepovažuje za odůvodněné na základě skutečnosti, že ze studií, které zahrnovaly pacienty v této věkové skupině, nevznikly žádné zvláštní obavy (4). Je třeba pečlivě sledovat klinické a laboratorní příznaky neutropenie a agranulocytózy, rodiče a pacient by měli být dobře informováni o nežádoucích účincích souvisejících s metamizolem (24).

Poděkování: Autorský tým děkuje za odpověď na anketní dotazy všem respondentům z Oddělení dětské chirurgie a traumatologie, Dětské kliniky, PharmDr. Petře Šubrtové a Dětskému oddělení Ortopedické kliniky Fakultní nemocnice Hradec Králové a také Dětskému oddělení Orlickoústecké nemocnice – Nemocnice Pardubického kraje. Práce byla podpořena grantem Univerzity Karlovy (SVV 260 551).

Literatura u autorky a na www.pediatricpraxi.cz