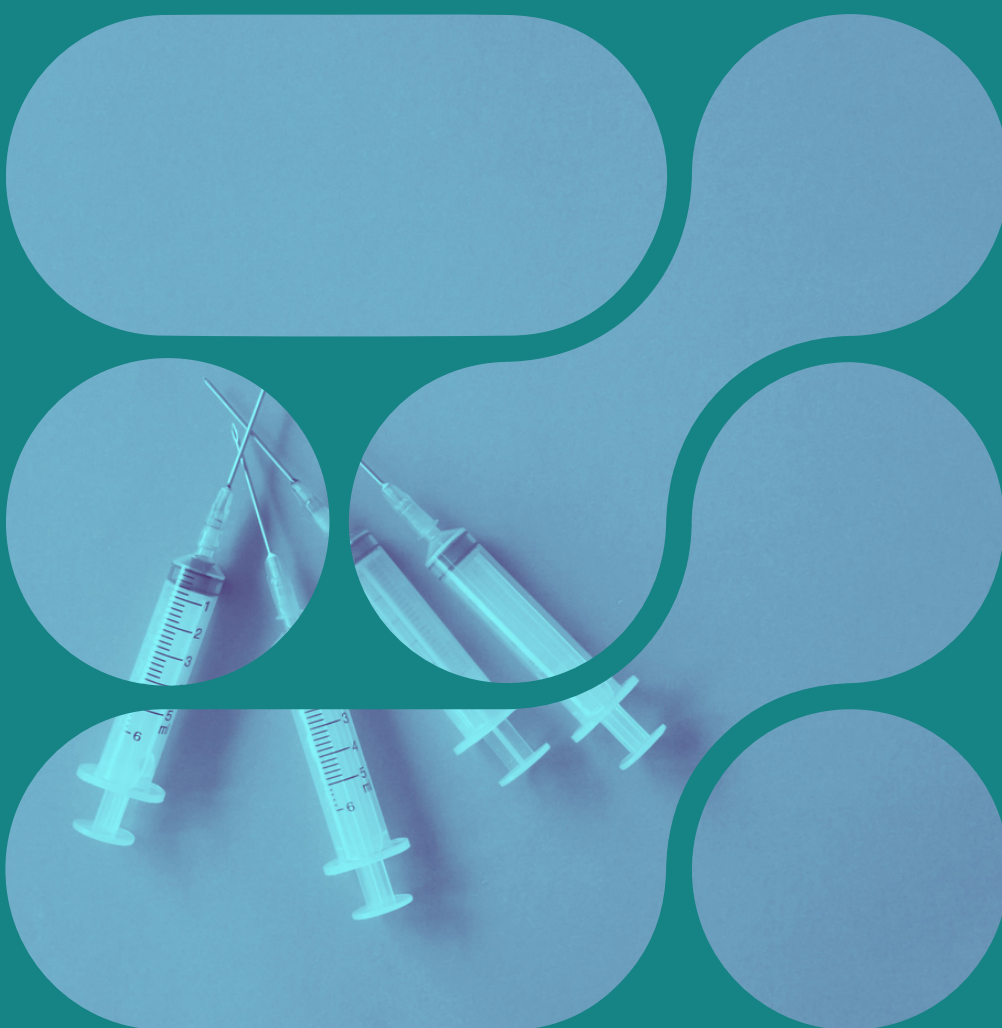


Liekové riziko

2/2025



Vážené kolegyně, vážení kolegovia,
milí čitatelia,

urobiť prvý krok do neznáma vie byť náročné. Urobiť prvý krok do niečoho, čo už z minulosti poznáme vie byť tiež náročné, ale možno nie až v takom rozmere. Sme radi, že prvý krok do obnovenia vydávania Liekového rizika sme už tento rok urobili. Dovoľte nám pokračovať v našom kráčaní a priniesť vám druhé tohtoročné číslo bulletinu Liekové riziko.

V tomto čísle sme sa zamerali na veľmi dôležité témy – anafylaxiu a agranulocytózu. Tieto závažné nežiaduce účinky si vyžadujú našu pozornosť a dôslednú sledovanosť, pretože môžu mať vážne následky pre pacientov. Je nevyhnutné, aby zdravotnícki pracovníci aj pacienti boli informovaní o možných rizikách a regulačné authority prijímali opatrenia na ich minimalizáciu.

Aktuálne číslo obsahuje aj výber dvoch kazuistík, z ktorých práve jedna opisuje vznik anafylaktickej reakcie I. stupňa intenzity a nechýba ani prehľad zverejnených DHPC za posledné obdobie.

Veríme, že toto číslo prispeje k zvýšeniu povedomia a zodpovednosti v oblasti farmakovigilancie.

Príjemné čítanie vám praje

šéfredaktorka a redakčná rada

Obsah

Anafylaktické reakcie a analýza s nimi súvisiacich hlásení.....	3
Metamizolom vyvolaná agranulocytóza.....	12
Z prijatých hlásení vyberáme.....	20
DHPC za marec až jún 2025.....	21

Liekové riziko je farmakovigilančný bulletin Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv, ktorý je určený odbornej verejnosti a zdravotníckym profesionálom.

Šéfredaktorka: MUDr. Soňa Fundárková

Redakčná rada: PharmDr. Miroslava Gočová, PharmDr. Jana Pecherová, PhD., Mgr. Linda Makovníková, Mgr. Veronika Kunšteková, PhD.

Grafické spracovanie: Mgr. art. Lucia Balážiková, MBA, Mgr. Martina Štesková

Použité fotografie: Canva



ANAFYLAKTICKÉ REAKCIE A ANALÝZA S NIMI SÚVISIACICH HLÁSENÍ

Mgr. Linda Makovníková

Anafylaktické reakcie prichádzajú náhle, bez varovania a môžu ohroziť život pacienta. Poznanie rizikových faktorov a včasná intervencia môžu byť život zachraňujúce.

Termín „anafylaxia“ vznikol v začiatkoch 20. storočia na základe experimentálneho pozorovania dvoch francúzskych lekárov. Počas ich experimentu v snahe vynájsť očkovaciu látku, prvýkrát pozorovali fatálny priebeh anafylaktickej reakcie u psov. Pre proces, ktorý pozorovali navrhli prvotný termín „afylaxia“, ako opozitum termínu „fylaxia“ (ochrana). Neskôr sa vyvinul fonetickejší termín „anafylaxia“¹.

Svetová alergologická organizácia (World Allergy Organization – WAO) definuje anafylaxiu ako „závažnú, akútnu a život ohrozujúcu generalizovanú alebo systémovú hypersenzitívnu reakciu organizmu“². Najťažšou formou anafylaxie je anafylaktický šok. Asi v 10 % prípadov úplne rozvinutého anafylaktického šoku dochádza k zastaveniu dýchania a srdcovej činnosti⁴.

Rizikové faktory anafylaktickej reakcie

Anafylaxia je neočakávaná a častokrát nepredvídateľná reakcia. Riziko jej vzniku však definujú niektoré endogénne a exo-

génne faktory. K endogénnym patrí predovšetkým pozitívna osobná anamnéza, vek, súbežné ochorenia (kardiovaskulárne) a interkurentná infekcia. Exogénne faktory zahŕňajú potravinové alergény, farmakologickú liečbu, uštipnutie hmyzom, fyzikálne faktory prostredia (chlad alebo vysoká teplota), korenené jedlá, fyzickú námahu ako aj emočný stres. Rizikový profil jedincov značne ovplyvňuje vek, keďže v detskom veku je za 90 % prípadov reakcií zodpovedný potravinový alergén, naopak v strednom a v staršom veku sú hlavným rizikovým faktorom lieky, uštipnutie hmyzom a idiopatická forma anafylaxie². Významnú úlohu má aj genetická zložka, pretože v prípade rodičov s pozitívnou alergologickou anamnézou sa riziko u potomkov pohybuje v rozmedzí 60 – 80 %⁶.

V prípade farmakologických spúšťačov sú najrizikovejšie antibiotiká (betalaktámy – penicilíny, cefalosporíny, karbapenémy, imipeném, monobaktámy), nesteroidné antiflogistiká, myorelaxanciá a anestetiká, cytostatiká, imunomodulačné a biologické lieky^{7, 10}.

Typy anafylaktických reakcií

Z hľadiska patogenézy sa rozlišujú základné mechanizmy anafylaktickej reakcie, hoci ich klinický prejav je veľmi podobný²:

- **imunologické mechanizmy,**
- **neimunologické mechanizmy,**
- **idiopatická anafylaxia.**

Väčšina vzniknutých anafylaktických reakcií má imunologický mechanizmus a predstavuje tzv. IgE-mediovanú anafylaxiu na podklade hypersenzitívnej reakcie I. typu (podľa klasifikácie Coombsa a Gella).

Základom je interakcia antigénu so špecifickým IgE, naviazaným na receptor efektorových buniek (mastocyty, bazofily). Ak je takáto interakcia dostatočne veľká, nastáva ich degranulácia a uvoľnenie mediátorov alergickej reakcie (histamín, proteázy (tryptáza), vrátane de novo syntetizovaných leukotriénov, prostaglandínov a cytokínov). Uvoľnenie mediátorov do krvného obehu pôsobí buď priamo na tkanivá alebo na ďalšie bunky krvného systému, eozinofily, čím sa rozbieha „reťazová reakcia“ alergického zápalu⁴. Dôsledkom je vazodilatácia, zvýšená cievna permeabilita, agregácia trombocytov, kontrakcia hladkej svaloviny a hypersekrecia hlienových žliaz. Takáto zápalová reakcia má klinické prejavy na orgánovej alebo systémovej úrovni^{4,5}.

Aktivátormi tohto typu reakcie sú v najväčšej miere potraviny, lieky, hmyzí jed, latex a srst zvierat (napr. kónská srst)⁷.

Zvláštnym prípadom IgE-mediovej anafylaxie je tzv. cvičením indukovaná, potravinami asociovaná anafylaxia (food-dependent, exercise-induced anaphylaxis - FDEIA), ktorá je typická pre adolescentný vek. Predstavuje formu „športovej“ alergie, kedy sa anafylaktická reakcia spustí po cvičení s istým odstupom od požitia špecifickej potraviny. Kombinácia požitia špe-

cifickej potraviny a následnej fyzickej námahy znižuje hranicu aktivácie mastocytov. V takomto prípade možno hovoriť o tzv. sumačnej anafylaxii, kedy je na vznik anafylaxie potrebná spoluúčasť viacerých kofaktorov. Postihnutý jedinec môže pociťovať počas cvičenia teplo, má začervenanie v tvári, rozvíja sa generalizovaný pruritus s následným vznikom bronchoobštrukcie a hypotenzie, ktoré môžu v prípade chýbania správnej terapeutickej intervencie byť letálne. K potencujúcim faktorom patrí menštruácia a niektoré lieky (napr. lieky s obsahom kyseliny acetylsalicylovej). Samostatné požitie danej potraviny bez cvičenia alebo cvičenie bez predchádzajúceho požitia špecifickej potraviny anafylaxiu nespúšťa⁶.

Non-IgE-mediovaná anafylaxia je ďalší typ imunologického mechanizmu. Prebieha aktiváciou dráh komplementového systému (anafylatoxíny, C3a a C5a), aktiváciou koagulačného systému alebo ako IgG-mediovaná reakcia. Aktivátormi tohto typu reakcie sú niektoré kontrastné látky, lieky ako nesteroidné antiflogistiká, monoklonálne protilátky alebo dextrány ako pomocná látka v zložení lieku^{8,9}.

Neimunologický typ mechanizmu anafylaxie sa popisuje ako priama aktivácia mastocytov a bazofilov bez účasti IgE, iných protilátok alebo imunitných komplexov. Typickým príkladom sú pseudoalergické reakcie po podaní niektorých opioidov a pôsobenie fyzikálnych faktorov ako sú chladný vzduch, chladná voda alebo fyzická aktivita^{7,11}. Príkladom takejto reakcie môže byť aj tzv. red man syndrome, ktorý sa popisuje v súvislosti s vankomycínom. Prípad takejto reakcie je uvedený ako kazuistika č. 1, v článku Z prijatých hlásení vyberáme...

Idiopatická forma anafylaxie predstavuje diagnózu per exclusionem. Jednou z možných príčin sa uvažuje systémová mastocytóza. Tento typ predstavuje 6,5 % až 35 % anafylaxií^{2,4}.

Klinický obraz anafylaxie

Klinický obraz závisí od typu alergénu (antigénu), miesta jeho vstupu do organizmu (perorálne / inhalačne / topicky) a stupňa senzibilizácie pacienta. Najčastejšie prítomná býva kožná symptomatológia (84,1 % prípadov), pričom bolo pozorované, že absencia týchto príznakov môže byť spojená s vážnejšími klinickými prejavmi v iných orgánových systémoch a so závažným priebehom anafylaxie⁴. Väčšina reakcií prebieha počas prvých 30 minút od expozície, pričom v prípade polievkovej anafylaxie bol pozorovaný odstup aj 4 hodiny³. Podľa Ringa a Messmera sa rozoznávajú štyri stupne intenzity anafylaktických reakcií, a to v závislosti od intenzity a závažnosti prejavov v danom orgánovom systéme pacienta⁵. Tabuľka č. 1 uvádza klasifikačnú škálu intenzity anafylaktických reakcií.

Diagnostické kritériá

WAO definuje diagnostické kritériá anafylaktickej reakcie, ktoré určujú, kedy možno hovoriť o danom type reakcie.

Jednou z podmienok môže byť akútny vznik nevoľnosti (pár minút až do 2 hod.) so súčasným rozvojom kožných alebo slizničných prejavov alebo oboch súčasne (generalizovaná urtikária, nával tepla, edém pier, jazyka, uvuly). Okrem toho by mali byť prítomné komplikácie aspoň jedného z orgánových systémov, a to respiračné ťažkosti alebo cirkulačné ťažkosti alebo závažné gastrointestinálne ťažkosti².

Druhým prípadom, kedy možno hovoriť o anafylaktickej reakcii je stav, pri ktorom vznikne akútna hypotenzia alebo bronchospazmus po expozícii známemu alebo vysoko podozrivému alergénu (do 60 min.). V tomto prípade môže byť absencia kožných prejavov. Miera hypotenzie je vekovo špecifická a definuje sa ako pokles systolického tlaku väčší ako 30 % oproti východiskovej hodnote. U detí starších ako 10 rokov a dospelých pacientov, by mala byť hodnota systolického tlaku nižšia ako 90 mmHg a u detí mladších ako 10 rokov) by hodnota mala byť nižšia ako 70 mmHg^{1,2}.

Stupeň	Koža	Gastrointestinálny systém	Respiračný systém	Srdcový obeh
I.	Svrbenie, nával tepla, urtikária, angioedém	-	-	-
II.	Svrbenie, nával tepla, urtikária, angioedém	Nauzea, kŕče	Rinorea, zachrípnutie, dyspnoe	Tachykardia, hypotenzia, arytmia
III.	Svrbenie, nával tepla, urtikária, angioedém	Vracanie, defekácia	Edém laryngu, bronchospazmus, cyanóza	Šok
IV.	Svrbenie, nával tepla, urtikária, angioedém	Vracanie, defekácia	Zastavenie dýchania	Zastavenie obehu

Tabuľka č. 1: Klasifikačná škála intenzity anafylaktických reakcií (podľa Ringa a Messmera)⁵

Analýza hlásení podozrení na nežiaduce účinky liekov (NÚL) v súvislosti s reakciami - anafylaktická reakcia a anafylaktický šok

Predmetom analýzy boli hlásenia zaznamenané na území Slovenskej republiky, v ktorých bola ako nežiaduca reakcia uvedená anafylaktická reakcia alebo anafylaktický šok. Časové ohraničenie analýzy bolo v rozmedzí 5 rokov (1. 1. 2020 – 31. 12. 2024). Vyhľadávacím nástrojom bola európska databáza hlásení – EudraVigilance (ďalej len „databáza EudraVigilance“), do ktorej sú jednotlivé hlásenia zasielané národnou autoritou i držiteľmi rozhodnutia o registrácii lieku. Kľúčovým vyhľadávacím kritériom bola nahlásená nežiaduca reakcia, ktorá je predmetom daného článku. Analýza sa zaoberala počtom, závažnosťou, podozrivými liekmi / liečivami a inými ukazovateľmi v hláseniach v uvedenom časovom období.

Za analyzované obdobie bolo zaslaných do databázy EudraVigilance celkovo 53 hlásení v súvislosti s anafylaktickou reakciou alebo anafylaktickým šokom. Z celkového počtu bolo 22 hlásení zaslaných do databázy EudraVigilance priamo držiteľmi rozhodnutia o registrácii lieku. Zvyšných 31 hlásení prijal priamo ŠÚKL.

Z celkového počtu sa 43 hlásení týka anafylaktickej reakcie (z toho v 2 prípadoch bol súčasne prítomný aj anafylaktický šok) a 10 hlásení sa týka anafylaktického šoku.

Podľa závažnosti

Z celkového počtu prijatých hlásení boli všetky hlásenia vzhľadom na charakter nežiaducich reakcií závažné. V 44 hláseniach (83 %) bola nežiaduca reakcia posúdená ako „inak medicínsky významný stav“, čo predstavuje najčastejšie kritérium závažnosti. V 19 hláseniach (36 %) bolo vyznačené „priame ohrozenie života pacienta“ a v 12 hláseniach (23 %) viedla reakcia k hospitalizácii pacienta alebo k jej predĺženiu. V súvislosti s uvedenými počtami hlásení je potrebné vziať do úvahy, že v jednom hlásení je možné vyznačiť viaceré kritériá závažnosti, a tak súčet uvedených kritérií nepredstavuje 100 %.

Podľa oznamovateľa

Z celkového počtu prijatých hlásení bola väčšina hlásení (68 %) prijatých od lekárov. V prípade 12 hlásení (23 %) bol oznamovateľom samotný pacient, rodinný príslušník alebo iný nezdravotnícky pracovník. Zvyšné hlásenia (9 %) boli prijaté od lekárniky alebo iného zdravotníckeho pracovníka.

NÚL	2020	2021	2022	2023	2024	Spolu
Anafylaktická reakcia	3	13	6	6	12	40
Anafylaktický šok	3	1	2	3	2	11
Anafylaktická reakcia a anafylaktický šok	1	0	1	0	0	2
Spolu	7	13	10	9	14	53

Tabuľka č. 2: Počty hlásení podľa typu nežiaducej reakcie za obdobie 5 rokov

Podľa pacientov

Na základe analýzy hlásení, v ktorých bol špecifikovaný vek pacienta (43 hlásení) sa jednotlivé hlásenia týkali pacientov v rozmedzí 9. až 79. roka života. Najvyšší počet hlásení (13) sa týka pacientov vo veku staroby (65-99 rokov), pričom druhým najčastejším (12 hlásení) bolo obdobie staršej dospelosti (46-64 rokov). Z celkového počtu prijatých hlásení sa 62 % týka žien, 36 % mužov a v jednom hlásení nebolo pohlavie špecifikované.

Prehľad a počet hlásení podľa súbežne prítomných prejavov zoradených na základe triedy orgánových systémov podľa slovníka MedDRA

Nasledujúca analýza sa venovala reakciám, ktoré boli v jednotlivých hláseniach oznámené súčasne s anafylaxiou. Tabuľka č. 3 uvádza počet súbežne prítomných prejavov zoradených na základe triedy orgánových systémov podľa slovníka MedDRA (*The Medical Dictionary for Regulatory Activities*) – Slovník medicínskej terminológie pre regulačné činnosti.

Daná analýza ukázala, že najviac súbežných nežiaducich reakcií, ktoré sa vyskytli u pacientov s anafylaktickou reakciou, patrilo medzi poruchy respiračného systému, nervového systému, gastrointestinálneho systému a v neposlednom rade medzi poruchy kože. V prípade prvých troch orgánových systémov sú bližšie uvedené konkrétne reakcie.

Počet hlásení podľa ATC skupiny podozrivého lieku a prehľad jednotlivých liečiv

Analýza prehľadu počtu hlásení podľa ATC skupiny podozrivého lieku ukazuje, že najčastejšie boli hlásené anafylaktické reakcie v súvislosti s podozrivým liekom z ATC skupiny J - Antiinfektíva na systémové použitie a L - Cytostatiká a imunomodulátory.

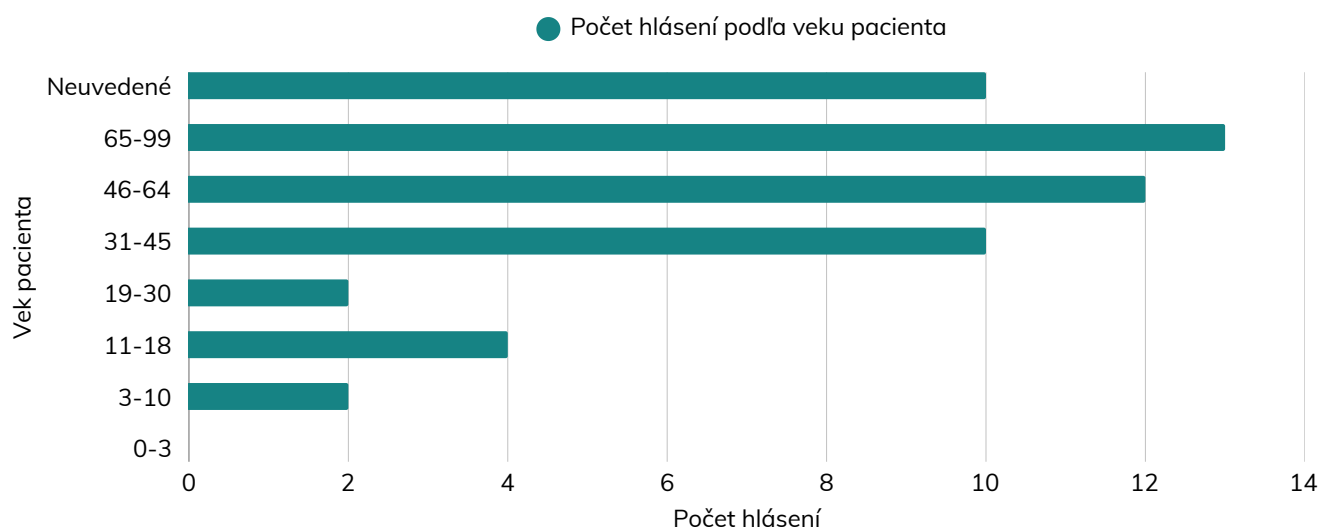
Na základe podrobnejšej analýzy jednotlivých liečiv v rámci ich príslušných ATC skupín sme zistili, že najvyšší počet hlásení sa týkal COVID-19 očkovacích látok - tozinameran a elasomeran (13) z ATC skupiny J, monoklonálnych protilátok a konjugátov protilátok s liečivom (8) z ATC skupiny L, alergénov (5) z ATC skupiny V a antibiotík (5) z ATC skupiny J.

Analýza podľa veku pacienta je zobrazená v grafe č. 1. Prehľad podľa súbežne prítomných prejavov a počty hlásení podľa ATC skupiny podozrivého lieku sú v tabuľke č. 3 a č. 4.



Triedy orgánových systémov podľa slovníka MedDRA	Počet hlásení
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína - dyspnoe - bronchospazmus - znížená saturácia krvi O₂	22
Poruchy nervového systému - bolesť hlavy - tremor - parestézie	19
Poruchy gastrointestinálneho traktu - nauzea - vracanie - opuch jazyka - opuch pier - dysfágia	17
Poruchy kože a podkožného tkaniva	12
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	11
Poruchy ciev	9
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	9
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	8
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	3
Poruchy krvi a lymfatického systému	2
Chirurgické a liečebné postupy	1
Infekcie a nákazy	1
Poruchy obličiek a močových ciest	1
Poruchy oka	1
Psychické poruchy	1
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	1

Tabuľka. č. 3: Súbežne hlásené nežiaduce reakcie podľa triedy orgánových systémov slovníka MedDRA



Graf č. 1: Prehľad počtu hlásení podozrení na NÚL podľa veku pacienta

ATC Skupina	Liečivá	Počet hlásení
J	azitromycín, ceftriaxón, cefuroxím, elasomeran, sulfametoxazol / trimetoprim, tozinameran	22
L	atezolizumab, brentuximab-vedotín, cetuximab, cisplatina, daratumumab, docetaxel, etopozid, infliximab, karboplatina, oxaliplatina, paklitaxel, pertuzumab, tocilizumab	19
V	extrakty alergénov, jodixanol, stromové pele, trávové pele	17
B	albumín, apixabán, náhrady krvi a plazmatické bielkoviny, parenterálne lieky s trojmocným železom, želatínové látky	12
N	metamizol, paracetamol / propyfenazón / kofeín	11
A	pitofenón	9
H	metylprednizolón	9
M	dexketoprofén	8

Tabuľka č. 4: Prehľad liečiv podľa ATC skupiny podozrivého lieku a počtu hlásení za sledované obdobie (uvedené v abecednom poradí)

Diskusia

Analýza údajov dostupných z prijatých hlásení podozrení na NÚL v súvislosti s anafylaktickými reakciami za obdobie 5 rokov preukázala, že z hľadiska veku pacienta sa väčšina hlásení týka dospelých a starších pacientov (50 – 70 rokov). Daný výsledok potvrdzuje doteraz známe informácie o zvýšenej incidencii anafylaktických reakcií vyvolaných liekmi v staršej populácii.

Najvyšší počet hlásení sa týka liekov z ATC skupiny J - Antiinfektíva na systémové použitie, L - Cytostatiká a imunomodulátory a V - Rôzne (vária). Analýza taktiež preukázala, že podozrivé lieky vo väčšine prijatých hlásení patria k najčastejším známym farmakologickým spúšťačom anafylaxií. Konkrétne sa jedná o antibiotiká a očkovacie látky, monoklonálne protilátky a konjugáty protilátok s liečivom a niektoré imunomodulačné preparáty (extrakty alergénov, pele). Z hľadiska liečiva sa najvyšší počet hlásení týkal očkovacích látok na prevenciu ochorenia COVID-19, konkrétne liečivo tozinameran (11) a druhým najčastejším liečivom bolo cytostatikum cetuximab (4). Najvyšší počet hlásení v súvislosti s COVID-19 očkovacou látkou je dôsledkom intenzívneho oznamovania hlásení v čase pandémie, ktorá prebiehala v období časového rozmedzia danej analýzy.

Na základe analýzy súbežných prejavov ťažkostí, ktoré sa vyskytli u pacientov s anafylaktickou reakciou boli najčastejšie sa vyskytujúce poruchy respiračného systému, nervového systému a gastrointestinálneho systému. Ťažkosti z triedy orgánového systému „Poruchy kože a podkožného tkaniva“, ktoré sú spravidla najčastejšie sa vyskytujúcimi prejavmi, sa v našej analýze nepreukázali ako najčastejšie. Daný nesúlad môže byť spôsobený samotným oznamovateľom hlásenia, ktorý zodpovedá za úplnosť poskytnutých údajov

v hlásení alebo tým, že kožné symptómy sa nemusia rozvinúť pri každom type anafylaxie. Zároveň podľa usmernení Správnej farmakovigilančnej praxe sa ako nežiaduci účinok spracováva len samotná anafylaktická reakcia, bez príznakov, ak je tento stav jedinou záverečnou diagnózou. Na základe zvyšných prejavov a ich zatriedení do jednotlivých tried orgánových systémov, daná analýza poukazuje na súlad s diagnostickými kritériami definovanými WAO.



Záver

Anafylaktické reakcie sú závažné patologické stavy, ktoré môžu ohroziť život pacienta v akomkoľvek veku. Zväčša sú nepredvídateľné a nie každý pacient má vedomosť o jeho zvýšenej vnímavosti na špecifické rizikové faktory. Poznanie rizikových faktorov je v tomto prípade veľmi dôležité. Jedným z takýchto faktorov, obzvlášť v dospelosti a v staršom veku je farmakologická liečba. Aktivity v oblasti farmakovigilancie umožňujú zaznamenávať podozrenia na nežiaduce účinky liekov aj tohto charakteru. Zabezpečuje sa tak neustály dohľad nad bezpečnosťou, účinnosťou a kvalitou liekov, ktoré sú určené zraniteľnej časti populácie, pacientom. Štátny ústav pre kontrolu liečiv oceňuje spoluprácu všetkých zdravotníckych pracovníkov v oblasti farmakovigilancie. Vzhľadom na uvedenú analýzu, by sme chceli vyzdvihnúť aktivitu zdravotníckych pracovníkov, ktorých hlásenia tvorili až 77 % z prijatých hlásení podozrení na NÚL za posledných 5 rokov. Zároveň, by sme chceli poďakovať aj samotným pacientom a iným nezdravotníckym pracovníkom, ktorí aktívne prispievajú svojimi hláseniami k väčšej bezpečnosti liekov.

Zdroje:

¹Petrů V, Krčmová I. Anafylaxe – urgentní alergický stav. Remedica 2009; 19: 205–20.

²Cardona et al. World Allergy Organization Journal (2020) 13:100472 <http://doi.org/10.1016/j.waojou.2020.100472>

³Biló MB, Martini M, Tontini C. Anaphylaxis. Eur Ann Allergy Clin Immunol 2021; 53(1): 4–17.

⁴Herknerová M. Anafylaxe. Med. praxi. 2021;18(2):92-96. doi: 10.36290/med.2021.015.

⁵Bieliková M., Urbanček S. 2014. Anafylaxia. Dermatol. Prax., 2014, 8(4):139–140.

⁶Jeseňák, M., Rennerová, Z., Kryštofová, J., Bánovčin, P.: Anafylaxia v detskom veku-cvičením indukovaná, s potravinami asociovaná In: Pediatria. - Roč. 4, č. 1 (2009), s. 17-23. - ISSN 1336-863X

⁷Čižnár, I. Anafylaxia v detskom veku. [Anafylaxia in childhood]. Pediatria (Bratislava), 2011, 6(3): 167-170.

⁸Khodoun M, Strait R, Orekov T, et al. Peanuts can contribute to anaphylactic shock by activating complement. J Allergy Clin Immunol. 2009;123:342–351.

⁹Khodoun MV, Strait R, Armstrong L, Yanase N, Finkelman FD. Identification of markers that distinguish IgE- from IgG-mediated anaphylaxis. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011;108:12413–12418.

¹⁰Tejedor-Alonso MA, Moro-Moro M, Múgica-García MV. Epidemiology of anaphylaxis: contributions from the last 10 years. J Investig Allergol Clin Immunol. 2015;25:163–175.

¹¹Štandardné postupy - Manažment pacienta s anafylaxiou v prednemocničnej neodkladnej zdravotnej starostlivosti - diagnosticko-liečebný štandard, 2021 [online]. Dostupné na: [Inclusion and exclusion criteria for the important medical events list \(MedDRA\). \[online\]](#)



METAMIZOLOM VYVOLANÁ AGRANULOCYTÓZA

Mgr. Lucia Kuráková, PhD.

Agranulocytóza, dlho známe riziko metamizolu, sa opäť stáva predmetom diskusií.

Metamizol je pyrazolónový derivát, patriaci do skupiny neopioidných analgetík. Prvýkrát bol uvedený na trh v Nemecku v roku 1922. Vďaka svojim analgetickým, antipyretickým ako aj spazmolytickým účinkom, v kombinácii s jeho priaznivou gastrointestinálnou znášanlivosťou, sa jeho používanie rýchlo rozšírilo do celého sveta¹. Bolo publikovaných množstvo štúdií, ktoré popisujú jeho účinnosť v manažmente bolesti rôzneho pôvodu a intenzity. Sledované bolo jeho použitie v liečbe pooperačných, poúrazových, kolikových² či onkologických bolestí³ ako aj pri bolestiach hlavy, migrénach⁴ a pri liečbe horúčky⁵. Presný mechanizmus jeho účinkov však nie je stále úplne objasnený.

Metamizol je proliečivo a za jeho farmakologické účinky sú zodpovedné jeho aktívne metabolity, hlavne 4-metylaminoantipyrín. Doposiaľ preskúmaný mechanizmus jeho analgetického účinku je veľmi komplexný. Spočiatku sa predpokladalo, že aktívne metabolity majú inhibičný účinok na cyklooxygenázu (COX) 1 a 2, hoci v menšej miere ako klasické nesteroidné antiflogistiká. Novšie štúdie však preukazujú, že najpravdepodobnejším vysvetlením jeho účinkov je vplyv na COX-3, ale aj kanabinoidný a opioidný systém. Stále sú však potrebné ďalšie štúdie na určenie presného mechanizmu účinku metamizolu^{6,7,8}.

Aj po storočí rozsiahleho používania metamizolu stále existujú otázky ohľadom jeho bezpečnosti. Pri krátkodobom užívaní sa metamizol, v porovnaní s nesteroidnými protizápalovými liekmi (NSAID) alebo opioidmi, javí ako bezpečný, hlavne čo sa týka gastrointestinálnej, kardiovaskulárnej a renálnej bezpečnosti, či výskytu neurologických nežiaducich účinkov. Liečba metamizolom je však pre potenciálne riziko vzniku závažných porúch krvi dlhodobou predmetom diskusií. Za jeho najzávažnejší a najkontroverznejší nežiaduci účinok je považovaná práve agranulocytóza^{2,7,9}.

Vzhľadom na obavy zo závažných nežiaducich účinkov metamizolu existujú v krajinách Európskej únie rozdiely v jeho používaní a dostupnosti. V niektorých európskych krajinách nebol metamizol doteraz registrovaný alebo bola jeho registrácia zrušená (napr. Francúzsko, Nórsko, Dánsko a Švédsko). V iných krajinách, vrátane Slovenska, je výdaj liekov s obsahom metamizolu viazaný na lekársky predpis. V krajinách ako Maďarsko, Bulharsko či Poľsko je metamizol dostupný ako voľnopredajný liek¹⁰.

V júni 2024 podala Fínska agentúra pre lieky (FIMEA) podnet na prehodnotenie pomeru prínosov a rizík liečby metamizolom v súvislosti s rizikom agranulocytó-

zy na Výbor pre hodnotenie rizík lieku (PRAC) Európskej liekovej agentúry (EMA). Tento podnet bol podaný na základe prípadov závažnej agranulocytózy, ktoré sa vyskytli aj napriek opatreniam na minimalizáciu rizika, zavedených v roku 2017 a posilnených v roku 2021. Tieto opatrenia zahŕňali zrušenie 100 tabletového balenia, zavedenie karty pacienta, opakované rozposlanie priamej komunikácie zdravotníckym pracovníkom (DHPC) a zmeny v súhrne charakteristických vlastností lieku (SPC) a písomnej informácii pre používateľa (PIL). Aj napriek týmto opatreniam bolo vo Fínsku hlásených ďalších 7 prípadov agranulocytózy a závažnej neutropénie, z ktorých 1 bol fatálny, 1 viedol ku trvalému poškodeniu zdravia pacienta, u 1 pacienta bola potrebná intenzívna zdravotná starostlivosť a u 4 pacientov viedli nežiaduce účinky k hospitalizácii. Na základe týchto prípadov zhodnotil držiteľ rozhodnutia o registrácii lieku Litalgin (obsahuje kombináciu liečiv metamizol a pitofenón), že riziko agranulocytózy spojené s týmto liekom prevyšuje jeho prínosy a podnikol kroky na zrušenie registrácie tohto lieku¹¹. Výbor PRAC na základe tohto podnetu preskúmal všetky dostupné údaje týkajúce sa rizika agranulocytózy v súvislosti s používaním liekov s obsahom metamizolu¹⁰.

Agranulocytóza alebo akútna neutropénia je definovaná ako zníženie počtu neutrofilov v krvi na menej ako $0,5 \times 10^9/l$. Zníženie počtu neutrofilov v krvi vedie ku zvýšenej náchylnosti pacienta na bakteriálne infekcie, ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo fatálne. Agranulocytóza sa prejavuje nešpecifickými príznakmi ako horúčka, zimnica, bolesť hrdla a bolestivé zmeny sliznice, najmä v ústach, nose a hrdle alebo v genitálnej či análnej oblasti^{6, 7, 10}.

Metamizolom vyvolaná agranulocytóza bola prvýkrát popísaná už v roku 1936¹² a odvtedy sa stala predmetom mnohých štúdií. Mechanizmus tejto reakcie však

stále nie je úplne objasnený. Doterajšie štúdie naznačujú, že rozvoj agranulocytózy môže byť založený na imunitnom podklade, či spôsobený priamym toxickým účinkom alebo kombináciou týchto mechanizmov¹⁰. V štúdiách bol popísaný aj možný vplyv genetických faktorov¹³.

Na základe údajov preskúmaných výborom PRAC je výskyt agranulocytózy u pacientov liečených metamizolom naďalej považovaný za zriedkavý. Presné stanovenie frekvencie výskytu tohto nežiaduceho účinku však zatiaľ nie je možné, nakoľko výsledky z rôznych štúdií sa líšia. EMA vykonala štatistickú analýzu prípadov agranulocytózy zaznamenaných v európskej databáze hlásení podozrení na nežiaduce účinky EudraVigilance (ďalej len „databáza EudraVigilance“) v období od januára 2014 do mája 2024. Daná databáza obsahuje všetky hlásenia zaslané držiteľmi rozhodnutia o registrácii liekov a národnými autoritami. Celkovo bolo identifikovaných 1200 relevantných prípadov agranulocytózy. Najviac hlásení bolo zaznamenaných v Nemecku a Španielsku, čo bolo v súlade s údajmi o spotrebe metamizolu. V rámci analýzy bola stanovená aj úmrtnosť v súvislosti s metamizolom indukovanou agranulocytózou. Zaznamenaných bolo 120 fatálnych prípadov, čo predstavuje 10 % hlásených prípadov agranulocytózy¹⁰. Táto hodnota je nižšia v porovnaní s výsledkami predchádzajúcej analýzy, z hlásení zaznamenaných v databáze EudraVigilance od roku 1985 do 2017, kedy úmrtnosť stanovili na 16 %¹⁴.

Čas do nástupu metamizolom vyvolanej agranulocytózy sa na základe zhodnotenia doterajších údajov javí relatívne krátky, s mediánom 7-14 dní, pričom 30-50 % prípadov sa vyskytuje počas prvého týždňa liečby. V priebehu ďalších týždňov liečby bol pozorovaný kontinuálny pokles v počte zaznamenaných prípadov. Tieto výsledky podporila aj analýza hlásení z databázy EudraVigilance, kde bola zaznamenaná stredná latencia 10 dní a v

40,2 % týchto prípadov došlo k nástupu nežiaducej reakcie v priebehu prvého týždňa liečby¹⁰.

Niekoľko štúdií tiež preukázalo, že čas nástupu reakcie je zvyčajne kratší u hospitalizovaných ako u ambulantných pacientov¹⁵; kratší čas nástupu bol zaznamenaný aj u pacientov, ktorí už v minulosti boli metamizolom liečení¹⁴. V 34 prípadoch, v ktorých bolo zdokladované aj predchádzajúce užívanie metamizolu pacientom, sa vyskytla reakcia s mediánom latencie 7,5 dňa, čo podporuje závery predchádzajúcich štúdií. Tiež bolo zaznamenané, že nežiaduca reakcia sa prejavila aj u pacientov, ktorí boli v minulosti niekoľkokrát liečení metamizolom bez výskytu nežiaducich reakcií. Výskyt agranulocytózy bol zaznamenaný aj po ukončení liečby metamizolom. V analýze hlásení uskutočnenej EMA v 180 prípadoch došlo k nástupu agranulocytózy v krátkom čase po ukončení liečby, s priemerným trvaním 3 dni od posledného podania.

Na základe týchto údajov bolo vyhodnotené, že metamizolom vyvolaná agranulocytóza je idiosynkratická reakcia nezávislá od dávky, ktorá sa môže vyskytnúť u pacienta kedykoľvek počas liečby, dokonca aj krátko po jej ukončení¹⁰.

Prehodnotenie sa zameralo aj na možnosť identifikácie pacientov so zvýšeným rizikom či nepriaznivou prognózou pri liečbe metamizolom. Na základe porovnania zaznamenaných prípadov agranulocytózy, berúc do úvahy ich závažnosť, ako aj dostupných údajov o liekmi vyvolanej agranulocytóze, sa predpokladá, že sa riziko zvyšuje so zvyšujúcim vekom pacienta pri nízkych hladinách neutrofilov (pod $0,1 \times 10^9/l$), pri súčasnom rozvoji závažných infekcií, ako aj v prítomnosti iného závažného pridruženého ochorenia či súbežného podávania liekov s tlmiacim účinkom na kostnú dreň (napr. metotre-

xát)^{14,16,17,18}. Ako je popísané vyššie, metamizolom vyvolaná agranulocytóza má pravdepodobne imunologický podklad. Imunitné reakcie majú vo všeobecnosti tendenciu rýchlejšie sa vyvinúť a mať závažnejší priebeh pri opätovnej expozícii danej látke. Z tohto dôvodu, ak má pacient v zdravotnej anamnéze výskyt agranulocytózy vyvolanej metamizolom či iným podobným liekom (napr. iné pyrazolóny a pyrazolidíny), pri následnej liečbe metamizolom je vystavený zvýšenému riziku vývoja závažnej agranulocytózy. Rovnako sú tomuto riziku vystavení aj pacienti so zhoršenou funkciou kostnej drene či pridruženým ochorením hematopoetického systému.

Z tohto dôvodu bolo u týchto skupín pacientov použitie metamizolu vyhodnotené ako neprijateľné riziko a je u nich liečba metamizolom kontraindikovaná¹⁰.

Neskoré vyhľadanie lekárskej pomoci po zaznamenaní prejavov agranulocytózy predlžuje výskyt neutropénie, čím sa zvyšuje riziko vzniku závažných komplikácií. Predpokladá sa, že nižšie hladiny neutrofilov a závažnejšie klinické prejavy u ambulantných pacientov, zaznamenané v niektorých štúdiách, boli zapríčinené práve dlhšou latenciou oproti hospitalizovaným pacientom.

Preto je nevyhnutné, aby si zdravotnícki pracovníci a pacienti boli vedomí:

- aké sú skoré príznaky agranulocytózy,
- dôležitosti okamžitého ukončenia liečby, ak sa takéto príznaky objavia,
- a potreby bezodkladného vyhľadania lekárskej pomoci.

Ak sa metamizol užíva na liečbu horúčky, ktorá je aj príznakom vznikajúcej agranulocytózy, pretrvávajúca alebo opakujúca sa horúčka môže byť nesprávne interpretovaná ako príznak liečeného ochorenia a agranulocytóza môže zostať nepovšimnutá. Niektoré príznaky naznačujúce vývoj agranulocytózy môžu byť maskované u pacientov, ktorí užívajú antibiotiká.

Nakoľko vyšetrenie krvného obrazu je esenciálne pre potvrdenie agranulocytózy, je u pacientov s potenciálnymi príznakmi agranulocytózy dôležité urýchlené vykonanie kompletného krvného obrazu (vrátane diferenciálu)¹⁰.

Na základe výsledkov prehodnotenia všetkých dostupných informácií, vrátane údajov z odbornej literatúry, údajov o bezpečnosti liekov získaných počas použí-

vania lieku v bežnej praxi a informácií získaných od zdravotníckych pracovníkov, ale aj pacientov, výbor PRAC vyhodnotil, že prínosy liekov s obsahom metamizolu stále prevažujú nad ich rizikami. Na základe odporúčaní výboru boli s cieľom zvýšiť povedomie o tomto závažnom vedľajšom účinku medzi pacientmi a zdravotníkmi pracovníkmi, ako aj uľahčiť jeho včasnú a diagnostiku, aktualizované informácie lieku, SPC a PIL. Do informácií o liekoch boli pridané aj informácie o kontraindikácii u tých skupín pacientov, u ktorých sa predpokladá zvýšené riziko vzniku závažnej agranulocytózy¹⁹. Nové odporúčania v liečbe metamizolom boli zaslané zdravotníckym pracovníkom, ktorí predpisujú, vydávajú alebo podávajú lieky s obsahom metamizolu, aj vo forme DHPC. DHPC je dostupná aj na webovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv po kliknutí na tento [odkaz](#).



ANALÝZA HLÁSENÍ METAMIZOLOM VYVOLANEJ AGRANULOCYTÓZY NA SLOVENSKU

Na území Slovenskej republiky je registrovaných niekoľko liekov s obsahom samotného metamizolu alebo v kombinácii s inými liečivami (ako napr. pitofenón, fempiverín, kofeín a drotaverín). Metamizol v tabletovej forme pritom patrí k najčastejšie predpisovaným liekom²⁰. Registrované lieky sú indikované na liečbu silnej alebo pretrvávajúcej bolesti, pri úrazoch a chirurgických výkonoch, kolikách, nádorových bolestiach alebo pri

horúčke. Lieky obsahujúce metamizol v kombinácii s inými liečivami sú registrované aj na liečbu pri krčovitých bolestiach v oblasti brucha (žalúdok, črevá, žľčové a močové cesty), pri bolestivej menštruácii, migréne a bolesti zubov ako aj na tlmenie bolesti pred vyšetrením pomocou nástrojov a po ňom, a na tlmenie bolesti po malých operačných zákrokoch²¹. Zoznam registrovaných liekov na Slovensku je uvedený v tabuľke č. 5.

Názov lieku	Liečivo
Metamizol Stada 500 mg/ml perorálne roztokové kvapky	metamizol
Metamizol Teva 500 mg tablety	
Metamizole Kalceks 500 mg/ml injekčný roztok	
METAMISTAD tablety	
Metamizol Medreg	
Emitazem	
Metamizole Noridem 500 mg/ml injekčný/infúzny roztok	
Nofebran 500 mg filmom obalené tablety	
Nofebran 500 mg/ml injekčný roztok	
Novalgín 500 mg	
Novalgín 500 mg/ml	
Quarelin	metamizol / kofeín / drotaverín
ALGIFEN NEO	metamizol / pitofenón
ANALGIN inj	metamizol / pitofenón/ fempiverín

Tabuľka č. 5: Zoznam liekov s obsahom metamizolu s aktuálne platnou registráciou na Slovensku

V databáze EudraVigilance bolo do konca roka 2024 zo Slovenska zaznamenaných 129 hlásení podozrení na nežiaduce účinky liekov s obsahom metamizolu, v rámci ktorých bolo zaznamenaných 330 nežiaducich reakcií. Najčastejšie vyskytujú sa reakcie patria do triedy porúch kože a podkožného tkaniva (47) alebo porúch imunitného systému (34). Najčastejšími nahlásenými podozreniami na nežiaduce reakcie boli hypersenzitivita (23), svrbenie (16) a exantém/vyrážka (15). Tieto údaje sú v zhode so známym bezpečnostným profilom metamizolu.

Celkovo bolo na Slovensku hlásených 9 prípadov súvisiacich s poruchami krvi. U troch hlásených prípadov bola zaznamenaná viac ako jedna porucha krvi. Zoznam jednotlivých nežiaducich reakcií zazname-

naných v týchto prípadoch je uvedený v tabuľke č. 6. Šesť z hlásených podozrení sa vyskytlo u žien a tri u mužov. Deväť z nich bolo závažných, pričom ani jeden z prípadov nebol nahlásený ako fatálny. V dvoch prípadoch bola zaznamenaná agranulocytóza - jedno staršie spontánne hlásenie z roku 2006 a druhé novšie hlásenie spracované na základe literárneho článku publikovaného Oleárovou a kol. v roku 2019⁶. Celkový počet hlásení podozrení na metamizolom vyvolanú agranulocytózu na území Slovenskej republiky predstavuje menej ako 3 % z celkového počtu hlásení pre lieky s obsahom metamizolu. Tento nízky počet zaznamenaných prípadov môže však súvisieť aj so stále nedostatočnou mierou hlásení podozrení na nežiaduce účinky na území Slovenska.

Nežiaduca reakcia	Počet
Leukopénia	6
Agranulocytóza	2
Pancytopenia	2
Porucha krvi	1
Anémia	1
Eozinofília	1
Neutropénia	1
Trombocytopenia	1

Tabuľka č. 6: Počet hlásených prípadov porúch krvi na území SR po liekoch s obsahom metamizolu

Agranulocytóza vyvolaná metamizolom je stav, ktorý sa vyskytuje zriedkavo. Na Slovensku boli doteraz zaznamenané len dva prípady podozrenia na túto nežiaducu reakciu, a to napriek tomu, že metamizol patrí medzi frekventovane predpisované lieky. Aj keď výskyt tejto reakcie nie je častý, treba mať na pamäti závažné následky, ktoré môže u jednotlivých pacientov vyvolať. Pozornosť treba venovať najmä pacientom, ktorých zdravotný stav či pridružená liečba, predstavujú zvýšené riziko vzniku závažnej formy tejto reakcie. Dôležité je starostlivé zhodnotenie príznakov a rizík liečby u konkrétneho pacienta.

Kľúčovým krokom k minimalizácii tohto rizika sa zdá byť rýchle rozpoznanie príznakov agranulocytózy, a to nielen zdravotníckymi pracovníkmi, ale predovšetkým pacientmi samotnými; následná včasná diagnostika a liečba.

Ďalším dôležitým bodom, ktorý je nevyhnutné spomenúť, je dôležitosť zaznamenávania hlásení podozrení na nežiaduce účinky liekov, nakoľko tieto údaje môžu prispieť k lepšiemu pochopeniu rizík aj u tak dlho používaných liekov, akým je metamizol.



Hlásením vzniknutých nežiaducich reakcií je tak možné prispieť k bezpečnejšiemu užívaniu liekov a k zlepšeniu zdravotnej starostlivosti o pacientov.

Zdroje:

- ¹ Nikolova I, Tencheva J, & Voynikov Y, Petkova V, Benbasat N, Danchev N. Metamizole: A Review Profile of a Well-Known "Forgotten" Drug. Part I: Pharmaceutical and Nonclinical Profile. *Biotechnology & Biotechnological Eq.* 2012 Dec; 26(6). 3329-3337. doi:10.5504/BBEQ.2012.0089.
- ² Jeyaraman N, Migliorini F, Murugan S, Ramasubramanian S, Balaji S, Maffulli N, Jeyaraman M. Metamizole in the Management of Musculoskeletal Disorders: Current Concept Review. *J Clin Med.* 2024 Aug 14;13(16):4794. doi: 10.3390/jcm13164794. PMID: 39200936; PMCID: PMC11355082.
- ³ Gaertner J, Stamer UM, Remi C, Voltz R, Bausewein C, Sabatowski R, Wirz S, Müller-Mundt G, Simon ST, Pralong A, Nauck F, Follmann M, Radbruch L, Meißner W. Metamizole/dipyrone for the relief of cancer pain: A systematic review and evidence-based recommendations for clinical practice. *Palliat Med.* 2017 Jan;31(1):26-34. doi: 10.1177/0269216316655746. Epub 2016 Jul 20. PMID: 27435604.
- ⁴ Bigal ME, Bordini CA, Speciali JG. Intravenous metamizol (Dipyrone) in acute migraine treatment and in episodic tension-type headache – a placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2001; 21(2): 90–95.
- ⁵ Alnajjar M, Saker Z, Haji F, Abdelsamed MA, Khaled Z, Abd-ElGawad M. Antipyretic effect of oral dipyrone (Metamizole) compared to oral ibuprofen in febrile children: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pediatr.* 2024 Oct 4;24(1):634. doi: 10.1186/s12887-024-05095-1. PMID: 39367335; PMCID: PMC11451230
- ⁶ Olearova A, Jureckova K. Metamizol ovplyvnil nástup účinku filgrastímu. *Klin Farmakol Farm.* 2019;33(3):46-49.
- ⁷ Miljkovic MN, Rancic NK, Simić RM, Stamenkovic DM, Dragojevic Simic VM. Metamizole: Current status of the safety and efficacy. *Hospital Pharmacology.* 2018; 5(3):694-704. doi:10.5937/hpimj1803694M
- ⁸ Brinkman DJ, Hendriksen LC, Rigter IM, Hollmann MW. Pharmacology and relevant drug interactions of metamizole. *Br J Clin Pharmacol.* 2025 Jul;91(7):2095-2102. doi: 10.1002/bcp.70101. Epub 2025 May 15. PMID: 40371456; PMCID: PMC12199094.
- ⁹ Lutz M. Metamizole (Dipyrone) and the Liver: A Review of the Literature. *J Clin Pharmacol.* 2019 Nov;59(11):1433-1442. doi: 10.1002/jcph.1512. Epub 2019 Aug 21. PMID: 31433499.
- ¹⁰ Metamizole-containing medicinal products article 107i referral - Assessment report [online]. Dostupné na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/metamizole-containing-medicinal-products-article-107i-referral-assessment-report_en.pdf
- ¹¹ Metamizole-containing medicinal products article 107i referral - Notification [online]. Dostupné na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/metamizole-containing-medicinal-products-article-107i-referral-notification_en.pdf
- ¹² Benjamin JE, Biederman JB. Agranulocytic leukopenia induced by a drug related to aminopyrine. *JAMA.* 1936;107(7):493-494.
- ¹³ Tomidis Chatzimanouil MK, Goppelt I, Zeissig Y, Sachs UJ, Laass MW. Metamizole-induced agranulocytosis (MIA): a mini review. *Mol Cell Pediatr.* 2023 Aug 17;10(1):6. doi: 10.1186/s40348-023-00160-8. PMID: 37589909; PMCID: PMC10435429.
- ¹⁴ Hoffmann F, Bantel C, Jobski K. Agranulocytosis attributed to metamizole: An analysis of spontaneous reports in EudraVigilance 1985-2017. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2020 Feb;126(2):116-125. doi: 10.1111/bcpt.13310. Epub 2019 Oct 7. PMID: 31449718.
- ¹⁵ Rudin D, Spoendlin J, Cismaru AL, Liakoni E, Bonadies N, Amstutz U, Meier CR, Krähenbühl S, Haschke M. Metamizole-associated neutropenia: Comparison of patients with neutropenia and metamizole-tolerant patients. *Eur J Intern Med.* 2019 Oct;68:36-43. doi: 10.1016/j.ejim.2019.07.029. Epub 2019 Aug 3. PMID: 31383393.
- ¹⁶ Andrés E, Maloisel F. Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis or acute neutropenia. *Current Opinion in Hematology.* 2008 Jan;15(1):15-21. DOI: 10.1097/moh.0b013e3282f15fb9. PMID: 18043241.
- ¹⁷ Blaser LS, Tramonti A, Egger P, Haschke M, Krähenbühl S, Rätz Bravo AE. Hematological safety of metamizole: retrospective analysis of WHO and Swiss spontaneous safety reports. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015 Feb;71(2):209-17. doi: 10.1007/s00228-014-1781-z. Epub 2014 Nov 18. PMID: 25401171.
- ¹⁸ Rattay B, Benndorf RA. Drug-Induced Idiosyncratic Agranulocytosis - Infrequent but Dangerous. *Front Pharmacol.* 2021 Aug 13;12:727717. doi: 10.3389/fphar.2021.727717. PMID: 34483939; PMCID: PMC8414253.
- ¹⁹ Metamizole-containing medicinal products article 107i referral - Measures to minimise serious outcomes of known side effect with painkiller metamizole [online]. Dostupné na: https://www.ema.europa.eu/sk/documents/referral/metamizole-containing-medicinal-products-article-107i-referral-measures-minimise-serious-outcomes-known-side-effect-painkiller-metamizole_sk.pdf
- ²⁰ Spotreba humánných liekov, zdravotníckych pomôcok a dietetických potravín v SR v roku 2023 [online]. Dostupné na: <https://www.nczisk.sk/Aktuality/Pages/Spotreba-humannych-liekov-zdravotnickych-pomocok-a-dietetickych-potravin-v-SR-v-roku-2023.aspx>
- ²¹ Databáza Štátneho Ústavu pre kontrolu liečiv [online]. Dostupné na: https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/databazy-a-servis/vyhľadavanie-liekov-zdravotnickych-pomocok-a-zmien-v-liekovej-databaze/vyhľadavanie-v-databaze-registrovaných-liekov?page_id=242&lie_nazov=&atc_nazov=metamizol&lie_kod=&atc_kod=&lie_rc=&drz_kod=



Z PRIJATÝCH HLÁSENÍ VYBERÁME...

V aktuálnom čísle Liekového rizika uvádzame dve zaujímavé kazuistiky, ktoré boli nahlásené štátnemu ústavu.

Kazuistika č. 1

48-ročnej pacientke s infekčnou endokarditídou bol dňa 24.3.2025 pridaný do liečby vankomycín bez inej zmeny farmakoterapie. Vankomycín bol pacientke podaný vo forme infúzie o 21:00 hod. v dávke 1500 mg v 500 ml fyziologického roztoku počas 60 min., pričom ku koncu podávania sa u pacientky vyskytlo svrbenie kože a červený výsev na bruchu, ktorý bol záverovaný ako syndróm červeného muža, tzv. red man syndrome.

Liečba vankomycínom bola prerušená, dávka lieku nebola pacientke nasledujúci deň podaná. Dňa 26.3.2025 bola liečba vankomycínom obnovená, pričom pred samotnou infúziou bola podaná premedikácia bisulepínom. Následne bola o 09:00 hod. pacientke zavedená infúzia vankomycínu v dávke 1000 mg, ktorá bola podávaná v priebehu 10 min. bez opätovného výskytu nežiaducich reakcií.

Vzhľadom na tieto skutočnosti bol kauzálny súvis s liečbou vyhodnotený ako pravdepodobný (podľa WHO klasifikácie).

Zdroj:

SPC lieku Vancomycin Viatris 1000 mg [on-line]. Dostupné na: <https://www.sukl.sk/buxus/docs/download/SPC00849295.pdf>

Kazuistika č. 2

39-ročný pacient s anamnézou anafylaktickej reakcie po bodnutí včelou bol indikovaný na venómovú terapiu, pričom mu bol podávaný liek Alutard SQ jedy hmyzu (včelí jed), v režime cluster v 45-minútových intervaloch. V priebehu 3 hodín, kedy bol pacient pozorovaný, sa nevyskytli žiadne ťažkosti. Následne pacient absolvoval cestu domov, kde po príchode nastala únava, spavosť, následne po prebudení celotelová erytrodermia, urtikária a veľká lokálna reakcia v mieste podania lieku. Iné ťažkosti pacient neuvádzal. Privolaná bola záchranná zdravotná služba, ktorá mu poskytla korekčnú liečbu. Po jej podaní pacient udával zlepšenie, hospitalizácia nebola nutná. Následne na druhý deň kontaktoval svojho ošetrojúceho lekára, už bez prítomnej celotelovej urtikárie, s lokálnou reakciou v mieste podania o veľkosti 13,5 cm. Stav pacienta bol diagnostikovaný ako I. stupeň anafylaktickej reakcie.

Vzhľadom na tieto skutočnosti bol kauzálny súvis s liečbou vyhodnotený ako pravdepodobný (podľa WHO klasifikácie).

Zdroj:

SPC lieku Alutard SQ jedy hmyzu [on-line]. Dostupné na: <https://www.sukl.sk/buxus/docs/download/SPC00709508.pdf>

DHPC ZA MAREC AŽ JÚN 2025

Prehľad priamej komunikácie zdravotníckym pracovníkom (DHPC), ktorá bola zverejnená na webovej stránke ŠÚKL-u za obdobie marec až jún 2025.

Priama komunikácia zdravotníckym pracovníkom (DHPC = Direct healthcare professional communication) je komunikačný nástroj, ktorým sa dôležité bezpečnostné informácie od držiteľa rozhodnutia o registrácii lieku alebo národnej liekovej autority adresujú priamo zdravotníckym pracovníkom. Jej cieľom je informovať zdravotníckych pracovníkov o prijatých opatreniach alebo potrebe prispôbiť liečebné postupy v súvislosti s predmetným liekom. Komunikácia prostredníctvom DHPC sa vyžaduje v situáciách, kedy je potrebné bezodkladne komunikovať zdravotníckej verejnosti nové informácie týkajúce sa bezpečnosti daného lieku alebo liečiva.

Tieto bezpečnostné informácie sa môžu týkať:

- zrušenia alebo pozastavenia registrácie lieku,
- zrušenia niektorej z indikácií lieku,
- novej kontraindikácie,
- zmeny dávkovania,
- potvrdenia a pridania nových závažných upozornení, nových, doteraz neznámych rizík daného lieku.

Priamu komunikáciu zdravotníckym pracovníkom (lekárom a/alebo lekárnikom) zasiela držiteľ rozhodnutia o registrácii lieku (farmaceutická spoločnosť) formou listu lekárom, ktorí daný liek predpisujú, prípadne lekárnikom, ktorí daný liek pripravujú a/alebo vydávajú pacientom. Listy sú distribuované poštou alebo elektronicky (e-mailom) a zároveň sú zverejňované na webovej stránke štátneho ústavu v časti: Bezpečnosť liekov - Oznamy držiteľov i na hlavnej stránke v časti Aktuality.



Liek	Liečivo	Bezpečnostný problém	Dátum zverejnenia
ENTONOX	oxid dusný / kyslík	<u>Možný únik plynu a prerušenie dodávky plynu pacientovi v dôsledku zamrznutia ventilu pri použití režimu kontinuálneho prietoku plynu s prietokom vyšším ako 8 l/min</u>	29. 04. 2025
Kisqali	ribociklib	<u>Aktualizácia podmienok uchovávania a času použiteľnosti s cieľom zabezpečenia kvality lieku v novej indikácii počas celej doby použiteľnosti</u>	02. 05. 2025
Mysimba	naltrexón / bupropión	<u>Odporúčania týkajúce sa uistenia sa, že nedošlo k nežiaducej zmene kardiovaskulárneho rizika u pacienta a zachovala sa znížená hmotnosť pacienta</u>	29. 05. 2025
Depakine	kyselina valproová	<u>Aktualizácia pokynov na rekonštitúciu roztoku, aby bolo možné presne dosiahnuť koncentráciu 100 mg/ml</u>	23. 06. 2025

Tabuľka č. 7: DHPC zverejnená na webovej stránke ŠÚKL za obdobie marec – jún 2025



Štátny ústav pre kontrolu liečiv
Kvetná 11
825 08 Bratislava

E-mail:
neziaduce.ucinky@sukl.sk
info@sukl.sk

www.sukl.sk