

Patrycja Kurowska, Wojciech Giermaziak

Główna Biblioteka Lekarska, Warszawa

BEZPIECZEŃSTWO TERAPII METAMIZOLEM

SAFETY OF METAMIZOLE THERAPY

Wstęp

Metamizol, środek przeciwbólowy i przeciwgorączkowy będący solą sodową kwasu fenylo-dwumetylopirazolonometylaminometa-sulfonowego, został wprowadzony do leczenia w Niemczech w 1922 r. i zdobył popularność na świecie. W latach 70. XX wieku zaczęły pojawiać się doniesienia o poważnych działaniach niepożądanych wywoływanych przez ten lek – głównie agranulocytozie i neutropenii [1]. Wskutek tych informacji środek został wycofany z lecznictwa w 1974 roku w Szwecji, a w 1977 roku w USA [2]. W ślad za nimi następnie poszły kolejne kraje, m.in. Japonia, Australia, Iran, Wielka Brytania.

W Polsce od wielu lat znany jest pod nazwą handlową Pyralgin/Pyralgina i cieszy się dużą popularnością: w 2003 roku sprzedano tu ponad 15 milionów opakowań metamizolu (w różnej postaci) [2]. Aktualnie w obrocie na polskim rynku dostępne są preparaty o kategorii dostępności OTC, zawierające sól sodową lub magnezową metamizolu (Tab.1.).

Tabela 1. Preparaty OTC na rynku polskim, zawierające metamizol – stan na luty 2023 r.

Leki proste
GARDAN, 500 mg, tabletki; Adamed Pharma
MaxAlgina, 500 mg, tabletki; Teva
Pyralgina, 500 mg, tabletki; Polpharma
Pyralgina Ból i Gorączka, 500 mg/saszetkę, granulat do sporządzania roztworu doustnego; Polpharma
Pyretolek, 500 mg, tabletki powlekane; Sun-Farm
Xalgin, 500 mg, tabletki; Stada
Leki złożone
[hioscyna + metamizol] Scopolan compositum, 10 mg + 250 mg, tabletki drażowane; Herbapol Wrocław
[kofeina + drotaweryna + metamizol] Vemonis Femi, 400 mg + 60 mg + 40 mg, tabletki powlekane; Adamed Pharma

Wskazania i przeciwwskazania do stosowania metamizolu

Produkty lecznicze zawierające metamizol są wskazane do stosowania w leczeniu bólu różnej etiologii o dużym nasileniu oraz gorączki, gdy zastosowanie innych leków jest nieskuteczne bądź przeciwwskazane [3]. Metamizol dodatkowo wykazuje działanie spazmolityczne i z tego względu zaleca się go w bólu kolkowym i trzewnym. Maksymalna dobową dawką metamizolu to, w zależności od źródła, 4,0 g lub 5,0 g [3,4].

Poza tymi jednoznacznymi wskazaniami metamizol bywa stosowany również w przypadku łagodnego i umiarkowanego bólu, chociaż dostępne są alternatywy o lepszym profilu bezpieczeństwa [5]. Jak wskazują Wordliczek i wsp., metamizol nie powinien być stosowany w bólu zapalnym z uwagi na fakt, że nie wykazuje działania przeciwzapalnego. Metamizol może być ewentualnie rozważony jako składowa analgezji multimodalnej u pacjenta z bólem zapalnym. W szczegól-

ności preferowane jest łączenie NLPZ (niesteroidowych leków przeciwzapalnych) z metamizolem (synergizm) [6].

Metamizol jest powszechnie przepisywany w wielu krajach ze względu na dobrą skuteczność i małą toksyczność dla przewodu pokarmowego [7]. Metamizol pozostaje popularnym lekiem przeciwbólowym nie tylko dlatego, że jest skuteczny, ale także jest generalnie bezpieczniejszy niż opioidy oraz jest stosunkowo tani [8].

Stosowanie preparatów OTC zawierających metamizol jest przeciwwskazane w wymienionych sytuacjach [9]:

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub substancje pomocnicze;
- Znana nadwrażliwość na NLPZ i leki przeciwbólowe, objawiająca się pokrzywką, skurczem oskrzeli, obrzękiem naczynioworuchowym lub innymi objawami reakcji anafilaktycznej;
- Astma wywołana lub zaostrzona przez NLPZ (tzw. zespół astmy analgetycznej; astma aspirynowa);
- Ostra porfiria wątrobową;
- Wrodzony niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (tzw. fawizm; choroba bobowa);
- Ciężka niewydolność wątroby i/lub nerek;
- Choroby hematologiczne, zaburzenia czynności szpiku kostnego;
- Trzeci trymestr ciąży.

Działania niepożądane

Mimo korzystnego profilu bezpieczeństwa metamizolu, u podatnych pacjentów może wystąpić neutropenia lub agranulocytoza, ciężki i potencjalnie śmiertelny spadek liczby krążących granulocytów obojętnochłonnych [7]. Do innych najważniejszych działań niepożądanych metamizolu należą niedokrwistość, reakcje skórne, zaburzenia skórne oraz skurcz oskrzeli.

ZABURZENIA KRWI I UKŁADU CHŁONNEGO

Podczas stosowania metamizolu istnieje ryzyko wystąpienia agranulocytozy. Jako pierwsi określenia częstości występowania agranulocytozy w Polsce w związku z metamizolem podjęli się Maj i Lis. Na podstawie retrospektywnej analizy dokumentacji medycznej z sześciu polskich ośrodków hematologicznych, obejmującej lata 1997–2001 uzyskano szacunkową wartość wynoszącą 0,2 przypadku na milion osobodni stosowania leku [10].

W 2004 roku Maj i Centkowski opublikowali prospektywne badanie częstości występowania w Polsce agranulocytozy i anemii aplastycznej związanej z doustnym stosowaniem metamizolu sodowego. Rejestrowano wszystkie przypadki tych powikłań w sześciu krajowych ośrodkach hematologicznych, obsługujących około 40% ludności kraju. W ciągu 12 miesięcy badania potwierdzono dwa przypadki niedokrwistości aplastycznej i nie potwierdzono żadnego przypadku agranulocytozy, która mogła mieć związek ze stosowaniem metamizolu. Ekstrapolując te dane na liczbę spożywanych w Polsce tabletek metamizolu (112 300 094 rocznie), autorzy określili ryzyko wystąpienia niedokrwistości aplastycznej podczas leczenia metamizolem na poziomie 0,25 przypadków na 1 milion osób na dzień leczenia, co stanowiło wartość niższą niż w przypadku niesteroidowych leków przeciwzapalnych [11].

Kolejne polskie badanie, opublikowane w 2010 roku, również wykazało, że prawdopodobieństwo wystąpienia dyskracji krwi wywołanej metamizolem jest bardzo niskie. W prospektywnym, 12-miesięcznym badaniu uczestniczyły wszystkie krajowe ośrodki hematologiczne, poza jednym (24 ośrodki). W tym czasie zgłoszono 21 przypadków agranulocytozy, 48 przypadków niedokrwistości aplastycznej, 15 przypadków neutropenii i 11 przypadków pancytopenii (kryteria diagnostyczne tych zaburzeń wymieniono w Tabeli 2). Trzy z tych przypadków uznano za prawdopodobnie związane z metamizolem (dwa przypadki agranulocytozy; jeden przypadek niedokrwistości aplastycznej). Surowe szacunki częstości agranulocytozy i niedokrwistości aplastycznej związanej z metamizolem wyniosły odpowiednio 0,16 i 0,08 przypadku/milion osobodni użytkowania [12].

Częstość występowania agranulocytozy związanej z metamizolem prezentują również dane zagraniczne. Według Blaser i wsp. mi-

Tabela 2. Kryteria diagnostyczne wybranych zaburzeń morfologicznych krwi

Dyskrazja krwi	Definicja
Agranulocytoza	liczba granulocytów poniżej 500/ μ l; pacjent nie spełnia kryteriów diagnostycznych anemii aplastycznej
Anemia aplastyczna	liczba granulocytów <1500/ μ l, liczba płytek krwi <100 000/ μ l, poziom retikulocytów <0,5% oraz ubogokomórkowy (poniżej 25% komórek krwiotwórczych) obraz szpiku
Neutropenia	liczba granulocytów poniżej 1500/ μ l; pacjent nie spełnia kryteriów diagnostycznych anemii aplastycznej
Pancytopenia	liczba granulocytów poniżej 1500/ μ l; płytek krwi <100 000/ μ l; niedokrwistość Hb<9g/dl; pacjent nie spełnia kryteriów diagnostycznych anemii aplastycznej

Opracowano na podstawie: [12]

nimalna częstość występowania tego powikłania wyniosła 0,46–1,63 przypadków na milion osobodni stosowania leku (Szwajcaria, dane z lat 2006–2012) [13]. Dane ze Szwecji określiły tę częstość na 1:1500 realizowanych recept [14], dane z Hiszpanii – 1 przypadek na milion mieszkańców rocznie [15]. Prawdopodobnie rzeczywista częstość występowania przypadków neutropenii związanej z metamizolem jest wyższa [13].

Klose i wsp. określali ryzyko agranulocytozy i neutropenii związanej ze stosowaniem metamizolu analizując dane z niemieckiego funduszu ubezpieczeń zdrowotnych w okresie od 2010 do 2013 roku. W badaniu wzięło udział łącznie 630 285 osób leczonych metamizolem i 390 830 osób z grupy kontrolnej. W grupie osób otrzymujących metamizol kody ICD dla agranulocytozy i neutropenii pojawiały się częściej niż u osób niestosujących leku. Ryzyko wystąpienia polekowej agranulocytozy i neutropenii po przepisaniu metamizolu wynosiło 1:1602 (CI 95%, 1:1926 do 1:1371) [16].

U dorosłych moment wykrycia agranulocytozy wywołanej metamizolem jest zmienny i waha się od detekcji po pojedynczej dawce do nawet kilku miesięcy po ekspozycji. W analizach bezpieczeństwa

8,1% przypadków agranulocytozy wystąpiło po podaniu pojedynczej dawki, a około 30%-52% przypadków wystąpiło w ciągu pierwszych 7 dni leczenia [13, 17].

Hoffmann i wsp. przeanalizowali spontaniczne doniesienia o podejrzeniu agranulocytozy związanej z metamizolem zarejestrowane w bazie danych EudraVigilance w latach 1985–2017. W sumie uwzględniono 1448 raportów z 31 różnych krajów (Niemcy 42,0%; Hiszpania 29,6%; Szwajcaria 13,1%; inne kraje 15,3%). Średni wiek pacjentów wynosił 53,6 lat (63,4% kobiet). Ogólnie mediana czasu między rozpoczęciem leczenia metamizolem a wystąpieniem agranulocytozy wyniosła 13 dni; 34,7% przypadków wystąpiło do 7 dni. Czas ten był znacznie krótszy u pacjentów, którzy otrzymywali już wcześniej metamizol (mediana: 6 vs 15 dni). Około 16% przypadków zakończyło się śmiercią. Zmarli pacjenci byli starsi i częściej dodatkowo przyjmowali metotrekسات w porównaniu z pacjentami, u których nie nastąpił zgon. Ponieważ agranulocytoza może rozwinąć się kilka tygodni po ostatnim podaniu, niezależnie od dawki i czasu trwania leczenia, lekarze i pacjenci powinni być świadomi jej objawów przedmiotowych i podmiotowych [18].

W opublikowanych w ostatnich latach badaniach kohortowych i obserwacyjnych na populacji pediatrycznej uznano, że agranulocytoza wywołana metamizolem jest powikłaniem rzadkim, o częstości występowania porównywalnej z częstością znaną dla innych nieopiodowych leków przeciwbólowych [19, 20].

Zgodnie z aktualnym stanowiskiem Europejskiej Agencji Leków kategoryczne odrzucenie stosowania metamizolu u niemowląt do 3. miesiąca życia nie jest uznawane za uzasadnione, gdyż badania przeprowadzone na pacjentach w tej grupie wiekowej nie wykazały szczególnego ryzyka [19, 20]. Biorąc pod uwagę dostępność alternatywnych metod leczenia gorączki i bólu oraz profil działań niepożądanych metamizolu, nie powinien on jednak być preferowanym lekiem przeciwgorączkowym pierwszego rzutu u dzieci [21].

Istnieją doniesienia prezentujące wystąpienie agranulocytozy w populacji pediatrycznej [21, 22]. W niemieckiej analizie danych z lat 1990–2012 6 ze 161 zgłoszonych przypadków (3,7%) agranulocytozy wywołanej metamizolem wystąpiło u pacjentów w wieku 11–17 lat [17]. W szwajcarskiej retrospektywnej analizie spontanicznie zgłasza-

nych w latach 1991-2013 hematologicznych działań niepożądanych związanych z metamizolem, 3 z 77 zgłoszeń (3,9%) dotyczyło pacjentów w wieku poniżej 19 lat [13].

Aslan i wsp. opisali śmiertelny przypadek agranulocytozy i zgorzeli Fourniera u 12-letniego chłopca po przyjęciu metamizolu. Pacjentowi, który dwa tygodnie wcześniej został przyjęty do szpitala z umiarkowaną gorączką zalecono doustne leczenie metamizolem. W ciągu 4 dni przyjął łącznie 8 g metamizolu [23, 24].

Dotychczas nie opracowano skutecznej strategii identyfikacji pacjentów ze zwiększonym ryzykiem neutropenii wywołanej metamizolem. W badaniu Rudin i wsp. nie stwierdzono związku między chorobami autoimmunologicznymi, historią alergii na leki i jednoczesnym leczeniem lekami niemielotoksycznymi i nieimmunosupresyjnymi z rozwojem neutropenii po podaniu metamizolu [7].

Z badania doświadczalnego na komórkach prowadzonego przez Rudin i wsp. czynnikiem ryzyka granulocytopenii związanej z metamizolem mogą być sytuacje, w których zwiększona zostaje produkcja heminy, takie jak pozanaczyniowa hemoliza [25].

Istnieją doniesienia wskazujące, że ryzyko agranulocytozy wywołanej metamizolem różni się w zależności od pochodzenia etnicznego i może potencjalnie być związane z wariantami alleli HLA, jednak potwierdzenie tej tezy wymaga dalszych badań [8].

REAKCJE ANAFILAKTYCZNE I ANAFILAKTOIDALNE

Podczas leczenia metamizolem może dojść do wstrząsu anafilaktycznego. Należy zachować szczególną ostrożność u osób z atopią lub astmą [26]. U pacjentów z zespołem astmy aspirynowej obserwuje się nadwrażliwość na metamizol. W badaniu Agondi i wsp. zgłosiło ją 67,1% spośród 73 pacjentów z astmą aspirynową (spośród wszystkich NLPZ, to właśnie aspiryna i metamizol najczęściej indukowały reakcje nadwrażliwości). Nietolerancja metamizolu zwykle objawia się w formie ataku astmy. Może wystąpić pokrzywka [27].

Alergia na metamizol, w której pośredniczy IgE, powoduje anafilaksję z zajęciem układu oddechowego, sercowo-naczyniowego i/lub żołądkowo-jelitowego. Opóźniona nadwrażliwość na metamizol często powoduje osutkę podobną do odry i może wywoływać inne formy

reakcji na lek, w tym osutkę zgięciową, osutkę polekową, polekową reakcję z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi lub spektrum zespołu Stevensa-Johnsona/martwica toksyczno-rozplywna naskórka [5].

Metodę diagnozowania alergii na metamizol stanowi śródskórne badanie metamizolu w rozcieńczeniu 1:100 (tj. 5 mg/ml) [5].

HEPATOTOKSYCZNOŚĆ / POLEKOWE USZKODZENIE WĄTROBY

Według dostępnych danych uszkodzenie wątroby przez metamizol występuje niezwykle rzadko, jednak nieznana jest dokładna częstość tego przypadku [28]. Przeprowadzone na myszach badania kancerogennego potencjału metamizolu wykazały wzrost częstości występowania zmian guzowych wątroby lub wzrost masy narządu pod wpływem tego środka [29].

W grudniu 2020 r. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych opublikował komunikat informujący o możliwości wystąpienia uszkodzenia wątroby po zastosowaniu produktów zawierających metamizol. Według komunikatu, nie należy stosować metamizolu u osób, u których w przeszłości doszło do uszkodzenia wątroby w czasie leczenia tym lekiem, gdy nie rozpoznano w tym czasie innej potencjalnej przyczyny uszkodzenia wątroby. Obserwowane uszkodzenie dotyczyło głównie hepatocytów i rozwijało się w przeciągu kilku dni do kilku miesięcy od początku leczenia. Wśród objawów przedmiotowych i podmiotowych wyróżniono podwyższoną aktywność enzymów wątrobowych, niekiedy towarzyszyła im żółtaczka, mogły pojawiać się reakcje nadwrażliwości (np. wysypka skórna, dyskracje krwi, gorączka i eozynofilia) z jednoczesnymi cechami autoimmunologicznego zapalenia wątroby. U większości pacjentów objawy ustąpiły po zaprzestaniu leczenia metamizolem; u niektórych pacjentów ponowne podanie metamizolu skutkowało ponownym wystąpieniem objawów uszkodzenia wątroby; w niektórych przypadkach nastąpiła ostra niewydolność wątroby wymagająca przeszczepienia narządu [26, 28].

Dokładny mechanizm, w jakim metamizol powoduje uszkodzenie wątroby jest nieznany, aktualne dane sugerują mechanizm immunoalergicznego [28, 30]. Czynniki ryzyka wystąpienia polekowego uszkodzenia wątroby wymieniono w Tabeli 3.

Tabela 3. Czynniki zwiększające ryzyko polekowego uszkodzenia wątroby (DILI)

Czynniki ryzyka wystąpienia uszkodzenia wątroby	Dodatkowe informacje
Wiek pacjenta	Ryzyko pojawienia się polekowych działań niepożądanych wzrasta wraz z wiekiem.
Stosowanie innych leków	Należy unikać jednoczesowego leków, które mogą zwiększać ryzyko DILI.
Stosowanie leków będących inhibitorami lub induktorami izoenzymów cytochromu P450	Zmiana metabolizmu wątrobowego leków może zwiększać ryzyko wystąpienia ich hepatotoksyczności.
Spożywanie alkoholu	Zwiększone ryzyko uszkodzenia wątroby
Przyjmowanie leków roślinnych, suplementów diety	Brak możliwości pełnej oceny bezpieczeństwa leków roślinnych i suplementów diety. Wzrost ryzyka potencjalnie hepatotoksycznych interakcji.
Wystąpienie w przeszłości niepożądanych objawów po lekach	Istotnym czynnikiem ryzyka mogą być występujące w przeszłości działania niepożądane o podłożu immunoalergicznym czy objawy polekowej hepatopatii
Czynniki genetyczne	Czynniki farmakogenetyczne mogą modyfikować skuteczność i bezpieczeństwo leczenia.

Opracowano na podstawie: [30]

Szczególne grupy pacjentów

PACJENCI PO RESEKCJI ŻOŁĄDKA

Pacjenci po wycięciu żołądka wykazują niższą ekspozycję na aktywne metabolity metamizolu niż osoby zdrowe. W związku z tym może istnieć konieczność dostosowania dawkowania u takich osób [31].

KOBIETY W OKRESIE LAKTACJI

Według ChPL metamizol w postaci tabletek nie powinien być stosowany przez kobiety karmiące piersią. Metabolity metamizolu w dużych ilościach przenikają do mleka, nie można zatem wykluczyć ryzyka dla dziecka. Czas eliminacji wszystkich metabolitów wynosi do 48 h [3, 9, 26]. Według EMA stosowanie metamizolu podczas karmienia piersią jest przeciwwskazane. Niska liczba zgłaszanych działań niepożądanych sugeruje jednak niskie ryzyko w przypadku krótkotrwałego zastosowania leku, dlatego po przyjęciu metamizolu zaleca się obserwację dziecka pod kątem ewentualnych działań niepożądanych [32].

PACJENCI Z CHOROBYMI UKŁADU KRĄŻENIA

Pacjenci z chorobami układu krążenia często w ramach prewencji wtórnej przyjmują aspirynę. Obserwacyjna, ogólnokrajowa analiza prowadzona w Niemczech wykazała, że jednoczesne podawanie aspiryny i metamizolu wiązało się ze zwiększoną śmiertelnością. Było to częściowo spowodowane zdarzeniami niedokrwiennymi (zawał mięśnia sercowego i udar), które występowały częściej u pacjentów leczonych tymi lekami jednocześnie. Dlatego metamizol należy stosować ostrożnie u pacjentów leczonych aspiryną [33].

Ze względu na możliwość działania hipotensyjnego produkty zawierające metamizol w sytuacjach, w których należy unikać obniżenia ciśnienia krwi (m.in. pacjenci z chorobą wieńcową, zwężeniem naczyń domózgowych) można stosować jedynie pod warunkiem ścisłego nadzoru nad parametrami hemodynamicznymi [26].

Interakcje metamizolu z innymi lekami

Stosowanie metamizolu wiąże się z ryzykiem interakcji z innymi lekami. Przykłady leków, z którymi metamizol może wchodzić w interakcje oraz mechanizmy tych interakcji przedstawiono w Tabeli 4.

Tabela 4. Interakcje metamizolu z innymi produktami leczniczymi

LEKI, Z KTÓRYMI METAMIZOL WCHODZI W INTERAKCJE	MECHANIZM INTERAKCJI
Kwas acetylosalicylowy	Metamizol zmniejsza działanie hamujące agregację płytek krwi przez kwas acetylosalicylowy
Metotreksat	Nasilenie działania toksycznego (hemotoksycznego), zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku
Cyklosporyna, takrolimus, bupropion, efawirenz, metadon, walproinian, sertralina	Metamizol może spowodować spadek stężenia wymienionych leków w surowicy krwi i osłabienie ich klinicznej skuteczności poprzez indukcję enzymów metabolizujących (np. CYP3A4, CYP2B6)
Doustne leki przeciwkrzepliwe	Zmiana siły działania tych leków przez metamizol
Chlorpromazyna	Połączenie chlorpromazyny z metamizolem może doprowadzić do wystąpienia ciężkiej hipotermii
Mianseryna	Mianseryna wzmacnia przeciwbólowe działanie metamizolu

Opracowano na podstawie: [26, 34-36]

Dyskusja i podsumowanie

Mimo możliwości ciężkich i potencjalnie śmiertelnych skutków ubocznych po zastosowaniu metamizolu lek ten jest uznawany za stosunkowo bezpieczny i skuteczny. Należy zwrócić uwagę, że zaburzenia krwi i układu chłonnego, takie jak agranulocytoza, może wywołać wiele innych leków przeciwbólowych [37, 38]. Ryzyko rozwoju agranulocytozy jest w przypadku stosowania metamizolu większe niż dla kwasu acetylosalicylowego, paracetamolu i ibuprofen [36].

Niektórzy autorzy wskazują jednak, że w porównaniu z innymi lekami przeciwbólowymi ogólne ryzyko działań niepożądanych wywoływanych przez metamizol nie jest szczególnie znaczące, a niekiedy wręcz bywa niższe [39]. Przykładowo, metamizol w porównaniu z diklofenakiem cechuje się 100-krotnie niższym ryzykiem wywoła-

nia poważnych powikłań żołądkowo-jelitowych [36]. Andrade i wsp. podają, że szacowana łączna liczba nadmiarowych zgonów z powodu agranulocytozy, niedokrwistości aplastycznej, reakcji anafilaktycznych i patologii górnego odcinka przewodu pokarmowego wynosi dla metamizolu 25 zgonów na 100 milionów. Dla porównania, wartość ta dla paracetamolu jest nieznacznie niższa (20 zgonów na 100 milionów), a w przypadku aspiryny i diklofenaku jest znacząco wyższa (odpowiednio: 185 i 592 zgony na 100 milionów) [40]. Wśród badaczy wciąż nie ma jednak konsensusu co do oceny poziomu ryzyka związanego ze stosowaniem metamizolu [41].

Ciężkie działania niepożądane metamizolu występują bardzo rzadko. Aby ograniczyć możliwość ich wystąpienia, zaleca się przyjmować lek krótkotrwale, zgodnie ze wskazaniami i dawkowaniem ujętym w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

BIBLIOGRAFIA

1. Metamizol – fakty i mity. Farmacja praktyczna (online). Opublikowano: 8 VI 2009 r. Dostępny online: <https://farmaciapraktyczna.pl/metamizol-fakty-mity/> [dostęp: 1 III 2023 r.]
2. Metamizole. Chemeurope.com (online). Dostępny online: <https://www.chemeurope.com/en/encyclopedia/Metamizole.html> [dostęp: 1 III 2023 r.]
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego Pyralgina Ból i Gorączka. Dostępny online: <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/23168/characteristic> [dostęp: 1 III 2023 r.]
4. Zajączkowska R., Praktyka kliniczna – przewodnik leczenia bólu: Leczenie bólu u osób w podeszłym wieku. Med. Prakt. 2018; 5: 94–101
5. Trautmann A., Brockow K., Stoevesandt J., Metamizole-induced reactions as a paradigm of drug hypersensitivity: Non-allergic reactions, anaphylaxis, and delayed-type allergy. Clin Exp Allergy. 2020; 50(9): 1103–1106
6. Wordliczek J., Woron J., Targońska-Stępiak B., Tarnacka B., Malec-Milewska M., Leczenie bólu zapalnego – problem interdyscyplinarny widziany oczami

reumatologa, neurologa, rehabilitanta, specjalisty medycyny bólu i farmakologa klinicznego. *Ból*. 2018; 19(4): 11–26

7. Rudin D., Spoendlin J., Cismaru A.L., Liakoni E., Bonadies N., Amstutz U., Meier C.R., Krähenbühl S., Haschke M., Metamizole-associated neutropenia: Comparison of patients with neutropenia and metamizole-tolerant patients. *Eur J Intern Med*. 2019; 68: 36–43
8. Shah R.R., Metamizole (dipyrone)-induced agranulocytosis: Does the risk vary according to ethnicity? *J Clin Pharm Ther*. 2019; 44(1): 129–133
9. Charakterystyka Produktu Leczniczego Xalgin. Dostępny online: <https://rejestrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/38088/characteristic> [dostęp: 1 III 2023 r.]
10. Maj S., Lis Y., The Incidence of Metamizole Sodium-Induced Agranulocytosis in Poland. *Journal of International Medical Research*. 2002; 30(5): 488–495
11. Maj S., Centkowski P., A prospective study of the incidence of agranulocytosis and aplastic anemia associated with the oral use of metamizole sodium in Poland. *Med Sci Monit*. 2004; 10(9): PI93–5
12. Basak G., Drozd-Sokołowska J., Wiktor-Jedrzejczak W., Update on the Incidence of Metamizole Sodium-Induced Blood Dyscrasias in Poland. *Journal of International Medical Research*. 2010; 38(4): 1374–1380
13. Blaser L.S., Tramonti A., Egger P., Haschke M., Krähenbühl S., Rätz Bravo A.E.. Hematological safety of metamizole: retrospective analysis of WHO and Swiss spontaneous safety reports. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015; 71(2): 209–17
14. Hedenmalm K., Spigset O., Agranulocytosis and other blood dyscrasias associated with dipyrone (metamizole). *Eur J Clin Pharmacol*. 2002; 58(4): 265–274
15. Ibanez L., Vidal X., Ballarin E., Laporte J.R., Agranulocytosis associated with dipyrone (metamizol). *Eur J Clin Pharmacol*. 2005; 60(11): 821–829
16. Klose S., Pflock R., König I.R., Linder R., Schwaninger M., Metamizole and the risk of drug-induced agranulocytosis and neutropenia in statutory health insurance data. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2020; 393(4): 681–690
17. Stammschulte T., Ludwig W.D., Mühlbauer B., Bronder E., Gundert-Remy U., Metamizole (dipyrone)-associated agranulocytosis. An analysis of

- German spontaneous reports 1990–2012. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015; 71(9): 1129–38
18. Hoffmann F, Bantel C, Jobski K, Agranulocytosis attributed to metamizole: An analysis of spontaneous reports in EudraVigilance 1985-2017. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2020; 126(2): 116–125
 19. Stanowisko Europejskiej Agencji Leków (EMA) ws. metamizolu. Dostępny online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/metamizolearticle-31-referral-annex-ii_pl.pdf [dostęp: 1 III 2023 r.]
 20. Doniec Z., Jackowska T., Sybilski A., Woroń J., Mastalerz-Migas A., FEVER in children – recommendations for primary care doctors – FEVER COMPASS. *Fam Med Prim Care Rev.* 2021; 23: 99–115
 21. Kılıç Ö., İşeri Nepesov M., Ulukapı H.B., Özdemir Z.C., Bör Ö., Dinleyici E.Ç., Paediatric Agranulocytosis Associated with Metamizole Treatment. *Paediatr Drugs.* 2021; 23(1): 105–110
 22. de Leeuw T.G., Dirckx M., Gonzalez Candel A., Scoones G.P., Huygen F.J.P.M., de Wildt S.N., The use of dipyrone (metamizol) as an analgesic in children: What is the evidence? A review. *Paediatr Anaesth.* 2017; 27(12): 1193–1201
 23. Aslan N., Yildizdas D., Horoz O.O., Ozden O., Fatal Agranulocytosis and Fournier's Gangrene due to the Use of Metamizole. *Indian J Pediatr.* 2019; 86(3): 310–311
 24. Ergün H., Güner M.D., Fatal Agranulocytosis and Fournier's Gangrene due to the Use of Metamizole: Correspondence. *Indian J Pediatr.* 2019; 86(6): 565–567
 25. Rudin D., Lanzilotto A., Bachmann F., Housecroft C.E., Constable E.C., Drewe J., Haschke M., Krähenbühl S., Non-immunological toxicological mechanisms of metamizole-associated neutropenia in HL60 cells. *Biochem Pharmacol.* 2019; 163: 345–356
 26. Charakterystyka Produktu Leczniczego MaxAlgina. Dostępny online: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/40098/characteristic> [dostęp: 1 III 2023 r.]
 27. Agondi R.C., Dias G.M.F.S., Assis J.P., Pacheco R., Kalil J., Giavina-Bianchi P., Hypersensitivity to dipyrone in aspirin-exacerbated respiratory disease patients is associated with urticaria. *Respir Med.* 2020; 170: 106041

28. URPL. Metamizol – ryzyko polekowego uszkodzenia wątroby. Medycyna praktyczna – ból (online). Dostępny online: <https://www.mp.pl/bol/aktualnosci/254465,metamizol-ryzyko-polekowego-uszkodzenia-watroby> [dostęp: 1 III 2023 r.]
29. Charakterystyka Produktu Leczniczego Pyralgina Plus. Dostępny online: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/45003/characteristic> [dostęp: 1 III 2023 r.]
30. Woron J., Wordliczek J., Malec-Milewska M., Czy hepatotoksyczność metamizolu ma istotne znaczenie w praktyce klinicznej?. *Ból*. 2020; 21(3): 24–27
31. Szałek E., Spychała A., Kozanecka P., Urjasz H., Grabowski T., Wolc A., Długosz E., Kyrcer W., Grześkowiak E., Karbownik A., The metabolic conversion of metamizole (dipyrone) in male and female patients after total gastrectomy for stomach cancer. *Acta Poloniae Pharmaceutica*. 2022; 79(3): 401–407
32. Kostewicz N., Bekier M., Stachowiak A., Szałek E., Bezpieczeństwo stosowania opioidowych oraz nieopiodowych leków przeciwbólowych w okresie laktacji. *Farmacja Współczesna*. 2019; 12: 199–209
33. Polzin A., Dannenberg L., Helten C., Pöhl M., Metzen D., Mourikis P., Dücker C., Marschall U., L'Hoest H., Hennig B., Zako S., Trojovsky K., Petzold T., Jung C., Levkau B., Zeus T., Schrör K., Hohlfeld T., Kelm M., Excess Mortality in Aspirin and Dipyrone (Metamizole) Co-Medicated in Patients With Cardiovascular Disease: A Nationwide Study. *J Am Heart Assoc*. 2021; 16;10(22): e022299. Erratum in: *J Am Heart Assoc*. 2022; 3;11(9): e020797
34. Krzyżak-Jankowicz M., Jankowicz R., Metamizol i paracetamol – leki podobne, ale nie takie same. *Med Paliat Prakt*. 2015; 9(2): 59–65
35. Kliem A., Green K., Mattern M., Medikamentöse Komplextherapie – Arzneimittelinteraktionen von Valproat und Metamizol. *Psychiatr Prax*. 2020; 47(2): 94–97
36. Lampl C., Likar R., Metamizol: Wirkmechanismen, Interaktionen und Agranulozytoserisiko. *Schmerz*. 2014; 28: 584–590
37. Charakterystyka Produktu Leczniczego IBUPROFEN FORTE DOZ. Dostępny online: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/26018/characteristic> [dostęp: 1 III 2023 r.]
38. Charakterystyka Produktu Leczniczego Ketolek. Dostępny online: <https://www.sunfarm.pl/library/2019/11/04/157286760895.pdf> [dostęp: 1 III 2023 r.]

39. Drobnik L., Metamizol — lek ciągle nowoczesny. *Anest Inten Terap.* 2004; 36: 135–142
40. Andrade S.E., Martinez C., Walker A.M., Comparative safety evaluation of non-narcotic analgesics. *J Clin Epidemiol.* 1998; 51(12): 1357–65
41. Schonhofer P., Offerhaus L., Herxheimer A., Dipyron and agranulocytosis: what is the risk? *Lancet.* 2003; 360: 968–969

STRESZCZENIE

Metamizol (dipyrone) jest popularnym nieopiodowym lekiem przeciwbólowym i przeciwgorączkowym. W wielu krajach został wycofany z powodu ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, zaś w niektórych jest przepisywany wyłącznie na receptę. W Polsce dostępne są preparaty z metamizolem o kategorii dostępności OTC (sprzedawane bez recepty). Celem pracy jest określenie rodzajów, częstości występowania oraz stopnia nasilenia niepożądanych działań metamizolu z uwzględnieniem najnowszych danych piśmienniczych. Ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych, konieczna jest znajomość zasad bezpiecznej farmakoterapii metamizolem oraz zwrócenie uwagi na potencjalne ryzyko.

SŁOWA KLUCZOWE: metamizol, bezpieczeństwo, reakcje szkodliwe i działania uboczne leków, agranulocytoza.

SUMMARY

Metamizole (dipyrone) is a popular non-opioid analgesic and antipyretic drug. In many countries, it has been banned because of a possible association with several adverse drug reactions; in some countries it is available as a prescribed drug. In Poland, dipyrone is sold as an over-the-counter (OTC) drug. The aim of the paper is to determine the types, frequency and the severity of the adverse events caused by dipyrone; based on the latest literature research. Due to the possibility of these events, it is necessary to raise awareness of the principles of safe pharmacotherapy and to draw attention to the potential risk.

KEYWORDS: dipyrone, safety, drug-related side effects and adverse reactions, agranulocytosis.