

ARTYKUŁ POGLĄDOWY/REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 03.03.2010 • Zaakceptowano/Accepted: 10.03.2010

© Akademia Medycyny

Metamizol w uśmierzaniu bólu okołoperacyjnego - współczesne spojrzenie na tradycyjny lek

Metamizol in relieving perioperative pain - contemporary look at the traditional medicine

Leon Drobnik

Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Uniwersytet Medyczny
im Karola Marcinkowskiego w Poznaniu



Streszczenie

Metamizol jest lekiem o bardzo silnym działaniu przeciwbólowym i przeciwgorączkowym, od 88 lat ciągle bardzo popularnym na całym świecie. Coraz lepiej poznawane zalety oraz wady wymagają okresowej oceny leku. Wysokie ryzyko wywołania agranulocytozy, jakie przypisywano metamizolowi, zdarza się w rzeczywistości bardzo rzadko i przy mniejszym niż przy innych lekach zagrożeniu uszkodzeniem wątroby czy krwawieniem z przewodu pokarmowego, pozostaje nadal jednym z najsilniejszych i najbezpieczniejszych analgetyków nieopiodowych. *Anestezjologia i Ratownictwo 2010; 4: 40-48.*

Słowa kluczowe: analgetyk, ból, ból pooperacyjny, kamica nerkowa, kolka, metamizol, 4-metyloaminoantypiryna, spazmolityk

Summary

Metamizole is one of the most popular and efficient non-opioid analgesics in the World since 88 year. Recently agranulocytosis have been topic of vivid discussions in regard to the safety of its use in the pain therapy. Continuous clinical evaluation of metamizole in various clinical settings during last years seems to confirm the value of this non acidic analgesic and antipyretic drug as a one of safest and most potent in the pain therapy. *Anestezjologia i Ratownictwo 2010; 4: 40-48.*

Keywords: analgesic, dipyrone, antipyretic, migraine, pain, postoperative pain, 4-methylaminantipyrine, spasmolytic, urolithiasis

Gromadzona przez lata wiedza i kliniczne doświadczenie stanowią dla każdego leku i każdej metody leczenia swoisty, ciągły egzamin sprawnościowy. Im wcześniej odkryty lub zsyntetyzowany był lek, tym dłuższemu i dokładniejszemu zostaje poddany egzaminowi. Metamizol jest lekiem już tradycyjnym, i przechodzącym próbę czasu oraz próbę rzeczywistej wartości leczniczej od 1922 roku, kiedy

to po raz pierwszy został użyty klinicznie jako środek przeciwgorączkowy i przeciwbólowy. W ostatnich latach, obok prac oryginalnych, ukazały się także prace poglądowe, przedstawiające omawiany analgo-antypiretyk w świetle nowszych badań i na tle nieprzerwanej dyskusji nad jego miejscem w terapii bólu [1-3].

Niniejsze opracowanie jest kolejną próbą spojrzenia na tradycyjny lek, odnośnie jego klinicznej

przydatności, wobec wyników współczesnych badań i pojawiania się w lecnictwie kolejnych postaci analgetyków nieopiodowych.

Historia odkrycia metamizolu

Rozwój chemii w XIX pozwolił na izolowanie i oczyszczanie substancji leczniczych pozyskiwanych z ziół, sprowadzanych głównie z Azji. Liczne wojny, zakłócające transport surowców roślinnych, przyspieszyły rozwój syntezy organicznej, z próbami odtwarzania leków z miejscowych surowców. Emil Fischer, kierownik katedry chemii w Erlangen i laureat nagrody Nobla z 1902 r., zsyntetyzował między innymi barbiturany, anestetyki o działaniu miejscowym oraz fenylohydrazynę. Jego uczeń, Ludwig Knorr, łącząc ten ostatni związek z estrami octanowymi, uzyskał antypirynę, „matkę” wszystkich współczesnych leków o działaniu przeciwbólowym i przeciwgorączkowym. Na pytania klinicystów o lek przeciwgorączkowy w formie rozpuszczalnej, który można byłoby zastosować u ciężko chorych w postaci iniekcji, odpowiedzieli chemicy z Hoechst syntezą dipyronu (czyli inaczej metamizolu). Lek o pierwszej nazwie handlowej „Novalgin” został wprowadzony do użycia w 1922 roku i stał się szybko lekiem popularnym w wielu krajach, także w Polsce, co odnotowywane jest w najnowszym piśmiennictwie lekarskim Niemiec, gdzie ten pierwszy całkowicie syntetyczny analgetyk, bez roślinnego wzorca czy odpowiednika, został wyprodukowany jako rówieśnik aspiryny, piramidonu i paracetamolu [4,5].

Mylący gąszcz nazw

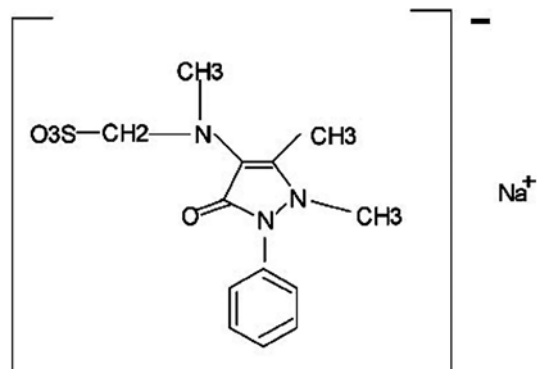
Jedną z trudności w porozumiewaniu się lekarzy praktyków z różnych krajów, obok barier językowych, jest różnorodność nazw tego samego farmaceutyku. Ma to też miejsce w odniesieniu do metamizolu sodu, który w podstawowej nazwie jest wykazywany jako metamizol, methampyron, aspiryna meksykańska i sulpiryna. Międzynarodowe nazwy metamizolu, zamieszczone na stronie internetowej www.uptodate.com zawierają 106 nazw handlowych.

Oto niektóre z nich, z zaznaczonym w nawiasie symbolem literowym kraju, w którym są stosowane: Acodon (TH), Algi (ES), Algiopiret (AR), Algirona (BR), Analgin (D), Analgine (B), Conmel (BR, CL, MX, PT), Magnopyrol (BR, MX), Nowalgina (AR, BR, CL, IT), Novalgine (B, CH, F), Polorem (MX), Spasmo

Inalgon Neu (A), Pyranol (MX) i znana w Polsce Pyralgina w tabletkach i Pyralgin w iniekcjach (PL) [6]. Metamizol jest też składnikiem preparatów złożonych, zwłaszcza o zamierzonym działaniu spazmolitycznym, co wymyka się czasami uwadze klinicystów [7].

Metamizol i jego metabolizm

Metamizol, podobnie jak paracetamol, jest lekiem o działaniu przeciwbólowym i przeciwgorączkowym. Oba te środki, zarówno pochodną pirazoliny – metamizol, jak i pochodną aniliny – paracetamol, w odróżnieniu od salicylanów, arylooctanów (indometacyna, diklofenak), arylopropionianów (ibuprofen, ketoprofen, naproksen) czy ketoenoli (piroksikam), łączy odczyn niekwasowy oraz zasadniczy obszar działania w rogach tylnych rdzenia kręgowego [1].



Rycina 1. Schemat budowy chemicznej metamizolu

Metamizol stanowi sól sodową kwasu fenylo-dwumetylopirazolonometylaminometasulfonowego ($C_{11}H_{11}N_2O$) · CH_2SO_3Na + H_2O , o masie cząsteczkowej 351. Metamizol stanowi prawie biały proszek, łatwo rozpuszczalny w wodzie i alkoholu metylowym a trudno rozpuszczalny w etanolu i nie rozpuszczalny w eterach [8]. Panuje nadal pogląd, że sam metamizol jest prolekiem a aktywność biologiczną wywierają produkty jego rozpadu, z których cztery najistotniejsze, to:

- 4-metyloaminoantypiryna: 4 MAA
- 4-aminoantypiryna: 4 AA
- 4-acetyloaminoantypiryna: 4 AcAA
- 4-formylaminoantypiryna: 4-FAA.

Nadal są wykrywane kolejne produkty rozpadu metamizolu, co pozwoli prawdopodobnie na lepszy wgląd w mechanizmy działania leku i jego możliwe działania niepożądane [9].

Mechanizm działania i farmakokinetyka

Pomimo ponad 80 lat stosowania metamizolu, nie do końca wiadomo, czy jest on jedynie prolekiem a czynnymi substancjami są produkty jego rozkładu, zachodzącego w wątrobie, czy też metamizol działa sam, czy może w różnym stopniu substancja macierzysta i niektóre jej pochodne [5]. Większość przeprowadzonych badań dotyczyło więc najprawdopodobniej proleku, pozostawiając bez odpowiedzi pytania o efekt leczniczy i działania niepożądane powstałych w wyniku jego hydrolizy metabolitów, z których najsilniejsze działanie analgetyczne przypisuje się 4-MAA. Jest to jednym z powodów utrzymujących się niepokojów i dyskusji wokół tego leku [5,8]. Antynocycetywna skuteczność metamizolu wynika ze zmniejszonej aktywacji nocycceptorów przez prostaglandyny wskutek hamowania wytwarzających je różnych izoform cyklooksygenazy w tkankach obwodowych i ośrodkowym układzie nerwowym [9-11]. Silniejsze działanie przeciwbólowe 4-MAA niż wybiórczych inhibitorów COX-2: celecoxib i rofecoxib oraz równoległe działanie na COX-1, wynikać może z niekwasowego odczynu metamizolu i jego łatwiejszej penetracji [11]. Część działania ośrodkowego i obwodowego metamizolu może być związana z działaniem na opioidowe receptory ośrodkowe i obwodowe μ , co tłumaczy dodatkowo kojące działanie metamizolu także na ból trzewny [12]. Zakres analgezji poszerza hamujący wpływ metamizolu na wiązanie glutaminianów ze swoistymi receptorami oraz aktywację wtórnego szlaku hamowania: NO-cGMP na obwodzie [13,14]. Ostatnio w badaniach doświadczalnych stwierdzono potencjalizujący wpływ optymalnego połączenia metamizolu i morfiny na znoszenie silnego bólu, co ma istotne znaczenie praktyczne [15,16].

Do znanych obecnie działań leczniczych metamizolu należą: działanie przeciwbólowe i przeciwgorączkowe, łagodzenie uprzednio zwiększonego napięcia mięśni gładkich [17], hamowanie apoptozy [18] i działanie przeciwdrgawkowe [19].

Po podaniu doustnym metamizol wchłania się całkowicie. Jest całkowicie metabolizowany w żołądku i nie jest wykrywalny w osoczu. Poznano dotychczas niewiele ponad 60% metabolitów metamizolu. Najistotniejsze znaczenie spośród poznanych metabolitów metamizolu ma 4-MAA. Półokres trwania w osoczu po podaniu parenteralnym jest krótki – wynosi ok. 15 minut [5]. W badaniach doświadczalnych podawany

donosowo metamizol wywierał skutek kliniczny po 10 minutach [20]. Długotrwałe stosowanie metamizolu powoduje wybiórczo zwiększoną ekspresję cytochromu P450 w komórkach wątrobowych [21].

Zastosowania kliniczne metamizolu

Popularność leczniczego stosowania metamizolu od 80 lat jest pochodną skuteczności tego leku w znoszeniu różnych dolegliwości. Do zasadniczych wskazań stosowania omawianego tu, silnie działającego, nieopiodowego środka przeciwbólowego, solidnie popartych badaniami naukowymi, należą bóle i stany gorączkowe, migrena, pooperacyjne uśmierzanie bólu, bóle nowotworowe i kamica dróg moczowych [3,5]. Metamizol, jest najsilniej działającym analgetykiem nieopiodowym, spośród czterech powszechnie stosowanych, zestawionych porównawczo w tabeli I.

Metamizol jest zalecany do stosowania w silnych stanach bólowych różnorodnego pochodzenia oraz stanach gorączkowych, i jest skuteczny często wtedy, gdy inne środki o podobnym działaniu okazują się być nieskuteczne [22]. Ze względu na działanie spazmolityczne oraz znoszenie bólu trzewnego, jest chętnie stosowany w uśmierzaniu bólu, w którym występuje komponenta trzewna lub mechanizm spastyczny. Bóle spastyczne u dzieci stanowić mogą wskazanie do stosowania metamizolu, najchętniej w postaci preparatów do bezbolesnego podawania, jak np. czopki i krople. Przygotowywane są w postaci rozpylonej do stosowania donosowo [5,20]. Skuteczność metamizolu w znoszeniu migrenowych bólów głowy jest dobrze udokumentowana – także w bólach migrenowych u dzieci, co znalazło potwierdzenie w zamieszczonym w zbiorze Cochrane przeglądzie, dokonanym przez Ramacciotti i wsp. [23]. Skuteczne w leczeniu bólów głowy, migreny i bólów nowotworowych są i metamizol, i propyfenazon, i paracetamol. W dolegliwościach towarzyszących zakażeniom wirusowym skuteczność wykazują propyfenazon i paracetamol, ale nie metamizol, natomiast w silnych bólach i bólach połączonych z gorączką, skuteczne są metamizol i propyfenazon, a nie paracetamol, zaś w bólach o charakterze kolki skuteczny jest tylko metamizol [24]. W bólach nowotworowych doustnie stosowany, dobrze wchłaniany metamizol, o silnym działaniu przeciwbólowym i synergistycznym współdziałaniu z opioidami, stanowi, obok innych analgetyków nieopiodowych, lek podstawowy pierwszego stopnia drabiny analgetycznej

Tabela 1. Spektrum działania analgetyków nie opioidowych [wg 5]

Analgetyk	Sposób działania			
	Przeciwbólowy	Przeciwgorączkowy	Przeciwzapalny	Spazmolityczny
Metamizol	+++	+++	+	+++
Paracetamol	+	++	-	-
Kw. salicylowy	++	+(+)	++	-
Ibuprofen	++	+(+)	++	-
Diklofenak	++	+(+)	+++	-

WHO [1,14,15]. W gorączce towarzyszącej chorobie nowotworowej, rozwijającej się zwłaszcza z układu krwiotwórczego, z porównywanym przez Oborilovą i wsp. z czeskiego Brna, metamizolu, diklofenaku i paracetamolu, skuteczniejszymi okazały się być dwa pierwsze z wymienionych [25].

W bólach spastycznych metamizol był i jest nadal chętnie stosowany. W badaniach randomizowanych z podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonych przez Muril-Villoria i wsp., wykazywał większą skuteczność w dawce dożylniej 2 g niż w dawce 1 g i większą niż diklofenak, podawany dożylnie w dawce 75 mg [26].

Ból w okresie pooperacyjnym pozostaje ciągle problemem, wymagającym nadal wiele pracy dla jego optymalnego rozwiązania. Jeszcze obecnie w niektórych oddziałach szpitalnych 40-80% chorych cierpi umiarkowany lub silny ból w okresie pooperacyjnym a obawa przed uzależnieniem chorych od opioidów, lub występowanie poopiodowych hiperalgezji czy allodynii, nie ułatwiają optymalnego leczenia dolegliwości bólowych [27]. Wzrasta w ostatnich dziesięcioleciach zapotrzebowanie na nieopiodowe analgetyki w okresie pooperacyjnym, niewpływające na sprawność umysłową, ze względu na szybko rozwijające się mało inwazyjne techniki chirurgiczne i system jednodniowego leczenia operacyjnego. W niemieckim ośrodku uniwersyteckim w Ulm przeprowadzono badania randomizowane z podwójnie ślepą próbą, w których chorym po zabiegach chirurgicznych w obrębie jamy brzusznej, głównie laparoskopowych cholecystektomiach, obok kontrolowanej przez chorych analgezji (PCA) buprenorfiną, podawano w odstępach 6-godzinnych 1 g metamizolu lub placebo. Równoległe podawanie metamizolu zmniejszyło zużycie opioidu do wielkości 1/3 dawki z grupy kontrolnej [3]. Słabszy od buprenorfiny tramadol działa synergistycznie z metamizolem, w proporcji 1:1 objętości podanych roztworów metamizolu (1000 mg w 100 ml) i tramadolu (100 mg w 100 ml). Synergizm spostrzegany był przez Montera

i wsp. w badaniach u 101 kobiet poddanych histerektomii, nie tylko w odniesieniu do siły działania przeciwbólowego, ale też do działań niepożądanych, które nie miały jednak istotnego klinicznie znaczenia [2,3]. W reprezentowanym przez autora niniejszego opracowania ośrodku klinicznym, w leczeniu bólu pooperacyjnego stosowane są zarówno metamizol i paracetamol, jak i ketoprofen. Przed ośmiu laty przyjęto schemat leczenia bólu w okresie pooperacyjnym, stosowany od wielu lat w Klinice Uniwersyteckiej w Erlangen, w mieście, w którym na przełomie XIX i XX wieku Emil Fischer i inni znakomici chemicy zsyntetyzowali nieopiodowe leki przeciwbólowe, powszechnie stosowane do dzisiaj. Dobór sposobu leczenia bólu pooperacyjnego uwarunkowany jest rozległością, urazowością i czasem zabiegu. Techniki analgezji regionalnej stosowane są wszędzie tam, gdzie jest to możliwe i nie ma przeciwwskazań do ich zastosowania. Opioidy: morfina, fentanyl, buprenorfina – stosowane są po rozległych zabiegach, po których oczekiwać można silnej stymulacji bólowej w pierwszych dobach. Przedstawione poniżej zestawienia propozycji leczenia przeciwbólowego dotyczą zabiegów średnio ciężkich, także narządów jamy brzusznej (Tabela 2), chirurgii jednego dnia (Tabela 3) oraz leczenia bólu u dzieci (Tabela 4). Przetawiony w trzech tabelach sposób dawkowania metamizolu, stosowany z powodzeniem od dziesięcioleci w Erlangen, przekracza dawkę 5 g na dobę, która to dawka jest dawką zarejestrowaną jako bezpieczna. Pomimo to nie spostrzegano w tym ośrodku żadnych działań niepożądanych, z budzącą obawy agranulocytozą łącznie, natomiast działanie przeciwbólowe oceniano jako znakomite [3,29].

Uwagi ogólne: W odniesieniu do każdego z wyżej wymienionych środków należy zwracać uwagę na dawkę dobową. Oficjalnie zarejestrowana dopuszczalna dawka metamizolu na dobę wynosi obecnie 5 g, choć w wielu ośrodkach stosowane są w praktyce dawki dwukrotnie większe, bez negatywnych skutków

Tabela 2. Metamizol i tramadol we wlewie ciągłym [3,29] (z możliwością podania łącznie w jednym roztworze lub dwu odrębnych)

Lek	Ilość leku	Szybkość wlewu	Ostrzeżenia i zalecenia
Metamizol	5000 mg/50 ml 0.9% NaCl	2 ml/godz.	Nie stosować w dychawicy oskrzelowej, uczuleniu, leukopenii, ciąży, laktacji. Kontrola RR i pulsoksymetria.
Tramadol	500 mg/50 ml 0,9% NaCl	2 ml/godz.	Początkowo 0.5-1 mg/kg m.c. Mniejsze dawki w niewydolności nerek. Jeśli dobowe zużycie przekroczy 500 mg – przejść na analgezję opioidową.

klinicznych. Poziom bólu, mierzony w skali VAS nie powinien przekraczać 3 punktów.

Badania doświadczalne Esen i wsp. wykazały korzystny wpływ metamizolu i tenoxicamu na zrastanie się zespolenia jelita grubego u szczurów, w porównaniu z diklofenakiem, co - jeśli potwierdzone zostanie badaniami u ludzi - może stanowi dodatkowy czynnik wpływający na decyzję o optymalnym doborze leczenia bólu po zabiegach chirurgicznych na przewodzie pokarmowym [30]. Metamizol, zastosowany w leczeniu bólu po zabiegach neurochirurgicznego usunięcia przepuklin jądra miazdżystego, w badaniach prospektywnych z podwójnie ślepą próbą, okazał się skuteczniejszy od paracetamolu i tenoxicamu [31].

W świetle dotychczasowych badań wydaje się, że właśnie silny ból pooperacyjny, stanowi jedno z głównych wskazań do zastosowania metamizolu.

W leczeniu bólu pooperacyjnego u dzieci ośrodek anestezjologii, intensywnej terapii i leczenia bólu w Erlangen stosuje i zaleca szkolonym u siebie lekarzom do stosowania, jednoczesne podawanie we wlewie ciągłym metamizolu i tramadolu, według schematu przedstawionego w tabeli 4 [3,29].

Uwagi: Przed wlewem ciągłym można zastosować dawkę początkową metamizolu do 10 mg na kg wagi ciała i tramadolu do 1 mg na kg wagi ciała. Należy zwracać uwagę na odczyny uczuleniowe, kontrolować regularnie ciśnienie tętnicze, po rozpoczęciu wlewu oraz systematycznie oceniać odczucie bólu, dostosowując odpowiednio do tego wlew co dwie godziny.

Przy wszystkich zastrzeżeniach, odnoszących się do metamizolu jako proleku o nie do końca rozpoznanych końcowych produktach jego rozkładu i mechanizmach działania, stanowi on nadal środek

Tabela 3. Leczenie przeciwbólowe w warunkach ambulatoryjnych [3,29]

Analgetyk	Dawka przed końcem zabiegu	Analgeza w sali wybudzeń	Analgeza w domu
Metamizol	1.0 g/100 ml 0,9%NaCl we wlewie d.ż. 15 min	co 4 godz. 1,0 g	0,5-1,0 g co 4 godz.
Paracetamol	1.0 g/100 ml 0.9% NaCl wlew d.ż. 15 min		
Ibuprofen		czopek 600 mg	
Morfina		2 mg d.ż. co 2 min do VAS < 3	
Tramadol			20-40 kropli co 20 min

Tabela 4. Metamizol i tramadol w ciągłym wlewie dożylnym w leczeniu bólu pooperacyjnego u dzieci [3,29]

Analgetyk	Dawka leku	Ilość leku w strzykawce	Szybkość wlewu mieszaniny leków w zależności od wagi ciała
Metamizol	2,5 mg/kg.godz. = 60 mg/kg.24 godz.	1.0g w 40 ml 0,9% NaCl	10 kg 1 ml/godz.
			20 kg 2 ml/godz.
			30 kg 3 ml/godz.
Tramadol	0,25 mg/kg.godz. = 6 mg/kg.24 godz.		40 kg 4 ml/godz.
			50 kg 5 ml/godz.

nieopiodowy, bardzo skuteczny w uśmierzaniu bólu ostrego, zwłaszcza skojarzonego z gorączką, bólów spastycznych oraz silnych bólów pooperacyjnych, zawierających także komponentę trzewną. Najważniejszym, z punktu widzenia chorego, obok skuteczności działania leku, jest bezpieczeństwo jego stosowania a w dalszej kolejności koszty.

Bezpieczeństwo chorego leczonego metamizolem

Różnorodność odpowiedzi ludzkiego organizmu na podawane leki stanowi wypadkową działania wielu czynników, z których część stanowią genetycznie uwarunkowane cechy osobnicze, wpływ czynników kulturowych (sposób żywienia, aktywność fizyczna, wzorce emocjonalne, uzależnienia itp.), wiek, płeć, współistniejące choroby oraz jednocześnie przyjmowane substancje, w tym ziołowe i oczyszczone chemicznie o spodziewanym działaniu leczniczym. Chociaż niepożądane działanie ma zawsze najistotniejsze znaczenia dla chorego, u którego ono wystąpi, to jednak przy dobieraniu najwłaściwszego i najbezpieczniejszego leku kierujemy się wiedzą opartą o doświadczenia zebrane u bardzo wielu chorych, liczonych w milionach osób. W ocenie częstości występowania niepożądanych działań leków przyjęto sposób stopniowania przedstawiony w tabeli 5 [5,22].

Nie wystarczy, w ocenie bilansu zysku i strat dla chorego, wiedzieć jak często określone działanie niepożądane występuje, ale też na ile jest ono dla chorego niebezpieczne i jak można zmniejszyć prawdopodobieństwo jego wystąpienia, niekoniecznie uciekając się do wyboru mniej skutecznego leku, a jeśli wystąpi, jak można zahamować lub odwrócić skutki takiego działania. Pomimo że wybierane jako bezpieczniejsze od opiodowych, analgetyki z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych obciążone są możliwością wystąpienia działań niepożądanych o potencjalnie krytycznym dla chorych znaczeniu. Dyskusje toczące się wokół metamizolu w ostatnich dziesięcioleciach

ogniskują się wokół ryzyka wystąpienia, potencjalnie śmiertelnej dla chorych, agranulocytozy. Zgłoszenie tego rodzaju powikłań decydowało o wycofywaniu metamizolu z listy leków dopuszczalnych do stosowania w niektórych krajach [32]. Najgroźniejszymi powikłaniami w grupie analgetyków nieopiodowych, do której należy metamizol, są: agranulocytoza, niedokrwistość aplastyczna, odczyny anafilaktyczne, krwawienia z przewodu pokarmowego i uszkodzenie wątroby, które pokrótce zostaną tu omówione.

■ **Agranulocytoza** jest rozpoznawana, jeśli w krwi obwodowej nie stwierdza się obecności granulocytów obojętnochłonnych lub jest ich mniej niż 200-500/mcl. Jeśli na 1 mikrolitr krwi obwodowej przypada poniżej 1500 leukocytów obojętnochłonnych, mówimy o neutropenii [33]. Metamizol, stosowany w skojarzeniu z innymi analgetykami, zaliczany jest do leków wyróżniających się ryzykiem wystąpienia neutropenii i agranulocytozy (częstość występowania według charakterystyki produktu – bardzo rzadko), obok leków stosowanych w nadczynności tarczycy, sulfasalazyny, trimetoprimu-sulfametoksazolu, klomipraminy, karbamizolu, flukonazolu, beta-laktamów, cefepimu i wankomycyny oraz innych [33]. Mechanizm polekowej agranulocytozy może polegać na bezpośrednio toksycznym wpływie leku na komórki macierzyste układu białokrwinkowego lub macierzy pozakomórkowej szpiku, na niszczeniu krążących we krwi granulocytów obojętnochłonnych przez przeciwciała, indukowane lub związane z lekiem lub jego metabolitami. Możliwe jest także nasilenie apoptozy (diklofenak). Aktywność mechanizmów prowadzących do neutropenii lub agranulocytozy może mieć także uwarunkowanie genetyczne [33-35]. Badnia *in vitro* nad toksycznym wpływem metamizolu na promielocyt i zróżnicowane neutrofile nie wykazały toksycznego wpływu metamizolu na te komórki [36]. W badaniach przeprowadzonych w Hiszpanii i Polsce częstość występowania agranulocytozy była niższa, niż w badaniach wcześniej przeprowadzonych w Szwecji i wynosiła w Hiszpanii

Tabela 5. Umowna skala oceny porównawczej częstości występowania działań niepożądanych [5,22]

> 10%	bardzo często (obowiązek podania wielkości odsetka)
> 1% , < 10%	często
> 0,1%, < 1%	niezbyt często
> 0,01%, < 0,1%	rzadko
< 0.01%	bardzo rzadko

0,4-0,8 przypadku na milion mieszkańców na rok, a w Polsce 0,2 przypadku agranulocytozy w latach 1997-2001 na milion osobodni stosowania, natomiast w latach 2001-2003 nie stwierdzono żadnego przypadku agranulocytozy. Ryzyko wystąpienia agranulocytozy zwiększa się z wydłużaniem czasu jej pobierania i ustępuje w 10 dni po jej odstawieniu [37-39]. Zagrożenie tym powikłaniem wśród polskiej ludności nie wydaje się być szczególnie wysokie, w porównaniu z innymi toksycznie oddziałującymi na układ białokrwinkowy lekami. U chorych zakażonych, neutropenia musi być rozważana i jako przyczyna, i jako skutek zakażenia. Leukopenii nie towarzyszą na ogół niedokrwistość i trombocytopenia, choć w warunkach intensywnej terapii i to nie jest regułą.

Rozpoznanie i leczenie agranulocytozy i leukopenii (niezależnie od rodzaju wywołującej substancji)

Rozpoznanie opiera się na: stwierdzeniu małej liczby rzeczywistej leukocytów obojętochłonnych, niewystępowaniu niedokrwistości i trombocytopenii, skąpokomórkowym rozmazie szpiku z wybiórczym niedoborem prekursorów linii rozwoju białokrwinkowego, powrocie ilości neutrofili do normy po odstawieniu leku podejrzanego o toksyczne działanie.

Badania potwierdzające obejmują:

- morfologię krwi i ocenę rozmazu krwi obwodowej,
- tomografię klatki piersiowej (wykluczenie grasiczaka),
- badania bakteriologiczne przy objawach zakażenia,
- punkcję i biopsję szpiku.

Leczenie polega na zamianie metamizolu na inny analgetyk, leczeniu ewentualnego zakażenia i podaniu czynnika stymulującego wytwarzanie granulocytów lub granulocytów (GCSF – *granulocyte colony stimulating factor*) i makrofagów (GM-CSF – *granulocyte-macrophage stimulating factor*). Podawanie GCSF w dawce 4-10 µg/kg.dobę powodowało u znacznej części chorych powrót i utrzymywanie się liczby białych krwinek w normie już po 4-24 godz. (30-70%), u pozostałych w ciągu 5-12 dni, a sporadycznie dłużej [33].

Zapobieganie polega na unikaniu doboru kilku leków o depresyjnym działaniu na czynność krwiotwórczą szpiku kostnego, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku.

■ **Niedokrwistość anaplastyczna** jest bardzo rzadkim powikłaniem, w swoich badaniach w Polsce

w latach 2002-2003 Maj i Centkiewicz znaleźli tylko jednego chorego z takim powikłaniem. W badaniach Kellygo i wsp. najczęściej prowadził do aplazji szpiku furosemid, spośród powszechnie stosowanych w chorobach układu krążenia leków, które zostały przez nich poddane badaniu [39,40].

■ **Odczyn anafilaktyczny** należy do najgroźniejszych powikłań. Bezpośredni odczyn anafilaktyczny jest początkowany reakcją przeciwciał IGE i objawia się klinicznie obrzękiem śluzówek krtani, obrzękiem angioneurotycznym, skurczem oskrzeli, pokrzywką, obrzękami i wstrząsem anafilaktycznym. Szczeklik opisał 22 chorych, u których doszło do odczynu anafilaktycznego [41]. Metamizol nie powoduje krzyżowego uczulenia na salicylany. Nie ma swoistych testów pozwalających na wykrycie nadwrażliwości na metamizol. Wywiad pozostaje najlepszym źródłem informacji. Uważa się, że usposabia do nadwrażliwości na pirazolony genetycznie zależna aberracja miejsca HLA DQ. Ryzyko odczynów anafilaktycznych na metamizol jest bardzo małe i jest porównywalne z opioidami [42]. Bezpieczeństwo chorego wymaga rozważenia wyboru metamizolu u chorych z dychawicą oskrzelową i alergią atopową.

■ **Krwawienia z przewodu pokarmowego** znacznie częściej występują po stosowaniu pochodnych kwasu salicylowego i po diklofenaku aniżeli po metamizolu, powodując zmiany zapalne w drobnych naczyniach błony śluzowej przewodu pokarmowego. Usposabia do krwawień uwarunkowana genetycznie nieprawidłowa aktywność enzymu metabolizującego leki CYP2C9 [3,43].

■ **Zaburzenia czynności i uszkodzenia wątroby.** Polekowe zaburzenie czynności i uszkodzenie wątroby jest następstwem różnych mechanizmów: toksycznego uszkodzenia komórek wątrobowych, cholestazy i alergicznego zapalenia wątroby, wskutek zniesienia przez leki jej tolerancji. Metamizol, w stosunku do innych analgetyków nieopiodowych, jest stosunkowo bezpieczny i bardzo rzadko prowadzi do patologicznych zmian w wątrobie. W bazie danych o niepożądanych działaniach leków za lata 1997-2009 odnotowano ponad 4 i pół tysiąca chorych z zaburzeniami czynności wątroby po paracetamolu, w stosunku do 105 chorych po metamizolu. Biorąc pod uwagę wielomilionowe, coroczne stosowanie obu środków, można uznać, że ryzyko uszkodzenia wątroby przez metamizol jest bardzo małe [44].

Ogólna toksyczność metamizolu w porównaniu z innymi nieopioidowymi analgetykami

Jest niewielka. Większa śmiertelność, spowodowana niepożądanym działaniem leku, wynosiła wg Andrade i wsp. (cyt. za [44]) 85 u 100 mln zażywających aspirynę, 592 na 100 mln po diklofenaku i tylko 20 na 100 mln po paracetamolu i 25 na 100 mln po metamizolu [44].

Podsumowanie

Nie ma leków obojętnych, nawet placebo może wykazywać działanie, choć z chemicznego punktu rozumowania nie powinno. Dyskusje nad lekami nie zawsze mają charakter obiektywny, wolny od emocji, przy skupianiu uwagi na jednym tylko elemencie działania leku. Metamizol, ze swoim ryzykiem wywołania agranulocytozy (mniej niż szereg innych powszechnie do dzisiaj stosowanych leków – jak furosemid), jest nadal lekiem stosunkowo bezpiecznym, bezpieczniej-

szym dla chorych niż szereg innych. W rozważaniu zastosowania go w leczeniu bólu, zwłaszcza bólu okołoperacyjnego lub silnego bólu z gorączką w oddziałach pooperacyjnych i oddziałach intensywnej terapii, należy brać pod uwagę jego skuteczność, ryzyko powikłań i aktualny stan chorego. Wobec współczesnych danych o metamizolu, gromadzonych nadal od dziesięcioleci u milionów chorych, należy uznać metamizol za lek stosunkowo bezpieczny i bardzo przydatny, natomiast ostrożność stosowania i wyczulenie na możliwość wystąpienia działań niepożądanych powinny być stałymi towarzyszami każdego lekarza, przy każdym chorym podczas stosowania każdego leku.

Adres do korespondencji:

Leon Drobnik

Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii
Uniwersytet Medyczny im Karola Marcinkowskiego
ul. Przybyszewskiego 49
60-355 Poznań, Tel.: (+48 61) 869 13 57
E-mail: l.drobnik@gazeta.pl

Piśmiennictwo

1. Brune K, Yaksh TL. Antipyretic-analgesic drugs. In: Anesthesia: Biologic Foundations. Yaksh TL, Lynch C III, Zapol WM, Maze M, Biebuyck JF, Saidman LJ, editors. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1997.
2. Mészáros J. Metamizol: Skuteczność przeciwbólowa i bezpieczeństwo stosowania. *Terapia i Leki* 2001;19:40-5.
3. Drobnik L. Metamizol – lek ciągle nowoczesny. *Anestezjologia Intensywna Terapia* 2004;36:135-42.
4. Brune K. The Elary history of non-opioid analgesics. *Acute Pain* 1997;1:33-40.
5. Metamizol. Die lange und wechselvolle Geschichte eines Analgetikums. *Ars Medici* 2009;1:1-2.
6. Dipyron: International drug information.
7. Moffatt J. Dipyron-containing analgesics. *S Afr Med J* 1986;70:331-3.
8. Novalgin. In: Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis. Frerichs G, Arends G, Zörnig E, editors. Berlin: Springer Verlag; 1936. p. 528.
9. Wessel J, Matyja M, Neugebauer M, Kiefer H, Dalrup T, Tarbah FA, et al. Characterization of oxalic acid derivatives as new metabolites of metamizol (dipyrone) in incubated hens egg and human. *Eur J Pharmaceutical Sci* 2005;28:15-25.
10. Chandrasekharan NV, Dai H, Boos KL, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS, et al. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure and expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:1375-82.
11. Hinz B, Cheremina O, Bachmakov J, Renner B, Zolk O, Fromm MF, et al. Dipyrone elicits substantial inhibition of peripheral cyclooxygenases in humans: new insight into the pharmacology of an old analgesic. *FASEB J* 2007;21:2343-51.
12. Taylor J, Mellström B, Feraud I, Naranjo JR. Metamizol potentiates morphine effects on visceral pain and evoked c-Fos in spinal cord. *Eur J Pharmacol* 1998;351:39-47.
13. Beirith A, Santos ARS, Greczynski-Pasa TB, Calixto JB. Spinal and supraspinal antinociceptive action of dipyrone in formalin, capsaicin and glutamate tests. Study of the mechanism of action. *Eur J Pharmacol* 1998;345:233-45.
14. Duarte ID, dos Santos IR, Ferreira SH. Analgesia by direct antagonism of nociceptor sensitization involve the arginine-nitric oxide-cGMP pathway. *Eur J Pharmacol* 1992;217:225-7.

15. Aguirre-Bañuelos P, Granados-Soto V. Evidence for peripheral mechanism of action for potentiating the antinociceptive effect of morphine by dipyrone. *J Pharmacol Toxicol* 1999;42:79-85.
16. López-Muñoz FJ, Godínez-Chaparro B, Huerta-Cruz JC, Guevara-López U, Domínguez-Ramírez AM, Cortés-Arroyo AR. The antinociceptive efficacy of morphine, metamizol or their combination in an experimental rat model with different levels of inflammatory pain. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 2008;91:196-201.
17. Brandstätter G, Kratochvil R, Kalhammer R, Schinzel S. Influence of spasmolytic analgesic on motility of sphincter Oddi. *Dig Dis Sci* 1996;41:1814-8.
18. Pompeia C, Boaventura MF, Curi R. Antiapoptotic effect of dipyrone on HL-60 Jurkat and Raji cell lines submitted to UV irradiation. *Int Immunopharmacol* 2001;299:81-817.
19. Reis GML, Doretto MC, Duarte IDG, Tatsuo MAK. Do endogenous opioids and nitric oxide participate in the anticonvulsant action of dipyrone? *Braz J Med Biol Res* 2003;36:1263-8.
20. Mao S, Yang S, Bi D. Pharmacodynamics and potential toxicity of intranasally administered dipyrone. *Biol Pharm Bull* 2006;29:1355-9.
21. Saussele T, Burk O, Blievernicht JK, Klein K, Nussler A, Hengstler JG, et al. Selective induction of human hepatic cytochromes P450 2B6 and 3A4 by metamizole. *Clin Pharmacol Ther* 2007;82:265-74.
22. *Arzneimittel-Kompendium der Schweiz* 2009. Documed Verlag Basel.
23. Ramacioti AS, Soares BGD, Atalla AH. Dipyrone for acute primary headache (review). *Cochrane Database for Systematic Reviews* 2007. Issue 2.
24. Yaksh TL, Malmberg AB. Interaction of spinal modulatory receptor systems. In: Fields HL, Libeskind JC, editors. *Progress in pain research and management*. Vol 1. Seattle IASP Press; 1994.
25. Oborilova A, Mayer J, Pospisil Z, Koristek Z. Symptomatic intravenous antipyretic therapy; efficacy of metamizol, diclofenac and paracetamol. *J Pain Symptom Manage* 2002;24:608-15.
26. Muriel-Villoria C, Zungri-Telo E, Diaz-Curiel M, Fernandez-Guerrero M, Moreno J, Puerta J, Ortiz P. Comparison of the onset and duration of the analgesic effect of dipyrone 1 or 2 g, by the intramuscular or intravenous route in acute renal colic. *Eur J Pharmacol* 1995;48:103-7.
27. Breivik H, Stubhaug A. Management of acute postoperative pain: a long way to go. *Pain* 2008;137:233-4.
28. Montes A, Warner W, Puig M. Use of intravenous patient-controlled analgesia for the documentation of synergy between tramadol and metamizol. *Br J Anaesth* 2000;85:217-23.
29. Sittl R, Griessinger M, Märkert D. *Lernprogramm Schmerztherapie*, Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen 2002.
30. Esen E, Sucullu I, Sinan H, Küçükodaci Z, Filiz AI, Yucel E, et al. The effects of non-steroid anti-inflammatory drugs on healing of colonic anastomosis in rats. *Eastern J Med* 2008;13:13-8.
31. Grundmann U, Wörnlé C, Biedler A, Kreuer S, Wrobel M, Wilhelm W. The efficacy of the non-opioid analgesics parecoxib, paracetamol and metamizol for postoperative pain relief after lumbar microdiscectomy. *Anesth Analg* 2006;103:217-22.
32. Mészáros J. Metamizol: skuteczność przeciwbólowa i bezpieczeństwo stosowania. *Terapia i Leki* 2001;19:40-5.
33. Baehner RL. Drug-induced neutropenia and agranulocytosis. www.uptodate.com Updated 02/25/2009.
34. Tesfa D, Keisu M, Palmblad J. Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis: possible mechanisms and management. *J Hematol* 2009;84:428-34.
35. Vlachov M, Bacracheva N, Tontcheva D, Naumowa E, Mavrudieva M, Ilieva P. Genetic factors and risk of agranulocytosis from metamizol. *Pharmacogenetics and Genomics* 1996;6:67-72.
36. Garcia-Martinez JM, Fresno Vara JA, Lastres Varo P, Bernabéu C, Ortiz Betés P, Martín-Pérez J. Effect of metamizol on promyelocytic and terminally differentiated granulocytic cells. *Biochem Pharmacol* 2003;65:209-17.
37. Ibanez L. Agranulocytosis associated with dipyrone (metamizol). *Eur Clin Pharmacol* 2005;60:821-9.
38. Maj S, Lis Y. The incidence of metamizol-sodium induced agranulocytosis in Poland. *J Intern Med Res* 2002;30:438-94.
39. 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:Pi 93-5.
40. Kelly JP, Kaufman DW, Shapiro S. Risk of agranulocytosis and aplastic anemia in relation to the use of cardiovascular drugs. *Clin Pharmacol Ther* 1991;49:330-41.
41. Szczeklik A. Analgesics, allergy and asthma. *Br J Clin Pharmacol* 1980;10:401-5S.
42. Levy M. Hypersensitivity to pyrazolones. *Thorax* 2000;55(Suppl 2):S72-S74.
43. Martinez C, Blanco G, Lader JM, Garcia-Martin E, Taxonera C, Gamito FG, et al. Genetic predisposition to acute gastrointestinal bleeding after NSAIDs use. *Br J Pharmacol* 2004;141:205-8.
44. Schug AS. Update on the role of nonopioids for postoperative pain treatment. *Best Practice & Res Clin Anaesthesiol* 2007;21:15-30.