

ARTYKUŁ POGLĄDOWY/REVIEW PAPER

Wpłynęło/Submitted: 14.09.2011 • Poprawiono: 07.11.2011 • Zaakceptowano/Accepted: 22.11.2011

© Akademia Medycyny

Kliniczne aspekty stosowania metamizolu w specjalnych populacjach pacjentów

Clinical aspects of metamizole use in selected populations of patients

Łukasz J. Krzych

I Klinika Kardiologii Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, SP SK SUM nr 7, Górnośląskie Centrum Medyczne



Streszczenie

Metamizol jest nieopiodowym lekiem przeciwbólowym o działaniu przeciwgorączkowym i spazmolitycznym. Używany jest z sukcesem w leczeniu bólu o charakterze ostrym i przewlekłym. Jest lekiem skutecznym i bezpiecznym. Praca omawia kliniczne aspekty stosowania metamizolu, w tym wpływ wieku, wybranych chorób współistniejących i stosowanej farmakoterapii na jego metabolizm. Stosując przez dłuższy czas metamizol u chorych w starszym wieku, z objawową niewydolnością wątroby i nerek, należy zastanowić się nad koniecznością modyfikacji jego dawki. Obecność chorób współistniejących nie odgrywa natomiast istotnej roli w przypadku krótko trwającej terapii lub podawania pojedynczych dawek analgetyku. Ważną zaletą metamizolu jest możliwość włączenia go do bezpiecznej i efektywnej terapii multimodalnej, zwłaszcza dla opanowania ostrego bólu pooperacyjnego. *Anestezjologia i Ratownictwo 2011; 5: 473-481.*

Słowa kluczowe: metamizol, ból, leczenie przeciwbólowe, niewydolność nerek, niewydolność wątroby, układ krążenia

Abstract

Metamizole is a non-opioid analgesic which acts also as an anti-pyretic and spasmolytic agent. It is successfully used for acute and chronic pain management. Metamizole is a drug of good efficiency and safety. This paper discusses several aspects of metamizole use in clinical setting, including impact of age, selected comorbidities and concomitant pharmacotherapy on its metabolism. When using metamizole for a longer period, one ought to consider the dose adjustment. The occurrence of comorbid conditions is of no importance during short-lasting therapy or use of single doses periodically. Great advantage of metamizole is that the drug can be effectively and safely used with opioids as a part of multi-mode therapy in treatment of post-operative pain. *Anestezjologia i Ratownictwo 2011; 5: 473-481.*

Keywords: metamizole, pain, pain management, renal insufficiency, liver insufficiency, cardio-vascular system

Wprowadzenie

Metamizol jest silnym nieopiodowym lekiem przeciwbólowym o działaniu przeciwgorączkowym, jednak pozbawiony jest właściwości przeciwzapalnych [1-10]. Stosowany jest z sukcesem w leczeniu bólu o charakterze

ostrym i przewlekłym, w tym bólu głowy, bólu pooperacyjnego oraz bólu w przebiegu chorób układu ruchu i chorób nowotworowych [1-10]. Metamizol działa także rozkurczowo w stanach spastycznych mięśni gładkich, co znalazło przełożenie na fakt jego skutecznego wykorzystania w leczeniu kolki nerkowej i żółciowej [11-13].

Metamizol należy do grupy pirazonów. Mechanizm jego działania nie jest do końca poznany. Aktywność biologiczna metamizolu przypisywana jest jego metabolitom. Za poparciem teorii obwodowego działania metamizolu świadczą wyniki prac mówiących, że jeden z metabolitów leku (tj. 4-metylo-amino-antypiryna) blokuje uwalnianie tromboksanu A₂ z płytek krwi oraz wytwarzanie prostaglandyny E₂ w śluzówce żołądka [14,15]. Obwodowe działanie metamizolu na receptory opioidowe typu μ tłumaczy jego skuteczność w tłumieniu bólu trzewnego [16]. Istnieją ponadto obserwacje potwierdzające aktywację wtórnego szlaku hamowania NO-cGMP w odpowiedzi na ten lek [17,18]. Jednak dużo obszerniejszych, spójniejszych danych dostarczają badania, dokumentujące ośrodkowy mechanizm oddziaływania metamizolu. W ich myśl, lek ma zdolność hamowania cyklooksygenazy (COX-1 oraz 2) w ośrodkowym układzie nerwowym, co przekłada się na zmniejszenie produkcji prostaglandyn [1,19-22]. Metamizol pokonuje barierę krew – mózg a stężenie jego metabolitów w płynie mózgowo-rdzeniowym koreluje z ich stężeniem w osoczu [19]. Metamizol hamuje też aktywność izoformy COX-3 i ogranicza syntezę prostaglandyn w rogach tylnych rdzenia kręgowego [21,23,24].

Farmakokinetyka

Po podaniu doustnym metamizol jest hydrolizowany w świetle przewodu pokarmowego do 4-metylo-amino-antypiryny (MAA), która to postać jest szybko i prawie całkowicie wchłaniana do krwiobiegu. Po podaniu doustnym jego biodostępność wynosi ponad 80% [1]. Po podaniu pozajelitowym, metamizol równie szybko ulega hydrolizie. MAA, w wątrobie, najpewniej przy udziale swoistego cytochromu P450, ulega demetylacji do postaci 4-amino-antypiryny (AA) i 4-formylo-amino-antypiryny (FAA). Z kolei AA ulega acetylacji do 4-acetylo-amino-antypiryny (AAA). Wszystkie metabolity metamizolu wykazują aktywność biologiczną, jednak najsilniejsze działanie przypisywane jest MAA. Metabolity metamizolu w słabym stopniu (60% dla MAA, 50% dla AA, 18% dla FAA i 14% dla AAA) wiążą się z białkami osocza, a następnie są w większości (70%) wydalane z moczem [1].

Warto dodać, że znajomość kinetyki metabolitów metamizolu, badanych w próbkach osocza, śliny czy moczu, pozwala oszacować aktywność enzymów zaangażowanych w ich produkcję i eliminację [25,26].

Należy jednak pamiętać, że acetylacja AA u pacjenta może być prowadzona tzw. „szybkim” lub „wolnym” torem [27,28]. Pojęcie to wprowadzono, gdy stwierdzono wyraźną międzyosobniczą różnicę w stężeniu poszczególnych metabolitów leku. Dokładniejsze analizy pozwoliły zweryfikować przypuszczenia o istnieniu dwóch odmiennych wzorców metabolicznych. Polimorfizm N-acetylo-transferazy warunkuje rozbieżności w aktywności tegoż enzymu. AA może zatem ulegać acetylacji w odmiennym czasie, a najlepszym parametrem różnicującym wspomniane wzorce fenotypowe jest stosunek AAA: AA [27,28].

Wpływ wieku i płci na działanie metamizolu

Jednym z czynników warunkujących zastosowanie farmaceutyku lub wymuszającym modyfikację dawki jest wiek osób poddawanych terapii. Specyficzną grupę chorych stanowią osoby starsze, u których farmakokinetyka leków może okazać się odmienna od tej, obserwowanej u osób młodych i dorosłych. Starzenie jest procesem, któremu towarzyszą zmiany zarówno w farmakokinetyce, jak i farmakodynamice wielu powszechnie stosowanych leków [29]. Spośród wielu czynników, które mogą rzutować na aktywność biologiczną leku – obok współpracy pacjenta (tzw. patient compliance) – istotne znaczenie mają czynniki związane z wchłanianiem (obniżony przepływ jelitowy krwi, zanik kosmków jelitowych, zmniejszona motoryka przewodu pokarmowego czy zaburzenia w wartości pH), dystrybucją (stężenie białek wiążących, zawartość wody w organizmie), metabolizmem i wydalaniem. Największą rolę przypisuje się jednak zmniejszonej funkcji nerek, która bezpośrednio przekłada się na obniżenie klirensu nerkowego oraz fakt przyjmowania innych leków, które mogą wchodzić w różnorakie interakcje, zmieniając metabolizm na poziomie wątrobowym (klirens pozanerkowy).

W tym kontekście ważnych informacji dostarcza badanie, którego celem było porównanie farmakokinetyki MAA pomiędzy zdrowymi ochotnikami w wieku 21-30 oraz 73-90 lat [30]. Warto dodać, że nikt z badanych nie stosował w takcie badania innych leków, co mogłoby rzutować na wiarygodność wyników. Stężenie MAA badano po podaniu doustnie pojedynczej dawki 1 g metamizolu. Udokumentowano, że maksymalne stężenie leku było zbliżone w obu grupach, podobnie jak objętość dystrybucji leku. Warto jednak

nadmienić, że czas połowicznej eliminacji był prawie dwukrotnie dłuższy u osób starszych niż młodszych (4,5 versus 2,6 h), również całkowity klirens MAA wśród osób starszych był znacznie niższy (2,65 versus 3,97 ml/min/kg). Stwierdzono ponadto umiarkowaną, choć znamioną statystycznie, korelację pomiędzy klirensem badanego metabolitu metamizolu a klirensem kreatyniny ($r = 0,61$, $p < 0,001$) [30].

Ponieważ osoby starsze należą do grupy chorych najczęściej stosujących leki przeciwbólowe, a tym samym najbardziej narażonych na wystąpienie reakcji niepożądanych związanych z ich stosowaniem (w tym ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego przy stosowaniu niesteroidowych leków przeciwzapalnych oraz niewydolności wątroby przy stosowaniu paracetamolu), racjonalne dawkowanie i umiejętne łączenie preparatów nabierają tak istotnego znaczenia.

W przypadku badań wśród dzieci, brak jak dotąd przekonujących danych, ponad te, które nakazują dostosowanie dawki leku do masy ciała [1]. Wskazano jedynie, że metamizol może być u nich szybciej eliminowany z ustroju niż ma to miejsce u osób dorosłych [1].

Wpływ płci na metabolizm metamizolu pozostaje jak dotąd niewyjaśniony. Choć w jednym badaniu, obejmującym 11 mężczyzn i 11 kobiet, nie stwierdzono różnic w farmakokinetyce MAA [27], to jednak inna praca donosi, że kobiety może cechować wolniejszy metabolizm leku [1].

Metamizol a niewydolność nerek

Powyżej przedstawione spostrzeżenia nabierają zasadniczej roli w ocenie wpływu wydolności nerek na wydalanie metabolitów metamizolu z moczem, jako podstawowej drogi jego eliminacji z organizmu. Uwzględnienie tego parametru jest kluczowe w doborze właściwej dawki leku.

W pracy oceniającej wpływ niewydolności nerek na metabolizm metamizolu, prowadzonym w grupie 24 chorych z klirensem kreatyniny w zakresie 4-157 ml/min, stwierdzono bezpośrednią liniową zależność pomiędzy wydolnością nerek a klirensem nerkowym wszystkich 4 metabolitów metamizolu [31]. W innym badaniu, czas półtrwania MAA był znamionnie dłuższy u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek, w porównaniu z osobami z prawidłową funkcją narządu. Także klirens metabolitów metamizolu był obniżony w grupie chorych z niewydolnością [32].

Podobne spostrzeżenia opisali Heienmeyer i wsp. w populacji krytycznie chorych z ostrą niewydolnością nerek [33]. Zauważyli oni, że osoby z zaburzoną funkcją nerek cechowały się znamionnie niższym klirensem MMA i wydłużonym czasem jego półtrwania we krwi. Spostrzeżenia te były bardziej wyraźne u osób, u których występował wstrząs septyczny [33].

Obniżenie metabolizmu metamizolu u chorych z niewydolnością nerek wydaje się nie zależeć jedynie od spadku klirensu nerkowego. Niewydolność nerek pociąga bowiem za sobą zmiany w funkcjonowaniu wątroby – narządu w głównej mierze zaangażowanego w metabolizm leku. W konsekwencji dochodzi do redukcji aktywności enzymów w hepatocytach, obniżenia stężenia białek transporterowych i zahamowania funkcji cytochromu P450 [33]. Zaburzenie stabilności hemodynamicznej, co ma miejsce u chorych z chorobą nerek, a zwłaszcza z współistniejącym wstrząsem, potęguje zaburzenia metaboliczne i sprzyja powstaniu zespołu wątrobowo-nerkowego [33]. Generowana w tych stanach hipoksja, niestety jeszcze bardziej pogarsza metabolizm ksenobiotyków.

Podsumowując powyższe spostrzeżenia, biorąc pod uwagę szlak metaboliczny, którym podąża metamizol, kluczowego znaczenia w modyfikacji dawki leku nabiera przede wszystkim obecność niewydolności wątroby. Podanie pojedynczej dawki lub terapia krótko trwająca nie powinny wymuszać zmniejszenia dawki lub zwiększania odstępów pomiędzy kolejnymi dawkami, jednak należy być ostrożnym w przypadku długotrwałego leczenia u chorych z dużym zapotrzebowaniem na analgetyki.

Co wymaga podkreślenia, nie stwierdzono jak dotąd w dużych badaniach populacyjnych, aby metamizol miał działanie nefrotoksyczne. Problem ten jest o tyle ważny, że istnieją silne argumenty, że taki zgubny wpływ posiadają paracetamol oraz kwas acetylosalicylowy. Zależność ta jest zależna od dawki: im większa dawka analgetyku, tym większe ryzyko powikłań. Fored i wsp. [34] udokumentowali, że ryzyko wystąpienia niewydolności nerek z jakiegokolwiek przyczyny było 2,5-krotnie wyższe u osób stosujących regularnie paracetamol (OR = 2,5; 95% CI 1,7-3,6) lub kwas acetylosalicylowy (OR = 2,5; 95% CI 1,9-3,3). Największe zagrożenie wiązało się w cytowanej pracy z rozwojem nefropatii cukrzycowej (dla paracetamolu: OR = 3,6; 95% CI 2,1-6,0 oraz dla kwasu acetylosalicylowego: OR = 3,1; 95% CI 1,9-4,5) [34].

Dlatego w codziennej praktyce lekarskiej, wybie-

rając optymalną terapię przeciwbólową u chorych z przewlekłą chorobą nerek, konieczna jest daleko idąca ostrożność. W świetle przedstawionych powyżej argumentów, zastosowanie metamizolu u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek (zwłaszcza w terapii multimodalnej) może okazać się najkorzystniejsze.

Metamizol a niewydolność wątroby

Używanie leków, szczególnie tych, które polegają przemianom metabolicznym w wątrobie, u chorych z niewydolnością tego narządu, jest ograniczone i wymaga szczególnej ostrożności.

W wyniku badania prowadzonego wśród 10 osób z marskością wątroby i 12 pacjentów stanowiących grupę kontrolną stwierdzono, że choć maksymalne stężenie MAA nie różniło się pomiędzy grupami, to jednak czas potrzebny do jego osiągnięcia oraz czas połowicznej eliminacji MAA były znamienne statystycznie dłuższe wśród osób z chorobą wątroby (odpowiednio, kolejno: 3,1 versus 1,6 h oraz 9,6 versus 2,7 h). Istotne różnice dotyczyły także objętości dystrybucji oraz klirensu. Udokumentowano ponadto, że eliminacja MAA korelowała w sposób znamieny statystycznie z wykładnikami niewydolności wątroby: stężeniem bilirubiny w surowicy ($r = 0,73$), czasem protrombinowym ($r = 0,57$) oraz stężeniem albumin w surowicy ($r = -0,69$) [35]. Ta sama grupa badaczy, w projekcie, do którego zakwalifikowano 39 osób, oceniła wpływ występowania marskości wątroby na metabolizm metamizolu, biorąc pod uwagę także rolę wieku. Wykazali oni podobne różnice, jak opisano powyżej, przy czym stwierdzono, że wiek może spowalniać metabolizm metamizolu, choć w mniejszym zakresie niż ma to miejsce u osób z niewydolnością wątroby [36]. W cytowanej pracy potwierdzono ponadto, iż czas eliminacji MAA koreluje nie tylko ze stężeniem bilirubiny ($r = 0,89$; $p < 0,001$), czasem protrombinowym ($r = 0,64$; $p = 0,02$) czy stężeniem albumin ($r = -0,71$; $p < 0,005$), ale także: aktywnością dehydrogenazy mleczanowej ($r = 0,79$; $p < 0,005$) oraz fosfatazy alkalicznej ($r = 0,76$; $p < 0,005$).

Metabolizm metamizolu jest zmieniony u osób chorujących na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B [37], także przy nieobecności jawnej klinicznie czy biochemicznie niewydolności narządu. W cytowanym doniesieniu, czasy eliminacji MAA i AA były istotnie dłuższe u osób zakażonych wzw typu B a wartości klirensu metabolitów obniżone, w porównaniu

z osobami zdrowymi, natomiast nie zaobserwowano tych różnic w zakresie dwóch pozostałych metabolitów metamizolu: FAA oraz AAA [37].

Niestety, mechanizm spowalniającego metabolizm metamizolu u osób z dysfunkcją wątroby pozostaje niewyjaśniony. Nie jest jasne, czy większą rolę odgrywają zaburzenia aktywności monooksygenaz zależnych od cytochromu P450, czy reakcji sprzęgania metabolitów ksenobiotyków, powstających na szlaku enzymatycznym. Nie odkryto także cytochromów specyficznych dla przemian biochemicznych kolejnych metabolitów metamizolu, co mogłoby mieć znaczenie dla zrozumienia tego procesu.

Biorąc pod uwagę powyższe przesłanki, konieczne jest modyfikowanie dawki metamizolu jedynie u osób z klinicznie jawną niewydolnością wątroby, natomiast u osób bez zaburzenia jej funkcji, podanie pojedynczej dawki wydaje się zupełnie bezpieczne. W leczeniu długoterminowym dawkowanie powinno uwzględniać zarówno odpowiedź kliniczną (redukcja bólu), jak i wyniki badań biochemicznych.

Metamizol a ryzyko sercowo-naczyniowe

Kwas acetylosalicylowy jest z powodzeniem stosowany w prewencji wtórnej chorób układu krążenia, redukując liczbę zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym zgonu, u osób z już obecną chorobą serca. Pewną obawę budziło dotychczas jego stosowanie w populacji osób obciążonych niskim ryzykiem sercowo-naczyniowym, w ramach tzw. prewencji pierwotnej. W meta-analizie obejmującej ponad 100000 chorych z 9 badań randomizowanych [38] udokumentowano, iż prewencyjne zastosowanie kwasu acetylosalicylowego (w dawce 75-100 mg w 7 badaniach oraz 300-500 mg w dwóch pozostałych) wiąże się ze znamieną statystycznie redukcją ryzyka: zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (średnio o 6%), zawału serca (o 17%), udaru niedokrwiennego mózgu (o 14%), natomiast nie ogranicza ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (OR = 0,96; 95% CI 0,84-1,09). Co warto dodać, przewlekłe przyjmowanie kwasu acetylosalicylowego, nawet w małej dawce, wiązało się ze zwiększeniem ryzyka udaru krwotocznego (o 36%), istotnego krwawienia (o 66%) oraz krwawienia z przewodu pokarmowego (o przeciętnie 37%) [38].

Nie stwierdzono dotychczas, aby metamizol mógł generować ryzyko sercowo-naczyniowe, jak ma to miejsce w przypadku przeciwzapalnych leków

niesteroidowych [39]. Poszczególne leki przeciwbólowe z tej grupy cechują się różnym profilem ryzyka, wyrażanego jako szansa wystąpienia złożonego punktu końcowego rozumianego jako: zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, niezakończonego zgonem zawału serca lub udaru mózgu (zakończonego lub niezakończonego zgonem). W kohorcie Duńczyków największe, istotne statystycznie zagrożenie (prawie 2-krotny wzrost ryzyka) związane było ze stosowaniem diklofenaku (OR = 1,91; 95% CI 1,62-2,42) oraz rofekoksybu (OR = 1,66; 95% CI 1,06-2,59). Z kolei przyjmowanie naproksenu zwiększało ryzyko udaru mózgu (OR = 1,29; 95% CI 1,02-1,63). Każde ryzyko było dodatnio skorelowane z dawką leku [39].

Zbliżonych danych dostarczają wyniki pracy, której celem była ocena zagrożeń wynikających ze stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych przez osoby z istniejącą chorobą układu krążenia, nadciśnieniem tętniczym i chorobą wieńcową [40]. Ta subanaliza badania INVEST wykazała, że w obserwacji trwającej przeciętnie 2,7 lat, punkt końcowy obejmujący zgon z jakichkolwiek przyczyn, zawał serca lub udar mózgu niezakończone zgonem, występował u 47% części u pacjentów przewlekłe stosujących niesteroidowe leki przeciwzapalne (HR = 1,47; 95% CI 1,19-1,82). Zaobserwowana różnica, w odniesieniu do osób niestosujących przewlekłe leków przeciwzapalnych, generowana była przez znamienne statystycznie większe ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (HR = 2,26; 95% CI 1,70-3,01), zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (HR = 1,89; 95% CI 1,5-2,35) oraz zawału serca niezakończonego zgonem (HR = 1,66; 95% CI 1,21-2,28). Także w obserwacji przedłużonej do średnio 8 lat, ryzyko zgonu u osób przyjmujących te leki pozostało istotne statystycznie większe (HR = 1,24; 95% CI 1,05-1,47) [40].

Istnieją ponadto dowody na istnienie dodatniej zależności pomiędzy stosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych a ryzykiem występowania migotania lub trzepotania przedsionków [41]. W badaniu prowadzonym w populacji Duńczyków stwierdzono, że ryzyko występowania epizodu migotania lub trzepotania przedsionków było o 33% większe w populacji osób stosujących leki nieselektywnie blokujące COX oraz o przeciętnie 50% większe wśród pacjentów stosujących leki wybiórczo blokujące COX-2. Wartości te były jeszcze większe w grupie osób od niedawna stosujących niesteroidowe leki przeciwzapalne: 46% dla niewybiórczych oraz 71% dla inhibitorów COX-2. Należy nadmienić, że u osób z przewlekłą chorobą

nerek ryzyko migotania lub trzepotania przedsionków generowane przez stosowanie tych dwóch grup leków wynosiło odpowiednio: 87% oraz 75%. Analizując wpływ poszczególnych leków na wzrost ryzyka migotania przedsionków wykazano, że największe znaczenie miało stosowanie celekoksybu (83% większe), diklofenaku (73% większe) i rofekoksybu (59% większe) [41].

Brak jest danych na temat generowania ryzyka migotania i trzepotania przedsionków u osób przyjmujących metamizol. Dla rozstrzygnięcia problemu wskazane byłoby przeprowadzenie podobnych do cytowanych powyżej, dużych obserwacji klinicznych w populacjach stosujących metamizol.

Ryzyko związane ze stosowaniem metamizolu

Stosując metamizol, czy inny lek przeciwbólowy, trzeba umiejętnie zrównoważyć korzyści płynące z terapii z zagrożeniami wynikającymi z jego działań niepożądanych. Ryzyko występowania działań niepożądanych wynikających ze stosowania metamizolu było tematem wielu opracowań [42-48]. Wynika z nich jasno, że metamizol jest bezpiecznym lekiem, a tak powszechnie opisywane obawy częstego występowania agranulocytozy czy anemii plastykowej są całkowicie nieuzasadnione [42,45], także w Polsce [46-48].

W pracy Andrade i wsp. [49] złożony punkt końcowy, który stanowiło ryzyko dodatkowego zgonu (ponad to szacowane dla ogólnej populacji), związane z występowaniem agranulocytozy, anemii plastykowej, anafilaksji i/lub krwawienia z przewodu pokarmowego, występował z różną częstością dla różnych nieopioidowych leków przeciwbólowych. Największe ryzyko przypisane było stosowaniu diklofenaku (592 zgonów na 100 milionów osób stosujących ten lek), następnie kwasu acetylosalicylowego (185 przypadków na 100 milionów osób), najmniejsze zaś dla metamizolu (25 na 100 milionów) oraz paracetamolu (20 na 100 milionów) [49]. Spośród wymienionych powikłań, największym zagrożeniem wciąż jest krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego [50]. Odnosząc wynik do populacji ogólnej, jest ono największe (ponad 19-krotnie większe) w przypadku stosowania piroksykamu (OR = 19,1; 95% CI 8,2-44,3), ale także ponad 7-krotnie większe w przypadku zażywania kwasu acetylosalicylowego (OR = 7,2; 95% CI 5,4-9,6) i diklofenaku (OR = 7,9; 95% CI 4,3-14,6), nieco mniejsze dla naproksenu (OR = 6,5; 95% CI 2,2-19,6)

oraz indometacyny (OR = 4,9; 95% CI 2,0-12,2) [50]. Metamizol oraz paracetamol wydają się nie zwiększać w istotny sposób ryzyka krwawienia.

Oczywiście odrębnym problemem jest stosowanie leków w dawkach jednorazowych czy dziennych, przekraczających te zalecane przez producenta, co zdarza się przypadkowo, czy też ma miejsce w zamierzonych zatruciach i próbach samobójczych. Przykładowo, raport Amerykańskiej Asocjacji ds. Kontroli Zatruc z 2004 roku podaje, że w przypadku farmaceutyków, najczęstsze ekspozycje dotyczyły analgetyków: prawie 300.000 przypadków oraz antykoagulantów: prawie 5000 [51]. Jednak ich znaczenie w naszym kraju jest wciąż traktowane dość marginalnie. Pomimo starań Ośrodka Monitorowania i Badania Niepożądanych Działań Leków, wykrywalność i raportowanie powiślań są niewystarczające a wyniki podsumowań – wciąż o nikłym zasięgu w branży medycznej.

Interakcje pomiędzy lekami

Zważywszy dane z cytowanego powyżej raportu [51], zasadna wydaje się analiza obecności interakcji leków przeciwbólowych z doustnymi antykoagulantami (acenokumarolem i warfaryną). Z pomocą przychodzą dane opublikowane na przestrzeni kilku ostatnich lat. Niestety, z uwagi na brak dostępności acenokumarolu na rynkach zachodnich, analizy dotyczą jedynie terapii warfaryną. Jedno z pierwszych ważnych opracowań, opublikowane w JAMA w 1998 roku, prowadzone w modelu badania kliniczno-kontrolnego w grupie 300 chorych, dotyczyło wpływu kilkunastu zmiennych, takich jak stosowane leki, dieta czy spożywanie alkoholu, na ryzyko wzrostu wskaźnika INR (International Normalised Ratio) ponad wartość 6 [52]. Spośród interakcji lekowych największe znaczenie przypisano stosowaniu paracetamolu, przy czym zaobserwowano dodatnią zależność pomiędzy dawką tego leku a ryzykiem nadmiernego wzrostu INR. Przy dawkach paracetamolu 4550-9100 mg/tydzień (ekwiwalent 9-20 tabletek) ryzyko nadmiernego wzrostu INR było prawie 7-krotnie większe (OR = 6,9; 95% CI 2,2-21,9; $p = 0,001$), natomiast przy dawkach przekraczających 9100 mg (ponad 20 tabletek tygodniowo): aż 10-krotnie większe (OR = 10,0; 95% CI 2,6-37,9; $p = 0,001$) [52]. To niepokojące spostrzeżenie zostało zweryfikowane w dwóch badaniach randomizowanych. Pierwsze z nich wykazało [53], że już w pierwszym tygodniu stosowania paracetamolu w dawce 4g/dobę, wartość INR istotnie

wzrosła wśród osób stosujących ten analgetyk. Wzrost INR w grupie otrzymującej paracetamol wynosił $1,20 \pm 0,62$, natomiast u osób, którym podawano placebo: $0,37 \pm 0,48$ ($p < 0,001$). Co więcej, konieczne było wstrzymanie podawania paracetamolu wkrótce po rozpoczęciu badania u 4 z 20 (20%) badanych osób, gdyż wartości INR przekroczyły u nich zakładany próg bezpieczeństwa [53]. Drugie z badań randomizowanych [51] przeprowadzono podając losowo dobranym pacjentom paracetamol w dawce dobowej 2 g, 3g lub placebo. W trwającej 10 dni obserwacji, stwierdzono wzrost INR o odpowiednio: $0,70 \pm 0,49$ oraz $0,67 \pm 0,62$ w obu badanych grupach przyjmujących lek, podczas gdy u osób otrzymujących placebo efekt ten nie był widoczny. Obserwacje te były niezależne od wyjściowego INR oraz wieku badanych [54].

Pamiętać należy, że największe zagrożenie stanowią preparaty złożone (w tym popularne preparaty stosowane w leczeniu przeziębień czy innych łagodnych zakażeń górnych dróg oddechowych), w przypadku których pacjent nie zawsze jest świadomy składu leku, a tym samym konsekwencji jego stosowania. W związku z niedawno opublikowanymi wytycznymi leczenia migotania przedsionków [55] oraz rosnącej populacji osób poddawanych operacjom zastawek serca, w dobie coraz szerzej stosowanej terapii doustnymi antykoagulantami, obserwacje te powinny być brane pod uwagę w codziennej praktyce lekarskiej. Ważne jest nie tylko bardziej szczegółowe monitorowanie terapii antykoagulantem, ale także racjonalny dobór leku przeciwbólowego. Co może okazać się przydatne, nie udokumentowano podobnego niebezpieczeństwa związanego ze stosowaniem metamizolu [1].

Ponieważ metamizol w dość słabym stopniu wiąże się z białkami osocza, wypieranie przezeń innych związków z tych połączeń jest niewielkim problemem. W kilkunastu prowadzonych badaniach nie stwierdzono interakcji pomiędzy metamizolem a insuliną [1], furosemidem [56], pentobarbitem [57] czy cymetydyną [58]. Doustne przyjmowanie metamizolu nie było także zaburzone przez stosowanie leku zobojętniającego kwas żołądkowy, a zawierającego sole glinu i magnezu [1].

Wskazówki dotyczące klinicznego zastosowania metamizolu

Aktualne wytyczne zwalczania bólu sugerują, aby leczenie rozpoczynać od monoterapii lekiem nienar-

kotycznym [59]. W przypadku metamizolu, dzienna maksymalna dawka sugerowana przez producenta wynosi 3 g w przypadku postaci doustnej oraz 5 g w przypadku roztworu do wstrzykiwań. Należy jednak dodać, że indeks terapeutyczny leku jest bardzo wysoki [1]. Z uwagi na dobrą rozpuszczalność metamizolu w wodzie i jego łatwą przyswajalność drogą przewodu pokarmowego, lek można z powodzeniem stosować dożylnie i domięśniowo oraz doustnie i doodbytniczo [1-3]. Metamizol może być przyjmowany niezależnie od posiłków [60].

Jednak u części chorych takie postępowanie wydaje się nie być wystarczające, zwłaszcza w opanowaniu ostrego bólu pooperacyjnego. Racjonalnym rozwiązaniem jest wtedy wdrożenie terapii multimodalnej, poprzez dodanie leku z grupy słabych (tramadol) lub mocniejszych (morfina) opioidów. Wobec dużego bezpieczeństwa stosowania metamizolu i związanego z nim niskiego ryzyka działań niepożądanych, jego powszechne użycie nie powinno budzić wątpliwości. W oparciu o dane kliniczne, warto zastanowić się nad wykorzystaniem w praktyce klinicznej połączenia metamizolu z tramadolem [61] lub morfiną [62-64], udokumentowano bowiem ich skuteczność w zwalczaniu bólu, obniżeniu zapotrzebowania na lek opioidowy oraz marginalne ryzyko działań niepożądanych. W odniesieniu do pierwszego połączenia leków [61] wskazano, że najbardziej optymalne staje się podanie łącznej dobowej dawki 2,5 g lub 5 g metamizolu z 250 mg lub 500 mg tramadolu [2]. Leki można podawać w 24-godzinny wlew ciągłym lub w odstępach 4-6-godzinnych. Z uwagi na ryzyko występowania nudności, słuszne wydaje się połączenie 1,25 g metamizolu z 50 mg tramadolu w powolnych wlewach dożylnych powtarzanych co 6 h, co daje bardzo dobry efekt analgetyczny. Podanie morfiny z metamizolem

daje również dobry rezultat, jednak wiąże się z koniecznością miareczkowania opioidu przez personel czy dostosowania dawki analgetyku przez samego pacjenta (PCA, patient-controlled analgesia), co w warunkach codziennej praktyki może okazać się pewnym ograniczeniem [62]. Brak jak dotąd wiarygodnych danych potwierdzających bezpieczeństwo i skuteczność „standardowych”, ujednoliconych schematów stosowania takiego połączenia dwulekowego.

Podsumowanie

Metamizol jest lekiem skutecznym i bezpiecznym w praktyce klinicznej. Każdy lekarz, stosujący ten analgetyk, powinien być świadomy ograniczeń, wynikających z konieczności modyfikacji dawki leku u chorych starszych, z objawową niewydolnością wątroby i nerek, szczególnie w długo trwającej terapii. Równie istotne są zalety płynące z wykorzystania metamizolu w terapii multimodalnej w opanowaniu ostrego bólu pooperacyjnego, warto zastanowić się nad wykorzystaniem w praktyce klinicznej połączenia metamizolu z tramadolem.

Adres do korespondencji

Łukasz Krzych
I Klinika Kardiologii SUM
ul. Ziołowa 45/47; 40-635 Katowice
☎ (+48 32) 359 8611
✉ l.krzych@wp.pl

Konflikt interesów / Conflict of interest

Autor świadczy wykłady na rzecz firmy Polpharma

Piśmiennictwo

1. Levy M, Zylber-Katz E, Rosenkranz B. Clinical Pharmacokinetics of Dipyron and its Metabolites. *Clin Pharmacokinet* 1995;28:216-34.
2. Drobnik L. Metamizol w uśmierzaniu bólu okołoperacyjnego – współczesne spojrzenie na tradycyjny lek. *Anestezjologia i Ratownictwo* 2010;4:40-9.
3. Żukowski M, Kofitis K. Bezpieczeństwo stosowania metamizolu i paracetamolu w leczeniu bólu ostrego. *Anestezjol Intens Ter* 2009;51:170-5.
4. Wong A, Sibbald A, Ferrero F, Plager M, Santolaya ME, Escobar AM, et al. Fever Pediatric Study Group. Antipyretic effects of Dipyron versus Ibuprofen versus Acetaminophen in children: results of a multinational, randomized, modified double-blind study. *Clin Pediatr* 2001;40:313-24.

5. Ramacciotti AS, Soares B, Atallah AN. Dipyron for acute primary headaches. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 2. Art. No.: CD004842.
6. Edwards JE, Meseguer F, Faura CC, Moore RA, McQuay HJ. Single dose Dipyron for acute postoperative pain (Cochrane Review). *The Cochrane Library*. 2004, Issue 2.
7. Avellaneda C, Gomez A, Martos F, Rubio M, Sarmiento J, de la Cuesta FS. The effect of a single intravenous dose of metamizol 2 g, ketorlac 30 mg and propacetamol 1 g on haemodynamic parameters and postoperative pain after heart surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2000;17:85-90.
8. Rodriguez M, Barutell C, Rull M, Gálvez R, Pallarés J, Vidal F, et al. Efficacy and tolerance of oral Dipyron versus oral Morphine for cancer pain. *Eur J Cancer* 1994;30A:584-7.
9. Yalcin S, Gullu IH, Tekuzmn G, Savas C, Firat D. A comparison of two nonsteroidal antiinflammatory drugs (diflunisal versus dipyron) in the treatment of moderate to severe cancer pain. *Am J Clin Oncol (CCT)*. 1998;21:185-8.
10. Babej-Dolle R, Freytag S, Eckmeyer J, Zerle G, Schinzel S, Schmeider G, et al. Parenteral dipyron versus diclofenac and placebo in patients wit acute lumbago or sciatic pain: randomized observer-blind multicenter study. *Int J Clin Pharamcol Therap* 1994;32:204-9.
11. Edwards JE, Meseguer F, Faura C, Moore RA, McQuay HJ. Single dose Dipyron for acute renal colic pain (Cochrane Review). *The Cochrane Library*. 2004, Issue 2.
12. Collaborative Group of the Spanish Society of Clinical Pharmacology. Comparative study of the efficacy of dipyron, diclofenac sodium and pethidine in cute renal colic. *Eur J Pharmacol* 1991;40:543-6.
13. Schmieder G, Stankov G, Zerle G, Schinzel S, Brune K. Observer-blind study with metamizole versus tramadol and butylscopolamine in acute biliary colic pain. *Drug Res* 1993;43:1216-21.
14. Eldor A, Zylber-Katz E, Levy M. The effect of orl administration of dipyron on the capacity of blood platalets to synthetize thromboxane A2 in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1984;26:171-6.
15. Geisslinger G, Peskar BA, Pallapapies D, Sittl R, Levy M, Brune K. The effect on platelet aggregation and prostanoid biosynthesis of two parenteral analgesics: ketorolac thromethamine and dipyron. *Thromb Haemost* 1996;76:592-7.
16. Taylor J, Mellstrom 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.
17. Beirith A, Santos AR, Rodrigues AL, Creczynski-Pasa TB, Calixto JB. Spinal and supraspinal antinociceptive action of dipyron in formalin, capsaicin and glutamate tests. Study of the mechanism of action. *Eur J Pharmacol* 1998;345:233-45.
18. Duarte ID, dos Santos IR, Lorenzetti BB, Ferreira SH. Analgesia by direct antagonism of nociceptor sensitization involves the arginine-nitric oxide-cGMP pathway. *Eur J Pharmacol* 1992;217:225-7.
19. Cohen O, Zylber-Katz E, Caraco Y, Granit L, Levy M. Cerebrospinal fluid and plasma concentrations of dipyron metabolites after a single oral dose of dipyron. *Eur J Clin Pharmacol* 1998;54:549-53.
20. Levy M, Brune K, Zylber-Katz E, Cohen O, Caraco Y, Geisslinger G. Cerebrospinal fluid prostaglandins after systemic dipyron intake. *Clin Pharmacol Ther* 1998;64:117-22.
21. Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS, Simmons DL. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:13926-31.
22. Hinz B, Cheremina O, Bachmakov J, Renner B, Zolk O, Fromm MF, Brune K. Dipyron elicits substantial inhibition of peripheral cyclooxygenases in humans: new insights into the pharmacology of an old analgesic. *FASEB J* 2007;21:2343-51.
23. Arellano F, Sacristán JA. Metamizole: reassessment of its therapeutic role. *Eur J Clin Pharmacol* 1990;38:617-9.
24. Pierre SC, Schmidt R, Brenneis C, Michaelis M, Geisslinger G, Scholich K. Inhibition of cyclooxygenases by dipyron. *Br J Pharmacol* 2007;151:494-503.
25. Asmardi G, Jamali F. Pharmacokinetics of dipyron in man; role of the administration route. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1985;10:121-5.
26. Caraco Y, Zylber-Katz E, Granit L, Levy M. Validity of saliva samples for the estimation of dipyron metabolites pharmacokinetics. *Arzneimittelforschung* 1993;43:1204-8.
27. Levy M, Flusser D, Zylber-Katz E, Granit L. Plasma kinetics of dipyron metabolites in rapid and slow acetylators. *Eur J Clin Pharmacol* 1984;27:453-8.
28. Zylber-Katz E, Granit L, Levy M. Formation and excretion of dipyron metabolites in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1992;42:187-91.
29. Greenblatt DJ, Sellers EM, Shader RI. Drug therapy: drug disposition in old age. *N Engl J Med* 1982;306:1081-8.
30. Zylber-Katz E, Granit L, Stessman J, Levy M. Effect of age on the pharmacokinetics of dipyron. *Eur J Clin Pharmacol* 1989;36:513-6.
31. Rosenkratz B, Lange C, Schmidt D, et al. Pharmacokinetics of dipyron in renal insufficiency. *International Congress of Nephrology* 1993: abstract 604.
32. Roots I, Kampf D, Heienmeyer G, et al. Changes in metamizol kinetics and metabolism during chronic and acute renal failure as compared to healthy volunteers *Naunyn Arch Pharmacol* 1985;Suppl 330:R81.
33. Heinemeyer G, Gramm HJ, Roots I, Dennhardt R, Simgen W. The kinetics of metamizol and its metabolites in critical-care patients with acute renal dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol* 1993;45:445-50.
34. Fored CM, Ejerblad E, Lindblad P, Fryzek JP, Dickman PW, Signorello LB, et al. Acetaminophen, aspirin, and chronic renal failure. *N Engl J Med* 2001;345:1801-8.
35. Levy M, Blum A, Caraco Y, Granit L, Zylber-Katz E. The pharmacokinetics of the dipyron product 4-methylaminoantipyrine in patients

- with liver cirrhosis. *Drug Invest* 1992;4:219-26.
36. Zylber-Katz E, Caraco Y, Granit L, Levy M. Dipyrone metabolism in liver disease. *Clin Pharmacol Ther* 1995;58:198-209.
 37. Levy M, Leibowich I, Zylber-Katz E, Ilan Y, Granit L, Svir S, Caraco Y. Impairment of the metabolism of dipyrone in asymptomatic carriers of the hepatitis B virus. *Clin Pharmacol Ther* 1997 Jul;62:6-14.
 38. Raju N, Sobieraj-Teague M, Hirsh J, O'Donnell M, Eikelboom J. Effect of aspirin on mortality in the primary prevention of cardiovascular disease. *Am J Med* 2011;124:621-9.
 39. Fosbøl EL, Folke F, Jacobsen S, Rasmussen JN, Sørensen R, Schramm TK, et al. Cause-specific cardiovascular risk associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs among healthy individuals. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:395-405.
 40. Bavry AA, Khaliq A, Gong Y, Handberg EM, Cooper-Dehoff RM, Pepine CJ. Harmful effects of NSAIDs among patients with hypertension and coronary artery disease. *Am J Med* 2011;124:614-20.
 41. Schmidt M, Christiansen CF, Mehnert F, Rothman KJ, Sørensen HT. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and risk of atrial fibrillation or flutter: population based case-control study. *BMJ* 2011;343:d3450.
 42. IAAAS Study Group. Risks of agranulocytosis and aplastic anemia. A first report of their relation to drug use with special reference to analgesics. The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. *JAMA* 1986;256:1749-57.
 43. Hedenmalm K, Spigset O. Agranulocytosis and other blood dyscrasias associated with dipyrone (metamizole). *Eur J Clin Pharmacol* 2002;58:265-74.
 44. Ibáñez L, Vidal X, Ballarín E, Laporte JR. Agranulocytosis associated with dipyrone (metamizol). *Eur J Clin Pharmacol* 2005;60:821-9.
 45. Hamerschlak N, Maluf E, Biasi Cavalcanti A, Avezum Júnior A, Eluf-Neto J, Passeto Falcão R, et al. Incidence and risk factors for agranulocytosis in Latin American countries--the Latin Study: a multicenter study. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64:921-9.
 46. Maj S, Lis Y. The incidence of metamizole sodium-induced agranulocytosis in Poland. *J Int Med Res* 2002;30:488-95.
 47. 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:PI93-5.
 48. Basak GW, Drozd-Sokołowska J, Wiktor-Jedrzejczak W. Update on the incidence of metamizole sodium-induced blood dyscrasias in Poland. *J Int Med Res* 2010;38:1374-80.
 49. Andrade SE, Martinez C, Walker AM. Comparative safety evaluation of non-narcotic analgesics. *J Clin Epidemiol* 1998;51:1357-65.
 50. Laporte JR, Carné X, Vidal X, Moreno V, Juan J. Upper gastrointestinal bleeding in relation to previous use of analgesics and non-steroidal anti-inflammatory drugs. Catalan Countries Study on Upper Gastrointestinal Bleeding. *Lancet* 1991 Jan 12;337:85-9.
 51. Watson WA, Litovitz TL, Rodgers GC Jr, Klein-Schwartz W, Reid N, Youniss J, et al. 2004 Annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med* 2005;23:589-666.
 52. Hylek EM, Heiman H, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE. Acetaminophen and other risk factors for excessive warfarin anticoagulation. *JAMA* 1998;279:657-62.
 53. Mahé I, Bertrand N, Drouet L, et al. Interaction between paracetamol and warfarin in patients: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Haematologica* 2006;91:1621-7.
 54. Zhang Q, Bal-dit-Sollier C, Drouet L, Simoneau G, Alvarez JC, Pruvot S, et al. Interaction between acetaminophen and warfarin in adults receiving long-term oral anticoagulants: a randomized controlled trial. *Eur J Clin Pharmacol* 2011;67:309-14.
 55. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31:2369-429.
 56. Rosenkranz B, Lehr KH, Mackert G, Seyberth HW. Metamizole-furosemide interaction study in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1992;42:593-8.
 57. Heinemeyer G, Gramm HJ, Simgen W, Dennhardt R, Roots I. Kinetics of hexobarbital and dipyrone in critical care patients receiving high-dose pentobarbital. *Eur J Clin Pharmacol* 1987;32:273-7.
 58. Bacracheva N, Tyutyulkova N, Drenska A, Gorantcheva J, Schinzel S, Scholl T, et al. Effect of cimetidine on the pharmacokinetics of the metabolites of metamizol. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1997;35:275-81.
 59. Dobrogowski J, Mayzner-Zawadzka E, Drobnik L, Kusza K, Woroń J, Wordliczek J. Uśmierzanie bólu pooperacyjnego – zalecenia 2008. *Ból* 2008;9:9-22.
 60. Flusser D, Zylber-Katz E, Granit L, Levy M. Influence of food on the pharmacokinetics of dipyrone. *Eur J Clin Pharmacol* 1988;34:105-7.
 61. Montes A, Warner W, Puig MM. Use of intravenous patient-controlled analgesia for the documentation of synergy between tramadol and metamizol. *Br J Anaesth* 2000;85:217-23.
 62. Tempel G, von Hundelshausen B, Reeker W. The opiate-sparing effect of dipyrone in post-operative pain therapy with morphine using a patient-controlled analgesic system. *Intensive Care Med* 1996;22:1043-7.
 63. Aguirre-Bañuelos P, Granados-Soto V. Evidence for a peripheral mechanism of action for the potentiation of the antinociceptive effect of morphine by dipyrone. *J Pharmacol Toxicol Methods* 1999;42:79-85.
 64. 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. *Pharmacol Biochem Behav* 2008;91:196-201.