



Bezpieczeństwo metamizolu przewyższa porównywalne dostępne bez recepty leki przeciwbólowe

Waltraud Stromer, Paula Fontanilla i Beata Cywińska-Durczak

Streszczenie: W ramach metaanalizy obejmującej 20 643 osoby zbadano ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych po jednorazowej dawce metamizolu i innych nieopiodowych leków przeciwbólowych. Skupiono się na poważnych zdarzeniach niepożądanych – potencjalnie zagrażających życiu. Na przykład ryzyko wystąpienia agranulocytozy jest jednym z najbardziej niepokojących aspektów profilu bezpieczeństwa metamizolu. Metamizol – niezależnie od dawki – został uznany za bezpieczny lek, z mniejszą liczbą zdarzeń niepożądanych w porównaniu do paracetamolu lub kwasu acetylosalicylowego.

Wprowadzenie

Metamizol – znany również pod nazwą dipirona lub Novaminsulfon – jest szeroko stosowany od 100 lat, szczególnie w Ameryce Łacińskiej i Unii Europejskiej. Metamizol ma złożony mechanizm działania, który zapewnia efekt przeciwbólowy i przeciwgorączkowy (**Ryc. 1**) [1].

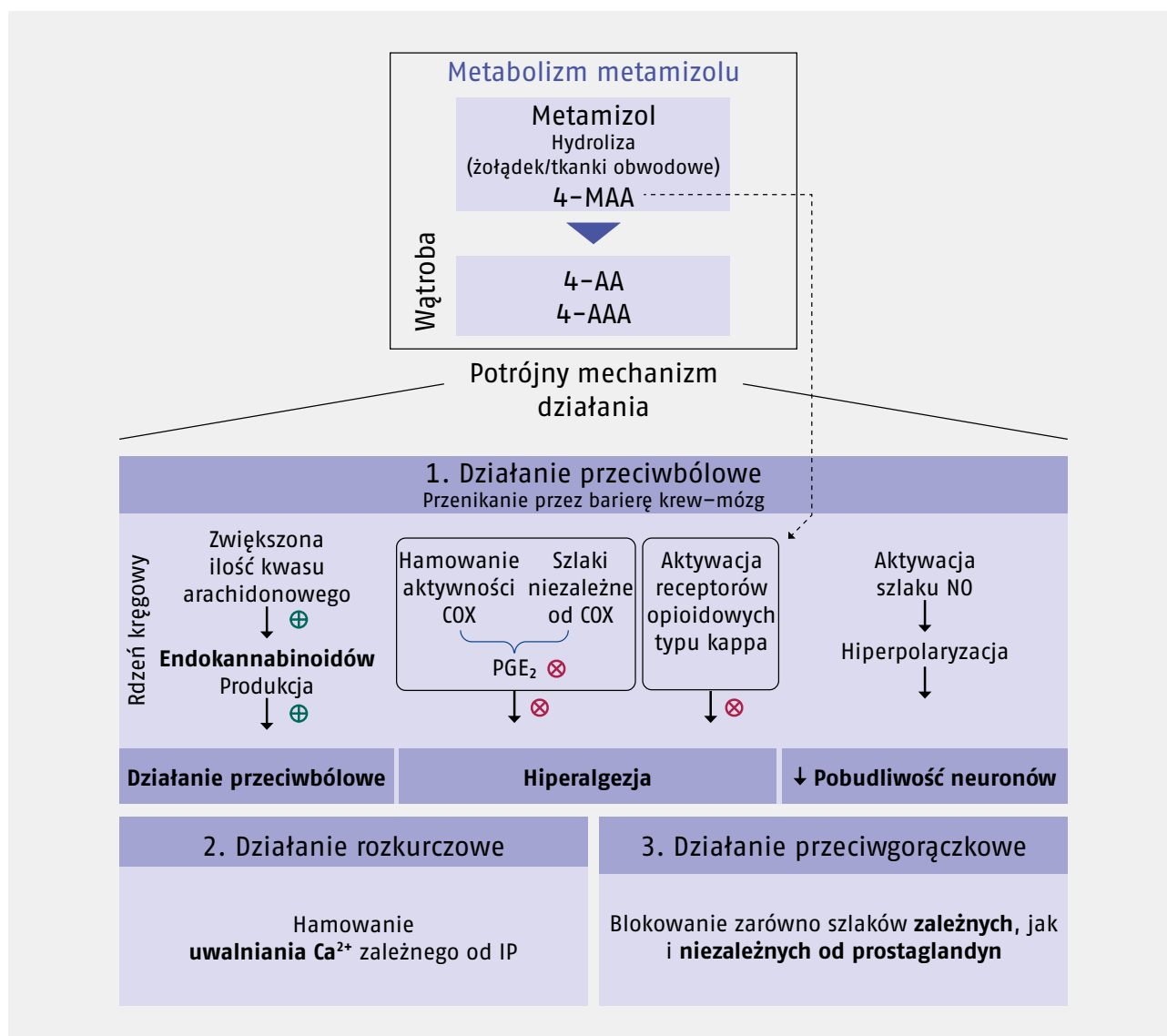
Metamizol skutecznie łagodzi wiele rodzajów bólu i należy do grupy leków dostępnych bez recepty o najwyższej efektywności przeciwbólowej. Pojedyncza dawka powoduje znaczące zmniejszenie bólu (tj. redukcję o co najmniej 50%) u 62% badanych [1]. Ból pooperacyjny uległ istotnemu zmniejszeniu (tj. co najmniej o 50%) u 70% pacjentów przyjmujących metamizol oraz u 30% pacjentów otrzymujących placebo [1]. Pomimo udowodnionej skuteczności w łagodzeniu różnych rodzajów bólu metamizol nie jest uwzględniony w amerykańskich zaleceniach dotyczących stosowania nieopiodowych leków przeciwbólowych w opiece paliatywnej, gdzie najczęściej stosowanym lekiem pozostaje paracetamol [1].

Pomimo udowodnionej skuteczności metamizol jest zakazany w niektórych krajach, takich jak Szwecja, Wielka Brytania i USA – głównie z powodu rzadkiego, lecz potencjalnie śmiertelnego ryzyka agranulocytozy. Jednakże badania wskazują, że metamizol może być bezpieczniejszy niż inhibitory COX oraz paracetamol. Metaanaliza 79 badań z udziałem niemal 4000 pacjentów, którzy przyjmowali metamizol przez mniej niż dwa tygodnie, nie wykazała istotnych różnic w zakresie występowania zdarzeń

niepożądanych w porównaniu z inhibitorami COX, paracetamolem czy placebo [3].

W porównaniu z innymi nieselektywnymi inhibitorami COX metamizol rzadziej wywołuje wrzody żołądka i dwunastnicy, a ryzyko krwawienia jest niewielkie. W przypadku wrzodów żołądka nie wiadomo, czy metamizol jest bezpieczniejszy niż nieselektywny inhibitor COX stosowany łącznie z inhibitorem pompy protonowej. Pomimo że lek wydaje się nie wpływać negatywnie na nerki u zdrowych ochotników, brakuje danych dotyczących pacjentów wysokiego ryzyka (np. z niewydolnością serca lub nerek). U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby metamizol należy stosować wyłącznie po dokładnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka. Konieczne jest zachowanie odpowiednich środków ostrożności.

Selektywne inhibitory COX-2 są powiązane ze zwiększonym ryzykiem zgonu z powodu niedokrwienia mięśnia sercowego. Teoretycznie nieselektywny inhibitor COX, jakim jest metamizol, nie zwiększa powikłań kardiologicznych. Nie ma publikacji, które wskazywałyby na wzrost ryzyka chorób serca związanych z metamizolem. W innej dużej metaanalizie stwierdzono, że stosowanie paracetamolu wiąże się ze zwiększonym ryzykiem hepatotoksyczności oraz zdarzeń sercowo-naczyniowych [3]. Stosowanie metamizolu było związane z rzadszym występowaniem bólów i zawrotów głowy oraz zaburzeń równowagi w porównaniu do inhibitorów COX. Poważne zdarzenia niepożądane występowały rzadko, a ich częstość była porównywalna u pacjentów stosujących



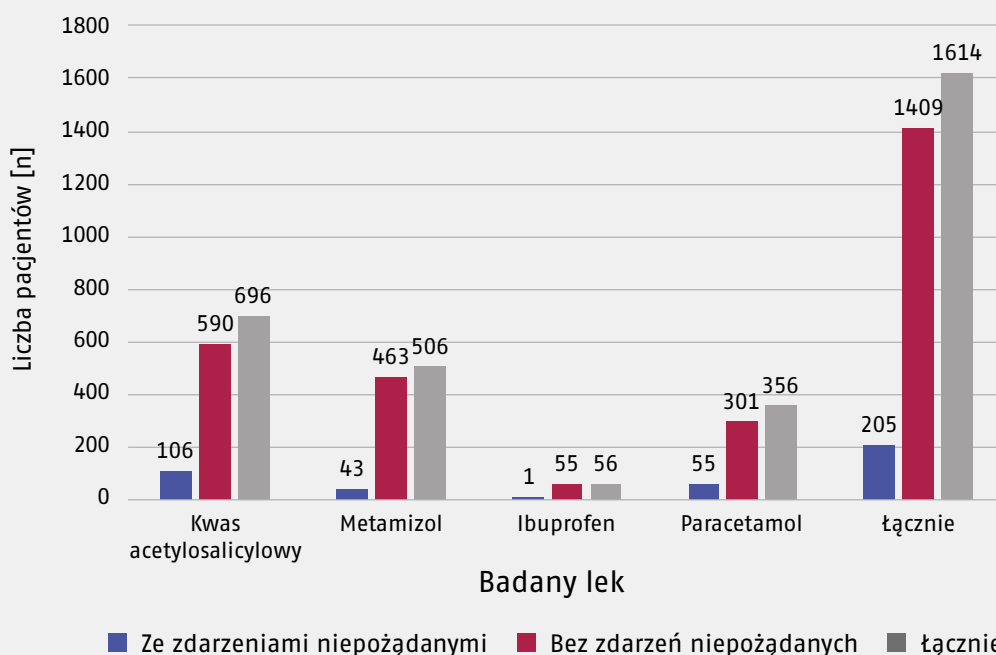
Ryc. 1 Potrójny mechanizm działania metamizolu – przeciwbólowy, przeciwgorączkowy i spazmolityczny. Po podaniu doustnym metamizol ulega hydrolizie do 4-metylo-amino-antypiryny (4-MAA), która następnie jest metabolizowana w wątrobie. Dokładny mechanizm działania przeciwbólowego metamizolu jest złożony i nie do końca poznany. Prawdopodobnie obejmuje interakcje z cyklooksygenazą (COX), układem kannabinoidowym i układem opioidowym. Lek ma również właściwości przeciwzapalne. Produkcja endokannabinoidów wywołuje działanie przeciwbólowe w rdzeniu kręgowym i odgrywa istotną rolę w regulacji odczuwania bólu. Metabolity metamizolu mogą hamować hiperalgezę poprzez szlaki niezależne od COX i mogą aktywować endogenne układy opioidowe, wzmacniając efekt przeciwbólowy. Metamizol może również bezpośrednio blokować uwrażliwienie nocycceptorów dzięki aktywacji szlaku sygnałowego tlenu azotu (NO), co prowadzi do zmniejszenia pobudliwości neuronów i skutkuje działaniem przeciwbólowym na poziomie obwodowym. Dodatkowo metamizol działa rozkurczowo, obniżając wewnątrzkomórkowe stężenie wapnia w mięśniach gładkich, oraz posiada właściwości przeciwgorączkowe, skutecznie obniżając temperaturę ciała. Na podstawie [2]. 4-AA: 4-amino-antypiryna; 4-AAA: 4-acetylo-amino-antypiryna; COX: ; IP: fosforan inozytolu; PG: prostaglandyna

metamizol i innych niesteroidowych leków przeciwbólowych. Brak doniesień o przypadkach agranulocytozy [3].

W związku z kryzysem opioidowym, metamizol jest rozpatrywany jako ewentualna alternatywa lub lek wspomagający. Niniejszy przegląd potwierdza dobrą tolerancję i wysoki profil bezpieczeństwa metamizolu, co wskazuje na jego znaczącą rolę w terapii bólu ostrego [1].

Prawie równocześnie z publikacją tego przeglądu [1] Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) Europejskiej Agencji Leków również przeprowadził ocenę bezpieczeństwa stosowania metamizolu

[4]. PRAC zauważa, że ryzyko związane z wystąpieniem agranulocytozy jest dobrze znane i możliwe do opanowania. Zalecenia PRAC wynikają z analizy wszystkich dostępnych danych, w tym literatury naukowej, danych dotyczących bezpieczeństwa po wprowadzeniu do obrotu oraz informacji dostarczonych przez interesariuszy. W trakcie przeglądu PRAC zasięgnął opinii grupy ekspertów złożonej ze specjalistów leczenia bólu, hematologów, lekarzy rodzinnych, farmaceutów oraz przedstawicieli pacjentów. Komitet uznał, że korzyści ze stosowania leków zawierających metamizol nadal przewyższają ryzyko. Jednakże informacje o produkcie dla wszystkich leków zawierających metamizol zostaną zaktualizowane w celu wzmocnienia istniejących ostrzeżeń,



Ryc. 2 W żadnym z badań – niezależnie od zastosowanej dawki – nie odnotowano poważnych zdarzeń niepożądanych.

Prawdopodobieństwo wystąpienia łagodnych zdarzeń niepożądanych wynosiło: 15,2% (106 z 696 pacjentów) w przypadku kwasu acetylosalicylowego, 8,5% (43 z 506 pacjentów) w przypadku metamizolu, 1,8% (1 z 56 pacjentów) w przypadku ibuprofenu, 15,4% (55 z 356 pacjentów) w przypadku paracetamolu [1].

podniesienia świadomości wśród pacjentów i personelu medycznego oraz ułatwienia wczesnego wykrywania i diagnozowania agranulocytozy wywołanej przez metamizol [4]. Dodatkowo, zgodnie z aktualnym stanem wiedzy, informacje o produkcie powinny zostać zaktualizowane poprzez usunięcie zapisu o konieczności rutynowego monitorowania morfologii krwi podczas przyjmowania leków zawierających metamizol, a także usunięcie informacji, że ryzyko agranulocytozy wzrasta po tygodniu leczenia lub przy długotrwałym stosowaniu – ponieważ nie potwierdziły tego analizowane dane [4].

Profil bezpieczeństwa metamizolu w porównaniu z dostępnymi bez recepty lekami przeciwbólowymi

Opioidowe leki przeciwbólowe są bardzo skuteczne, jednak ich stosowanie wiąże się z ryzykiem zdarzeń niepożądanych, takich jak zmęczenie, zawroty głowy, nudności, zaparcia oraz – w przypadku niewłaściwego stosowania – uzależnienie. W przeciwieństwie do nich metamizol oraz inne nieopioidowe leki przeciwbólowe nie mają właściwości uzależniających, zapewniają skuteczną ulgę w ostrym bólu i mogą być stosowane jako leczenie alternatywne lub wspomagające [2]. Inhibitory COX hamują syntezę prostaglandyn, co często wywołuje problemy żołądkowo-jelitowe, takie jak owrzodzenia czy krwawienia. Metamizol natomiast wydaje się rzadziej powodować takie zdarzenia niepożądane – prawdopodobnie poprzez mechanizm przekierowywania syntezy prostaglandyn [2]. Analiza zawarta w przeglądzie [1] skupiła się na tolerancji nieopioidowych leków przeciwbólowych. Po raz pierwszy porównano częstość występowania zdarzeń niepożądanych oraz profil bezpieczeństwa metamizolu z paracetamolem,

ibuprofenem i kwasem acetylosalicylowym w leczeniu bólu po jednorazowym podaniu dawki (metamizol 500–2000 mg, paracetamol 500–1000 mg, ibuprofen 200–400 mg, kwas acetylosalicylowy 500–1000 mg). Kluczowe pytanie przeglądu brzmiało: „Czy zdarzenia niepożądane związane z przyjmowaniem metamizolu występują częściej i mają cięższy przebieg w porównaniu z paracetamolem, ibuprofenem i kwasem acetylosalicylowym u dorosłych pacjentów z bólem o nasileniu łagodnym do umiarkowanego?” Przeanalizowano 387 badań. Wśród nich były cztery przeglądy systematyczne z lat 2006–2017 dotyczące randomizowanych i nierandomizowanych badań klinicznych przeprowadzonych wśród osób dorosłych (w wieku 18–80 lat, N = 20 643) z ostrym bólem o średnim lub niskim nasileniu, którzy nie mieli stwierdzonej alergii na leki przeciwbólowe (metamizol, ibuprofen, paracetamol i kwas acetylosalicylowy).

W analizowanych badaniach porównano również metamizol z paracetamolem, ibuprofenem lub kwasem acetylosalicylowym pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych. Zarejestrowano wszystkie zdarzenia niepożądane, a poważne zdarzenia niepożądane – takie jak agranulocytoza, przewlekłe śródmiąższowe zapalenie nerek, anafilaksja, skurcz oskrzeli, toksyczna nekroliza naskórka, zgon – zostały opisane oddzielnie. W żadnym z czterech analizowanych badań nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych. Zgłaszane zdarzenia niepożądane (Ryc. 2) miały łagodny charakter i obejmowały: nudności, wymioty, senność, ból głowy, czy podwyższone ciśnienie tętnicze. Dodatkowo przeanalizowano dane pierwotne z badań będących podstawą czterech przeglądów w celu identyfikacji wyników istotnych z punktu widzenia bezpieczeństwa.

Uzupełniająca analiza statystyczna danych pierwotnych skupiła się na porównaniu metamizolu, kwasu acetylosalicylowego i paracetamolu. Ibuprofen został wykluczony, ponieważ przewidywana częstość zdarzeń niepożądanych w grupie przyjmującej ibuprofen w dawce 400 mg była mniejsza niż 10. Liczba zgłoszonych zdarzeń niepożądanych była zbyt niska, aby przeprowadzić statystycznie istotną analizę. Dodatkowo dane dotyczące ibuprofenu charakteryzowały się wysokim ryzykiem błędu systematycznego. Uzupełniającą analizę statystyczną przeprowadzono na grupie 1558 uczestników, którzy stosowali dowolną dawkę metamizolu, kwasu acetylosalicylowego oraz paracetamolu.

W pierwszej kolejności przeanalizowano prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia niepożądanego dla każdego leku – niezależnie od zastosowanej dawki. Najwyższe było dla paracetamolu (szanse: 0,1827), następnie dla kwasu acetylosalicylowego (szanse: 0,1797) i dla metamizolu (szanse: 0,0928). Wyniki wskazują, że metamizol był bezpieczniejszy od paracetamolu i kwasu acetylosalicylowego. Porównanie wykazało, że ryzyko działań niepożądanych było mniejsze dla metamizolu niż dla paracetamolu (iloraz szans: 0,508) lub kwasu acetylosalicylowego (iloraz szans: 0,517) niezależnie od dawki. Innymi słowy, bez względu na dawkę u osób stosujących metamizol istnieje – odpowiednio – o 49% i 48% mniejsze ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych w porównaniu z osobami przyjmującymi paracetamol i kwas acetylosalicylowy.

Porównanie metamizolu z kwasem acetylosalicylowym i paracetamolem przy dawce niskiej ≤ 650 mg i średniej > 650 mg do ≤ 1000 mg ujawniło interesujący efekt. Skorygowany iloraz szans dla metamizolu w dawce ≤ 650 mg w stosunku do paracetamolu i kwasu acetylosalicylowego wynosił 3,24 oraz 0,2445; dla dawki pomiędzy > 650 mg a ≤ 1000 mg odpowiednio 0,1426 oraz 0,1545. Oznacza to, że ryzyko zdarzeń niepożądanych może być nawet o 85% niższe po przyjęciu średniej dawki (650–1000 mg). W przypadku dawek niskich (0–650 mg) ryzyko zdarzeń niepożądanych było nieco wyższe niż w przypadku paracetamolu, co może wynikać z niskiej liczebności tej grupy. Zgłoszone zdarzenia niepożądane miały łagodny charakter i obejmowały m.in.: nudności, wymioty, senność, ból głowy czy podwyższone ciśnienie tętnicze.

W odróżnieniu od zdarzeń niepożądanych zależnych od dawki poważne reakcje immunologiczne po zastosowaniu metamizolu zdarzają się rzadko i mogą wystąpić niezależnie od przyjętej dawki. W żadnym z analizowanych badań nie odnotowano takich poważnych zdarzeń, jak agranulocytoza czy nekroliza naskórka, co sugeruje, że ryzyko ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z metamizolem jest niskie. Częstość występowania agranulocytozy wywołanej metamizolem jest słabo udokumentowana w literaturze, ponieważ większość badań nie rozróżnia neutropenii, agranulocytozy i aplazji szpiku. Agranulocytoza została powiązana z wieloma lekami, takimi jak antybiotyki, leki przeciwpsychotyczne i przeciwplatekcyjne oraz tyreostatyki.

Jednym z ograniczeń przeglądu jest fakt, że większość uwzględnionych badań skupiała się przede wszystkim na działaniu przeciwbólowym ocenianych leków, natomiast systematyczne analizy zdarzeń niepożądanych były niewystarczające. Brakuje kompleksowych danych dotyczących częstości i rozkładu zdarzeń niepożądanych oraz szczegółowej dokumentacji tych zdarzeń – stanowi to istotne utrudnienie w przeprowadzeniu analizy statystycznej.

Podsumowanie

Agranulocytoza wywołana lekiem jest rzadkim, lecz poważnym zdarzeniem niepożądanym. W USA częstość występowania wynosi 2,4–15,4 przypadków rocznie na milion ludności, natomiast w Europie 3,4–5,3 przypadków na milion [1]. Ze względu na potencjalnie śmiertelny przebieg stosowanie metamizolu w niektórych krajach zostało ograniczone. Nieliczne badania zawierają jednoznaczne informacje o zapadalności na agranulocytozę, a rozróżnienie między neutropenią, agranulocytozą i aplazją szpiku jest często niejasne. Agranulocytoza może być wywołana przez leki, takie jak antybiotyki i środki przeciwpyschotyczne [1].

Ten przegląd systematyczny potwierdził korzystny profil bezpieczeństwa metamizolu wśród powszechnie stosowanych nieopiodowych leków przeciwbólowych o podobnej skuteczności. Zdarzenia niepożądane zgłaszano rzadziej u pacjentów leczonych metamizolem w porównaniu do tych przyjmujących kwas acetylosalicylowy oraz paracetamol. Ibuprofen charakteryzował się najniższą częstością zdarzeń niepożądanych po pojedynczym zastosowaniu. Metamizol konsekwentnie charakteryzował się wysokim poziomem bezpieczeństwa. Nie odnotowano żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych, a ryzyko ich wystąpienia wydaje się niskie. Autorzy podkreślają konieczność przeprowadzenia dalszych, wysokiej jakości badań dotyczących agranulocytozy i innych potencjalnych zagrożeń w celu wydania ostatecznego osądu.

Literatura

1. Eleutério OHP, et al. Safety of metamizole (dipyrone) for the treatment of mild to moderate pain—an overview of systematic reviews. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2024;397:8515–8525. <https://doi.org/10.1007/s00210-024-03240-2>.
2. Jeyaraman N, et al. Metamizole in the Management of Musculoskeletal Disorders: Current Concept Review. *J Clin Med*. 2024;13(16):4794. <https://doi.org/10.3390/jcm13164794>.
3. Kötter T, et al. Metamizole-Associated Adverse Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2015; 10(4):e0122918. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122918>.
4. European Medicines Agency. EMA recommends measures to minimise serious outcomes of known side effect with painkiller metamizole. 06.09.2024. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-measures-minimise-serious-outcomes-known-side-effect-painkiller-metamizole> (Accessed October 30, 2024).

Podziękowania: Autorzy dziękują A.P., niezależnemu redaktorowi medycznemu, za wsparcie w pisaniu tekstu.

Konflikt interesów: P. Fontanilla i B. Cywińska-Durczak są pracownikami firmy Opella. W. Stromer deklaruje brak konfliktu interesów.

Oświadczenie: Publikacja i wsparcie redakcyjne finansowane przez Opella.

Informacje dotyczące manuskryptu

Złożono dnia: 30.01.2025

Zaakceptowano dnia: 09.07.2025

Opublikowano dnia: 08.09.2025