

УДК 615.065

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-4-396-410>

Обзорная статья | Review



Метамизол натрия: регуляторный статус в разных странах мира, проблемы безопасности и ошибки применения

Е.А. Ушкалова, С.К. Зырянов, О.И. Бутранова, К.И. Самсонова[✉]

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»,
ул. Миклухо-Маклая, д. 6, Москва, 117198, Российская Федерация

✉ Контактное лицо: **Самсонова Кристина Ивановна** 1042210102@pfur.ru

РЕЗЮМЕ

Метамизол натрия (МН), анальгин, в середине 60-х годов XX века был отозван с фармацевтического рынка регуляторными органами некоторых стран в связи с развитием побочных эффектов (агранулоцитоза) при его применении. Однако в последние десятилетия наблюдается тенденция к стойкому увеличению количества его назначений. Цель работы – характеристика регуляторного статуса МН в различных странах мира, анализ его эффективности, профиля безопасности, а также доступных данных о медицинских ошибках, ассоциированных с применением МН в реальной клинической практике. По данным литературы, в немецкоязычных странах МН – самый часто используемый анальгетик в хирургической практике, в Швейцарии он занимает третье место по частоте назначения среди обезболивающих, широко применяется даже в тех странах, где был ранее отозван, например в США. Увеличение объемов потребления МН, по мнению экспертов, связано с опиоидным кризисом и высоким риском кардиотоксичности нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Эффективность МН при хронических болях превосходит эффективность не только парацетамола, но и НПВП, а при послеоперационной боли и острой первичной головной боли она не ниже, чем у других широко используемых анальгетиков. МН оказывает выраженный анальгетический эффект у онкологических пациентов, в высоких дозах сопоставимый с эффективностью наркотических анальгетиков, при этом МН характеризуется значительно более благоприятным профилем безопасности. Результаты рандомизированных и наблюдательных исследований подтверждают, что кратковременное применение МН является достаточно безопасным, в том числе в отношении риска развития миелосупрессивных побочных эффектов. Курс МН длительностью менее 2 недель характеризуется более низкой частотой нежелательных явлений в сравнении с опиоидами и приблизительно равной таковой для плацебо и парацетамола, увеличение продолжительности использования МН ассоциировано с увеличением риска развития агранулоцитоза. Нежелательные реакции могут быть следствием ошибок при применении препарата. Риск летального исхода на фоне развившегося агранулоцитоза возрастает при совместном применении МН с метотрексатом, а также у пожилых пациентов. МН разрешен к применению в Российской Федерации, отпускается из аптек без рецепта и может использоваться как высокоэффективный анальгетик при широком спектре болей в соответствующих дозе, пути введения, частоте приема с учетом оценки исходных характеристик пациентов, при этом следует избегать необоснованно длительных (более 2 недель) курсов терапии.

Ключевые слова: метамизол натрия; эффективность; безопасность; нежелательные реакции; агранулоцитоз; ошибки применения; ошибки назначения

Для цитирования: Ушкалова Е.А., Зырянов С.К., Бутранова О.И., Самсонова К.И. Метамизол натрия: регуляторный статус в разных странах мира, проблемы безопасности и ошибки применения. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2022;10(4):396–410. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-4-396-410>

© Е.А. Ушкалова, С.К. Зырянов, О.И. Бутранова, К.И. Самсонова, 2022

Sodium Metamizole: Regulatory Status around the World, Safety Problems and Medication Errors

E.A. Ushkalova, S.K. Zyryanov, O.I. Butranova, K.I. Samsonova✉

Peoples' Friendship University of Russia
6 Miklukho-Maklay St., Moscow 117198, Russian Federation

✉ Corresponding author: **Kristina I. Samsonova** 1042210102@pfur.ru

ABSTRACT

Sodium metamizole (SM), analgin, was recalled from the pharmaceutical market by the regulatory authorities of some countries in the mid-60s because of side effects (agranulocytosis). However, there has been a trend towards a steady increase in its prescription rates in the recent decades. The aim of the study was to characterise the regulatory status of SM in different countries of the world, to assess the effectiveness and safety, and to analyse available data on medication errors in real clinical practice. According to the reviewed publications, SM is the most frequently used analgesic in surgical practice in German-speaking countries, the third most frequently prescribed analgesic in Switzerland, and a widely used one even in the countries where it has previously been recalled, such as the USA. The increase in the use of SM, according to experts, is due to the opioid crisis and the high risk of cardiotoxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). In chronic pain, the efficacy of SM is superior to that not only of paracetamol, but also of NSAIDs; in postoperative pain and acute primary headache, it is not lower than that of other commonly used analgesics. SM has a pronounced analgesic effect in cancer patients; high doses are comparable to narcotic analgesics in effectiveness but have a significantly more favourable safety profile. Randomised and observational studies confirm that the short-term use of SM is quite safe, including in terms of the risk of developing myelosuppressive side effects. When administered as a course of less than 2 weeks, SM is characterised by a lower frequency of adverse events compared to opioids and an approximately equal one compared to placebo and paracetamol, while longer courses are associated with an increased risk of agranulocytosis. Adverse drug reactions may result from medication errors. The risk of lethal outcome associated with agranulocytosis increases when SM is co-administered with methotrexate or used in elderly patients. In the Russian Federation, SM is an over-the-counter medicinal product approved for a wide range of pain types; it can be used as a highly effective analgesic provided that the dose, route, and frequency of administration are appropriate, the baseline characteristics of patients are taken into account, and unreasonably long courses (more than 2 weeks) are avoided.

Key words: sodium metamizole; efficacy; safety; adverse drug reactions; agranulocytosis; administration errors; prescribing errors

For citation: Ushkalova E.A., Zyryanov S.K., Butranova O.I., Samsonova K.I. Sodium metamizole: regulatory status around the world, safety problems and medication errors. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2022;10(4):396–410. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-4-396-410>

Введение

Метамизол натрия (дипирон), более известный в Российской Федерации под торговым наименованием анальгин, является производным аминофеназона (амидопирина). Ранее амидопирин применялся в качестве самостоятельного лекарственного препарата, но был отозван с фармацевтического рынка большинства стран, включая российский, в 50–60-х годах прошлого века из-за проблем с безопасностью, прежде всего в связи с повышенным риском развития нежелательных реакций (НР), связанных

с миелотоксическим действием препарата [1]. Метамизол натрия (МН) обладает выраженными болеутоляющими и жаропонижающими свойствами, оказывает противовоспалительное и небольшое спазмолитическое действие¹ и в настоящее время применяется во многих странах, в связи с чем оценка адекватного статуса безопасности применения данного препарата является актуальной задачей.

Цель работы – характеристика регуляторного статуса метамизола натрия в различных странах мира, анализ его эффективности, профиля

¹ <https://grls.rosminzdrav.ru/>

безопасности, а также доступных данных о медицинских ошибках, ассоциированных с применением метамизола натрия в реальной клинической практике.

Регуляторный статус и объемы потребления в различных странах

МН был впервые одобрен к медицинскому применению в Германии в 1922 г., после чего препарат стал одним из наиболее распространенных анальгетиков в мире. Однако в середине 60-х гг. XX века начался процесс его отзыва с фармацевтических рынков многих стран в связи с развитием у пациентов побочных эффектов, сходных с эффектами при применении амидопирина, прежде всего агранулоцитоза. В настоящее время применение МН запрещено или строго ограничено более чем в 40 странах мира [2]. В частности, препарат отозван с рынков США, Канады, Великобритании, Франции, Индии, скандинавских стран и ряда других [3]. Первой страной, еще в 1965 г. запретившей применение МН, стала Австралия. Во многих экономически развитых странах (Германия, Бельгия, Италия, Испания, Португалия, Швейцария, Япония и др.) препарат имеет статус рецептурного. Например, в Германии начиная с 1986 г. к использованию в медицинской практике разрешены только монопрепараты МН (все фиксированные комбинации отозваны с рынка), а показания к их применению ограничены острой сильной посттравматической и послеоперационной болью, болью при коликах, онкологических заболеваниях, а также другими видами сильной боли и выраженной лихорадки в случае неэффективности другой терапии [4]. Напротив, во многих восточноевропейских странах, включая Российскую Федерацию, а также в Центральной и Южной Америке МН отпускается из аптек без рецепта врача и широко используется для самолечения. В странах, где МН продается без рецепта, он является самым часто применяемым анальгетиком у пациентов с хронической болью [5, 6].

После снижения мирового уровня потребления МН в 70–90-х годах прошлого века в последние десятилетия, наоборот, наблюдается отчетливая тенденция к его росту, охватывающая многие страны. Например, в Германии потребление МН в период с 1986 по 2012 г. увеличилось в 15 раз [4], а к 2016 г. уровень потребления достиг 204 млн установленных суточных доз (defined daily doses, DDD), что соответствовало

2,9 DDD в расчете на одного человека в год [7]. В немецкоязычных странах МН в текущий момент приобрел статус самого часто используемого анальгетика в хирургической практике [8]. По данным исследования F. Hoffman и соавт., включавшем анализ информационной базы данных оказания медицинской помощи Немецкого института медицинской документации и информации, было показано, что в 2010 г. из 68,4 млн застрахованных лиц в общей сложности 5,5 млн (8,1%) получили хотя бы один рецепт на МН [9]. Анализ назначений анальгетиков в Швейцарии за 8-летний период (2006–2013 гг.) выявил, что МН являлся третьим по частоте назначения препаратом среди всех обезболивающих (140 млн DDD) [3]. Более того, относительно широкое применение этого препарата в последние годы наблюдается даже в тех странах, где он был ранее отозван с рынка, например в США, куда его привозят из Мексики и других латиноамериканских стран [10].

В Российской Федерации в начале 2000-х гг. ежегодное потребление МН в таблетках составляло более 530 т, в инъекциях – более 50 т, что в пересчете на одного жителя составило около 7 таблеток и 0,3 ампулы [11]. Метамизол-содержащие препараты покупали около 80% россиян [12]. В настоящее время МН является действующим веществом большого числа брендированных и небрендированных моно- и комбинированных препаратов, занимающих существенную долю в объемах продаж анальгетиков в Российской Федерации².

Использование МН, особенно длительное, увеличивается с возрастом: например более четверти населения Германии в возрасте ≥85 лет получают препарат на протяжении ≥1 года [13]. Еще чаще и более длительно препарат используют в домах престарелых Германии [8]. Рост применения МН в последнее десятилетие объясняется рядом его преимуществ перед парацетамолом, в частности более сильной анальгезирующей активностью, наличием противовоспалительных и некоторых спазмолитических свойств, а также лучшей желудочно-кишечной переносимостью. В отличие от парацетамола, МН высокоэффективен при висцеральной боли и коликах [14].

Важно отметить, что увеличение объемов потребления МН сопряжено с наличием ошибок при его применении. Поэтому в рамках реализации национальной программы безопасности пациентов Российской Федерации в области

² <https://grls.rosminzdrav.ru/>

лекарственной терапии все случаи неправильного применения МН подлежат репортированию в органы Росздравнадзора³.

По мнению экспертов, более широкому применению МН, в том числе в высоких суточных дозах, способствовало выявление в начале 2000-х гг. повышенного риска кардиотоксичности нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и появление в связи с этим рекомендаций европейских и североамериканских регуляторных органов по избеганию применения препаратов этой группы у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Увеличению применения МН способствовал и разразившийся в последние годы в США опиоидный кризис, который показал, что негативные последствия лечения опиоидными анальгетиками (риск развития серьезных НР, в том числе с летальными исходами, и потенциал развития зависимости) оказались существенно выше, чем предполагалось ранее [15, 16].

Эффективность применения

Эффективность МН при хронических болях, включая онкологические, а также при коликах превосходит эффективность не только парацетамола, но и НПВП, в связи с чем многие врачи за рубежом рассматривают его в качестве безальтернативного лекарственного средства [14, 17]. По результатам метаанализа 3 рандомизированных клинических исследований (РКИ) и 1 когортного исследования ($n = 252$) МН по способности облегчать онкологическую боль значительно превосходил плацебо даже при использовании в низких дозах (1,5–2 г/сут), а в более высоких дозах не уступал препаратам морфина для перорального применения в суточной дозе 60 мг и НПВП [18]. При этом частота возникновения побочных эффектов существенно не отличалась от таковой для плацебо, НПВП и морфина.

По данным Кокрейновского систематического обзора, в котором оценивалась анальгетическая эффективность и сопутствующие нежелательные явления при использовании однократной дозы МН при умеренной и сильной острой послеоперационной боли, обобщены и систематизированы сведения о сравнительной анальгетической активности МН и других анальгетиков [19]. В данный метаанализ было включено 8 исследований с участием 809 человек, в которых сравнивалась эффективность применения

различных доз перорального МН (500 мг – 143 человека, 1000 мг – 57 человек), внутримышечного введения МН (2000 мг – 35 человек), плацебо (236 человек), а также анальгетиков других групп (ибупрофен, парацетамол, ацетилсалициловая кислота (АСК), флурбипрофен, кетопрофен; всего 338 человек). Средний возраст варьировал от 23 до 62 лет. Шесть исследований включали как мужчин, так и женщин, а два исследования – только женщин. Все исследования были небольшими по объему, но их качество было средним или хорошим. По результатам данного систематического обзора по меньшей мере у 50% пациентов наблюдалось облегчение боли в течение 4–6 ч при пероральном приеме МН в дозе 500 мг по сравнению с 30% в группе плацебо (5 исследований, 288 участников; число пациентов, которых необходимо пролечить (number needed to treat, NNT), чтобы получить дополнительный случай – 2,4, 95% доверительный интервал (ДИ) от 1,8–3,1), что является доказательством умеренного качества.

В трех исследованиях (156 участников) сравнивали эффективность МН для перорального применения в дозе 500 мг с парацетамолом в дозах 500 или 600 мг: 58/77 (75%) участников, получавших 500 мг МН, испытали облегчение боли по крайней мере на 50% в течение 4–6 ч по сравнению с 53/79 (67%) участниками, получавшими парацетамол в дозах 500 или 600 мг. В двух других исследованиях (120 участников) сравнивали эффективность МН при пероральном применении в дозе 500 мг, с аспирином в дозах 600 или 650 мг: 39/59 (66%) участников, получавших 500 мг МН, испытали облегчение боли не менее чем на 50% в течение 4–6 ч по сравнению с 30/61 (49%) участниками, получавшими 600 или 650 мг аспирина.

В единичных исследованиях сравнивали эффективность перорального применения МН в дозе 500 мг с ибупрофеном 400 мг (40 человек), флурбипрофеном 50 мг (79 человек) или кетопрофеном 25 или 50 мг (81 человек). Количество пациентов, испытавших облегчение боли по крайней мере на 50%, варьировал от 60 до 72%, но был практически одинаковым во всех группах. При применении 500 мг МН в течение последующих 4–6 ч меньше участников нуждались в дополнительной обезболивающей терапии, чем при применении плацебо (7% при применении МН против 34% при применении плацебо; четыре исследования, 248 участников) [19].

³ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

Согласно результатам другого Кокрейновского обзора было установлено, что эффективность МН при мигрени и эпизодической головной боли напряжения значительно превосходила таковую в группе плацебо; также было установлено, что эффективность МН в дозе 1000 мг была выше таковой для АСК в аналогичной дозе [20].

Опубликованы данные о сравнительной эффективности МН и опиоидных анальгетиков в высоких и низких дозах в рамках экспериментальной модели индукции боли или стресса у человека — воспроизведения холодного прессорного теста, который включает погружение конечности в холодную воду до достижения индивидуальной болевой толерантности. Результаты данного исследования показали, что применение препарата тилидин/налоксон в дозах 50/4 и 100/8 мг, а также МН в дозе 800 мг приводило к значительному снижению интенсивности боли и повышению ее переносимости в сравнении с плацебо без существенных различий между этими препаратами [21].

В педиатрии МН также имеет определенную нишу для применения, включающую, прежде всего, хирургическую практику. В исследовании M.I.S. Stangler и соавт. был представлен обзор 2 РКИ, включавших сравнительную оценку эффективности применения МН, парацетамола и плацебо в послеоперационном периоде после тонзилэктомии у детей. Было показано, что анальгетический эффект МН, измеренный с помощью валидированных шкал боли в детском возрасте, превосходит плацебо и сходен с парацетамолом [22]. Опубликованы данные о применении МН у детей после оперативных вмешательств на брюшной полости. В работе E.M.C. Parrilla и соавт. (2018) были выделены две группы детей в возрасте от 3 до 8 лет, пациенты в группе I получали комбинацию МН + парацетамол, в группе II — трамадол. Время обезболивания для группы I составило 202 ± 25 мин, для группы II — 215 ± 17 мин, существенных различий в эффективности отмечено не было (уровень значимости $p = 0,233$). Побочные эффекты значительно чаще отмечались в группе трамадола ($p < 0,05$) [23].

По данным E. Caliskan и соавт. (2013), эффективность внутривенного введения МН у детей после плановой операции на нижних отделах брюшной полости (возраст детей — от 8 до 15 лет) была сопоставима с анальгетической эффективностью внутривенного введения парацетамола, профиль безопасности был идентичен [24]. Привлекают внимание также данные

J. Peñuelas-Acuña и соавт. (2003), в работе которых продемонстрирована эффективность МН, равная эффективности кеторолака при применении в качестве превентивной анальгезии: препараты вводили внутривенно детям (возраст от 3 до 6 лет) за 15 мин до хирургического вмешательства. В обеих группах после операций у 40% детей боли отсутствовали, у 55% имели выраженность от слабой до умеренной [25]. Согласно данным опроса анестезиологов (Германия, Австрия, Швейцария, Нидерланды; $n = 1476$), работающих с детьми младше 14 лет, МН является предпочтительным неопиоидным анальгетиком для интраоперационного использования [26].

Анальгетическая эффективность МН существенно возрастает при совместном применении с опиоидными анальгетиками. Возможный синергизм, по-видимому, носит характер потенцирования, то есть общий эффект превышает сумму эффектов отдельных компонентов [27], поэтому, с одной стороны, можно отметить, что МН обладает опиоидсберегающим эффектом, а с другой — может быть эффективной альтернативой опиоидам в случае их непереносимости [18].

Нежелательные реакции

Данные о частоте развития НР (в том числе агранулоцитоза) при применении МН противоречивы, и это затрудняет принятие регуляторных решений и определение места препарата в современной клинической практике. В частности, по данным Кокрейновского систематического обзора и метаанализа L. Hearn и соавт. (2016), данные о количестве участников, у которых возникло любое нежелательное явление (НЯ) при приеме МН, были представлены непоследовательно, и анализ был невозможен. Не сообщалось о серьезных НЯ или отзыве препарата (доказательства очень низкого качества) [19].

В настоящее время активное изучение безопасности МН продолжается. В мировой практике существует опыт «двойного» запрета МН. Так, в 1974 г. по рекомендации Агентства по лекарственным средствам Швеции (Medical Products Agency, MPA) препарат был добровольно изъят с рынка производителями в связи с появлением информации о НР при его применении, в первую очередь агранулоцитоза. По результатам проведенных к тому времени исследований, частота возникновения агранулоцитоза составила в Швеции 1:3000 [28]. Однако после публикации в 1986 г. результатов

международного эпидемиологического исследования International Agranulocytosis and Aplastic Anaemia Study (IAAAS), организованного производителями препарата (компания Hoechst и Boehringer-Mannheim, Германия), в котором частота агранулоцитоза, ассоциируемого с использованием МН, составила примерно 1:1 000 000 [29], он был возвращен на фармацевтический рынок Швеции. Анализ НР при применении МН, проведенный после восстановления действия лицензии на его применение, позволил обнаружить, что частота агранулоцитоза составляет 1:1700, что значительно выше предполагаемой, и в 1999 г. препарат был повторно отозван с фармацевтического рынка страны. По результатам последующего анализа данных, полученных за все время пребывания препарата на шведском фармацевтическом рынке, частота метамизол-ассоциированного агранулоцитоза составила 1:1439, что сопоставимо с данными, полученным в 1950-е гг. в отношении амидопирина [30].

Повышенный риск развития агранулоцитоза, связанный с применением МН, наблюдался практически во всех крупных исследованиях, однако по результатам систематического обзора 22 эпидемиологических исследований [31], данные которых были опубликованы в период с 01.01.1980 по 15.12.2014, относительный риск (RR) колебался в широком диапазоне: от 1,5 (95% ДИ 0,8–2,7) до 40,2 (95% ДИ 14,7–113,3), причем его колебания были связаны с географическим регионом проведения исследования. Связи между применением МН и развитием апластической анемии, о которой сообщалось в некоторых исследованиях, в систематическом обзоре выявлено не было [31]. Данные польских исследований по мониторингу агранулоцитоза при длительном применении МН позволили предположить, что риск данной НР достаточно низкий и был значительно преувеличен в прошлом [1, 32–34]. Согласно результатам 12-месячного проспективного исследования с участием 24 гематологических центров в Польше (примерно 30 млн взрослых пациентов), частота развития агранулоцитоза составила 0,16 случая на 1 млн пациенто-лет, частота апластической анемии – 0,08 случая на 1 млн пациенто-лет [35]. Минимальное число случаев метамизол-индуцированного агранулоцитоза наблюдалось и в исследовании «случай–контроль», проведенном в Латинской Америке, где он является самым широко применяемым анальгетиком [35]. В проспективном Берлинском наблюдательном

исследовании «случай–контроль» частота агранулоцитоза составила 0,96 (95% ДИ 0,95–0,97) случая на 1 млн в год, или один случай на 2 млн DDD [36]. Частота агранулоцитоза при применении МН в Швейцарии, по данным спонтанных сообщений, поступивших в базу данных VigiBase Уппсальского центра мониторинга Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), составила 0,46–1,63 случая на 1 млн пациенто-лет [18, 37].

По данным регуляторных органов Германии, количество спонтанных сообщений об агранулоцитозе на фоне применения МН активно росло в период с 1990 до 2012 г. Увеличение применения препарата примерно с 20 млн DDD в 1990 г. до >140 млн DDD в 2012 г. сопровождалось повышением количества спонтанных сообщений об агранулоцитозе примерно с 10 до >50 соответственно [4]. Такой рост можно объяснить не только увеличением потребления препарата, но и повышенной бдительностью медицинских работников в отношении агранулоцитоза, а также различиями в паттернах его использования с точки зрения дозы, продолжительности и применения сопутствующих препаратов [38], в частности, в Германии применяемая суточная доза препарата за период с 1990 по 2012 г. увеличилась в среднем в 3 раза [4].

Безопасность МН является актуальным вопросом и для педиатрической практики. В период с июня 2015 по май 2020 г. в рамках системы стимулированной спонтанной отчетности немецкой университетской клиники было зарегистрировано 7 сообщений о случаях НР применения МН у детей, четыре из которых были связаны с агранулоцитозом. В трех из четырех случаев была установлена возможная или более высокая степень причинно-следственной связи [39]. Анкетирование врачей-анестезиологов, имеющих практику ведения пациентов младше 14 лет, показало, что около 50% респондентов использовало МН внутривенно в дозе 15 мг/кг массы тела или ниже, 26% – в дозе от 16 мг/кг до более чем 20 мг/кг. 20,2% ограничивали продолжительность применения МН у детей, варьируя от однократного введения (4,7%), введения в течение 1 сут (27,5%) или 1–2 недель (29,2%). 65,6% врачей сообщили об отсутствии побочных эффектов, связанных с МН. Аллергические реакции/анафилаксия и снижение артериального давления, требующие вмешательства, были отмечены 3–4% респондентов. Об отсутствии изменений в составе клеток крови за последние 2 года от момента назначения МН сообщили 73,1% респондентов, изменения в клеточном

составе были отмечены лишь 1,3% анестезиологов, при этом об агранулоцитозе сообщили 0,14% врачей [26].

В России целенаправленных исследований по изучению безопасности МН не проводилось. При анализе спонтанных сообщений, поступивших в базу данных фармаконадзора Российской Федерации в период с 24.11.2008 по 10.11.2009, были обнаружены 50 сообщений о развитии НР на фоне применения МН, в том числе о 42 случаях серьезных НР, которые в 16 случаях стали причиной госпитализации или ее продления, а в 2 случаях привели к летальному исходу [40]. Однако скудность этих данных, в том числе отражающая недостаточное развитие фармаконадзора в Российской Федерации на момент исследования, не позволяет оценить риск развития агранулоцитоза при применении МН.

Кратковременное применение МН представляется достаточно безопасным, в том числе в отношении миелосупрессивных НР, что подтверждается результатами рандомизированных и наблюдательных исследований. Так, в мета-анализе 79 РКИ, включавших почти 4000 участников, МН при использовании у госпитализированных пациентов в течение <2 недель, по крайней мере, не уступал по безопасности альтернативным обезболивающим препаратам [41]. Частота НР при применении МН оказалась достоверно ниже, чем у пациентов в группе, получавшей опиоиды (отношение шансов (OR) 0,79; 95% ДИ: 0,79–0,96), и не отличалась от таковой в группах пациентов, принимавших плацебо, парацетамол или НПВП. Среди НР было зарегистрировано лишь несколько серьезных, частота которых также не отличалась от таковой при использовании других анальгетиков. О случаях агранулоцитоза и летальных исходах не сообщалось.

Возрастание риска агранулоцитоза при увеличении продолжительности использования МН было продемонстрировано в исследовании «случай–контроль», основанном на анализе информации большой базы данных дискразий крови (Испания) [38]. Риск развития агранулоцитоза в этом исследовании исчезал более чем через 10 сут после приема последней дозы препарата. Анализ сообщений базы данных фармаконадзора Европейского союза (EudraVigilance) за 1985–2017 гг. (1448 сообщений из 31 страны) показал, что у двух третей пациентов с агранулоцитозом он развился в течение 6 недель постоянного или прерывистого применения МН, в 30,5% – в течение 7 сут, включая 18 случаев его возникновения сразу после первого или второго

введения [4]. Время до момента развития агранулоцитоза было намного короче у пациентов, которые уже получали МН ранее (медиана: 6 сут против 15 сут).

Механизм развития агранулоцитоза на фоне применения (или ассоциированного) МН до конца не установлен, но предполагают, что он связан с иммуноопосредованным образованием антител к гранулоцитам [42] и с образованием токсичного метаболита – 4-аминоантипирина [43]. Не исключается и прямое токсическое действие препарата на клетки-предшественники гранулоцитов [44].

Настороженность в отношении развития агранулоцитоза является обязательной при назначении МН. Врачи должны информировать пациентов о его признаках и симптомах (лихорадка, озноб, апатия, миалгия, слабость, фарингит, гингивит, синусит, стоматит, бронхит, сепсис) и при подозрении на его развитие сообщать органам фармаконадзора.

Разница в частоте агранулоцитоза в разных странах может объясняться различиями в распространенности генетического полиморфизма среди этнических групп населения [36]. Например, показано, что метамизол-индуцированный агранулоцитоз зависит от полиморфизма гена лейкоцитарного антигена человека (human leukocyte antigen, HLA) и некоторых хромосомных аберраций: он значительно чаще по сравнению с контролем встречается у лиц с антигеном HLA24 (RR 13,60; $p = 0,05$) и значительно реже – у носителей аллеля DQA1*0501 (11 против 57% соответственно, $p = 0,05$) [45]. Предполагают, что генетический полиморфизм может предрасполагать к более частому развитию агранулоцитоза у скандинавов, британцев и ирландцев [46].

Аутоиммунные заболевания, аллергия на лекарственные средства в анамнезе и сопутствующее лечение немиелотоксическими и неиммуносупрессивными препаратами, по-видимому, не являются факторами риска индуцированной МН нейтропении [47].

МН может вызывать реакции гиперчувствительности, типично включающие разнообразные кожные проявления, среди которых отмечаются серьезные и угрожающие жизни [48, 49]. Большинство пациентов, у которых развивались НР с кожными проявлениями, имели семейный анамнез аллергических заболеваний и генетическую предрасположенность [50]. Частота анафилактического шока с лиц с гиперчувствительностью к МН достигает 18–30%.

МН чаще, чем НПВП, вызывает такие серьезные НР со стороны кожи, как генерализованную крапивницу, отек Квинке, токсический эпидермальный некролиз и DRESS-синдром [43, 51]. МН также может провоцировать развитие бронхоспазма, особенно у пациентов с бронхиальной астмой [52].

По данным метаанализа, проведенного в 2015 г., другие НР, возникающие на фоне приема МН, развиваются относительно редко [41]. В плацебо-контролируемых исследованиях [41] сообщалось о 82 НЯ у 619 пациентов, получавших МН, по сравнению с 73 НЯ у 520 пациентов контрольной группы (OR 0,96, 95% ДИ 0,73–1,25). В группе МН было зарегистрировано два серьезных НЯ: один случай лейкопении при септицемии вследствие аспирации и один случай послеоперационного кровотечения после простатэктомии. В группе плацебо было зарегистрировано одно серьезное НЯ – случай лейкопении на фоне недостаточности анастомоза (OR 1,93, 95% ДИ 0,18–20,6). Различий в органоспецифичной безопасности и частоте выбывания из исследований вследствие НЯ между группами не обнаружено. У пациентов, получавших МН, была обнаружена значительно более высокая частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, преимущественно артериальной гипотензии при внутривенном введении, но меньшая вероятность развития неврологических НЯ (головная боль, головокружение), чем у пациентов, получавших парацетамол [41]. По сравнению с опиоидами применение МН реже ассоциировалось с неврологическими и неспецифическими НЯ – головокружением, усталостью, седативным эффектом и угнетением центральной нервной системы [41].

Осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при применении МН в ранних исследованиях (1987–1988 гг.) регистрировались реже, чем при применении парацетамола и НПВП, что объясняет более низкую избыточную смертность при краткосрочном приеме этого препарата по сравнению с НПВП [53]. В целенаправленном анализе избыточной смертности при краткосрочном (одна неделя) применении анальгетиков, проведенном S. Andrade и соавт., она составила 25 случаев на 100 млн человек при применении МН по сравнению с 592 случаями при применении диклофенака, 185 случаями при применении аспирина и 20 случаями при применении парацетамола. Повышенная смертность, связанная с диклофенаком

и аспирином, была преимущественно обусловлена серьезными осложнениями со стороны верхних отделов ЖКТ [54].

В более позднем метаанализе (2016) 22 наблюдательных исследований тех же авторов статистически значимое повышение риска кровотечения из верхних отделов ЖКТ при применении МН (OR в диапазоне от 1,4 до 2,7) было продемонстрировано в 4 из 5 исследований «случай–контроль», в которых оценивали риск этого осложнения [31]. В связи с недостаточностью данных оценить другие исходы (влияние на печень, развитие анафилаксии) в этом метаанализе не удалось. Основными недостатками включенных в метаанализ исследований было отсутствие практически во всех из них анализа НР в зависимости от применяемой дозы, пути введения или продолжительности терапии препаратом.

МН может вызывать острое почечное повреждение (ОПП), однако при применении препарата в терапевтических дозах оно наблюдается очень редко и протекает легче, чем при применении НПВП [55]. Клиническая картина обычно возникает через неделю после начала приема препарата и проявляется острой неолитической почечной недостаточностью и протеинурией ниже 1 г/24 ч. Почечная функция обычно восстанавливается спонтанно в течение 7–10 сут после отмены препарата [55]. Риск развития ОПП значительно повышается у пациентов пожилого возраста, особенно старше 75 лет, в критическом состоянии [56]. У пациентов, госпитализированных в отделение интенсивной терапии, риск развития ОПП увеличивался дозозависимым образом в 1,6 раза при увеличении суточной дозы на каждый дополнительный грамм. Предиктором ОПП у этих пациентов может быть применение препарата в дозе 2,5 г/сут [57].

Для пациентов, страдающих хронической болезнью почек, характерно снижение скорости выведения некоторых метаболитов МН, в связи с чем применение МН у данной категории пациентов должно сопровождаться тщательным мониторингом возможных НР, а также избеганием высоких доз препарата. Необходимо уменьшать дозу МН при снижении скорости клубочковой фильтрации <30 мл/мин⁴.

Случаи повреждения печени при применении МН наблюдались как в экспериментальных исследованиях, так и при применении препарата в широкой медицинской практике [3]. В двух немецких когортных исследованиях, результаты

⁴ <https://grls.rosminzdrav.ru/>

которых были опубликованы в 2020–2021 гг., доля лекарственно-индуцированных поражений печени (ЛПП) при применении МН составляла 13–15% среди всех случаев ЛПП, что авторы объяснили ростом потребления данного препарата [58, 59]. Высокий риск гепатотоксичности МН был отмечен в результате анализа информации за 2009–2018 гг., содержащейся в базе данных Intercontinental Medical Statistics (IMS)[®] Disease Analyzer (сведения по Германии), проведенном с целью сравнения риска развития ЛПП в течение 270 сут после начала лечения МН или парацетамолом [60]. По результатам исследования применение МН было ассоциировано с более высоким риском ЛПП по сравнению с парацетамолом (скорректированное отношение рисков 1,69, 95% ДИ 1,46–1,97).

Согласно актуальной информации об опыте клинического применения МН в отечественных инструкциях по медицинскому применению лекарственных препаратов, содержащих в качестве действующего вещества МН, 31 мая 2022 г. были обновлены разделы «Побочное действие» и «Особые указания» на предмет ЛПП⁵.

МН может оказывать неблагоприятное влияние на сердечно-сосудистую систему. Известно, что он может вызывать снижение артериального давления, преимущественно при внутривенном введении. Артериальная гипотензия и нестабильность гемодинамики (например, инфаркт миокарда, множественная травма, начинающийся шок) являются противопоказанием для внутривенного введения препарата. Применять МН внутрь у таких пациентов, а также у пациентов с заболеваниями, при которых снижение артериального давления может представлять повышенную опасность, например при тяжелой ишемической болезни сердца или выраженном стенозе артерий головного мозга, следует с осторожностью⁶.

Межлекарственные взаимодействия

Клинически значимые последствия лекарственных взаимодействий МН с другими препаратами развиваются относительно редко [41]. Тем не менее существует ряд лекарственных препаратов, одновременный прием которых вместе с МН представляет определенную опасность. В многочисленных исследованиях показано, что у пациентов с ишемической болезнью сердца и инсультом МН может значительно уменьшать

антиагрегантный эффект АСК и ухудшать исход заболевания [17, 61–64]. Так, недавно опубликованные результаты наблюдательного исследования, основанного на анализе информации общенациональной базы данных медицинского страхования в Германии, продемонстрировали, что у пациентов с ишемической болезнью сердца, получавших МН в сочетании с низкими дозами АСК ($n = 5946$), при наблюдении в течение 36 мес. кумулятивная частота смерти, инфаркта миокарда или инсульта, а также смертности от всех причин и ишемических событий выше по сравнению с пациентами, получавшими только АСК ($n = 26\,200$) [17]. Избыточная смертность при одновременном приеме МН и АСК была отмечена у 24,4% пациентов по сравнению с 15,6% в группе, принимавшей только АСК (OR 1,66, 95% ДИ, 1,56–1,76, $p < 0,0001$), инфаркт миокарда – у 5,9 и 5,2% соответственно (OR 1,18, 95% ДИ, 1,05–1,32, $p = 0,0066$), инсульт или транзиторная ишемическая атака – у 8,5 и 7,3% соответственно (OR 1,22, 95% ДИ, 1,11–1,35, $p < 0,0001$). Число пациентов, которых необходимо пролечить (NNT), чтобы получить дополнительный случай инфаркта миокарда, составило 140, инсульта / транзиторной ишемической атаки – 82.

В исследовании с участием пожилых пациентов (средний возраст – $75,5 \pm 9,8$ года) высокая реактивность тромбоцитов (BPT) наблюдалась у 42,5% пациентов, получавших одновременно МН и АСК. Частота BPT зависела от суточной дозы АСК (20% в дозе < 1 г/сут против 50% в дозе > 3 г/сут, $p > 0,0001$) и пути введения (87,5% при внутривенном введении против 37,5% при приеме внутрь, $p < 0,0001$). Прием АСК строго за 30 мин до анальгетика приводил к восстановлению антитромбоцитарного эффекта АСК у всех пациентов. Согласно заключению авторов, МН следует с осторожностью применять у пациентов, получающих АСК. В случае если применение МН представляется безальтернативным, его необходимо использовать в минимальной эффективной дозе, соблюдая строгий порядок приема препаратов [58].

В работе С. Pfrepper и соавт. (2020) была оценена реактивность тромбоцитов у госпитализированных пациентов (нерандомизированное проспективное клиническое исследование в параллельных группах), принимавших АСК по крайней мере за 30 мин до приема МН (группа рекомендуемого дозирования, $n = 15$), принимавших метамизол до или одновременно

⁵ <https://grls.rosminzdrav.ru/Forum/Files/244063/Pismo11.pdf>

⁶ <https://grls.rosminzdrav.ru/>

с АСК (группа нерекомендуемого дозирования, $n = 16$), а также у пациентов с неизвестным или смешанным приемом (группа смешанного дозирования, $n = 5$) [65]. Результаты продемонстрировали, что совместное применение МН и АСК значительно влияло на ингибирование тромбоцитов, вызывая колебания их реактивности в течение суток, и могло вызывать ВРТ у пациентов, принимавших АСК до МН или одновременно с ним [67]. Более того, частота появления ВРТ оказалась выше в группе с рекомендуемым дозированием по сравнению с группой с нерекомендуемым дозированием (19,6% против 46,9%, $p = 0,011$). Еще в одном проспективном когортном исследовании было продемонстрировано, что МН при совместном применении может изменять эффекты АСК, что ухудшает клинические исходы [63]. В целом результаты проведенных исследований свидетельствуют, что МН следует с осторожностью применять у пациентов, получающих АСК для вторичной профилактики тромбозов.

Большой риск для пациентов представляет совместный прием МН вместе с миелосупрессивными препаратами, в частности, с метотрексатом. По данным исследований повышенный риск летального исхода (OR 5,18, 95% ДИ 3,06–8,78) наблюдался при совместном применении МН с метотрексатом, особенно у пациентов старшей возрастной группы. Аналогичные данные были получены при анализе 1417 спонтанных сообщений, поступивших в базу данных ВОЗ Vigibase, и 77 сообщений из Швейцарской базы по фармаконадзору: наряду с применением МН совместно с метотрексатом к факторам риска летального исхода были отнесены пожилой возраст, женский пол и панцитопения [37]. В этом исследовании около 52% всех случаев агранулоцитоза и 3% случаев, зарегистрированных в Швейцарии, были ассоциированы с наличием латентного периода до развития гематологических НР, составлявшего менее 7 сут.

У пациентов пожилого возраста рекомендуется избегать одновременного применения МН не только с метотрексатом, но и с другими препаратами, такими как [67]: антипсихотик клозапин, некоторые антииреодные препараты (карбимазол и метимазол), антимикробные лекарственные средства (бета-лактамы, ко-тримоксазол), антиконвульсанты (карбамазепин), НПВП (индометацин и фенилбутазон).

⁷ <https://grls.rosminzdrav.ru/>

⁸ Metamizole. <https://go.drugbank.com/drugs/DB04817>

В инструкции по применению МН указано, что его токсичность повышается при совместном применении с трициклическими антидепрессантами (рекомендованы ВОЗ в качестве адъювантных препаратов для лечения хронической боли), которые могут нарушать его метаболизм⁷.

МН способен индуцировать изоферменты цитохрома P450 CYP2B6 и CYP3A4 и может вступать в лекарственные взаимодействия с субстратами, ингибиторами или индукторами этих изоферментов [44]. Как индуктор CYP2B6 МН может взаимодействовать с бупропионом, циклофосфамидом, эфавиренцом, кетаминном, меперидином, пропופолом, селегилином и S-мефенитоином, как индуктор CYP3A4 – с АСК, антикоагулянтами, антигипертензивными лекарственными средствами, хлорпромазином, циметидином, циклоспорином, левофлоксацином, метотрексатом, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и производными сульфанилмочевины, однако клиническое значение большинства этих взаимодействий, по-видимому, небольшое. В клинической практике применение МН ассоциировалось с незначительным снижением концентрации циклоспорина в крови в начальный период лечения [44]. Имеющееся в настоящее время данные свидетельствуют, что наиболее опасно одновременное применение метамизола с метотрексатом⁸.

Медицинские ошибки при применении метамизола натрия

МН является одним из самых часто назначаемых анальгетиков, назначение и применение которого у взрослых пациентов сопряжено с достаточно большим количеством ошибок [68]. Результаты анализа рецептурных ошибок (161 назначение препарата в условиях стационара, Испания, 2018 г.) показали, что доля правильно оформленных рецептов на МН составляла 24,8% [68]. Медицинские ошибки, связанные с назначением препарата, отмечались в 11% случаев (95% ДИ 6,25–18,63), из них в 90,9% случаев у пациента не наблюдалось развития НР, в 9,1% – требовался мониторинг состояния. Ошибочные назначения МН включали следующее: отсутствие назначения – 4%, ошибочная частота применения – 2%, превышение дозы – 2%, ошибочный путь введения – 1%, ошибки при подготовке препарата для инъекционного введения препарата – 1%, отсутствие показаний – 1% [68].

Следует отметить результаты описательного наблюдательного проспективного исследования по сравнению частоты ошибочных назначений МН в системе электронных рецептов и традиционных рецептов, выписываемых врачами вручную взрослым пациентам с травмами в условиях стационара: в первом случае доля ошибок составила 4,5%, во втором – 26,87% [69]. Риск ошибочных назначений препаратов МН максимален в особо уязвимых категориях пациентов, в частности, у пациентов пожилого и старческого возраста. Согласно результатам одноцентрового интервенционного исследования, проведенного на базе университетской клиники в Швейцарии, МН исходно был отмечен как потенциально не рекомендованное лекарственное назначение (ПНЛН) в 2,5% случаев у пациентов старше 65 лет; после внедрения технологий по сокращению ПНЛН среди врачей частота подобных назначений сократилась до 1,1% [70].

Анализ применения МН в педиатрической популяции также свидетельствует о достаточно высоком уровне ошибок. По данным перекрестного клинического исследования (Бразилия, сентябрь 2004 г. – февраль 2005 г.), последовательно включавшего детей в возрасте от 3 до 36 мес., поступавших на лечение в отделение неотложной помощи (группа ацетаминофена – 83 пациента, группа МН – 117 пациентов), был установлен значительно более высокий уровень некорректного дозирования МН (89,7%) в сравнении с ацетаминофеном (54,2%). Во всех случаях ошибочное дозирование было связано с применением препарата родителями пациентов. Дозу МН ниже

терапевтической получили 15,2% пациентов, выше терапевтической – 84,8% [71].

По данным других исследований, самой частой ошибкой при применении МН являлось дублирование терапии [69].

Заключение

В настоящее время МН широко применяется во многих странах, даже в тех, где был ранее отозван с фармацевтического рынка, например в США. В немецкоязычных странах МН – самый часто используемый анальгетик в хирургической практике, в Швейцарии занимает третье место по частоте назначения среди всех обезболивающих. Опиоидный кризис и высокий риск кардиотоксичности НПВП, по мнению экспертов, послужили увеличению объемов потребления МН.

Кратковременное применение МН с целью купирования головной боли, послеоперационной боли, колик, боли, связанной с заболеваниями мягких тканей, является эффективным и характеризуется достаточно высоким профилем безопасности. Среднесрочные и долгосрочные курсы МН сопровождаются возрастанием риска развития НР, среди которых наиболее значимым в прогностическом плане являются агранулоцитоз, ОПП и ЛПП. Тщательная оценка показаний к назначению МН, по возможности, исключение лекарственных взаимодействий, мониторинг состояния пациентов, получающих препарат, и их полное информирование о возможных клинических проявлениях НР, а также своевременное репортирование о случаях развития НР в Росздравнадзор лежат в основе безопасности средне- и долгосрочной фармакотерапии.

Литература / References

1. Jasienska A, Maślanka T, Jaroszewski JJ. Pharmacological characteristics of metamizole. *Pol J Vet Sci*. 2014; 17(1):207–14. <https://doi.org/10.2478/pjvs-2014-0030>
2. Ушкалова Е, Астахова А. Проблемы безопасности анальгина. *Фарматека*. 2003;(1):53–7. [Ushkalova E, Astakhova A. Problems of analgin safety. *Farmateka = Farmateka*. 2003;(1):53–7 (In Russ.)]
3. Lutz M. Metamizole (dipyrone) and the liver: a review of the literature. *J Clin Pharmacol*. 2019;59(11):1433–42. <https://doi.org/10.1002/jcph.1512>
4. Stammschulte T, Ludwig WD, Mühlbauer B, Bronder E, Gundert-Remy U. Metamizole (dipyrone)-associated agranulocytosis. An analysis of German spontaneous reports 1990–2012. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(9):1129–38. <https://doi.org/10.1007/s00228-015-1895-y>
5. Pastore GP, Goulart DR, Pastore PR, Prati AJ, de Moraes M. Self-medication among myofascial pain patients: a preliminary study. *Open Dent J*. 2018;12:347–53. <https://doi.org/10.2174/1874210601812010347>
6. da Silva Dal Pizzol T, Turmina Fontanella A, Cardoso Ferreira MB, Bertoldi AD, Boff Borges R, Serate Mengue S. Analgesic use among the Brazilian population: results from the National Survey on Access, Use and Promotion of Rational Use of Medicines (PNAUM). *PLoS One*. 2019;14(3):e0214329. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214329>
7. Hoffmann F, Bantel C, Jobski K. Agranulocytosis attributed to metamizole: an analysis of spontaneous reports in EudraVigilance 1985–2017. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2020;126(2):116–25. <https://doi.org/10.1111/bcpt.13310>

8. Reist L, Erlenwein J, Meissner W, Stammschulte T, Stüber F, Stamer UM. Dipyrrone is the preferred nonopioid analgesic for the treatment of acute and chronic pain. A survey of clinical practice in German-speaking countries. *Eur J Pain*. 2018;22(6):1103–12. <https://doi.org/10.1002/ejp.1194>
9. Hoffmann F, Bantel C, von Rosen FT, Jobski K. Regional differences in prescribing patterns of metamizole in Germany based on data from 70 million persons. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(11):3892. <https://doi.org/10.3390/ijerph17113892>
10. Garcia S, Canoniero M, Lopes G, Soriano AO. Metamizole use among Hispanics in Miami: report of a survey conducted in a primary care setting. *South Med J*. 2006;99(9):924–6. <https://doi.org/10.1097/01.smj.0000233020.68212.8f>
11. Табеева Г. Непростые простые анальгетики, или о чем надо помнить при выборе анальгетика. *РМЖ*. 2013;21(10):470–5. [Tabeeva G. Not-so-simple simple analgesics, or what to keep in mind when choosing an analgesic. *RMZh = RMJ*. 2013;21(10):470–5 (In Russ.)]
12. Шухов В, Харпер Д. Метамизол и метамизол-содержащие препараты. *Клиническая фармакология и терапия*. 2000;9(1):92–6. [Shukhov V, Harper J. Metamizole and metamizole-containing drugs. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical Pharmacology and Therapy*. 2000;9(1):92–6 (In Russ.)]
13. Hoffmann F, Meinecke P, Freitag MH, Glaeske G, Schulze J, Schmiemann G. Who gets dipyrrone (metamizole) in Germany? Prescribing by age, sex and region. *J Clin Pharm Ther*. 2015;40(3):285–8. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12261>
14. Stromer W, Pabinger I, Ay C, Crevenna R, Donnerer J, Feistritz C, et al. Pain management in hemophilia: expert recommendations. *Wien Klin Wochenschr*. 2021;133(19–20):1042–56. <https://doi.org/10.1007/s00508-020-01798-4>
15. Vadivelu N, Kai AM, Kodumudi V, Sramcik J, Kaye AD. The opioid crisis: a comprehensive overview. *Curr Pain Headache Rep*. 2018;22(3):16. <https://doi.org/10.1007/s11916-018-0670-z>
16. Manchikanti L, Kaye AM, Knezevic NN, McAnally H, Slavin K, Trescot AM, et al. Responsible, safe, and effective prescription of opioids for chronic non-cancer pain: American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) Guidelines. *Pain Physician*. 2017;20(2S):S3–S92. PMID: 28226332.
17. Polzin A, Dannenberg L, Helten C, Pöhl M, Metzzen D, Mourikis P, et al. Excess mortality in aspirin and dipyrrone (metamizole) co-medicated in patients with cardiovascular disease: a nationwide study. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(22):e022299. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.022299>
18. Gaertner J, Stamer UM, Remi C, Voltz R, Bausewein C, Sabatowski R, et al. Metamizole/dipyrrone for the relief of cancer pain: a systematic review and evidence-based recommendations for clinical practice. *Palliat Med*. 2017;31(1):26–34. <https://doi.org/10.1177/0269216316655746>
19. Hearn L, Derry S, Moore RA. Single dose dipyrrone (metamizole) for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4(4):CD011421. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011421.pub2>
20. Ramacciotti AS, Soares BG, Atallah AN. Dipyrrone for acute primary headaches. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(2):CD004842. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004842.pub2>
21. Kleine-Borgmann J, Wilhelmi J, Kratel J, Baumann F, Schmidt K, Zunhammer M, Bingel U. Tilidine and dipyrrone (metamizole) in cold pressor pain: a pooled analysis of efficacy, tolerability, and safety in healthy volunteers. *Clin Transl Sci*. 2021;14(5):1997–2007. <https://doi.org/10.1111/cts.13058>
22. Stangler MIS, Lubianca JPN, Lubianca JN, Lubianca Neto JF. Dipyrrone as pre-emptive measure in postoperative analgesia after tonsillectomy in children: a systematic review. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2021;87(2):227–36. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2020.12.005>
23. Castilla Parrilla EM, Gironés Camarasa B, García Dueñas C, Licerias Licerias E, Mattar Sattuf K, Castilla Peinado G. Estudio comparativo de dos técnicas analgésicas en el postoperatorio de cirugía pediátrica [Comparative study of the effect of two analgesic techniques in postoperative pain control in pediatric surgery]. *Cir Pediatr*. 2018;31(4):187–91. Spanish. PMID: 30371031
24. Caliskan E, Sener M, Kocum A, Ozyilkan NB, Ezer SS, Aribogan A. The efficacy of intravenous paracetamol versus dipyrrone for postoperative analgesia after day-case lower abdominal surgery in children with spinal anesthesia: a prospective randomized double-blind placebo-controlled study. *BMC Anesthesiol*. 2013;13(1):34. <https://doi.org/10.1186/1471-2253-13-34>
25. Peñuelas-Acuña J, Oriol-López JA, Hernández-Bernal CE, Castelazo Arredondo JA. Ketorolaco vs metamizol analgesia preventiva en niños [Ketorolac vs metamizol preemptive analgesia in children]. *Cir Cir*. 2003;71(1):50–4. Spanish. PMID: 19753721
26. Witschi L, Reist L, Stammschulte T, Erlenwein J, Becke K, Stamer U. Perioperative anwendung von metamizol und anderen nichtopioidanalgetika bei kindern: ergebnisse einer umfrage [Perioperative use of metamizole and other nonopioid analgesics in children: results of a survey]. *Anaesthesist*. 2019;68(3):152–60. German. <https://doi.org/10.1007/s00101-018-0532-4>
27. Polzin A, Hohlfeld T, Kelm M, Zeus T. Impairment of aspirin antiplatelet effects by non-opioid analgesic medication. *World J Cardiol*. 2015;7(7):383–91. <https://doi.org/10.4330/wjcv.7.i7.383>
28. Böttiger LE, Westerholm B. Drug-induced blood dyscrasias in Sweden. *Br Med J*. 1973;3(5875):339–43. <https://doi.org/10.1136/bmj.3.5875.339>
29. Kramer MS, Lane DA, Hutchinson TA. The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study (IAAAS). *J Clin Epidemiol*. 1988;41(6):613–6. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(88\)90069-8](https://doi.org/10.1016/0895-4356(88)90069-8)

30. Hedenmalm K, Spigset O. Agranulocytosis and other blood dyscrasias associated with dipyron (metamizole). *Eur J Clin Pharmacol.* 2002;58(4):265–74. <https://doi.org/10.1007/s00228-002-0465-2>
31. Andrade S, Bartels DB, Lange R, Sandford L, Gurwitz J. Safety of metamizole: a systematic review of the literature. *J Clin Pharm Ther.* 2016;41(5):459–77. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12422>
32. Maj S, Lis Y. The incidence of metamizole sodium-induced agranulocytosis in Poland. *J Int Med Res.* 2002;30(5):488–95. <https://doi.org/10.1177/147323000203000504>
33. Maj S, Centkowski P. A prospective study of the incidence of agranulocytosis and aplastic anemia associated with the oral use of metamizole sodium in Poland. *Med Sci Monit.* 2004;10(9):PI93–5. PMID: 15328493
34. 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(4):1374–80. <https://doi.org/10.1177/147323001003800419>
35. Hamerschlag 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(9):921–9. <https://doi.org/10.1007/s00228-008-0513-7>
36. Huber M, Andersohn F, Sarganas G, Bronder E, Klimpel A, Thomae M, et al. Metamizole-induced agranulocytosis revisited: results from the prospective Berlin Case-Control Surveillance Study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71(2):219–27. <https://doi.org/10.1007/s00228-014-1777-8>
37. Blaser LS, Tramonti A, Egger P, Haschke M, Krähenbühl S, Rätz Bravo AE. Hematological safety of metamizole: retrospective analysis of WHO and Swiss spontaneous safety reports. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71(2):209–17. <https://doi.org/10.1007/s00228-014-1781-z>
38. Ibáñez L, Vidal X, Ballarín E, Laporte JR. Population-based drug-induced agranulocytosis. *Arch Intern Med.* 2005;165(8):869–74. <https://doi.org/10.1001/archinte.165.8.869>
39. Zahn J, Eberl S, Rödle W, Rascher W, Neubert A, Toni I. Metamizole use in children: analysis of drug utilisation and adverse drug reactions at a German university hospital between 2015 and 2020. *Paediatr Drugs.* 2022;24(1):45–56. <https://doi.org/10.1007/s40272-021-00481-z>
40. Астахова АВ, Торопова ИА, Дармостукова МА. Анализ сообщений о НПР на метамизол натрия (анальгин, дипирон), поступивших в Центр. *Безопасность лекарств и фармаконадзор.* 2011;(1):26–9. [Astakhova AV, Toropova IA, Darmostukova MA. Analysis of reports on ADRs to sodium metamizole (analgin, dipyron) received by the Center. *Bezopasnost' lekarstv i farmakonadzor = Drug Safety and Pharmacovigilance.* 2011;(1):26–9 (In Russ.)]
41. Kötter T, da Costa BR, Fässler M, Blozik E, Linde K, Jüni P, 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>
42. Остроумова О, Кочетков А, Павлеева Е, Кравченко Е. Лекарственно-индуцированные нейтропения и агранулоцитоз. *Безопасность и риск фармакотерапии.* 2020;8(3):109–22. [Ostroumova O, Kochetkov A, Pavleeva E, Kravchenko E. Drug-induced neutropenia and agranulocytosis. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy.* 2020;8(3):109–22 (In Russ.)] <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-3-109-122>
43. Cazacu I, Mogosan C, Loghin F. Safety issues of current analgesics: an update. *Clujul Med.* 2015;88(2):128–36. <https://doi.org/10.15386/cjmed-413>
44. Tesfa D, Keisu M, Palmblad J. Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis: possible mechanisms and management. *Am J Hematol.* 2009;84(7):428–34. <https://doi.org/10.1002/ajh.21433>
45. Vlahov V, Bacracheva N, Tontcheva D, Naumova E, Mavrudieva M, Ilieva P, Michailova A. Genetic factors and risk of agranulocytosis from metamizol. *Pharmacogenetics.* 1996;6(1):67–72. <https://doi.org/10.1097/00008571-199602000-00005>
46. Shah RR. Metamizole (dipyron)-induced agranulocytosis: does the risk vary according to ethnicity? *J Clin Pharm Ther.* 2019;44(1):129–33. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12768>
47. Rudin D, Spöndlin J, Cismaru AL, Liakoni E, Bonadies N, Amstutz U, et al. Metamizole-associated neutropenia: comparison of patients with neutropenia and metamizole-tolerant patients. *Eur J Intern Med.* 2019;68:36–43. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.07.029>
48. Voigtländer V. Adverse dermatological reactions to pyrazolones. *Agents Actions Suppl.* 1986;19:303–11. PMID: 3489359
49. Levy M. Hypersensitivity to pyrazolones. *Thorax.* 2000;55 Suppl 2:S72–4. https://doi.org/10.1136/thorax.55.suppl_2.s72
50. Kowalski ML, Woszczek G, Bienkiewicz B, Mis M. Association of pyrazolone drug hypersensitivity with HLA-DQ and DR antigens. *Clin Exp Allergy.* 1998;28(9):1153–8. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.1998.00346.x>
51. Rodríguez-Martín S, Martín-Merino E, Lerma V, Rodríguez-Miguel A, González O, González-Herrada C, et al. Active surveillance of severe cutaneous adverse reactions: a case-population approach using a registry and a health care database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2018;27(9):1042–50. <https://doi.org/10.1002/pds.4622>
52. Bellegrandi S, Rosso R, Mattiacci G, Zaffiro A, Di Sora F, Menzella F, et al. Combined immediate- and delayed-type hypersensitivity to metamizole. *Allergy.* 1999;54(1):88–90. <https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.1999.00953.x>

53. 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;337(8733):85–9. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)90744-a](https://doi.org/10.1016/0140-6736(91)90744-a)
54. Andrade SE, Martinez C, Walker AM. Comparative safety evaluation of non-narcotic analgesics. *J Clin Epidemiol*. 1998;51(12):1357–65. [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(98\)00076-6](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(98)00076-6)
55. Hassan K, Khazim K, Hassan F, Hassan S. Acute kidney injury associated with metamizole sodium ingestion. *Ren Fail*. 2011;33(5):544–7. <https://doi.org/10.3109/0886022X.2011.569107>
56. Kane-Gill SL, Sileanu FE, Murugan R, Trietley GS, Handler SM, Kellum JA. Risk factors for acute kidney injury in older adults with critical illness: a retrospective cohort study. *Am J Kidney Dis*. 2015;65(6):860–9. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.10.018>
57. Stueber T, Buessecker L, Leffler A, Gillmann HJ. The use of dipyrone in the ICU is associated with acute kidney injury: a retrospective cohort analysis. *Eur J Anaesthesiol*. 2017;34(10):673–80. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000627>
58. Sebode M, Reike-Kunze M, Weidemann S, Zenouzi R, Hartl J, Peiseler M, et al. Metamizole: an underrated agent causing severe idiosyncratic drug-induced liver injury. *Br J Clin Pharmacol*. 2020;86(7):1406–15. <https://doi.org/10.1111/bcp.14254>
59. Weber S, Benesic A, Neumann J, Gerbes AL. Liver injury associated with metamizole exposure: features of an underestimated adverse event. *Drug Saf*. 2021;44(6):669–80. <https://doi.org/10.1007/s40264-021-01049-z>
60. Hedenmalm K, Pacurariu A, Slattery J, Kurz X, Candore G, Flynn R. Is there an increased risk of hepatotoxicity with metamizole? A comparative cohort study in incident users. *Drug Saf*. 2021;44(9):973–85. <https://doi.org/10.1007/s40264-021-01087-7>
61. Polzin A, Zeus T, Schrör K, Kelm M, Hohlfeld T. Dipyrone (metamizole) can nullify the antiplatelet effect of aspirin in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(18):1725–6. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.07.039>
62. Saxena A, Balaramnavar VM, Hohlfeld T, Saxena AK. Drug/drug interaction of common NSAIDs with antiplatelet effect of aspirin in human platelets. *Eur J Pharmacol*. 2013;721(1–3):215–24. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.09.032>
63. Dannenberg L, Erschoff V, Bönner F, Gliem M, Jander S, Levkau B, et al. Dipyrone comedication in aspirin treated stroke patients impairs outcome. *Vascul Pharmacol*. 2016;87:66–9. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2016.06.003>
64. Achilles A, Mohring A, Dannenberg L, Piayda K, Levkau B, Hohlfeld T, et al. Analgesic medication with dipyrone in patients with coronary artery disease: relation to MACCE. *Int J Cardiol*. 2017;236:76–81. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.02.122>
65. Dannenberg L, Petzold T, Achilles A, Naguib D, Zako S, Helten C, et al. Dose reduction, oral application, and order of intake to preserve aspirin antiplatelet effects in dipyrone co-medicated chronic artery disease patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019;75(1):13–20. <https://doi.org/10.1007/s00228-018-2560-z>
66. Pfrepper C, Dietze C, Remane Y, Bertsche T, Schiek S, Kaiser T, et al. Intake of aspirin prior to metamizole does not completely prevent high on treatment platelet reactivity. *Eur J Clin Pharmacol*. 2020;76(4):483–90. <https://doi.org/10.1007/s00228-019-02791-1>
67. Curtis BR. Non-chemotherapy drug-induced neutropenia: key points to manage the challenges. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017;2017(1):187–93. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2017.1.187>
68. Jiménez Muñoz AB, Martínez Mondéjar B, Muiño Miguez A, Romero Ayuso D, Saiz Ladera GM, Criado Álvarez JJ. Errores de prescripción, transcripción y administración según grupo farmacológico en el ámbito hospitalario [Errors of prescription, transcription and administration according to pharmacological group at hospital]. *Rev Esp Salud Publica*. 2019;93:e201901004. Spanish. PMID: 30698165
69. Vélez-Díaz-Pallarés M, Delgado Silveira E, Pérez Menéndez-Conde C, Bermejo Vicedo T. Análisis de errores de la prescripción manual comparados con la prescripción electrónica asistida en pacientes traumatológicos [Analysis of errors in manual versus electronic prescriptions in trauma patients]. *Farm Hosp*. 2011;35(3):135–9. Spanish. <https://doi.org/10.1016/j.farma.2010.05.004>
70. Urfer M, Elzi L, Dell-Kuster S, Bassetti S. Intervention to improve appropriate prescribing and reduce polypharmacy in elderly patients admitted to an internal medicine unit. *PLoS One*. 2016;11(11):e0166359. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166359>
71. Alves JG, Cardoso Neto FJ, Almeida CD, Almeida ND. Dipyrone and acetaminophen: correct dosing by parents? *Sao Paulo Med J*. 2007;125(1):57–9. <https://doi.org/10.1590/s1516-31802007000100011>

Вклад авторов. Е.А. Ушкалова – сбор, анализ и систематизация данных литературы, интерпретация результатов, написание текста рукописи; С.К. Зырянов – критический пересмотр текста рукописи, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации; О.И. Бутранова – работа с данными литературы, написание текста рукописи; К.И. Самсонова – написание разделов «Эффективность применения», «Медицинские ошибки при применении», редактирование текста рукописи.

Благодарности. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. С.К. Зырянов является членом редколлегии журнала «Безопасность и риск фармакотерапии». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Authors' contributions. Elena A. Ushkalova—collection, analysis and systematisation of literature data, interpretation of the results, writing of the text of the manuscript; Sergey K. Zyryanov—critical revision of the text of the manuscript, approval of the final version of the manuscript for publication; Olga I. Butranova—work with literature data, writing of the text of the manuscript; Kristina I. Samsonova—writing of the sections “Effectiveness of metamisole sodium” and “Medication errors associated with metamisole sodium use in real clinical practice”, editing of the manuscript.

Acknowledgements. The study was performed without external funding.

Conflict of interest. Sergey K. Zyryanov is a member of the Editorial Board of the *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. The other authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Ушкалова Елена Андреевна, д-р мед. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4165-1726>
ushkalova-ea@rudn.ru

Зырянов Сергей Кенсариневич, д-р мед. наук, профессор.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>
zyryanov-sk@rudn.ru

Бутранова Ольга Игоревна, канд. мед. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7729-2169>
butranova-oi@rudn.ru

Самсонова Кристина Ивановна.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0174-2765>
1042210102@pfur.ru

Статья поступила 14.04.2022

После доработки 03.11.2022

Принята к печати 06.12.2022

Elena A. Ushkalova, Dr. Sci. (Med.), Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4165-1726>
ushkalova-ea@rudn.ru

Sergey K. Zyryanov, Dr. Sci. (Med.), Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>
zyryanov-sk@rudn.ru

Olga I. Butranova, Cand. Sci. (Med.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7729-2169>
butranova-oi@rudn.ru

Kristina I. Samsonova.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0174-2765>
1042210102@pfur.ru

Article was received 14 April 2022

Revised 3 November 2022

Accepted for publication 6 December 2022