

Magdalena Krzyżak-Jankowicz¹, Robert Jankowicz²¹Katedra i I Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu²Hospicjum Dobre przy Ośrodku Medycyny Paliatywnej i Hospicyjnej Będkowo Sp. z o.o. Sp.k., Będkowo

Metamizol i paracetamol — leki podobne, ale nie takie same

Metamizole and paracetamol — similar but not the same drugs

Streszczenie

Zarówno metamizol, jak i paracetamol są popularnymi nieopiodowymi lekami przeciwbólowymi i przeciwgorączkowymi. Mechanizm działania paracetamolu i metamizolu jest złożony i dyskutowany od długiego czasu. Najbardziej prawdopodobnym mechanizmem odpowiedzialnym za efekt przeciwbólowy metamizolu jest wpływ na obie cyklooksigenazy (COX-1/COX-2) i na układ opiodowy oraz kannabinoidowy. Poza działaniem przeciwbólowym i przeciwgorączkowym ma także znaczące działanie rozkurczowe. Wyniki ostatnich badań pokazują, że paracetamol jest preferencyjnym inhibitorem izoenzymu COX-2, chociaż jego efektywność zależy w dużym stopniu od stanu oksydoredukcyjnego tkanek. Działanie analgetyczne paracetamolu jest także wywołane aktywacją receptorów kannabinoidowych CB₁ i podtypu 5-HT₃ receptorów serotoninowych.

Metamizol jest stosowany głównie w leczeniu bólu ostrego, szczególnie trzewnego, i gorączki odpornej na inne leki. Jest lekiem względnie bezpiecznym. Wydaje się, że w przeszłości ryzyko agranulocytozy wywołanej metamizolem było wyolbrzymiane. Metamizol jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży i karmiących piersią. Przedawkowanie paracetamolu może prowadzić do ostrej niewydolności wątroby i nerek. Monoterapia paracetamolem, pod warunkiem, że lek jest podawany w dawkach terapeutycznych, jest dobrze tolerowana przez większość pacjentów. Z drugiej strony, zgodnie z wynikami wcześniejszych badań długotrwałe stosowanie paracetamolu może zwiększać ryzyko objawów niepożądanych typowych dla inhibitorów COX-2, takich jak nadciśnienie, zawał mięśnia sercowego czy niewydolność nerek. Jednak na dzień dzisiejszy paracetamol pozostaje lekiem pierwszego wyboru do leczenia łagodnego do umiarkowanego bólu u kobiet w ciąży i pacjentów z zaburzeniami układu krzepnięcia, chorobami nerek i układu sercowo-naczyniowego.

Medycyna Paliatywna w Praktyce 2015; 9, 2: 59–65

Słowa kluczowe: metamizol, paracetamol, mechanizm działania, cyklooksigenaza, działania uboczne, przeciwwskazania, interakcje

Abstract

Both metamizole and paracetamol (acetaminophen) are popular non-opioid analgesics and antipyretic drugs. The mechanism of action of paracetamol and metamizol is complex and has been under debate for long time. The most probably mechanism responsible for the analgesic effect of metamizole is achieved through both action of COX-1/-2 and the impact on the opioidergic and cannabinoid system. Beside the analgesic and antipyretic effect, it produces also a significant spasmolytic effect. The results of recent studies reveal that paracetamol is a preferential inhibitor of COX-2 isoenzyme, however, its effect depends to a great extent on the state of environmental oxidation/reduction. The analgesic effect of paracetamol is also due to the activation of cannabinoid CB₁ receptors and the 5-HT₃ subtype of serotonin receptors. Metamizole is predominantly applied in the therapy of acute pain, especially visceral pain, and of fever refractory to other treatments. Metamizole is a relatively safe drug. It seems that in the past the risk

Adres do korespondencji: dr n. med. Magdalena Krzyżak-Jankowicz

Katedra i I Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław

e-mail: magdalena.krzyzak-jankowicz@umed.wroc.pl



Medycyna Paliatywna w Praktyce 2015; 9, 2, 59–65

Copyright © Via Medica, ISSN 1898-0678

of metamizole-induced agranulocytosis was overdrew. Metamizole is contraindicated in pregnancy and breastfeeding women. Paracetamol overdose can lead to acute hepatic and renal failure. Paracetamol monotherapy, on condition that the drug is administered at therapeutic doses, is well tolerated by the majority of patients. On another hand, according to the previous study, a long-term application of paracetamol may increase the risk of adverse reactions typical for COX-2 inhibitors such as hypertension, heart infarction or renal failure. However, up to now paracetamol remains still the drug of choice for treating minor to moderate pain in pregnant women and in patients with coagulation, renal or cardiovascular disorders.

Medycyna Paliatywna w Praktyce 2015; 9, 2: 59–65

Key words: metamizole, paracetamol, mechanism of action, cyclooxygenase, adverse reactions, contraindications, interactions

Wstęp

Metamizol i paracetamol od wielu lat są jednymi z najczęściej stosowanych leków przeciwbólowych i przeciwgorączkowych. Metamizol wprowadzono do sprzedaży blisko sto lat temu, w 1922 roku [1–5]. Paracetamol, odkryty już w 1878 roku, początkowo stosowany był głównie jako składnik mieszanek leczniczych [6, 7]. Prawdziwa kariera paracetamolu jako leku pojedynczego w jego obecnej formie zaczęła się dopiero w 1950 roku [7].

Przez wiele lat metamizol zaliczany był do niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) [1]. Obecnie jednak zarówno metamizol, jak i paracetamol klasyfikowane są jako nieopiodowe leki przeciwbólne inne niż niesteroidowe leki przeciwzapalne. Oba posiadają co prawda pewne działanie przeciwzapalne, lecz jest ono dużo słabsze niż działanie przeciwzapalne NLPZ [1, 4, 6, 8].

Choć metamizol i paracetamol można nazwać lekami podobnymi, należy pamiętać, że występują pomiędzy nimi istotne różnice między innymi w mechanizmie działania, wskazaniach i przeciwwskazaniach oraz interakcjach z innymi lekami. Wszystkie wymienione różnice zostaną omówione w dalszej części artykułu.

Metamizol i paracetamol działają przeciwbólowo i przeciwgorączkowo [1–7, 9–12]. Mimo że leki te stosowane są od wielu lat, mechanizm ich działania nadal nie jest w pełni poznany [5]. Istnieją jednak przekonujące dowody na ich silne działanie ośrodkowe. Oba leki łączy oddziaływanie na układ antynocyceptywny. Zarówno paracetamol, jak i metamizol zwiększają aktywność układu kannabinoidowego. Paracetamol pośrednio aktywizuje receptory kannabinoidowe CB1, a metamizol receptory CB1 i CB2 [1, 2, 4, 6, 7, 11]. Dodatkowo paracetamol podnosi stężenie serotoniny w układzie antynocyceptywnym i aktywuje receptory 5-HT₃, a metamizol zwiększa wytwarzanie endogennych peptydów opioidowych [1, 3, 4, 6, 7, 11, 13]. Działanie metamizolu na układ endogennych

peptydów opioidowych może zostać zablokowane przez podanie naloksonu [1, 11, 12].

Paracetamol i metamizol wywierają działanie zmniejszające aktywność cyklooksyzgenaz (COX). Jednak mechanizm, siła inhibicji i preferencyjność paracetamolu oraz metamizolu w stosunku do poszczególnych izoform cyklooksyzgenaz stanowi nadal źródło wielu kontrowersji. Zgodnie z najnowszymi badaniami paracetamol wydaje się mieć słabe działanie inhibicyjne względem COX-1 i silne działanie inhibicyjne względem COX-2, jednak działanie to jest zależne od stanu oksydoredukcyjnego tkanek [6, 7, 10–12]. Metamizol jest natomiast ośrodkowym i obwodowym inhibitorem obu form cyklooksyzgenaz [2–5]. Powoduje zmniejszenie stężenia prostaglandyny E2 (PGE₂, *prostaglandin E2*), między innymi w mózgu, rdzeniu kręgowym i płynie mózgowo-rdzeniowym [1, 2].

Dzięki zdolności do hamowania wychwytu zwrotnego adenozyiny, **metamizol**, w przeciwieństwie do paracetamolu, **posiada dodatkowe nioselektywne działanie spazmolityczne** [3, 4, 8, 9, 11, 12, 14]. Zmniejsza napięcie nie tylko mięśniówki przewodu pokarmowego czy dróg moczowych, ale także mięśni gładkich naczyń krwionośnych [4, 8, 13].

Metamizol

Metabolizm

Metamizol działanie terapeutyczne zawdzięcza głównie swoim metabolitom. Sam metamizol szybko ulega przekształceniu, początkowo do 4-metylo-amino-antypiryny (4-MAA), a następnie do innych aktywnych metabolitów [1–3, 5, 8, 9]. Po podaniu dostępnym nie jest wykrywalny w surowicy, a po podaniu dożylnym wykrywalny jest jedynie przez 15 minut [1, 2]. Metabolity metamizolu wydalane są z moczem [14].

Przeciwwskazania i środki bezpieczeństwa

Przeciwwskazaniem do stosowania metamizolu jest ostra przerywana porfiria wątrobowa [4, 9, 14]. Podanie metamizolu w tej grupie chorych może wywo-

łać napad porfirii. Kolejnym przeciwwskazaniem jest wrodzony niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej ze względu na ryzyko wywołania ostrego zespołu hemolitycznego [4, 9, 14]. Metamizolu nie należy stosować także w ostrym uszkodzeniu nerek oraz u pacjentów z leukopenią i niedokrwistością, zaburzeniami czynności szpiku kostnego lub chorobami układu krwiotwórczego [14]. U osób stosujących leki mielotoksyczne (w tym chemioterapie) metamizol należy stosować tylko doraźnie lub nie należy stosować go w ogóle [13]. Jak wspomniano, metamizolu nie należy stosować u kobiet w ciąży lub karmiących piersią ani w leczeniu gorączki u dzieci < 3. miesiąca życia i w leczeniu bólu u dzieci > 15. roku życia [4].

Metamizol należy stosować bardzo ostrożnie u osób z ciśnieniem skurczowym poniżej 100 mm Hg i pacjentów niestabilnych krążeniowo [4, 9, 14]. Terapię metamizolem należy prowadzić, kontrolując morfologię krwi, szczególnie jeżeli leczenie trwa dłużej niż 7 dni.

Działania niepożądane i przedawkowanie

Metamizol rzadko powoduje działania niepożądane [3]. Maksymalna dopuszczalna w Polsce dawka dobową wynosi 5 g. Tradycyjnie lek kojarzony jest z wysokim ryzykiem wywołania niedokrwistości i leukopenii oraz agranulocytozy [1, 4, 9, 14]. Jednak wyniki najnowszych badań wykazują, że ryzyko to jest zdecydowanie mniejsze niż sądzono [3, 4, 8, 9, 15]. W badaniu prowadzonym w Polsce w latach 1997–2001 częstość występowania agranulocytozy wynosiła 0,2 przypadku/milion osobodni stosowania, natomiast w latach 2001–2003 nie zaobserwowano żadnego przypadku agranulocytozy [3]. W trakcie dwunastomiesięcznej obserwacji, między 1 kwietnia 2006 roku a 31 marca 2007 roku, polskie centra hematologiczne zgłosiły dwa przypadki agranulocytozy, która mogła być wywołana stosowaniem metamizolu. Obaj chorzy stosowali jednak także inne leki, które mogły powodować agranulocytozę [15]. W tym czasie w Polsce sprzedano 75 475 180 tabletek metamizolu po 500 mg [15]. Mimo że mechanizm powstania agranulocytozy jest związany z reakcją immunologiczną występującą u osób genetycznie predysponowanych, wydaje się, iż częstość występowania agranulocytozy może wzrastać wraz z czasem trwania terapii metamizolem [1, 9, 11]. Dlatego część źródeł literaturowych nie zaleca stosowania metamizolu przez czas dłuższy niż 7 dni [11].

Do innych działań niepożądanych metamizolu należą reakcje alergiczne [8, 9, 14]. Odczyny skórne należą do najczęstszych działań niepożądanych [8, 9]. Obserwowano między innymi pokrzywkę, rumień,

zmiany złuszcząco-zapalne, a także zapalenie błon śluzowych jamy ustnej i odbytu [8, 9, 14]. Obrzęk krtani lub skurcz oskrzeli obserwowane są rzadko. Ryzyko wstrząsu anafilaktycznego jest względnie małe i wynosi 1/5 000 podań [3].

Stosunkowo często, ze względu na rozszerzanie mięśni gładkich naczyń, metamizol może powodować spadek ciśnienia tętniczego — nie jest to objaw reakcji anafilaktycznej [3, 4, 9, 13, 14]. Dlatego wskazana jest kontrola ciśnienia tętniczego, a przy dożylnym stosowaniu leku jego powolne podawanie, najlepiej we wlewie kroplowym. Ryzyko uszkodzenia wątroby jest bardzo małe [1, 8]. Przewlekłe stosowanie metamizolu może spowodować śródmiąższowe zapalenie nerek i martwicę brodawek nerkowych [14, 16]. Obserwowano także hiponatremię, nudności wymioty i biegunkę, a także zaburzenia rytmu serca [14].

Interakcje

Metamizol nasila toksyczne działanie metotreksatu, może powodować spadek stężenia cyklosporyny w surowicy i wpływać na siłę działania doustnych leków przeciwkrzepliwych [9, 14]. Terapia łączona metamizolem i chlorpromazyną może powodować wystąpienie ciężkiej hipotermii [9].

Paracetamol

Metabolizm

Paracetamol jest prolekiem, który działa poprzez swój aktywny metabolit — amid N-arachidonilfenolaminowy kwasu arachidowego (AM404, *N-arachidonoylaminophenol*) [6, 7]. Szczególnie duża ilość AM404 wytwarzana jest w mózgu i rdzeniu kręgowym [6, 7].

Jedynie 1–2% paracetamolu zostaje wydalone z żółcią [7]. Paracetamol i jego metabolity w przeważającej większości ulegają wydaleniom drogą nerkową. Przez nerki w postaci niezmienionej wydalone jest 1–5% całkowitej dawki paracetamolu [6, 7, 11]. Około 90% ulega w wątrobie sprzężeniu z kwasem glukuronowym i siarkowym (w niewielkim stopniu także z cystyną) do nieaktywnych metabolitów i w tej formie zostaje wydalone z moczem [6, 7, 11]. Pozostałe 5% paracetamolu pod wpływem enzymów cytochromu P450 (w tym CYP3A4, CYP2E1, CYP2A6, CYP1A2) zostaje przekształcone w toksyczny metabolit — N-acetylo-P-benzochinoninę (NAPQI, *N-acetyl-p-benzoquinone imine*). W warunkach prawidłowych N-acetylo-P-benzochinon zostaje następnie zneutralizowany przez połączenie z glutationem i w postaci kwasu merkapturowego wydalone z moczem [6, 7, 11].

Przeciwwskazania i środki bezpieczeństwa

Przeciwwskazaniem do stosowania paracetamolu jest wrodzony niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej [14]. Leku nie należy stosować także w ostrym i ciężkim uszkodzeniu wątroby. W trakcie terapii paracetamolem wskazana jest okresowa kontrola enzymów wątrobowych [6].

Działania niepożądane i przedawkowanie

Paracetamol w dawkach terapeutycznych (≤ 4 g/dobę) jest lekiem stosunkowo bezpiecznym [6]. Z działań niepożądanych najczęściej obserwowane są skórne reakcje alergiczne [6]. Obserwowano też przejściowy wzrost stężenia enzymów wątrobowych i pojedyncze przypadki trombocytopenii i leukopenii [14]. Podobnie jak inne leki o dużym powinowactwie do COX-2, paracetamol może zwiększać ryzyko sercowo-naczyniowe [6, 10]. Na podstawie wyników najnowszych badań epidemiologicznych można stwierdzić, że stosowanie paracetamolu wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju nadciśnienia, a także wystąpienia zawału serca i udaru [6, 10]. Opisujący przez niektórych autorów związek paracetamolu ze zwiększonym ryzykiem rozwoju niewydolności nerek nadal budzi wiele kontrowersji i wymaga przeprowadzenia dalszych badań. Na przykład wyniki badania opublikowanego w 2012 roku potwierdzały występowanie zwiększonego ryzyka rozwoju chorób nerek, ale tylko u osób z dodatnim wywiadem w kierunku stosowania paracetamolu przez czas nie dłuższy niż 30 dni. W grupie osób, które stosowały paracetamol przewlekłe, nie stwierdzono zwiększonego ryzyka rozwoju chorób nerek [17].

Słabe działanie paracetamolu na COX-1 skutkuje jednak wzrostem ryzyka uszkodzenia przewodu pokarmowego [6, 10]. Ryzyko rośnie wraz ze zwiększaniem dawki dobowej przyjmowanej przez chorego [18]. Zgodnie z wynikami badań uzyskanymi przez badaczy kanadyjskich ryzyko wystąpienia powikłań ze strony przewodu pokarmowego w grupie chorych stosujących paracetamol przez 2–30 dni w dawce $> 3\ 250$ mg/dobę było takie samo jak w grupie chorych stosujących duże dawki NLPZ (np. diklofenak > 150 mg/dobę, ibuprofen $> 1\ 600$ mg/dobę, naproksen > 500 mg/dobę) [18]. Istotne jest jednak, że porównywane grupy nie były identyczne. Za paracetamolem przemawia między innymi fakt, że grupa chorych stosujących go częściej niż grupa chorych leczonych NLPZ jednocześnie przyjmowała kortykosteroidy i antykoagulanty, co niewątpliwie miało wpływ na wyniki badania.

Przedawkowanie paracetamolu. Paracetamol w dawce większej niż 10–15 g ma działanie toksyczne [7, 14]. U części osób już dawka 6 g — a czasem niższa — może okazać się toksyczna [14]. Opisano przypadki

toksycznego uszkodzenia wątroby u chorych przewlekłe nadużywających alkoholu już po 3–4 dniach zażywania paracetamolu w dobowej dawce 4–6 g [7]. Zgodnie z wynikami badania opublikowanego w 2012 roku krótkotrwałe stosowanie paracetamolu w dawce większej niż 4 g/dobę zwiększa około czterokrotnie ryzyko wystąpienia chorób nerek (w tym niewydolności nerek) [17].

Do grupy chorych szczególnie narażonych na toksyczne działanie NAPQI — metabolitu paracetamolu — należą pacjenci:

- z niedoborem glutationu, w tym osoby starsze, niedożywione lub stosujące dietę odchudzającą,
- ze zwiększoną aktywnością enzymów cytochromu P450, w tym chorzy przewlekłe nadużywający alkoholu lub leczeni ryfampicyną i karbamazepiną. [6, 7, 11, 12, 14].

Toksyczne działanie dużych dawek paracetamolu związane jest przede wszystkim z wytwarzaniem w wątrobie dużych ilości toksycznego metabolitu NAPQI, co wiąże się z powstaniem względnego niedoboru glutationu (wyczerpanie rezerw glutationu w organizmie) [7]. Powoduje to brak możliwości zneutralizowania wytwarzanego w nadmiarze NAPQI przez połączenie z glutationem. Pierwsze objawy przedawkowania paracetamolu pojawiają się po około 2 godzinach w postaci nieswoistych zaburzeń żołądkowo-jelitowych, takich jak brak apetytu, biegunka, nudności i wymioty [14]. Po połączeniu toksycznego NAPQI z komórkami wątroby dochodzi do jej funkcjonalnego i morfologicznego uszkodzenia z martwicą włócznie [6, 7, 11]. Pierwsze objawy uszkodzenia wątroby występują po 24–48 godzinach [14]. Pojawia się bolesność prawego podżebrza, w badaniach laboratoryjnych obserwuje się wzrost stężenia aminotransferazy asparginianowej (AspAT, *aspartate aminotransferase*), bilirubiny i wzrost INR (*international normalized ratio*, międzynarodowy współczynnik znormalizowany), czasem hipoglikemię i zasadowicę metaboliczną [7, 14]. W ciągu następnego dnia rozwija się żółtaczkę, obserwuje się krwawienia w przebiegu zaburzenia krzepliwości krwi, a także ostrą niewydolność oddechową oraz sepsę i obrzęk mózgu [7]. Między innymi w wyniku toksycznego działania NAPQI na komórki cewek proksymalnych może rozwinąć się ostra niewydolność nerek [6, 7, 11]. Intoksykacja może zakończyć się zgonem.

Interakcje

Paracetamol nasila działanie doustnych leków przeciwkrzepliwych i zwiększa nerkowe wydalanie lamotryginy [7, 14]. Metoklopramid przyśpiesza, a wszystkie cholinolityki opóźniają, wchłanianie paracetamolu z przewodu pokarmowego. Ryzyko toksycznego dzia-

łania paracetamolu zwiększa jednoczesne podawanie leków hepatotoksycznych (np. izoniazydu) lub stosowanie induktorów CYP3A4, CYP2E1, CYP2A6, CYP1A2, takich jak między innymi ryfampicyna i karbamazepina [9, 11, 12]. Dołączenie zydowudyny do paracetamolu zwiększa nie tylko ryzyko wystąpienia działania hepatotoksycznego paracetamolu, ale może także powodować neutropenię [7]. Ranitydyna i propranolol wydłużają czas eliminacji paracetamolu. Tropisetron i granisetron, antagoniści receptorów serotoninowych 5-HT₃, stosowane głównie jako lek przeciwwymiotny, hamują działanie przeciwbólowe paracetamolu [4, 6]. Połączenie paracetamolu z NLPZ nasila ich działanie nefrotoksyczne [6, 19]. Szczególnie niebezpieczne wydaje się połączenie paracetamolu z NLPZ i kofeiną [19]. Paracetamolu nie należy stosować w trakcie terapii inhibitorami monoaminooksydazy (MAO) oraz do 2 tygodni po jej zakończeniu.

Porównanie siły działania metamizolu i paracetamolu; wybór w terapii bólu i gorączki

Ból

Paracetamol jest lekiem o słabym działaniu analgetycznym, w monoterapii może być stosowany jedynie w leczeniu łagodnych dolegliwości bólowych. Obecnie pozostaje jednak lekiem z wyboru w leczeniu przewlekłych dolegliwości bólowych o nasileniu łagodnym szczególnie u osób starszych, z chorobami nerek, zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym oraz zwiększonym ryzykiem powikłań gastroenterologicznych [6, 7]. W najbliższym czasie można się jednak spodziewać, że zalecenie to zostanie zweryfikowane w związku z rosnącą liczbą badań, których wyniki wskazują na mniejsze niż dotąd sądzono bezpieczeństwo stosowania paracetamolu [6, 10].

Metamizol jest lekiem zalecanym głównie w leczeniu bólu ostrego lub w krótkotrwałej terapii zaostżeń bólu przewlekłego. W wielu przypadkach klinicznych metamizol, ze względu na swoje działanie aktywizujące endogenne układy opioidowe, a także działanie spazmolityczne, okazuje się lekiem o silniejszym działaniu analgetycznym niż paracetamol i NLPZ [3, 4, 8]. Szczególnie w bólu trzewnym metamizol działa silniej niż paracetamol. Siła działania metamizolu jest zależna od dawki. Na podstawie przeglądu wyników opublikowanych badań można stwierdzić, że dawka jednorazowa 2–2,5 g metamizolu wywiera silniejszy efekt przeciwbólowy niż 1 g metamizolu, 75 mg diklofenaku i 600 mg ibuprofenu [8, 20, 21]. Na podstawie badania przeprowadzonego w grupie pacjentów cierpiących z powodu bólu w przebiegu

choroby nowotworowej można stwierdzić, że 2 g metamizolu podawane doustnie co 8 godzin (6 g/dobę) wywierają taki sam efekt analgetyczny jak 10 mg morfiny podawanej doustnie co 4 godziny (60 mg/dobę) [22].

Gorączka

Paracetamol należy do leków pierwszego rzutu w leczeniu gorączki. Metamizol należy stosować, gdy inne leki okażą się nieskuteczne. Jednym z takich przypadków może okazać się gorączka towarzysząca chorobie nowotworowej, w leczeniu której — zgodnie z wynikami badania czeskiego — metamizol okazał się lekiem skuteczniejszym niż paracetamol [23].

Zastosowanie paracetamolu i metamizolu w terapii multimodalnej

Podobny, lecz nie identyczny mechanizm działania paracetamolu i metamizolu uzasadnia łączenie obu leków w celu zwiększenia działania przeciwbólowego [1, 4, 13]. Zarówno paracetamol, jak i metamizol mogą być podawane łącznie z NLPZ [1, 4, 6, 13]. Jednak w przypadku paracetamolu należy pamiętać, że takie połączenie zwiększa ryzyko wystąpienia takich działań niepożądanych NLPZ, jak działanie nefrotoksyczne i uszkodzające błonę śluzową przewodu pokarmowego [6, 15, 16].

W multimodalnej terapii bólu dobre efekty uzyskuje się także dzięki kojarzeniu paracetamolu i metamizolu z opioidami. Terapia łączona paracetamolem i tramadolem poprawia kontrolę bólu i tolerancję farmakoterapii. Pozwala osiągnąć synergistyczny efekt antynocycyptywny [24]. Zgodnie z wynikami jednego z niedawno opublikowanych badań, połączenie paracetamolu z morfiną skutkuje addytywnym efektem analgetycznym. Połączenie takie pozwalało także na zmniejszenie dawki obu analgetyków, choć zaznaczyć trzeba, że dawka paracetamolu niezbędna do uzyskania satysfakcjonującego efektu analgetycznego nadal pozostawała wysoka [25]. W trakcie badania prowadzonego przez Stocklera i wsp. dodanie paracetamolu do hydrokodonu lub morfiny u chorych leczonych z powodu bólu występującego w przebiegu choroby nowotworowej poprawiało kontrolę bólu i zwiększało jakość życia [26]. Jednak interpretację wyników tego badania należy przeprowadzać bardzo ostrożnie, ponieważ zastosowana w nim dawka paracetamolu wynosiła 5 g/dobę i przekraczała zalecaną obecnie dawkę dobową. Trudno stwierdzić, czy dawka mniejsza byłaby tak samo efektywna.

W badaniach nad bólem okołoperacyjnym stwierdzono, że połączenie tramadolu z metamizolem w proporcji 1:10 (100 mg tramadolu i 1 000 mg

metamizolu) daje synergistyczny efekt przeciwbólowy [3, 8]. Dołączenie metamizolu do terapii buprenorfiną pozwala na zmniejszenie zapotrzebowania na buprenorfinę nawet o 2/3 [3, 8]. Metamizol poprawia parametry farmakokinetyczne morfiny, między innymi wpływając na takie parametry, jak pole pod krzywą (AUC, *area under the curve*) i stężenie maksymalne (C_{max} , *maximal concentration*) [1, 27, 28]. Połączenie metamizolu z morfiną wywiera synergistyczny efekt antynocycyptywny, ale nie nasila indukowanych morfiną zapań [1, 27, 28]. Zgodnie z wynikami badania brazylijskiego doustne zastosowanie 500 mg metamizolu co 6 godzin w pierwszych 2 dniach terapii morfiną, pozwalało na szybsze osiągnięcie satysfakcjonującego efektu analgetycznego [29]. Chorzy leczeni morfiną z metamizolem zgłaszali mniejsze natężenie bólu niż chorzy leczeni samą morfiną. Co ciekawe, w trakcie dalszej 48-godzinnej obserwacji, mimo odstawienia metamizolu, grupa, która w pierwszych dwóch dobach otrzymywała metamizol, nadal charakteryzowała się lepszym poziomem analgezji [29].

Wyniki badania opublikowanego w 2009 roku wskazują także, że dodanie metamizolu do terapii gabapentyną może zwiększać skuteczność gabapentyny, szczególnie w znoszeniu takich objawów bólu neuropatycznego, jak allodynia i hiperalgezia [30].

Zastosowanie paracetamolu i metamizolu w terapii szczególnych grup chorych

Chorzy z upośledzeniem funkcji nerek

U chorych z głębokim upośledzeniem funkcji nerek może dojść do spowolnienia wydalania paracetamolu i jego metabolitów przez nerki. Dlatego u chorych ze wskaźnikiem filtracji kłębuszkowej (GFR, *glomerular filtration rate*) < 30 ml/min/1,73 m² (lub zgodnie z opinią części autorów już przy zmniejszeniu GFR < 50 ml/min/1,73 m²) należy wydłużyć minimalny odstęp między pojedynczymi dawkami z 4 do 6 godzin [7, 13]. Przy obniżeniu GFR < 10 ml/min/1,73 m², odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami leku powinien wynosić przynajmniej 8 godzin [7, 13]. W przeciwieństwie do dializy otrzewnowej hemodializa usuwa znaczące ilości paracetamolu i jego metabolitów z osocza [7, 31].

Ze względu na działanie rozkurczające na mięśnie gładkie naczyń metamizol może spowodować spadek przepływu krwi przez nerki i pogorszenie filtracji, dlatego należy zachować szczególną ostrożność przy stosowaniu metamizolu u osób odwodnionych, z niskim ciśnieniem tętniczym krwi oraz GFR < 50 ml/min/1,73 m² [14, 16]. Metamizolu nie należy stosować w ostrym uszkodzeniu nerek (AKI, *acute*

kidney injury) [14, 16]. Aktywne metabolity metamizolu (w tym 4-N-metylaminoantypiryna — 4MAA, *4-methylaminoantipyrine*) są eliminowane w trakcie hemodializy, hemofiltracji i hemoperfuzji [4, 9].

Chorzy z upośledzoną funkcją wątroby

Tradycyjnie uważa się, że u osób z chorobami wątroby paracetamol nie należy stosować lub że należy stosować go bardzo ostrożnie, wydłużając odstępy między dawkami lub zmniejszając dawkę. Jednak wyniki najnowszych badań wydają się tej opinii przeczyć. Niewątpliwie paracetamol nie należy stosować w ostrym i ciężkim uszkodzeniu wątroby [13]. Jednak u pozostałych chorych, przynajmniej w krótkotrwałej terapii, paracetamol wydaje się być lekiem bezpiecznym w standardowych dawkach terapeutycznych [32]. Wyniki najnowszych badań nie potwierdziły wcześniejszych obaw dotyczących występowania w tej grupie chorych niedoboru glutationu niezbędnego do neutralizacji toksycznego metabolitu paracetamolu — NAPQI [32].

Metabolizm metamizolu u osób z niewydolnością wątroby może ulec zmianie, należy więc zachować ostrożność i rozważyć zmniejszenie dawki [4].

Kobiety ciężarne i karmiące piersią

U kobiet ciężarnych i karmiących piersią nie należy stosować metamizolu [1, 8, 9, 14] — można u nich stosować paracetamol [6, 11, 12]. Ostatnio pojawiły się jednak doniesienia o zwiększonym ryzyku wystąpienia astmy u dzieci matek stosujących paracetamol w ciąży [33]. Pewne kontrowersje budzi także stosowanie paracetamolu w pierwszym trymestrze ciąży (kategoria bezpieczeństwa C) [14].

Dzieci

Paracetamol może być stosowany u dzieci [4, 13, 14]. W Polsce metamizol zalecany jest do leczenia gorączki u dzieci > 3 . miesiąca życia i do leczenia bólu u dzieci > 15 . roku życia. [13].

Piśmiennictwo

1. Jasiocka A., Maślanka T., Jaroszewski J.J. Pharmacological characteristics of metamizole. *Pol J Vet Sci.* 2014; 17: 207–214.
2. Rogosch T., Sinning C., Podlewski A. i wsp. Novel bioactive metabolites of dipyron (metamizol). *Bioorg Med Chem.* 2012; 20: 101–107.
3. Drobnik L. Metamizol — lek ciągle nowoczesny. *Anest Inten Terap.* 2004; 36: 135–142.
4. Misiołek H., Cettler M., Woron J. i wsp. Zalecenia postępowania w bólu pooperacyjnym AD 2014. *Ból* 2014; 14: 22–50.
5. Hinz B., Cheremina O., Bachmakov J. i wsp. Dipyron elicits substantial inhibition of peripheral cyclooxygenases In humans: new insights into the pharmacology of an old analgesic. *FASEB J.* 2007; 21: 2343–2351.

6. Józwiak-Bębenista M., Nowak J.Z. Paracetamol: mechanism of action, application and safety concern. *Acta Pol Pharm.* 2014; 71: 11–23.
7. Bertolini A., Ferrari A., Ottani A. i wsp. Paracetamol: New Vistas of an Old Drug. *CNS Drug Reviews* 2006; 12: 250–275.
8. Drobnik L. Metamizol w uśmierzaniu bólu okołoperacyjnego — współczesne spojrzenie na tradycyjny lek. *Anest Rat.* 2010; 4: 40–48.
9. http://www.old.health.gov.il/units/pharmacy/trufot/alonim/OPTALGIN_TAB_dr_1332063737950.pdf (data dostępu 25.11.2015 r.)
10. Hinz B., Cheremina O., Brune K. Acetaminophen (paracetamol) is a selective cyclooxygenase-2 inhibitor in man. *FASEB J.* 2007; 22: 383–390.
11. Woron J., Filipczak-Bryniarska I., Engel Z. i wsp. Nieopioidowe leki przeciwbólowe w farmakoterapii bólu. W: Chory na nowotwór — kompendium leczenia bólu. Malec-Milewska M., Krajnik M., Wordliczek J. Oficyna Wydawnicza Medical Education, Warszawa 2013: 57–76.
12. Woron J., Jakowicka-Wordliczek J., Engel Z. i wsp. Nieopioidowe leki przeciwbólowe w farmakoterapii bólu. W: Farmakoterapia bólu. Dobrogowski J., Wordliczek J., Woron J. (red.). Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2014: 47–60.
13. Dobrogowski J., Mayzner-Zawadzka E., Drobnik L. i wsp. Uśmierzanie bólu pooperacyjnego — zalecenia 2008. *Ból* 2008; 9: 9–22.
14. Podlewski J.K., Chwalibogowska-Podlowska A. Leki współczesnej terapii. Medical Tribune Polska, Warszawa 2009.
15. Basak G.W., Drozd-Sokołowska J., Wiktor-Jędrzejak W. Update on the Incidence of Metamizole Sodium-induced Blood Dyscrasias in Poland. *J Int Med Res.* 2010; 38: 1374–1380.
16. Chamienia A., Rutkowski B., Spineter-Sokołowska E. Dializoterapia a leki. W: Dializoterapia w praktyce lekarskiej. Rutkowski B. (red.). MAKmedia, Gdańsk 2004: 689–732.
17. Kelkar M., Cleves M.A., Foster H.R. i wsp. Acute and Chronic Acetaminophen Use and renal Disease: A Case-Control Study Using Pharmacy and Medical Claims. *J Manag Care Pharm.* 2012; 18: 234–246.
18. Rahme E., Pettitt D., LeLorier J. Determinants and sequelae associated with utilization of acetaminophen versus traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs in an elderly population. *Arthritis Rheum.* 2002; 46: 3046–3054.
19. Sułowicz W., Janda K. Nefrotoksyczność leków. W: Wielka interna. Nefrologia. Myśliwiec M. (red.). Medical Tribune Polska, Warszawa 2009: 458–466.
20. Muriel-Vilora C., Zungri-Telo E., Diaz-Curiel M. i wsp. Comparison of the onset and duration of the analgesic effect of dipyrone, 1 or 2 g, by the intramuscular or intravenous route, in acute renal colic. *Eur J Pharmacol.* 1995; 48: 103–107.
21. Planas M.E., Gay-Escoda C., Bagan J.V. i wsp. Oral metamizol (1 g and 2 g) versus ibuprofen and placebo in the treatment of lower third molar surgery pain: randomised double-blind multi-centre study. *Eur J Pharmacol.* 1998; 53: 405–409.
22. Rodriguez M., Baruten C., Rull M. i wsp. Efficacy and tolerance of oral dipyrone versus oral morphine for cancer pain. *Eur J Cancer* 1994; 30A: 584–587.
23. Oborilová A., Mayer J., Pospisil Z. i wsp. Symptomatic intravenous antipyretic therapy: efficiency of metamizol, diclofenac and propacetamol. *J Pain Symptom Manage.* 2002; 24: 608–615.
24. Pergolizzi J.V., van de Laar M., Langford R. i wsp. Tramadol/paracetamol fixed-dose combination in the treatment of moderate to severe pain. *J Pain Res.* 2012; 5: 327–346.
25. Zeidan A., Mazoit J.X., Ali Abdullah M. i wsp. Median effective dose (ED₅₀) of paracetamol and morphine for postoperative pain: a study of interaction. *Br J Anaesth.* 2014; 112: 118–123.
26. Stockler M., Vardy J., Pillai A. i wsp. Acetaminophen (paracetamol) improves pain and well-being in people with advanced cancer already receiving a strong opioid regimen: a randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over trial. *J Clin Oncol.* 2004; 22: 3389–3394.
27. Dominguez-Ramirez A.M., Corts-Arroyo A.R., Hurtado y de la Pena M. i wsp. Effect of metamizol on morphine pharmacokinetics and pharmacodynamics after acute and subchronic administration in arthritic rats. *Eur J Pharmacol.* 2010; 645: 94–101.
28. Hernandez-Delgado G.P., Martinez R.V., Reval M.I. i wsp. Metamizol potentiates morphine antinociception but not constipation after chronic treatment. *Eur J Pharm.* 2002; 441: 177–183.
29. Duarte Souza J.F., Lajolo P.P., Pincowski H. i wsp. Adjunct dipyrone in association with oral morphine for cancer-related pain: the sooner the better. *Support Care Cancer* 2007; 15: 1319–1323.
30. Ortega-Varela L.F., Herrere J.E., Caram-Salas N.L. i wsp. Synergistic Antiallodynamic Interaction of the Metamizol-Gabapentin Combination. *Drug Dev Res.* 2009; 70: 386–394.
31. Oie S., Lowenthal D.T., Briggs W.A. i wsp. Effect of hemodialysis on kinetics of acetaminophen elimination by anephric patients. *Clin Pharmacol Ther.* 1975; 18: 680–686.
32. Benson G.D., Koff R.S., Tolman K.G. The therapeutic use of acetaminophen in patients with liver disease. *Am J Ther.* 2005; 12: 133–141.
33. Scialli A.R., Ang R., Breitmeyer J. i wsp. Childhood asthma and use during pregnancy of acetaminophen. A critical view. *Reprod Toxicol.* 2010; 30: 508–519.