

Проблемы безопасности Анальгина

Метамизол натрия (Дипирон, Анальгин) – производное пиразолона с анальгетическим, жаропонижающим и противовоспалительным действием – появился на фармацевтическом рынке в 1921 г. и широко использовался во всем мире как безрецептурный препарат.

В 1960-х гг. стали появляться сведения о том, что, подобно другим пиразолонам, метамизол может вызывать серьезные побочные реакции, включая летальные исходы, прежде всего, вследствие поражения системы кроветворения. Агранулоцитоз, развивающийся у некоторых пациентов при пероральном и внутривенном введении метамизола натрия, послужил причиной его отзыва с фармацевтического рынка многих стран, в то время как в других он продолжает широко использоваться, в том числе и как безрецептурное средство [1].

Производители препарата – немецкие фармацевтические компании Hoechst и Boehringer-Mannheim – настаивали на безопасности метамизола и утверждали, что миелотоксические реакции при его применении встречаются крайне редко. С целью определения частоты агранулоцитоза компании организовали большое международное эпидемиологическое исследование – International Agranulocytosis and Aplastic Anaemia Study (IAAAS) [2]. По данным IAAAS, частота агранулоцитоза, ассоциируемая с использованием метамизола, составила примерно 1:1 млн. Однако результаты исследования IAAAS, обнародованные в 1986 г., во многих публикациях были подвергнуты сомнению в связи с ошибками в сборе данных и неадекватным надзором. Кроме того, неправильно проводился сам расчет частоты миелосупрессивного эффекта: был использован показатель «одна неделя применения» вместо показателя «количество случаев в год» [3]. Если пересчитать результаты с применением последнего показателя, то 1 случай агранулоцитоза приходится на 20 тыс. случаев применения препарата в год, то есть частота осложнения составляет 1:20 тыс. [3].

В ФРГ, по данным исследования IAAAS, в 1985 г. было зарегистрировано около 100 случаев агранулоцитоза, связанных с применением метамизола. За этот период препарат был назначен примерно 3 млн пациентов, получившим приблизительно 10 млн упаковок. По расчетам, 1 случай агранулоцитоза приходился на 30 тыс. пациентов, применявших препарат [4]. Эти данные стали основанием для принятия регуляторных мер. В 1986 г. в ФРГ был запрещен безрецептурный отпуск метамизола натрия, а его применение было ограничено следующими показаниями [4]:

- острая сильная боль вследствие травмы или оперативного вмешательства;

- боль при коликах;
- боль при злокачественных новообразованиях или другие сильные боли, хронические боли при отсутствии эффекта или наличии противопоказаний к другим терапевтическим средствам;

- высокая температура, которую не удается снизить другими средствами.

Впоследствии в Германии были запрещены все комбинированные препараты, содержащие метамизол натрия. Причиной запрета послужило опасение, что при назначении комбинации врачи не всегда учитывают риск осложнений, связанных с отдельными ингредиентами, входящими в ее состав. Кроме того, результаты клинических исследований показали, что комбинации

метамизола натрия с питофеноном и другими спазмолитиками не имеют каких-либо преимуществ по сравнению с одним метамизолом.

Однако торговые наименования комбинированных препаратов были настолько популярны, что немецкие производители комбинаций, изъяв из их состава спазмолитик, сохранили за монокомпонентными средствами популярные названия комбинаций. Более того, в инструкции фирмы Hoechst в описании фармакологических свойств монокомпонентных Баралгана М и Баралгина М сохранилось указание на спазмолитическое действие, которым метамизол не обладает. Такая информация в 1998 г. поступила из Индии на Интернет-конференцию E-Drugs. К сожалению, в том же году ее опубликовали и некоторые популярные российские справочники лекарственных средств.

Применение метамизола было строго ограничено или запрещено во многих странах. В частности, в документе ВОЗ «Объединенный перечень продуктов, запрещенных к употреблению и/или продаже, которые были отозваны, строго ограничены к применению или не разрешены правительствами» (Consolidated list of products whose consumption and/or sale have been banned, withdrawn, severely restricted or not approved by Governments, 1987 г.) отражены сведения о том, что метамизол натрия запрещен или ограничен к применению в Австралии, Норвегии, на Филиппинах, в США, Италии, Дании, Саудовской Аравии, Бангладеш, Германии, Египте, Израиле, Греции, Мексике, Перу, Сингапуре, Швеции и Венесуэле.

Первой страной, запретившей импорт метамизола, стала Австралия (1965 г.). В дискуссии, развернутой по запросу молдавского центра лекарственной информации DrugInfo на конференции E-Drugs в 2002 г., представитель Австралии высказал мнение о том, что в настоящее время мало кто из австралийских врачей знает о существовании такого препарата, как метамизол натрия.

В Норвегии применение метамизола запрещено в 1976 г. В 1977 г. на Филиппинах запрещен его рецептурный отпуск. Использование (только под тщательным контролем врача) ограничено случаями серьезных и угрожающих жизни ситуаций, когда другие жаропонижающие препараты неэффективны. В инструкцию по применению включено предупреждение о риске развития фатальных агранулоцитозов. В том же году Агентство по лекарственным средствам и пищевым продуктам США (FDA) не разрешило применение препарата, несмотря на его высокую эффективность в качестве обезболивающего и жаропонижающего средства. Это решение было обусловлено тем, что фатальный агранулоцитоз невозможно предусмотреть и предупредить даже при частом контроле картины крови, так как он может развиваться в течение нескольких часов после приема препарата. FDA пришло к выводу о том, что потенциальный риск от применения метамизола значительно превышает его пользу.

В Кувейте в 1978 г. запрещены все лекарственные формы метамизола, кроме инъекционных, которые можно использовать

Таблица. Страны, в которых запрещено применение метамизола натрия (Дипирона, Анальгина) или введены ограничения на его использование

Страны	Регуляторные меры
Австралия	Запрещен импорт
Норвегия	Запрещено применение
Филиппины	Применение ограничено случаями серьезных и угрожающих жизни ситуаций, когда другие жаропонижающие препараты неэффективны, и допускается только при наблюдении за больными; отпуск только по рецепту
США	Не разрешен для применения
Канада	Не разрешен для применения
Великобритания, Кувейт	Не разрешен для применения. Запрещены все лекарственные формы, кроме инъекционных, используемых только в экстренных случаях
Италия, Дания	Изъяты с рынка инъекционные препараты, содержащие более 1 г метамизола, и комбинированные препараты для внутривенного введения. Запрещены все препараты для системного применения, содержащие метамизол
Саудовская Аравия	Запрещены все препараты, содержащие метамизол
Объединенные Арабские Эмираты	Запрещено применение всех препаратов, содержащих метамизол
Судан	Запрещена регистрация всех препаратов метамизола, за исключением инъекционных (по ограниченным показаниям)
Бангладеш	Запрещены препараты для приема внутрь; применение инъекционных форм разрешено в исключительных случаях при терминальных состояниях
Египет	Запрещена регистрация препаратов, содержащих более 1 г метамизола
Израиль	Монокомпонентные препараты метамизола отпускаются без рецепта; применение инъекционных форм разрешено только в стационарах, в которых имеются условия для проведения реанимационных мероприятий в случае возникновения анафилактического шока; запрещена регистрация комбинированных препаратов
Бельгия	Препараты метамизола отпускаются только по рецепту и включены в список токсических веществ; метамизол в комбинации со спазмолитиками может отпускаться в аптеках по рецептам ограниченное число раз
Малайзия	Все препараты, содержащие метамизол, изъяты с рынка
Германия	Метамизол отпускается по рецептам; запрещены все содержащие его комбинированные препараты
Пакистан	Все комбинированные препараты метамизола изъяты с рынка
Испания	Показания к применению метамизола ограничены острыми посттравматическими и послеоперационными болями, абдоминальными коликами и высокой температурой в случае неэффективности других жаропонижающих средств; запрещены все фиксированные комбинированные препараты метамизола, кроме комбинаций со спазмолитиками
Гана	Запрещены все препараты метамизола
Нидерланды	Все комбинированные препараты метамизола добровольно изъяты с рынка производителями
Чехословакия	Препараты, содержащие метамизол, взяты под контроль
Шри-Ланка	Запрещены все препараты метамизола
Бахрейн	Запрещены все препараты метамизола
Греция	С рынка изъяты все препараты (кроме инъекционных), содержащие более 1 г метамизола
Ирландия	Запрещены все препараты метамизола
Мексика	Препараты метамизола не разрешены для применения в педиатрической практике
Перу	Отпускается по рецептам
Сингапур	Запрещен импорт
Швеция	В 1974 г. добровольно изъят с рынка производителями; в 1995 г. повторно разрешен для применения по ограниченным показаниям; в 1999 г. повторно изъят с рынка
Венесуэла	Не разрешен для применения
Таиланд	Отпускается только по рецептам, применение ограничено тяжелыми болями при неэффективности аспирина или парацетамола; запрещены комбинированные препараты, включая комбинации со спазмолитиками и противогриппозными средствами
Непал	Запрещены импорт, производство, распространение, продажа и хранение монокомпонентных и комбинированных препаратов
Зимбабве	Аннулирована регистрация всех метамизолсодержащих препаратов
Йемен	Изъяты с рынка все лекарственные формы метамизола
Армения	Прекращена регистрация монокомпонентных препаратов (таблеток и растворов)
Колумбия	Применение монокомпонентных и комбинированных препаратов метамизола ограничено ситуациями, когда неэффективны другие терапевтические вмешательства
Марокко	Прекращена регистрация препаратов, содержащих метамизол (этому решению предшествовало специальное исследование, которое выявило серьезные побочные эффекты метамизола)
Литва	Прекращена перерегистрация комбинированных препаратов, содержащих метамизол, фенпивериния бромид и питофенона гидрохлорид

в экстренных ситуациях. В 1979 г. в Италии изъяты с рынка инъекционные препараты, содержащие более 1 г метамизола, и включающие его комбинированные препараты для внутривенного введения, а в Дании запрещены все метамизолсодержащие препараты для системного применения. В 1980 г. аналогичное решение принято Саудовской Аравией. Однако в последнем случае причиной запрета стал не агранулоцитоз, а сообщения о развитии у больных анафилактического шока. Возможный риск анафилактического шока послужил основанием для запрещения регистрации препаратов, содержащих более 1 г метамизола, и в Египте (1983 г.).

Данному побочному эффекту метамизола уделяется значительно меньше внимания, чем угнетающему действию средства на костный мозг. Однако результаты мониторинга побочных реакций в больницах Германии свидетельствуют, что сосудистый шок, вызванный метамизолом, наблюдается в 10 раз чаще, чем агранулоцитоз [4]. Смертность при этом составляет 30-50%. Важно отметить, что вследствие разрушения клеток сосудистого эндотелия, обусловленного их гиперчувствительностью к метамизолу, артериальное давление не удается поднять ни с помощью вазопрессорных препаратов, ни сосудосуживающих препаратов. В Германии одной из причин запрета инъекционных комбинированных препаратов метамизола явилась смерть от анафилактического шока председателя Комитета по лекарствам Германской медицинской ассоциации, вызванная одним из них.

Метамизол может вызывать и другие побочные эффекты, связанные с иммунными нарушениями: гепатит, альвеолит, интерстициальный нефрит, пневмонию и серьезные кожные реакции — синдромы Лайелла (токсический эпидермальный некролиз) и Стивенса-Джонсона (злокачественная экссудативная эритема) [5]. В авторитетном международном справочнике лекарственных средств MARTINDALE, The Extra Pharmacopoeia (1993) говорится, что в связи с риском серьезных побочных реакций применение метамизола оправдано только в угрожающих жизни ситуациях, когда отсутствует альтернатива. Во многих странах, где применение метамизола ограничивается, он используется, например, для облегчения боли в терминальном состоянии или для лечения гиперпирексии (табл.).

В последние годы перечень государств, в которых ограничено или запрещено использование метамизола натрия, постоянно расширяется. Регуляторные меры в отношении метамизола введены примерно в 40 государствах. Есть страны, в которых он никогда не был зарегистрирован, например Великобритания. Среди западноевропейских государств метамизол относительно широко представлен на фармацевтическом рынке Франции: в виде монокомпонентного препарата он зарегистрирован под 2 торговыми наименованиями, в виде комбинации — под 5 (из них 2 комбинации с кофеином, 2 — со спазмолитиками и 1 — с кодеином). Однако в большинстве стран Западной Европы запрещены как монокомпонентные, так и комбинированные препараты метамизола.

Существует также опыт «двойного» запрещения препарата. На шведском фармацевтическом рынке метамизол присутствовал с 1934 по 1974 год. В 1974 г. по рекомендации Агентства по лекарственным средствам он был добровольно изъят с рынка производителями в связи с побочными эффектами, в первую очередь — риском агранулоцитоза. По подсчетам, частота агранулоцитоза в Швеции составила 1:3 тыс. [6].

Однако в 1995 г. с учетом результатов большого эпидемиологического исследования, о котором упоминалось выше,

регуляторные органы страны пришли к заключению, что метамизол является эффективным, дешевым и достаточно безопасным средством. Это послужило основанием для его повторного разрешения при условии тщательного контроля за побочными реакциями. Метамизол был зарегистрирован для применения по ограниченному показанию: кратковременное контролирование острой умеренной или тяжелой боли, возникающей при повреждении тканей, например, вследствие хирургических вмешательств или колик мочевыводящих и желчевыводящих путей.

После повторного разрешения в шведское Агентство по лекарственным средствам поступило 7 сообщений о развитии агранулоцитоза при использовании метамизола, из них в 6 случаях препарат принимали внутрь. Согласно заключению Агентства, частота агранулоцитоза составила 1:1700, что было значительно выше предполагаемой. В 1999 г. на основании результатов мониторинга побочных реакций метамизол был повторно отозван с фармацевтического рынка Швеции.

В настоящее время шведским Агентством по лекарственным средствам опубликованы полные данные [7], которые позволяют считать, что ассоциированный с метамизолом агранулоцитоз встречается еще чаще — 1:1439. Всего в стране зарегистрировано 52 случая серьезных поражений крови под влиянием метамизола, 15 из которых повлекли летальный исход. Агранулоцитоз наблюдался в 43 случаях (10 летальных исходов). Эти данные очень близки к полученным в 1950-е гг. сведениям в отношении аминопирина.

Как следует из таблицы, метамизол натрия запрещен не только в западноевропейских странах, Северной Америке и Австралии. Его применение не разрешено во многих развивающихся странах Азии, Африки и Южной Америки. В целом (с разными формулировками) все препараты и лекарственные формы метамизола запрещены или не разрешены к применению в 19 странах. Единственным регионом, где метамизол продолжает широко использоваться, остается Восточная Европа, включая республики бывшего Советского Союза и страны, входившие в соцлагерь. Исключение составляет бывшая Чехословакия, где применение всех препаратов, содержащих метамизол, было взято под контроль еще в 1992 г.

В Монголии, помимо коммерческих препаратов метамизола (Анальгин), в аптеках вручную фасуются большие его упаковки, продающиеся без рецепта. В Хорватии, по данным В. Vrhovac, теоретически метамизол относится к рецептурным препаратам, но на практике его можно свободно купить в любой аптеке. Анализ историй болезни пациентов, находившихся на лечении в одном из гематологических отделений хорватской клиники с диагнозом «агранулоцитоз», показал, что 25% пациентов принимали метамизол.

В Болгарии метамизол (Анальгин) относится к числу наиболее часто назначаемых препаратов. Отчасти это объясняется тем, что страна является одним из основных его производителей. Аналогичная ситуация сложилась в России и республиках бывшего Советского Союза. В основе широкого распространения метамизола в этих странах лежат, по-видимому, три взаимосвязанных фактора: 1) традиционное для Восточной Европы предубеждение по отношению к анальгетикам опиоидного ряда (с этой проблемой столкнулись во время войны в Боснии); 2) исторически сформировавшиеся предпочтения врачей и потребителей лекарств; 3) сильное влияние производителей метамизола в данном географическом регионе.

Часто метамизол поступает в бывшие страны соцлагеря в качестве гуманитарной помощи. Доноры утверждают, что он является альтернативой опиоидным анальгетикам, которые не могут быть переданы как гуманитарная помощь.

В последние годы в странах СНГ и республиках Балтии наблюдаются некоторые позитивные изменения. Так, в Армении с 2000 г. прекращена регистрация таблеток и инъекционных растворов метамизола [8]. Последние заменены на растворимый аспирин. Однако зарегистрированный ранее метамизол (Анальгин) будет оставаться на рынке до окончания срока регистрации. Комбинированные препараты, содержащие метамизол, все еще продолжают регистрироваться. В Литве в сентябре 2000 г. Агентство по контролю медикаментов из соображений безопасности отказало в перерегистрации комбинированных препаратов, содержащих метамизол натрия, фенпивериния бромид и пифофенон гидрохлорид [9]. В Молдове активную борьбу за изъятие метамизола ведет информационный центр DrugInfo, широко используя при этом возможности выпускаемого им бюллетеня [4].

Проблемы безопасности анальгина неоднократно поднимались на страницах российского бюллетеня «Безопасность лекарств» и в других периодических изданиях. Как свидетельствует международный опыт, информированность врачей и потребителей лекарств о серьезных побочных реакциях метамизола может привести к значительному снижению объемов его потребления. Так, ретроспективный анализ карт амбулаторных больных, проведенный в одном из медицинских учреждений Камеруна, показал, что в 1992 г. Дипирон (метамизол), содержался в 48% назначений. В конце 1992 г. независимый бюллетень (Prescriber's bulletin) опубликовал большой обзор

о Дипироне. Этот номер бюллетеня был разослан всем врачам, медицинским сестрам, акушеркам и фармацевтам. В результате в 1993 г. количество назначений Дипирона в том же медицинском учреждении снизилось до 9% [10]. Рассмотрение метамизола, в частности содержащих его комбинированных препаратов, стоит в планах Фармакологического комитета России. Комитет принял решение о запрещении безрецептурного отпуска Анальгина для применения в возрасте до 15 лет. Однако наряду с регуляторными мерами в этом направлении следует проводить и большую образовательную работу, поскольку, как уже указывалось выше, существуют мощные факторы, противодействующие введению ограничений на применение анальгина в России. К последним попыткам оставить метамизол на восточноевропейском рынке можно отнести теорию этнических различий в реакциях на препарат.

Литература

1. Pharmaceuticals restrictions in use and availability. WHO Pharmaceuticals Letter, 1999, N 1-2.
2. The International Agranulocytosis and Aplastic Anaemia Study. JAMA 1986;256:1749-57.
3. Schonhofer PS. Dipyron (metamizol): Восстановленный к доброй славе? Лекарственный бюллетень «Medex» 2002, февраль, с. 2-3.
4. Anonymous. Dipyron Hearing of the German Drug Authority. Lancet 1986;II:737.
5. A.T.I. Arzneimittelinformation: Vom Verdacht zur Diagnose, 2. Aufl., S. 5-14. Berlin, 1998.
6. Bottiger LE, Westerholm B. BMJ 1973;568:339-43.
7. Hedenmalm K, Spigset O. Agranulocytosis and other blood dyscrasias associated with dipyron (metamizole). Eur J Clin Pharmacol 2002;58:265-274.
8. Communication to WHO, 9 August 2000.
9. Decision of Drug Registration Bureau of SMCA. Minutes No.8 Draft of the Order of SMCA, 22 September 2000.
10. Steinhausen KF. The effect of a drug bulletin on rational prescribing in hospitals of Fako division in South West province, Cameroon. University of Heidelberg, 1993.

Фарматека (Хирургия), 2003, №1 (64).



ВАША ПЕРЕМОГА НАД БОЛЕМ ТА ЗАПАЛЕННЯМ

**СИЛА та ШВИДКІСТЬ
проти головного болю!**

- ✓ оптимальна доза в одній таблетці - 400мг
- ✓ оригінальна формула швидкого вивільнення діючої речовини
- ✓ доведені безпека та ефективність

**Майбутні анальгетиків
вже сьогодні!**

- ✓ швидше...
- ✓ безпечніше...
- ✓ ефективніше...

**“Золотий” стандарт
проти запальної терапії!**

- ✓ оптимальний баланс високої ефективності та безпеки
- ✓ весь спектр форм (ампули, таблетки, капсули, супозиторії)
- ✓ якість, доведена багаторічним досвідом застосування

**Влучно досягнута
ціль - ЦОГ-2**

- ✓ висока гастроінтестинальна безпека
- ✓ захист хряща від деструкції
- ✓ зручність застосування

Німесил®

МІСЛІНІ