

# 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 удастся 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 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 вазопрессоров, 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 комбинаций – 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 ограниченным показаниям: кратковременное контролирование острой умеренной или тяжелой боли, возникающей при повреждении тканей, например, вследствие хирургических вмешательств или коллик 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.

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 ограниченному показанию)  |
| 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 ограниченному показанию; 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 противовоспалительными средствами  |
| Непал                         | Запрещены импорт, производство, распространение, продажа и хранение монокомпонентных и комбинированных препаратов   |
| Зимбабве                      | Анулирована 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   |

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. Исключением 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 питофенона 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 запрете 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.