

# Metamizol (dipyrone)

Jitka Rychlíčková<sup>1</sup>, Hana Jurečková<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Farmakologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

<sup>2</sup>II. interní klinika – gastroenterologická a geriatrická, Fakultní nemocnice Olomouc

Přestože je metamizol známý a užívaný téměř 100 let, stále je jeho použití spojené s řadou neznámých. V rámci níže uvedeného sdělení jsme se zaměřili na podrobnější popis kinetiky tohoto léčiva s cílem poskytnout základní informace pro odhad úpravy dávkování u pacientů se sníženými eliminačními funkcemi. V této oblasti jsou totiž nejen souhrny údajů o přípravku, ale i literární zdroje relativně strohé. Dále bychom chtěli upozornit na potenciál zkřížené reakce s nesteroidními antiflogistiky, která nemusí být na první pohled zřejmá, a v klinické praxi tak může být snadno přehlédnuta. Následně diskutujeme možnosti řešení léčby bolesti u pacientů se známou alergií na metamizol. V poslední části připomeneme změny v registraci pro použití metamizolu v těhotenství a při kojení a upozorníme také na aktuálně vydanou výstrahu před hepatotoxicitou.

**Klíčová slova:** metamizol, farmakokinetika, zkřížená alergie, nesteroidní antiflogistika, nežádoucí účinky.

## Metamizole (dipyrone)

Metamizole has been known and used for almost 100 years, yet several unknowns are still associated with its use. This paper focuses on a more detailed description of this drug's kinetics to provide necessary information for estimating adequate dosing in patients with impaired kidney or liver functions. In this area, not only the summaries of product characteristics but also the literature are relatively austere. Furthermore, we would like to draw attention to the potential for cross-reaction with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, which may not be obvious at first glance. In clinical practice, it can be easily overlooked. Subsequently, we discuss the options for therapy of pain in patients with a known allergy to metamizole. In the last part, we remind you of the changes in the approval for metamizole during pregnancy and breastfeeding. We also draw attention to the currently issued warning against hepatotoxicity.

**Key words:** metamizole, pharmacokinetics, cross reaction, nonsteroidal antiinflammatory agents, adverse drug reaction.

## Úvod

Metamizol, známý též jako dipyrone či také noramidopyridin, je neopioidní analgetikum, antipyretikum a spasmolytikum známé bezmála 100 let. Poprvé byl uveden na trh společností Hoechst v roce 1922 a rychle se celosvětově rozšířil (1). Kanada a Austrálie ale metamizol v 60. letech 20. století stáhly, v 70. letech je následovaly Spojené státy Americké, Singapur a Švédsko (Švédsko obnovilo registraci v roce 1995, ale v roce 1999 ji opět zrušilo) a postupně se k nim přidaly i další státy jako Velká Británie, Francie, Norsko, Austrálie, Japonsko, Indie a další (2). Důvodem

byla obava z hematologických nežádoucích účinků. Na druhou stranu existují země, ve kterých je metamizol stále dokonce volně prodejný (např. Bulharsko) (3). Metamizol je v současné době obchodován nejen v České republice, ale i ve všech sousedních státech a celé řadě dalších evropských zemí (4). Stejně jako se mezinárodně liší způsob výdeje, liší se i registrované indikace.

Mechanismus účinku metamizolu není zcela přesně objasněn, předpokládá se jednak účinek centrální, jednak periferní. Strukturálně (chemicky) může být metamizol řazen mezi nesteroidní antiflogistika

(NSAIDs), nicméně periferní protizánětlivý efekt je u metamizolu mnohem slabší a inhibice cyklooxygenázy tak nevysvětluje analgetický potenciál (5). Na druhou stranu byly publikovány práce popisující jeho intoleranci u astmatiků (6). U metamizolu byla popsána inhibiční aktivita na TRPA1 (Transient Receptor Potential Ankinin 1), iontový kanál lokalizovaný na buněčné membráně subpopulace nociceptorů (5). Metamizol tak může sehrávat roli v modifikaci vedení bolestivého signálu. Mimo analgetický, antipyretický a spasmolytický účinek byl u metamizolu pozorován také účinek antiagregační (7–9).

Míra analgetického účinku umísťuje metamizol do prvního stupně WHO analgetického žebříčku (10). Při jednorázovém nebo krátkodobém podávání u akutní bolesti je účinnost metamizolu srovnatelná nebo vyšší než účinnost paracetamolu a kyseliny acetylsalicylové ve stejných dávkách (11–16). Metamizolu v dávce 500 mg, resp. 1 000 mg ekvianalgeticky odpovídá 400 mg, resp. 600 mg ibuprofenu (11). Při léčbě renální koliky byla účinnost 75 mg diklofenaku a 50 mg pethidinu srovnatelná s 1 000–2 500 mg metamizolu; u silné pooperační bolesti byla účinnost 100 mg pethidinu a 2 500 mg metamizolu opět srovnatelná (3, 14, 17).

U nádorové bolesti metamizol snižuje intenzitu bolesti podobně jako NSAIDs a patrně efektivněji než paracetamol. U středně silné až silné nádorové bolesti narážíme na analgetický strop těchto léčiv a silný opioid je lékem volby, typicky v kombinaci s neopioidními analgetiky. Metamizol vykazuje synergistický analgetický účinek jak s NSAIDs, tak se silnými opioidy; dále vykazuje opioid-šetrčí efekt a pravděpodobně omezuje rozvoj tolerance na opioidy (3, 18). Rutinní perorální užívání paracetamolu u středně silné až silné nádorové bolesti vyžadující podávání silných opioidů v současnosti již není doporučováno (ani v monoterapii, ani v kombinaci s opioidy) z důvodu nedostatečných důkazů o efektivitě paracetamolu v této indikaci (19, 20). Metamizol se nabízí jako vhodná alternativa z pohledu účinnosti (18), jeho použití je ale do jisté míry omezeno doporučením užívat jej ke krátkodobé léčbě z obavy z toxicity. Data o bezpečnosti metamizolu při dlouhodobém podávání jsou sice omezená, nicméně kohortové studie a meta-analýzy neidentifikovaly nepříznivý bezpečnostní profil tohoto léčiva (18). Oproti NSAIDs může být dokonce bezpečnější: meta-analýza publikovaná v roce 1998 uváděla 7–24krát vyšší odhadovanou excesivní mortalitu u uživatelů NSAIDs oproti uživatelům metamizolu (21). Německé doporučené postupy pro paliativní péči uvádějí možnost použití metamizolu pro léčbu nádorové bolesti (18).

## Farmakokinetika metamizolu

Metamizol je proléčivo, které je rychle neenzymaticky štěpeno (hydrolyzováno) na

aktivní metabolit 4-N-methylaminoantipyrin (MAA), který dále podléhá enzymatické přeměně systémem cytochromu P450 v játrech (a hypoteticky myeloperoxidázami v granulocytech a jejich prekurzorech) (22). Po intravenózním podání metamizolu tedy mohou být v plazmě detekovatelné koncentrace parentní látky, po perorálním podání se ale v plazmě objevuje pouze ve formě aktivního metabolitu MAA, resp. jeho hlavních metabolitů: neaktivního 4-formylaminoantipyrinu (FAA) a aktivního 4-aminoantipyrinu (AA), jehož účinnost je však v porovnání s MAA mnohem nižší (23); AA se dále acetyluje na 4-acetylaminoantipyrin (AAA), který je opět neaktivní. Zmíněné čtyři metabolity tvoří přibližně  $\frac{2}{3}$  podané dávky metamizolu. Na zvířecích modelech byly dále popsány arachidonoylové metabolity MAA a AA se schopností vazby na kanabinoidní receptory a schopností inhibice COX (24). MAA i AA mají povahu bazických aminů, které mohou být acylovány za vzniku amidů mastných kyselin jako právě např. výše uvedené arachidonoylové metabolity. Tyto metabolity mohou významně přispívat k centrálnímu analgetickému a antipyretickému efektu metamizolu při současné nízké periferní inhibici COX (24).

Díky přítomné methylové skupině je MAA ve srovnání s AA lipofilnější, distribuční objem MAA je 0,6 l/kg (25). Všechny metabolity mají relativně nízkou vazbu na plazmatické bílkoviny – na základě dat od zdravých dobrovolníků je vazba na plazmatické bílkoviny 57 % resp. 47 % pro aktivní metabolity MAA resp. AA; výše zmíněné neaktivní metabolity mají vazbu na bílkoviny ještě nižší (17 % FAA, 14 % AAA) (26). Terminální poločasy aktivních metabolitů se pohybují v rozmezí 2,2–7 hodin u MAA (závislý na dávce, lineární kinetika do 1 500 mg pro doli; prodlužuje se s poklesem clearance kreatininu) a 5–8 hodin u AA (25, 27, 28). Poločasy neaktivních metabolitů u zdravých dobrovolníků byly přibližně 10 hodin u FAA a 8–9 resp. 10–11 hodin u AAA (27, 28).

Hlavní exkreční cestou metamizolu jsou ledviny; až 90 % podané dávky se objevuje v moči ve formě zmiňovaných metabolitů, respektive jejich glukuronidových konjugátů, a to přibližně v tomto procentuálním zastoupení: 50 % vyloučeno jako AAA, 25 % jako FAA, 15 % jako AA a 8–10 % jako MAA. MAA je zá-

roveň prvním metabolitem, který se v moči objevuje (25, 28). S rostoucí dávkou metamizolu procento renálně vylučovaného MAA roste, stejně jako jeho přeměna na AA (díky saturabilní cestě přeměny na FAA) (27). Nižší renální clearance MAA ve srovnání s AA může souviset s vyšší lipofilitou molekuly a vyšším sklonem k tubulární reabsorpci.

U pacientů s akutním renálním selháním lze očekávat zpoždění formace i eliminace aktivních metabolitů, na místě tedy může být prodloužení dávkovacího intervalu. Heinemeyer a kol. uvádí, že u kriticky nemocných s akutním renálním selháním došlo k prodloužení poločasu MAA z 2,5 až ke 40 hodinám resp. k poklesu clearance MAA k 0,1–2,05 ml/min/kg (medián 0,7 ml/min/kg) s tím, že v souboru pacientů s normálními renálními funkcemi se clearance pohybovala v rozmezí 0,9–6,4 ml/min/kg (medián 2,3 ml/min/kg) (29). U pacientů s chronickou renální insuficiencí lze očekávat rovněž zpomalení eliminace MAA (30).

Co se týká dialyzovatelnosti, konkrétní data nejsou z dostupné literatury k dispozici. Z pohledu molekulové hmotnosti (333 g/mol pro metamizol, 217 g/mol pro MAA, 203 g/mol pro AA, 231 g/mol pro FAA a 245 g/mol pro AAA) a vazby na bílkoviny by eliminační metody mohly být efektivní, nicméně situaci komplikuje vysoký distribuční objem aktivních metabolitů, především MAA.

Zpoždění formace i eliminace metabolitů metamizolu lze očekávat také u pacientů s jaterní insuficiencí. Zylber-Katz a kol. pozorovali prodloužení poločasu i clearance všech čtyř hlavních metabolitů po podání jedné perorální dávky metamizolu hospitalizovaným pacientům s jaterní cirhózou (Child-Pugh klasifikace A–C) oproti zdravým dobrovolníkům mladšího (21–40 let) a staršího (75–90 let) věku. Poločas MAA byl u pacientů s cirhózou prodloužen 3,5násobně (oproti mladším zdravým dobrovolníkům) resp. dvojnásobně (oproti seniorům); AUC byla u pacientů s cirhózou trojnásobně, resp. dvojnásobně vyšší. V případě AA byly porovnávány zvlášť kohorty pomalých a rychlých acetylátorů; u pomalých acetylátorů byl poločas AA u pacientů s jaterní cirhózou přibližně dvojnásobný oproti zdravým dobrovolníkům, u rychlých acetylátorů byly rozdíly až

čtyřnásobné; rozdíly mezi hodnotami AUC nebyly statisticky významné (31).

Na tomto místě bychom rádi zmínili ještě jeden zajímavý fakt, ač ne přímo související s kinetikou metamizolu, jako spíše s přesahem do změn kinetiky dalších léčiv souběžně podávaných s metamizolem. Saussele a kol. předkládají zajímavou práci dokládající indukční vliv metamizolu a některých jeho metabolitů na CYP 2B6 a 3A4 (32). Indukce byla pozorována v buňkách jaterní tkáně pacientů předléčených metamizolem a následně konfirmována *in vitro*. Klinická významnost následných lékových interakcí musí být nicméně ještě stanovena (32).

## Zkřížená reakce s NSAIDs

Antibiotika s NSAIDs zaujímají první místa ve frekvenci polékových hypersenzitivních reakcí. Z NSAIDs jde dnes nejčastěji o deriváty kyseliny octové (diklofenak) a kyseliny propionové (ibuprofen), nicméně lze zde pozorovat korelaci se zastoupením na trhu a frekvencí užití v běžné populaci – v 80. a 90. letech byly nejčastější reakce spojené s kyselinou acetylsalicylovou a pyrazolony. V 90. letech byl zaznamenán velký nárůst hypersenzitivních reakcí u derivátů kyseliny propionové a po roce 2000, kdy došlo k významnému nárůstu jejich spotřeby, se deriváty kyseliny propionové dostávají i na první místo ve výskytu hypersenzitivních reakcí na NSAIDs (6, 33, 34).

K pochopení zkřížené reakce mezi metamizolem a NSAIDs je třeba se blíže podívat na mechanismy hypersenzitivních reakcí na NSAIDs obecně a možnosti zkřížených reakcí mezi zástupci NSAIDs. Z pohledu mechanismu lze hypersenzitivní reakce na NSAID rozdělit na dvě hlavní skupiny – imunologicky mediované (pravé) a neimunologické hypersenzitivní reakce (35). Imunologické reakce zahrnují reakce podmíněné IgE protilátkami s okamžitou klinickou manifestací kopřivky, angioedému či anafylaxe a reakce zprostředkované T-lymfocyty, kde se odpověď dostavuje se zpožděním (36). Neimunologické reakce vycházejí ze základního mechanismu účinku NSAIDs, tedy z inhibice cyklooxygenázy 1 (COX-1) a přesmykem metabolismu kyseliny arachidonové směrem k leukotriénům. Klinickým projevem, v tomto případě vždy s rychlým nástupem, pak mohou být

dýchací obtíže, bronchiální obstrukce, nasální kongesce a sekrece (NSAID-exacerbated respiratory disease, NERD), kopřivka (NSAID-exacerbated cutaneous disease, NECD), nebo urtikárie a angioedém (NSAID-induced urticaria/angioedema; NIUA) (36). Zatímco k projevu NERD a NECD dochází zpravidla u jedinců s preexistujícím astmatem, rhinitidou či nosními polypy resp. chronickou kopřivkou (36), NIUA je charakteristická manifestací u jedinců bez chronických projevů hypersenzitivity (37). O frekvenci jednotlivých typů hypersenzitivních reakcí v obecné populaci nám může dát představu práce Rebelo Gomes a kol., kteří zahrnovali do své studie subjekty s anamnézou hypersenzitivní reakce na NSAID; v 60 % případů byla první forma manifestace urtikárie/angioedém (NIUA dle klasifikace výše), ve 23 % případů šlo o systémovou reakci/anafylaxi; izolované respirační symptomy byly prvotní manifestací u 4 % subjektů (38). Jak jsme uvedli výše, v případě preexistujícího onemocnění (chronická kopřivka, astma bronchiale apod.) lze samozřejmě očekávat nárůst odpovídajících typů reakcí.

Pro posouzení možnosti existence zkřížené reakce mezi jednotlivými NSAID je užitečným nástrojem jejich dělení podle chemické struktury. IgE mediované imunologické reakce jsou limitované buď na jedno konkrétní léčivo (například ibuprofen), nebo skupinu chemicky příbuzných látek (například na tzv. profeny, tj. ibuprofen, ketoprofen, tiaprofenová kyselina nebo naproxen) (37). Podle chemické struktury rozlišujeme:

- deriváty kyseliny salicylové – kyselina acetylsalicylová, natrium-salicylát,
- deriváty kyseliny octové – diklofenak, aceklofenak, indometacin,
- deriváty kyseliny propionové – ibuprofen, ketoprofen, dexketoprofen, kyselina tiaprofenová, naproxen,
- pyrazolony – propyfenazon, metamizol,
- sulfonanilidy – nimesulid,
- oxikamy – piroxikam, lornoxikam, meloxikam,
- koxiby – celekoxib, etorikoxib, parekoxib.

Imunologicky mediovanou zkříženou reakci s metamizolem lze očekávat pouze u strukturálně příbuzných derivátů, tedy například u propyfenazonu (v ČR je propyfenazon pouze

v kombinovaných přípravcích s paracetamolem a kofeinem). Ostatní nesteroidní antiflogistika nejsou chemicky příbuzná a zkřížená protilátková aktivita je nepravděpodobná (37, 39). Neimunologická reakce podmíněná samotným mechanismem účinku se ale může objevit po jakémkoli léčivu z této skupiny a metamizol tak může vykazovat zkříženou reakci s kterýmkoli zástupcem NSAIDs.

Syntézou výše uvedeného se dostáváme k možným terapeutickým alternativám u pacientů s pozitivní alergickou anamnézou na nesteroidní antiflogistika. Bezpečnější variantou může být samozřejmě paracetamol, u něhož však u některých pacientů narážíme na omezenou účinnost, jak bylo diskutováno výše. Z nesteroidních antiflogistik lze u pacientů s pozitivní alergickou anamnézou na NSAIDs zvážit inhibitory COX-2 selektivní (koxiby) nebo COX-2 preferenční (meloxikam, nimesulid). To samozřejmě v případě, že na tyto nebo chemicky příbuzné látky není pacient alergický (imunologicky mediována reakce).

Zkušenosti s použitím těchto léčiv u pacientů se známou hypersenzitivitou na metamizol byly rovněž publikovány. Bellegrandi a kol. popisují kazuistiku 35leté ženy, která byla ošetřena v 15 letech pro laryngeální edém po perorálním užití 500 mg kyseliny acetylsalicylové. U téže ženy došlo ve 32 letech 6 hodin po podání 20 kapek metamizolu k otoku očních víček, rozvoji angioedému obličeje, dýchacích obtíží a dušnosti. Paracetamol a nimesulid ale tolerovala v plných terapeutických dávkách (40). Další práce se zabývala tolerancí koxibů u pacientů s hypersenzitivitou na NSAID. Z 33 zahrnutých pacientů mělo 22 anamnézu hypersenzitivity k metamizolu a všichni tolerovali podání koxibů (41). Na tomto místě je jistě vhodné připomenout existenci zkřížené alergie mezi koxiby a dalšími látkami sulfonamidové povahy (pro praxi hlavně sulfonamidová antibiotika).

## Přehodnocení bezpečnosti v posledních letech

26. dubna 2018 předložilo Polsko v rámci článku 31 směrnice 2001/83/EC Výboru pro humánní léčivé přípravky (CHMP) Evropské lékové agentury k přezkoumání otázku maximálních denních dávek metamizolu a jeho použití/kontraindikaci v těhotenství a při kojení.



Porovnáním údajů v jednotlivých členských státech byla odhalena značná diskrepance – od úplné kontraindikace v těhotenství a kojení, přes kontraindikaci v prvním, ve třetím trimestru a při kojení, až po kontraindikaci pouze ve třetím trimestru a při kojení (42). Stejně tak maximální doporučené denní dávky metamizolu se pohybovaly v rozmezí od 1 500 mg až do 6 000 mg. Přehodnocení skončilo doporučením, aby rozdílné údaje byly odstraněny a dokumentace byla sjednocena pro všechny přípravky s obsahem metamizolu na evropském trhu (43).

Doporučené dávkování pro dospělé a děti starší 15 let je tak 500–1 000 mg pro dospěle i parenterálně maximálně 4× denně po 6–8 hodinách s maximem 4 000 mg na den. V nutných případech je možné podat parenterálně jednotlivou dávku 2 500 mg s maximem 5 000 mg na den. U dětí mladších 15 let je pak doporučeno 8–16 mg/kg pro dospěle maximálně 4× denně s minimálním intervalem 6–8 hodin mezi dávkami. Navzdory délce terapeutického používání jsou literární data s případnými doporučeními pro užívání metamizolu u těhotných a kojících strohá. V současnosti chybí důkazy o teratogenitě a embryotoxicitě při užití v prvním trimestru,

na druhou stranu existují důkazy o fetotoxicitě ve smyslu poškození ledvin plodu a uzavěru ductus arteriosus při užití metamizolu ve třetím trimestru. V prvním a druhém trimestru je jednorázové užívání metamizolu akceptovatelné, ale podobně jako ostatní nesteroidní antiflogistika by metamizol neměl být užíván ve třetím trimestru. Stejně tak by metamizol neměl být užíván v období kojení z důvodu rizika expozice dítěte relativně vysokým koncentracím metamizolu v mléce. Preferována by tak měla být lépe prozkoumaná léčiva. Uvedené závěry i podrobnější informace o průběhu přehodnocení jsou k dispozici ve zprávě o přehodnocení (42).

V prosinci 2020 Evropská léková agentura, SÚKL a držitelé registrací vydali formou informačního dopisu upozornění na riziko lékové indukovaného poškození jater po podání přípravků obsahujících metamizol. Poškození jater bylo převážně hepatocelulárního charakteru s nástupem za několik dnů až několik měsíců po zahájení léčby. Mechanismus metamizolem indukovaného poškození jater není zcela znám, nicméně dostupná data naznačují alergicko-imunitní mechanismus. Výsledkem bude úprava souhrnu údajů o přípravku, příbalové informace pro pacienta a edukace pa-

cientů. Výše uvedené informace jsou čerpány ze zasláného informačního dopisu (44).

## Závěr

Metamizol je neopioidní analgetikum, antipyretikum a spasmolytikum známé bezmála 100 let. Má zcela originální profil farmakodynamických vlastností, který mj. komplikuje jeho jednoznačnou farmakologickou klasifikaci. Minimálně z pohledu chemické struktury může být řazen do skupiny nesteroidních antiflogistik, z čehož vyplývají snadno přehlédnutelná rizika zkřížených reakcí s dalšími léčivy z této skupiny. Z pohledu bezpečnosti je hlavní obavou při jeho použití spektrum nežádoucích účinků, především riziko hematotoxicity; její rozbor ale nebyl cílem tohoto sdělení. V posledních třech letech se v odborné literatuře o metamizolu psalo spíše v souvislosti s poškozením jater, na něž upozornily i regulační autority v dopise adresovaném všem zdravotnickým pracovníkům v prosinci 2020. Metamizol je léčivo, které má svou nepopíratelnou terapeutickou hodnotu, obecně dobrý bezpečnostní profil a v kontextu ostatních na trhu dostupných analgetik představuje cennou léčebnou alternativu.

## LITERATURA

- Kötter T, da Costa BR, Fässler M et al. Metamizole-associated adverse events: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015; 10(4): e0122918. Published 2015 Apr 13. doi: 10.1371/journal.pone.0122918.
- Blaser L, Hassna H, Hofmann S et al. Leucopenia associated with metamizole: a case-control study. *Swiss Med Wkly*. 2017; 147: w14438. Published 2017 May 24. doi: 10.4414/ smw.2017.14438.
- Nikolova I, Petkova V, Tencheva J et al. Metamizole: A Review Profile of a Well-Known „Forgotten” Drug. Part II: Clinical Profile. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*. 2013; 27(2): 3605–3619. doi: 10.5504/BBEQ.2012.0135.
- Annex I List of nationally authorised medicinal products [online]. European Medicines Agency, 2018, last updated 2019 [cit. 2021-01-01]. Dostupné z: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/metamizole-article-31-referral-annex-i\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/metamizole-article-31-referral-annex-i_en.pdf).
- Nassini R, Fusi C, Materazzi S et al. The TRPA1 channel mediates the analgesic action of dipyrone and pyrazolone derivatives. *Br J Pharmacol*. 2015; 172(13): 3397–3411. doi: 10.1111/bph.13129.
- Karakaya G, Kalyoncu AF. Metamizole intolerance and bronchial asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2002; 30(5): 267–272. doi: 10.1016/s0301-0546(02)79136-2.
- Eldor A, Zylber-Katz E, Levy M. The effect of oral administration of dipyrone on the capacity of blood platelets to synthesize thromboxane  $A_2$  in man. *Eur J Clin Pharmacol*. 1984; 26: 171–176. <https://doi.org/10.1007/BF00630282>.
- Graff J, Arabmotlagh M, Cheung R et al. Effects of parecoxib and dipyrone on platelet aggregation in patients undergoing meniscectomy: a double-blind, randomized, parallel-group study. *Clin Ther*. 2007; 29(3): 438–447. doi: 10.1016/s0149-2918(07)80082-8.
- Parkhutik V, Lago A, Tembl JI et al. Influence of COX-inhibiting analgesics on the platelet function of patients with subarachnoid hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2012; 21(8): 755–759. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2011.04.002.
- 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. Published 2020 May 30. doi: 10.3390/ijerph17113892.
- Derry SH, Faura C, Edwards J, McQuay H, Moore A. Single dose dipyrone for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 9: CD003227. doi: 10.1002/14651858.CD003227.pub2.
- Schug SA, Manopas A. Update on the role of non-opioids for postoperative pain treatment. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol*. 2007; 21(1): 15–30.
- Rawal N, Allvin R, Amilon A, Ohlsson T, Hallén J. Postoperative analgesia at home after ambulatory hand surgery: a controlled comparison of tramadol, metamizol, and paracetamol. *Anesth Analg*. 2001; 92(2): 347–351. doi: 10.1097/0000539-200102000-00013.
- Arellano F, Sacristán JA. Metamizole: reassessment of its therapeutic role. *Eur J Clin Pharmacol*. 1990; 38(6): 617–619. doi: 10.1007/BF00278592.
- Blendinger I, Eberlein HJ. Comparison of intravenous acetylsalicylic acid and dipyrone in postoperative pain: an interim report. *Br J Clin Pharmacol*. 1980; 10(Suppl 2): 339S–341S. doi: 10.1111/j.1365-2125.1980.tb01819.x
- Martínez-Martin P, Raffaelli E Jr, Titus F et al. Efficacy and safety of metamizol vs. acetylsalicylic acid in patients with moderate episodic tension-type headache: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, multicentre study. *Cephalalgia*. 2001; 21(5): 604–610. doi: 10.1046/j.1468-2982.2001.00216.x
- Comparative study of the efficacy of dipyrone, diclofenac sodium and pethidine in acute renal colic. Collaborative Group of the Spanish Society of Clinical Pharmacology. *Eur J Clin Pharmacol*. 1991; 40(6): 543–546. doi: 10.1007/BF00279966. PMID: 1884733.
- Gaertner J, Stamer UM, Remi C et al. Metamizole/dipyrone for the relief of cancer pain: A systematic review and evidence-based recommendations for clinical practice. *Palliat Med*. 2017; 31(1): 26–34. doi: 10.1177/0269216316655746.
- Wiffen PJ, Derry S, Moore RA et al. Oral paracetamol (acetaminophen) for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 7(7): CD012637. Published 2017 Jul 12. doi: 10.1002/14651858.CD012637.pub2.
- Chapman EJ, Edwards Z, Boland JW et al. Practice review: Evidence-based and effective management of pain in patients with advanced cancer. *Palliat Med*. 2020; 34(4): 444–453. doi: 10.1177/0269216319896955.
- Andrade SE, Martinez C, Walker AM. Comparative safety evaluation of non-narcotic analgesics. *J Clin Epidemiol*. 1998; 51(12): 1357–1365. doi: 10.1016/s0895-4356(98)00076-6
- Bachmann F, Duthaler U, Rudin D, Krähenbühl S, Haschke M. N-demethylation of N-methyl-4-aminoantipyrine, the main metabolite of metamizole. *Eur J Pharm Sci*. 2018; 120: 172–180. doi: 10.1016/j.ejps.2018.05.003

23. Lutz M. Metamizole (Dipyrone) and the Liver: A Review of the Literature. *J Clin Pharmacol*. 2019; 59(11): 1433–1442. doi: 10.1002/jcph.1512.
24. Rogosch T, Sinning C, Podlewski A et al. Novel bioactive metabolites of dipyrone (metamizol). *Bioorg Med Chem*. 2012; 20(1): 101–107. doi: 10.1016/j.bmc.2011.11.028.
25. Nikolova I, Tencheva J, Voinikov J et al. Metamizole: A Review Profile of a Well-Known „Forgotten” Drug. Part I: Pharmaceutical and Nonclinical Profile. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*. 2012; 26(6): 3329–3337. doi: 10.5504/BBEQ.2012.0089.
26. Zylber-Katz E, Granit L, Levy M. Plasma protein binding of dipyrone metabolites in man. *Eur J Clin Pharmacol*. 1985; 29(1): 67–71. doi: 10.1007/BF00547371.
27. Vlahov V, Badian M, Verho M, Bacracheva N. Pharmacokinetics of metamizol metabolites in healthy subjects after a single oral dose of metamizol sodium. *Eur J Clin Pharmacol*. 1990; 38(1): 61–65. doi: 10.1007/BF00314805.
28. Zylber-Katz E, Granit L, Levy M. Formation and excretion of dipyrone metabolites in man. *Eur J Clin Pharmacol*. 1992; 42(2): 187–191. doi: 10.1007/BF00278482.
29. Heinemeyer G, Gramm HJ, Roots I, Dennhardt R, Simgen W. The kinetics of metamizol and its metabolites in critical-care patients with acute renal dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol*. 1993; 45(5): 445–450. doi: 10.1007/BF00315516.
30. Zylber-Katz E, Granit L, Stessman J et al. Effect of age on the pharmacokinetics of dipyrone. *Eur J Clin Pharmacol*. 1989; 36(5): 513–516. doi: 10.1007/BF00558078.
31. Zylber-Katz E, Caraco Y, Granit L, Levy M. Dipyrone metabolism in liver disease. *Clin Pharmacol Ther*. 1995; 58(2): 198–209. doi: 10.1016/0009-9236(95)90198-1.
32. Saussele T, Burk O, Bliedernicht JK et al. Selective induction of human hepatic cytochromes P450 2B6 and 3A4 by metamizole. *Clin Pharmacol Ther*. 2007; 82(3): 265–274. doi: 10.1038/sj.clpt.6100138. Epub 2007 Mar 7.
33. Doña I, Blanca-López N, Cornejo-García JA et al. Characteristics of subjects experiencing hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs: patterns of response. *Clin Exp Allergy*. 2011; 41(1): 86–95. doi: 10.1111/j.1365-2222.2010.03651.x
34. Nissen CV, Bindslev-Jensen C, Mortz CG. Hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): classification of a Danish patient cohort according to EAACI/ENDA guidelines. *Clin Transl Allergy*. 2015; 5: 10. Published 2015 Mar 3. doi: 10.1186/s13601-015-0052-0.
35. Ortega N, Doña I, Moreno E et al. Practical guidelines for diagnosing hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2014; 24(5): 308–323.
36. Kowalski ML, Asero R, Bavbek S et al. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy*. 2013; 68(10): 1219–1232. doi: 10.1111/all.12260.
37. Prados M, Labella M, Baynova K. Accelerated-type Reactions to High Parenteral Doses of Metamizole in Patients Who Tolerated Therapeutic Doses of Oral Metamizole and Other NSAIDs. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2016; 26(6): 378–379. doi: 10.18176/jiaci.0098.
38. Rebelo Gomes E, Geraldes L, Gaspar Â et al. Hypersensitivity Reactions to Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs among Adults: Clinical Features and Risk Factors for Diagnosis Confirmation. *Int Arch Allergy Immunol*. 2016; 171(3–4): 269–275. doi: 10.1159/000452627.
39. Levy M. Hypersensitivity to pyrazolones. *Thorax*. 2000; 55 Suppl 2(Suppl 2): S72–S74. doi: 10.1136/thorax.55.suppl\_2.s72
40. Bellegrandi S, Rosso R, Mattiacci G et al. Combined immediate- and delayed-type hypersensitivity to metamizole. *Allergy*. 1999; 54(1): 88–90. doi: 10.1034/j.1398-9995.1999.00953.x
41. Quirarte J, Delgado J, Sáenz de San Pedro B et al. Safety of the new selective cyclooxygenase type 2 inhibitors rofecoxib and celecoxib in patients with anaphylactoid reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004; 93(4): 360–364. doi: 10.1016/s1081-1206(10)61395-6.
42. CHMP Assessment report [online]. European Medicines Agency, 2018 [cit. 2021-01-01]. Dostupné z: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/metamizole-article-31-referral-chmp-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/metamizole-article-31-referral-chmp-assessment-report_en.pdf).
43. Metamizol – dávkování, použití v těhotenství a během kojení [online]. SÚKL, 2018 [cit. 2021-01-01]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/metamizol-davkovani-pouziti-v-tehotenstvi-a-behem-kojeni>.
44. Informační dopis – Metamizol: Riziko léky indukovaného poškození jater [online]. SÚKL, 2020 [cit. 2021-01-01]. Dostupné z: [https://www.sukl.cz/file/94704\\_1\\_1](https://www.sukl.cz/file/94704_1_1).