

UNIWERSYTET MEDYCZNY IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU
WYDZIAŁ FARMACEUTYCZNY Z ODDZIAŁEM ANALITYKI MEDYCZNEJ
STUDIUM KSZTAŁCENIA PODYPLOMOWEGO

PRACA POGLĄDOWA
SPECJALIZACJA Z ZAKRESU FARMACJI APTECZNEJ

CO WIEMY O METAMIZOLU? PRZEGLĄD LITERATURY

mgr farm. Karolina Bańka

Kierownik specjalizacji:
mgr farm. Joanna Ewa Jędrzejczyk

Wrocław 2022

Spis treści

1. Wprowadzenie	3
2. Budowa i właściwości fizykochemiczne metamizolu	4
3. Farmakokinetyka	4
4. Mechanizm działania	5
5. Stosowanie	7
6. Ciąża i karmienie piersią	8
7. Co należy mieć na uwadze podczas stosowania metamizolu?	10
8. Podsumowanie	11
9. Piśmiennictwo	12

1. Wprowadzenie

Metamizol (syn. Dipyron, Metamizol sodu, Novalgin, Pyralgin, Analgin) jest nieopiodowym lekiem o bardzo silnym działaniu przeciwbólowym i przeciwgorączkowym. Wykazuje również działanie spazmolityczne oraz słabe działanie przeciwzapalne.

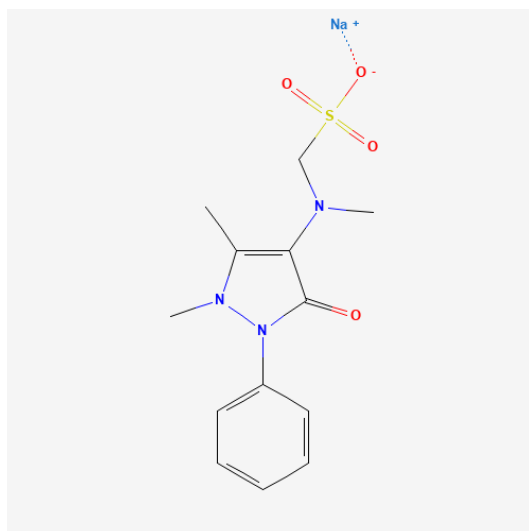
Ta niewywołująca uzależnienia pochodna pirazolu została po raz pierwszy otrzymana w niemieckiej firmie Hoechst AG w 1920 roku. Był to pierwszy całkowicie syntetyczny analgetyk bez roślinnego wzorca. Do masowej produkcji i użytku lek ten wprowadzono w 1922 roku w formie metamizolu sodowego pod nazwą 'Novalgin'.

W bazie www.uptodate.com nazwa metamizol powiązana jest z ponad setką nazw handlowych preparatów jednoskładnikowych i złożonych [1, 2, 3].

Metamizol został wycofany ze sprzedaży w USA, Kanadzie, Australii, Indiach, Japonii i w kilku krajach europejskich (UK, Francja, kraje skandynawskie tj. Szwecja czy Norwegia) z powodu wysokiego ryzyka wywołania agranulocytozy. Jest natomiast dostępny jako preparat wydawany z przepisu lekarza i lek dostępny bez recepty w wielu krajach europejskich, jak również w Ameryce Południowej i Azji. W Polsce, Hiszpanii i Niemczech metamizol jest często stosowanym lekiem przeciwbólowym i przeciwgorączkowym [1, 4, 5].

Od lat gromadzona wiedza i praktyka kliniczna nie pozwalają wypracować zgodnego stanowiska dotyczącego stosowania metamizolu. Pomimo tego metamizol wciąż wchodzi w skład 1. stopnia drabiny analgetycznej WHO [6, 7].

2. Budowa i właściwości fizykochemiczne metamizolu



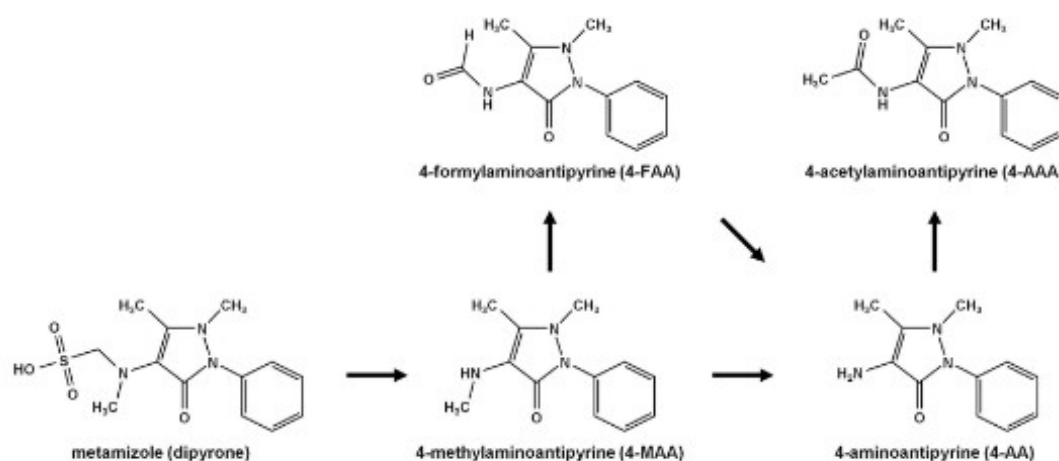
Rys. 1. Metamizol sodowy (wg PubChem [8])

Metamizol to pochodna pirazoliny o odczynie niekwasowym o masie cząsteczkowej 333,34. Według Farmakopei Polskiej X (FP X) jest białym lub prawie białym krystalicznym proszkiem, który bardzo łatwo rozpuszcza się w wodzie oraz etanolu 96% [1, 9].

3. Farmakokinetyka

Metamizol może być podawany drogą doustną, doodbytniczną, domięśniową i dożylną. Po podaniu parenteralnym okres półtrwania w osoczu wynosi ok. ~15 minut [1, 3, 6].

Po podaniu doustnym metamizol wchłania się całkowicie, nie jest wykrywany w osoczu [1]. Pokarm nie wpływa na wchłanianie leku [3]. W przewodzie pokarmowym metamizol ulega nieenzymatycznej hydrolizie do 4-metyloaminoantypiryny (4-MAA) i w tej postaci jest wchłaniany, a jego biodostępność wynosi ponad 80%. Pod wpływem enzymów wątrobowych 4-MAA ulega przemianie do 4-aminoantypiryny (AA) i 4-formyloaminoantypiryny (4-FAA), z kolei AA ulega acetylacji do 4-acetyloaminoantypiryny (AAA) [1, 2, 5]. (Rys. 2)



Rys. 2. Metabolizm dipyronu [12]

Metamizol może indukować enzymy cytochromu P450 układu metabolicznego takie jak CYP2B6, CYP3A4, stąd też możliwość wystąpienia interakcji z innymi substancjami będącymi substratami, inhibitorami lub induktorami, tych izoenzymów. Główny produkt rozpadu metamizolu 4-MAA ulega metabolizmowi wątrobowemu przy udziale CYP3A4.

Wszystkie metabolity wykazują aktywność biologiczną i przenikają do mleka kobiecego. Metabolity te wiążą się z białkami osocza w stosunkowo niewielkim stopniu (ok. 60%), a zatem wypieranie innych związków z tych połączeń odpowiedzialne za liczne interakcje lekowe nie stanowi klinicznie istotnego problemu [6, 10, 11, 12].

Czynne metabolity dipyronu wydalane są z moczem w 65 – 70% [7].

4. Mechanizm działania

Metamizol ma słabe właściwości przeciwzapalne i przeciwzakrzepowe, działanie przeciwbólowe i przeciwgorączkowe oraz nieselektywnie spazmolityczne, których mechanizm nie jest całkowicie wyjaśniony [3, 6].

Pomimo długoletniego stosowania leku nie do końca wiadomo czy metamizol jest jedynie prolekiem, a czynnymi substancjami są produkty jego rozpadu czy też działa w różnym stopniu substancja macierzysta i niektóre jej pochodne. Do tej pory odkryto ok. 60% aktywnych metabolitów dipyronu, cztery najistotniejsze z nich to:

- 4 – metyloaminoantypiryna (4-MAA),
- 4 – aminoantypiryna (4-AA),
- 4 – acetyloaminoantypiryna (4-AAA),
- 4 – formyloaminoantypiryna (4-FAA).

Podstawowe działanie pyralginy przypisane jest jej aktywnemu metabolitowi 4-MAA. Nie jest to typowy mechanizm jak w przypadku tradycyjnych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) [1, 4, 6, 7].

W przypadku powszechnie znanych NLPZ aktywność cyklooksyzgenaz (COX) jest blokowana przez współzawodnictwo z kwasem arachidonowym o miejsce wiążące COX; COX pośredniczy w przemianie kwasu arachidonowego w prostaglandyny i tromboksan (COX-1) lub prostaglandyny i prostacykliny (COX-2). Swoiste prostaglandyny, zwłaszcza PGE₂, odgrywają rolę w powstawaniu bólu i gorączki [1, 2, 4].

Metamizol jest inhibitorem obu form cyklooksyzgenaz (w tym izoformy COX-3) – hamuje uwalnianie się z innych połączeń wolnych rodników (wyłapuje aktywne nadtlarki), które indukują przemianę kwasu arachidonowego zarówno w tkankach obwodowych jak i ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) i ogranicza syntezę prostaglandyn w rogach tylnych rdzenia kręgowego. Powoduje to spadek stężenia PGE₂ m. in. w mózgu, rdzeniu kręgowym i płynie mózgowo-rdzeniowym. Inhibicja COX-3 przez metamizol (włączając aktywny metabolit 4-MAA) może być pierwszym mechanizmem ośrodkowej redukcji bólu [1, 6, 7].

Metabolity (gł. 4-AA) wykazują powinowactwo do receptorów kanabinoidowych (CB1 oraz CB2), indukują analgezję na poziomie rdzenia kręgowego oraz mózgu, zwiększają również aktywność zstępującego układu antynocyceptywnego [2, 4]. Wiele badań sugeruje ważną rolę dipyronu w działaniu antyhiperalgetycznym układu endokanabinoidowego. Aktywacja CB1 wraz z otwarciem neuronalnych kanałów potasowych zależnych od adenozyntrifosforanu (K_{ATP}) wiązana jest z działaniem antyhiperalgetycznym metabolitów dipyronu (metamizol aktywuje szlak syntezy l-arginina-NO i przyczynia się do otwarcia kanałów potasowych, odpływu jonów potasu i efektu antynocyceptywnego) [13].

Metamizol zwiększa wytwarzanie endogennych peptydów opioidowych [6]. Działanie na ośrodkowe i obwodowe receptory opioidowe μ może tłumaczyć efektywną redukcję bólu trzewnego [1].

Zakres analgezji metamizolu poszerza hamowanie wiązania glutaminianów ze swoistymi receptorami i aktywacja wtórnego szlaku hamowania NO – cGMP na obwodzie [1].

W modelu zwierzęcym parenteralne podanie metamizolu (ale nie jego metabolitu 4-MAA),

hamowało kanały TRPA1 (in. receptory Wasabi) w błonie komórkowej obwodowych neuronów czuciowych odpowiedzialnych za czucie bólu, zimna, swędzenia (termiczną hiperalgezę) [10].

Dzięki zdolności do hamowania wychwytu zwrotnego adenozyliny metamizol działa nieselektywnie spazmolitycznie na mięśniówkę przewodu pokarmowego, dróg moczowych czy mięśnie gładkie naczyń krwionośnych [6].

Metamizol uzyskuje synergizm działania przeciwbólowego z analgetykami opioidowymi (2. i 3. stopień drabiny analgetycznej WHO), ale także można go kojarzyć z NLPZ i paracetamolem. Zastosowany łącznie z tramadolem powoduje zmniejszone zapotrzebowanie na tramadol o 35 – 40% [6, 7, 15].

Dipyron wykazuje addycyjny efekt spazmolityczny zarówno ze spazmolitykami muskulotropowymi (tj. papaweryna, drotaweryna), jak również z butylobromkiem hioscyny [14, 15].

5. Stosowanie

Z powodu porównywalnych właściwości silnie przeciwbólowych, przeciwgorączkowych jak również spazmolitycznych, według Charakterystyki Produktu Leczniczego Pyralgina jest zalecana w wielu krajach dorosłym i chorym powyżej 15. roku życia w przypadkach:

- ostrego silnego bólu po urazach i operacjach,
- kolce,
- bólu nowotworowego,
- bólu ostrego i przewlekłego, gdy inne środki terapeutyczne są niewskazane,
- zabiegów w obrębie jamy brzusznej,
- wysokiej gorączki, gdy inne środki są nieskuteczne.

W Polsce metamizol zalecany jest do leczenia gorączki u dzieci powyżej 3. miesiąca życia i do leczenia bólu u dzieci powyżej 15. roku życia. Zasadnicze znaczenie ma wybór najmniejszej dawki umożliwiającej opanowanie bólu i (lub) gorączki [3, 6].

Według Europejskiej Agencji Leków (EMA) zalecana dawka jednorazowa przy podaniu pozajelitowym u dorosłych i młodzieży powyżej 15. roku życia określona jest na poziomie 500 – 1000 mg; pojedyncze dawki można przyjmować nie częściej niż 4x/dobę w odstępach 6 – 8 h, co odpowiada maksymalnej dawce dobowej 4000 mg. W razie konieczności dozwolone jest

podanie pozajelitowe leku w dawce pojedynczej 2500 mg i maksymalnej dawce dobowej 5000 mg. Zalecana jednorazowa dawka doustna u dorosłych i młodzieży w wieku 15 lat (>53 kg) i starszej również wynosi 500 – 1000 mg; maksymalna dawka dobowa przy podaniu doustnym dla wyżej wymienionych osób to 4000 mg [3, 11].

Z pośrednich badań porównawczych wynika, że metamizol w dawce 500 mg jest równie skuteczny, co ibuprofen w dawce 400 mg i bardziej skuteczny niż paracetamol w dawce 1000 mg [2].

Porównanie spektrum działania nieopiodowych leków przeciwbólowych zawiera poniższa tabela [wg 1]:

Analgetyk	Sposób działania			
	Przeciwbólowy	Przeciwgorączkowy	Przeciwzapalny	Spazmolityczny
Metamizol	+++	+++	+	+++
Paracetamol	+	++	-	-
ASA	++	+ (+)	++	-
Ibuprofen	++	+ (+)	++	-
Diklofenak	++	+ (+)	+++	-

6. Ciąża i karmienie piersią

Pomimo obecności na rynku od 100 lat, dowody dotyczące bezpieczeństwa stosowania metamizolu podczas ciąży i karmienia piersią są skąpe. Może być to spowodowane z jednej strony brakiem dostępności tego leku w wielu krajach, z drugiej zaś związane z niedostateczną ilością badań.

Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) Europejskiej Agencji Leków (EMA) w komunikacie z 13.12.2018 roku (dotyczącym bezpieczeństwa stosowania produktów zawierających metamizol podczas ciąży i karmienia piersią) uznaje, że pomimo ograniczonej liczby danych nie wykazano obecnie dowodów na teratogenne ani embriotoksyczne działanie metamizolu stosownego w 1. trymestrze ciąży. Pojedyncze dawki dipyronu podczas 1. i 2. trymestru ciąży są dopuszczalne w przypadku, gdy zastosowanie paracetamolu, ibuprofenu czy diklofenaku nie jest możliwe.

Komitet ten uznał, że metamizol, podobnie jak NLPZ, powinien być przeciwwskazany w 3. trymestrze ciąży ze względu na możliwe upośledzenie czynności nerek i zwężenie przewodu

tętniczego u płodu [3, 11, 16].

Wybór właściwego preparatu podczas karmienia piersią opiera się na takich cechach substancji leczniczej jak:

- niska dostępność biologiczna,
- krótki okres półtrwania ($T_{0,5}$),
- wysoki współczynnik wiązania z białkami osocza (PB, *ang. Protein Binding*),
- duża masa cząsteczkowa (MW, *ang. Molecular Weight*) [17, 18].

Dodatkowo przydatnymi parametrami podczas oceny przenikania leku do mleka są:

- RID (*ang. Relative Infant Dose*) czyli stosunek dawki substancji leczniczej, jaką dziecko otrzymuje z mlekiem matki, do dawki leku, jaką przyjmuje mama w przeliczeniu masę ciała; parametr RID uwzględnia masę ciała matki i dziecka. Ocena parametru RID jest wskazówką, nie sztywnym wyznacznikiem.
- M/P (*ang. Milk/Plasma*) to współczynnik podziału mleko/osocze, czyli stosunek stężenia substancji leczniczej w mleku do jej stężenia w osoczu matki. Jeśli wartość współczynnika $M/P > 1$ stwierdza się obecność substancji leczniczej w mleku, natomiast wartości $M/P < 1$ sugerują, że lek przenika do mleka w niewielkim stopniu [17, 18].
- T_{max} – czas, po którym lek osiąga maksymalne stężenie (C_{max}) w osoczu.

Zestawienie poszczególnych parametrów dla metamizolu przedstawia poniższa tabela [wg 17, 18]:

PARAMETR					
WARTOŚĆ	PB	C_{max}/T_{max} (h)	$T_{0,5}$ (h)	M/P	RID (%)
	60	1	6 – 13	1,16	5,88 – 14,7

Według klasyfikacji dr. Thomasa Hale'a metamizol zaliczany jest do klasy L4, oznaczającej lek potencjalnie niebezpieczny w okresie karmienia piersią. Substancja zaliczana do klasy L4 ma potwierdzone ryzyko negatywnego wpływu na dziecko karmione piersią lub produkcję mleka [18]. Metamizol nie wpływa na laktację [19].

Metabolity dipyronu przenikają do mleka, stąd rekomendowane jest unikanie wielokrotnego stosowania metamizolu podczas karmienia piersią. Według Charakterystyki Produktu Leczniczego Pyralgin [3], aktualizowanej po komunikacie CHMP, w przypadku jednorazowego podania metamizolu należy zalecić matkom zbieranie i wylewanie pokarmu przez 48 godzin od podania

produktu leczniczego [3, 11, 16].

Według komunikatu EMA, dipyrone nie powinien być stosowany w okresie laktacji. Jest to spowodowane niewielką ilością danych w tej dziedzinie i wysoką wartością RID dla metamizolu [11, 16].

7. Co należy mieć na uwadze podczas stosowania metamizolu?

Stosowanie metamizolu wiąże się z rzadkim, lecz zagrażającym życiu ryzykiem wystąpienia agranulocytozy lub wstrząsu. Mogą to być ciężkie reakcje, które rozwijają się pomimo wcześniejszego stosowania leku bez powikłań [3, 6].

Mechanizm powstania agranulocytozy podczas stosowania dipyroneu związany jest z reakcją immunologiczną występującą u osób predysponowanych [6]. Prawdopodobieństwo jej wystąpienia wzrasta wraz z czasem trwania terapii metamizolem (powyżej 7 dni). Reakcja ta nie zależy od dawki i może wystąpić w dowolnym momencie leczenia [3, 6].

U osób stosujących leki mielotoksyczne (w tym chemioterapię lekami alkilującymi, np. pochodnymi cisplatyny czy lekami z grupy antymetabolitów, np. metotrekstem) metamizol należy stosować tylko doraźnie lub nie stosować go w ogóle. Jeśli leczenie trwa dłużej niż 7 dni, należy kontrolować morfologię krwi [6].

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego Pyralgin częstość wystąpienia wstrząsu jest nieznana. Reakcja ta występuje w szczególności po podaniu pozajelitowym [3].

Stosunkowo często, ze względu na rozszerzenie mięśni gładkich naczyń, metamizol może powodować spadek ciśnienia tętniczego – nie jest to objaw reakcji anafilaktycznej [12].

Metamizol może indukować enzymy wątrobowe tj. CYP2B6 i CYP3A4. Szczególną ostrożność należy zachować przy jednoczesnym podawaniu z bupropionem, efawirenzem, metadonem, walproinianem, cyklosporyną, takrolimusem i sertralina – dipyrone może zmniejszyć stężenie tych leków w osoczu i ograniczyć ich skuteczność kliniczną [3, 6, 12].

Jednoczesne stosowanie metamizolu z metotreksatem (MTX) nasila mielotoksyczne działanie MTX i zwiększa ryzyko wystąpienia agranulocytozy [3, 6].

Łączne stosowanie z pochodnymi fenotiazyny (m.in. chlorpromazyna) może wywołać ciężką hipotermię [3, 6].

Dipyrone nasila działanie produktów leczniczych przeciwzakrzepowych pochodnych kumaryny, doustnych leków przeciwcukrzycowych, fenytoiny i sulfonamidów przeciwbakteryjnych [3].

Metamizol może osłabiać działanie przeciwplatek kwasu acetylosalicylowego (ASA) stosowanego w dawkach kardioprotekcyjnych (75 – 150 mg/dobę). Z tego powodu należy przyjmować ASA co najmniej 2 godziny przed metamizolem [20, 21].

Komunikat bezpieczeństwa Urzędy Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z 7.12.2020 roku przekazuje, że odnotowano przypadki polekowego uszkodzenia wątroby (DILI, *ang. drug – induced liver injury*) podczas stosowania produktów leczniczych zawierających metamizol:

'Nie należy ponownie stosować metamizolu u pacjentów, u których w przeszłości wystąpił epizod uszkodzenia wątroby podczas leczenia metamizolem, gdy nie stwierdzono innej przyczyny mogącej prowadzić do uszkodzenia wątroby.' [22]

8. Podsumowanie

Pomimo wcześniejszych rozbieżnych doniesień dotyczących wad i zalet, coraz więcej uwagi poświęca się metamizolowi w treści aktualnych badań i zaleceń. Jest to spowodowane odkrywaniem nowych punktów uchwytu działania leków w ogóle, jak i brakiem pełnej identyfikacji wszystkich metabolitów dipyronu i ich działania. Dodatkowo dostępne dane wskazują, że metamizol nie wywołuje działań niepożądanych ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego i nerek tak często, jak ma to miejsce w przypadku tradycyjnych NLPZ.

Metamizol to już lek tradycyjny, zajmujący ważnej miejsce w wytycznych leczenia bólu, w tym bólu pooperacyjnego i bólu neuropatycznego czy medycynie paliatywnej, a także leczeniu gorączki, gdy inne środki są nieskuteczne.

Mając na uwadze aktualne zasady stosowania poszczególnych leków, możliwość rekomendacji preparatów OTC zawierających metamizol powinna być poprzedzona wyczuleniem na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, tak jak w przypadku każdego pacjenta i każdego leku. Zawsze należy podkreślić zasadność stosowania najmniejszej skutecznej dawki leku i ograniczenie w czasie jego stosowania.

9. Piśmiennictwo

1. Drobnik L.: Metamizol w uśmierzaniu bólu okołoperacyjnego – współczesne spojrzenie na tradycyjny lek. *Anestezjologia i Ratownictwo* 2010, 4, 40 – 48.
2. Misiołek H., Cettler M., Woron J., Wordliczek J., Dobrogowski J., Majzner-Zawadzka E.: The 2014 guidelines for post-operative pain management. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2014, 46, 221 – 244.
3. Pyralgin krople doustne, roztwór 500mg/ml. Karta Charakterystyki Produktu Leczniczego. Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A., Starogard Gdański 2022
4. Cascorbi I.: The Uncertainties of Metamizole Use. *Clinical Pharmacology&Therapeutics*, June 2021, Vol.109, 6, 1373 – 1375.
5. Andrade S., Bartels B., Lange R., L. Sandford, Gulwitz J.: Safety of metamizole: a systematic review of literature. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 2016, 41, 459 – 477.
6. Krzyżak-Jankowicz M., Jankowicz R.: Metamizol i paracetamol – leki podobne, ale nie takie same. *Medycyna Paliatywna w Praktyce* 2015, 9, 2, 59 – 65.
7. Żukowski M., Kotfis K.: Bezpieczeństwo stosowania metamizolu i paracetamolu w leczeniu bólu ostrego. *Anestezjologia Intensywna Terapia* 2009, 41, 171 – 176.
8. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Dipyrone>
9. *Farmakopea Polska X*. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Warszawa 2014
10. Collares E.F., Troncon L.E.A.: Effects od dipyrone on the digestive tract. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* (2019), 52 (2), doi: 10.1590/1414-431X20188103.
11. Assessment report EMA/143912/2019, 13th December 2018
12. Lutz M.: Metamizole (Dipyrone) and the Liver: A Review of the Literature. *The Journal of Clinical Pharmacology* 2019, 59(11), 1433 – 1442.
13. Topuz R.D., Gunduz O., Karadag C.H., Ulugol A.: Non – opioid Analgesics and the Endocannabinoid System. *Balkan Med J* 2020, 37, 309 – 315.
14. Vuik F.E.R., Koehestanie P., Herbers A.H.E., Terhaar Sive Droste J.S.: Chronic use of metamizole: not so safe after all? *The Netherlandes Journal of Medicine*, March 2017, Vol. 75(2), 81 – 83.
15. Wordliczek J., Zajączkowska R., Dziki A., Jackowski M., Richter P., Woron J., Misiołek H.,

- Dobrogowski J., Paśnik K., Wallner G.: Postoperative pain relief in general surgery – recommendations; Pol Przegl Chir 2019; 91 (1): 47–69 .
16. Stolarczyk M.: Bezpieczeństwo stosowania leków w ciąży. Biuletyn Bezpieczeństwa Produktów Leczniczych URPLW MiPB, Vol. 15 4/2020, 31 – 40.
 17. Stolarczyk M.: Bezpieczeństwo stosowania leków w czasie laktacji. Biuletyn Bezpieczeństwa Produktów Leczniczych URPLW MiPB, Vol. 16 1/2021, 37 – 52.
 18. Tuszyński P.K.: Zeszyty Apteczne. Leki i Karmienie Piersią. Wydanie I, Kraków, 2019, 23 – 28, 86 – 87.
 19. <https://e-lactancia.org/breastfeeding/metamizole/product/> [dostęp 17.10.2022]
 20. Famulla-Weber D.: Schmerzmittel Metamizol: Was Sie beachten sollten. Dostęp online: <https://www.apotheken-umschau.de/medikamente/wirkstoffe/schmerzmittel-metamizol-was-sie-beachten-sollten-841983.html> [dostęp 20.10.2022]
 21. Szymański F.M. I wsp.: Dawka ASA w praktyce klinicznej – stanowisko ekspertów. Choroby Serca i Naczyń 2016, tom 13, 3, 147 – 158.
 22. URPLW MiPB, Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia. Metamizol: ryzyko polekowego uszkodzenia wątroby. 7/12/2020.