



# A metamizol biztonságossága meghaladja a hasonló vény nélkül kapható fájdalomcsillapítókét

Waltraud Stromer, Paula Fontanilla és Beata Cywińska-Durczak

**Összefoglalás:** Egy 20 643 személyt érintő metaanalízis a metamizol és más nem opioid fájdalomcsillapítók egyszeri dózisa után fellépő mellékhatások kockázatát vizsgálta. A hangsúly a súlyos vagy potenciálisan életveszélyes mellékhatásokon volt. Az agranulocytosis például a metamizol alkalmazásával kapcsolatos egyik leginkább rettegett kockázat. A metamizol bármilyen dózisban biztonságos gyógyszernek bizonyult, még a paracetamolnál vagy az acetilsalicilsavnál is kevesebb mellékhatást mutat.

## Bevezetés

A metamizol, vagy más néven dipiron vagy novamin-szulfon, 100 éve széles körben használatos, különösen Latin-Amerikában és az EU-ban.

A metamizol összetett hatásmechanizmussal rendelkezik, és nemcsak fájdalomcsillapító, hanem lázcsillapító hatást is kifejt (1. ábra) [1].

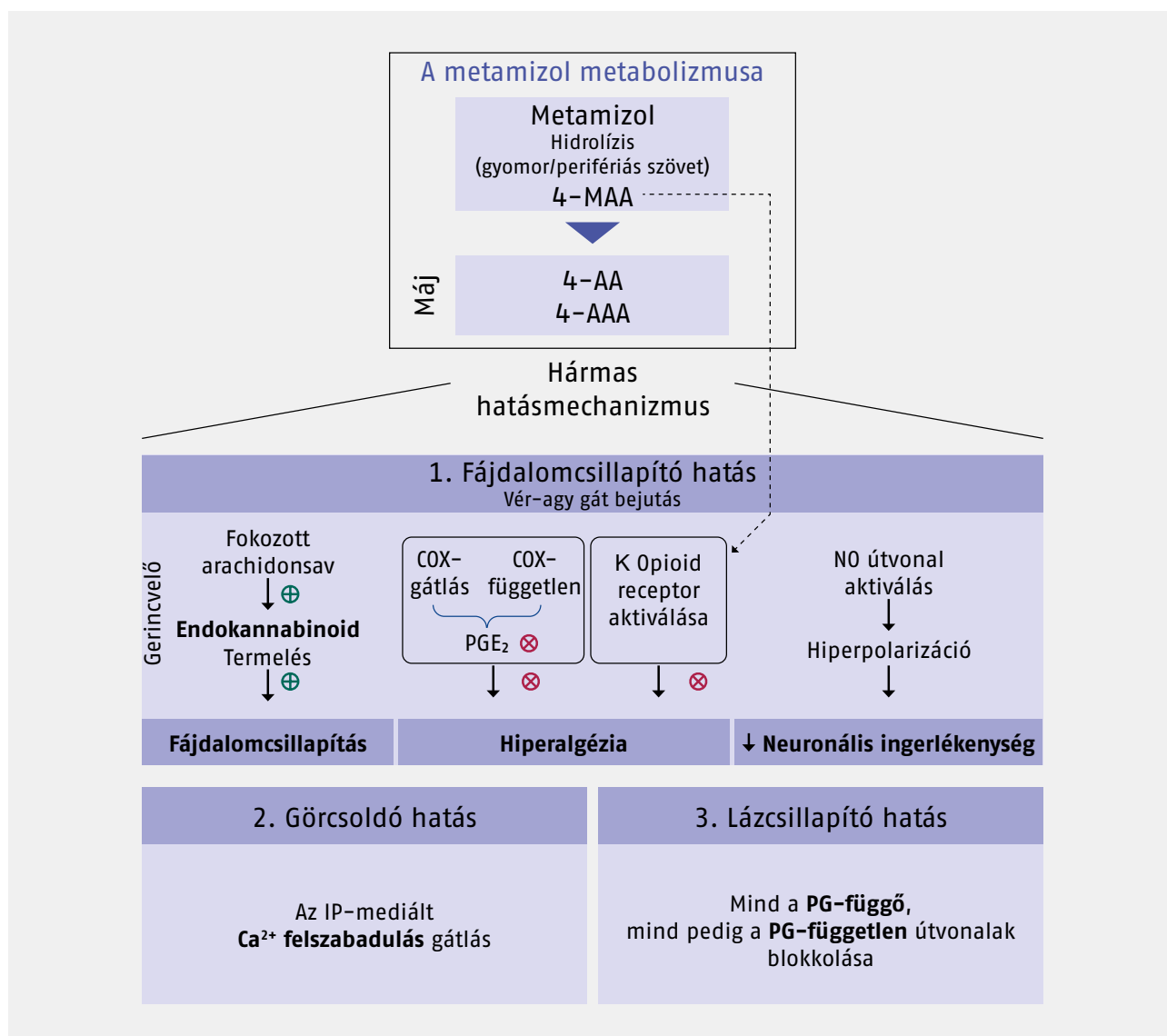
A metamizol különböző típusú fájdalmak esetén hatékony, és a vény nélkül kapható gyógyszerek között az egyik legmagasabb fájdalomcsillapítási mutatóval rendelkezik. Egyszeri dózis az alanyok 62%-ánál jelentős fájdalomcsökkenést (azaz legalább 50%-os csökkenést) eredményez [1]. A posztoperatív fájdalom a metamizolt szedő betegek 70%-ánál, míg a placebót szedő betegek 30%-ánál jelentősen (azaz legalább 50%-kal) csökkent [1]. Jóllehet bizonyítottan hatékony a különböző típusú fájdalmak enyhítésében, az Egyesült Államokban nem szerepel a nem opioid fájdalomcsillapítók palliatív ellátásban történő alkalmazására vonatkozó klinikai iránymutatásokban, míg az Egyesült Államokban a paracetamol a leggyakrabban felírt gyógyszer a rákos fájdalom kezelésére a palliatív ellátásban. [1].

Annak ellenére, hogy a metamizol bizonyítottan hatékony, egyes országokban, például Svédországban, az Egyesült Királyságban és az Egyesült Államokban betiltásra került, főként az agranulocytosis ritka, de potenciálisan halálos kimenetelű kockázata okán. A vizsgálatok azonban azt mutatják, hogy a metamizol biztonságosabb lehet a COX-gátlóknál és a paracetamolnál. Egy 79 vizsgálatot és közel

4000, metamizolt kevesebb, mint két hétig szedő beteget vizsgáló metaanalízis nem talált szignifikáns különbséget a metamizol mellékhatásaiban a COX-gátlókhöz, a paracetamolhoz vagy a placebohoz képest [3].

A metamizol kisebb számban okoz gyomor- és nyombélfekélyt, mint más nem szelektív COX-gátlók, és a vérzés kockázata is limitált. Gyomorfekély esetében nem ismert, hogy biztonságosabb-e, mint egy protonpumpa-gátlóval kombinált nem-szelektív COX- inhibitor. Bár a gyógyszer egészséges önkénteseknél biztonságosnak tűnik a vesefunkció tekintetében, nagy kockázatú (pl. szív- vagy veseelégtelenségben szenvedő) betegekre vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok. Vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegeknél a metamizol csak szigorú előny-/kockázatértékelést követően alkalmazható. Megfelelő óvintézkedésekre van szükség.

A szelektív COX-2-gátlók a szív iszkémiája okozta fokozott halálozási kockázattal járnak. Elméletben a nem szelektív COX-gátló metamizol nem okoz túlzottan sok szívproblémát. Nincs olyan közlemény, amely a metamizolhoz kapcsolódó megnövekedett kardiológiai kockázatról számolna be. Egy másik nagy metaanalízisben a paracetamol a máj- és a kardiovaszkuláris mellékhatások magasabb kockázatát mutatta [3]. A metamizol kevesebb fejfájással, szédüléssel és vertigóval járt együtt, mint a COX-gátlók. A súlyos nemkívánatos események (SAE-k) ritkán fordultak elő, és nem különböztek a metamizol és más nem szteroid fájdalomcsillapítók esetében. Agranulocytosis nem lépett fel [3].



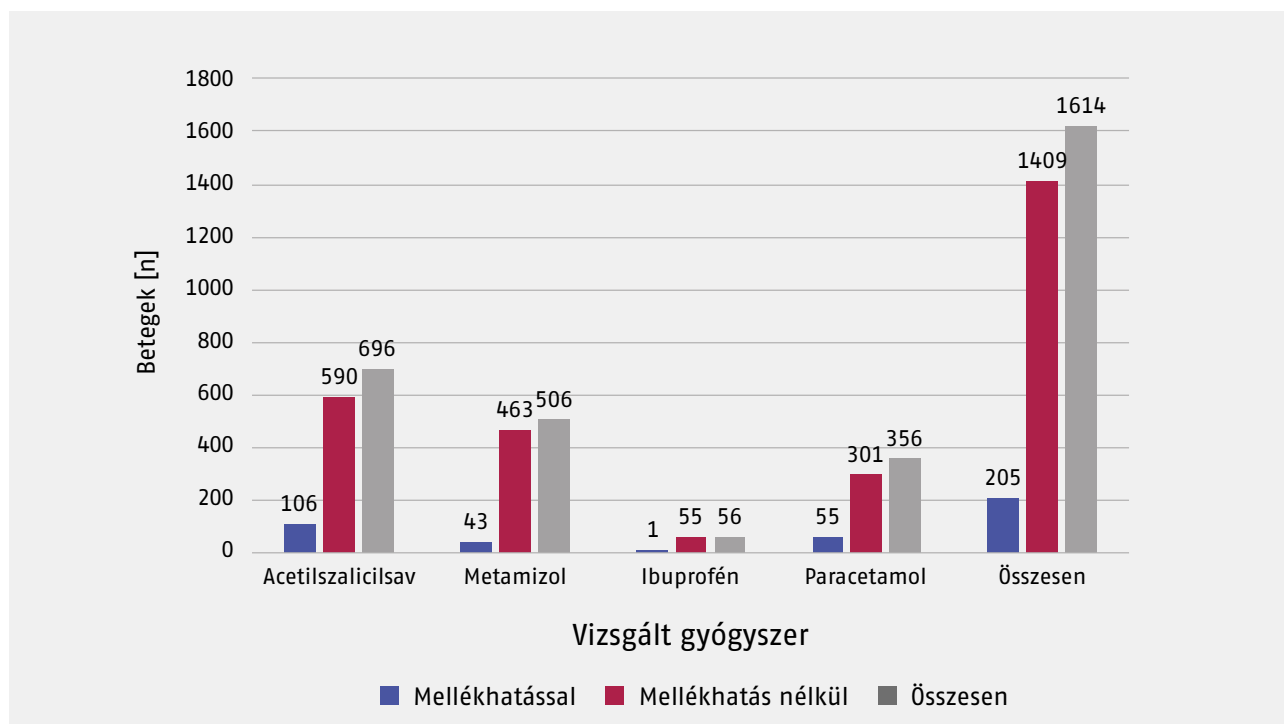
1. ábra A metamizol hármass hatásmechanizmusa – fájdalomcsillapító, lázcsillapító és görcsoldó. Szájon át történő bevétel után hidrolizálódik, és 4-metil-amino-antipirin (4-MAA) képződik belőle, amely a májban tovább metabolizálódik. A metamizol fájdalomcsillapító pontos hatásmechanizmusa összetett és továbbra sem tisztázott, valószínűleg a gyulladáscsökkentő tulajdonságai mellett a COX-szal, a kannabinoid rendszerrel és az opioidergikus rendszerrel való kölcsönhatásokat is magában foglalja. Az endokannabinoid-termelés fájdalomcsillapító hatást fejt ki a gerincvelőben, és fontos szerepet játszik a fájdalomérzékelés szabályozásában. A metamizol metabolitjai COX-független útvonalakon keresztül gátolhatják a hiperalgériát, és aktiválhatják az endogén opioidergikus rendszert, ezáltal fokozva a fájdalomcsillapítást. A metamizol közvetlenül is blokkolhatja a nociceptorok szenzitizációját a NO jelátviteli útvonal aktiválásán keresztül, amely a neuronális ingerlékenységet szabályozza és perifériás fájdalomcsillapító hatást vált ki. Ezenkívül a metamizol görcsoldó hatást mutat azért, hogy csökkenti a simaizomzat intracelluláris kalciumszintjét, és lázcsillapító tulajdonságokkal bír, hatékonyan csökkentve a lázat. A [2] hivatkozásból adaptálva.

4-AA: 4-amino-antipirin; 4-AAA: 4-acetil-amino-antipirin; COX: ciklooxygenáz; IP: inozitol-foszfát; PG: prosztaglandin

Az opioidválság miatt a metamizolt lehetséges alternatívaként vagy kiegészítésként veszik fontolóra. Ez az áttekintés a metamizol jó tolerálhatóságát és magas biztonságosságát mutatja be, és így kiemeli a metamizol magas értékét az akut fájdalom kezelésében [1].

Az áttekintés [1] közzétételével szinte egy időben az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) farmakovigilanciai kockázateértékelő bizottsága (PRAC) is vizsgálta a metamizol fájdalomcsillapító biztonságosságát [4]. A PRAC megjegyezte, hogy az agranulocytosis kockázata jól ismert és kezelhető. A PRAC az ajánlásait az összes rendelkezésre álló bizonyíték, köztük a tudományos szakirodalom adatainak,

a forgalomba hozatal utáni biztonsági adatoknak és az érdekelt felek által benyújtott információknak az áttekintését követően fogalmazta meg. A vizsgálat során a PRAC a fájdalomspecialistákból, hematológusokból, háziorvosokból, gyógyszerészekből és a betegek képviselőjéből álló szakértői csoporttól kért véleményt. A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a metamizol gyógyszerek előnyei továbbra is meghaladják a kockázatokat. Ugyanakkor az összes metamizol-tartalmú gyógyszer termékismertetőjét frissíteni fogják a meglévő figyelmeztetések megerősítése érdekében, hogy a betegek és az egészségügyi szakemberek figyelmét felhívják erre, és megkönnyítsék a metamizol okozta agranulocytosis korai felismerését és diagnosztizálását.



2. ábra A vizsgálatok egyikében sem számoltak be súlyos nemkívánatos eseményről semelyik dózisban. Az enyhe mellékhatások valószínűsége 15,2% (696 betegből 106) volt az acetilszalicilsav esetében, 8,5% (506 betegből 43) a metamizol esetében, 1,8% (56 betegből 1) az ibuprofén esetében, és 15,4% (356 betegből 55) a paracetamol esetében [1].

[4]. Ezenkívül a jelenlegi ismeretekkel összhangban a terméktájékoztatót frissíteni kell, hogy eltávolításra kerüljön a metamizol-tartalmú gyógyszerekkel kezelt betegek rendszeres vérkép-ellenőrzésre vonatkozó mindennemű utalás, valamint az az információ, miszerint a kockázat egyhetes kezelés után vagy hosszú távú alkalmazás esetén megnő, amelyet az áttekintett bizonyítékok nem igazolnak [4].

#### A metamizol biztonságossági profilja összehasonlítva a vény nélkül kapható fájdalomcsillapítókéval

Az opioid analgetikumok igen hatékony fájdalomcsillapítók, de esetükben fennáll a mellékhatások (pl. fáradtság, szédülés, hányinger, székrekedés) és - nem megfelelő használat esetén - a függőség kockázata. Ezzel szemben a metamizol és más, nem opioid analgetikumok nem okoznak függőséget, hatékonyan csillapítják az akut fájdalmat, és alternatív vagy kiegészítő kezelési lehetőségként is alkalmazhatók [2]. A COX-inhibitorok gátolják a prosztaglandin-szintézist, ami gyakran gyomor-bélrendszeri problémákhoz, például fekélyekhez vagy vérzéshez vezet. A metamizol ugyanakkor úgy tűnik, hogy a prosztaglandin-szintézis átalakítására való képessége miatt jelentősen kisebb mértékben hajlamos ilyen mellékhatásokat okozni [2]. Az áttekintett elemzés [1] a nem opioid analgetikumok tolerálhatóságára irányult. Első ízben hasonlították össze a metamizol mellékhatások előfordulását és biztonsági profilját a paracetamollal, az ibuprofennel és az acetilszalicilsavval a fájdalomkezelésben, egyszeri, egyadagos dózis után (metamizol 500–2000 mg, paracetamol 500–1000 mg, ibuprofén 200–400 mg, acetilszalicilsav 500–1000 mg). Az áttekintés legfontosabb kérdése a következő volt: „A metamizol mellékhatásai gyakoribbak és súlyosabbak a paracetamolhoz, az ibuprofénhez és az acetilszalicilsavhoz képest az enyhe vagy közepesen erős fájdalommal küzdő

felőtt betegek esetében?” 387 vizsgálatot szűrtek meg. Négy, 2006 és 2017 közötti, randomizált (randomized controlled trial, RCT) és nem randomizált (non-randomized controlled trial, NRCT) klinikai vizsgálat szisztematikus áttekintésére került sor, amelyekben olyan felnőttek (18–80 évesek, N = 20 643) vettek részt, akik enyhe vagy közepesen erős akut fájdalomban szenvedtek, és akiknél nem állt fent ismert allergia az analgetikumokra (metamizol, ibuprofén, paracetamol és acetilszalicilsav).

Az elemzésbe vont vizsgálatokban a metamizol és a paracetamol, a metamizol és az ibuprofén, illetve a metamizol és az acetilszalicilsav gyógyszerek mellékhatásait is összehasonlították. Minden mellékhatást feljegyeztek, és a súlyos mellékhatásokat, mint az agranulocytosis, a krónikus interstitialis nephritis, az anafilaxia, a bronchospasmus, a toxikus epidermális nekrolízis vagy a halálozás, külön rögzítették. A négy elemzett vizsgálat egyike sem számolt be súlyos nemkívánatos eseményről. A jelentett mellékhatások (2. ábra) enyhék voltak, úgymint hányinger, hányás, álmoság, fejfájás vagy vérnyomás-emelkedés. A négy áttekintés alapját képező vizsgálatok elsődleges adatait szintén elemezték a biztonság szempontjából releváns eredmények megállapítása céljából.

Az elsődleges adatok kiegészítő statisztikai elemzése a metamizolra, az acetilszalicilsavra és a paracetamolra összpontosított. Az ibuprofén kizárásra került, mivel a mellékhatások várható gyakorisága a 400 mg ibuprofént bevett csoportban kevesebb, mint 10 volt. A jelentett mellékhatások száma tehát túl alacsony volt ahhoz, hogy statisztikailag releváns elemzést lehessen végezni. Ezenkívül az ibuprofennel kapcsolatos adatok magas torzítási kockázatot mutattak. A

kiegészítő statisztikai elemzést 1558 résztvevővel végeztek el, akik „bármely adagban” használták a metamizolt, az acetilszalicilsavat és a paracetamolt.

Először a mellékhatás jelentkezésének esélyét elemezték minden egyes gyógyszer esetében, a bevitt dózistól függetlenül. A legmagasabb a paracetamol esetében volt (esély: 0,1827), ezt követte az acetilszalicilsav (esély: 0,1797) és a metamizol (esély: 0,0928). A metamizol biztonságosabb gyógyszernek bizonyult a paracetamolhoz és az acetilszalicilsavhoz képest. Az összehasonlítás rámutatott, hogy a metamizol esetében kisebb volt a mellékhatások kockázata, mint a paracetamolnál (esélyhányados: 0,508) vagy az acetilszalicilsavnál (esélyhányados: 0,517), a dózistól függetlenül. Más szóval a metamizolt használók esetében bármilyen dózisban 49%-kal, illetve 48%-kal kisebb a mellékhatások kockázata, mint a paracetamol-, illetve az acetilszalicilsav-használók esetében.

A metamizol acetilszalicilsavval és a paracetammal történő összehasonlítása alacsony,  $\leq 650$  mg-os és közepes,  $> 650$  mg-tól  $\leq 1000$  mg-ig terjedő dózisban figyelemre méltó hatást mutatott. A metamizol  $\leq 650$  mg-os dózisban a paracetammal és az acetilszalicilsavval összehasonlítva a korrigált esélyhányados 3,24, illetve 0,2445 volt; a metamizol  $> 650$  mg és  $\leq 1000$  mg közötti dózisban 0,1426, illetve 0,1545 volt. Ez azt mutatja, hogy a mellékhatások kockázata akár 85%-kal alacsonyabb lehet a közepes dózis (650–1000 mg) szedése után. Alacsony dózisok (0–650 mg) esetén a mellékhatások kockázata valamivel magasabb, mint a paracetamolnál, de ez valószínűleg a kis mintanagyságnak tudható be. Mint fentebb említettük, olyan enyhe mellékhatásokról számoltak be, mint hányinger, hányás, álmoság, fejfájás vagy vérnyomás-emelkedés.

Ezekkel a dózissal összefüggő mellékhatásokkal ellentétben súlyos immunológiai reakciók ritkán fordulhatnak elő a metamizollal, a bevitt dózistól függetlenül. Az elemzett vizsgálatok egyike sem számolt be olyan súlyos eseményekről, mint az agranulocytosis vagy az epidermális nekrosis, ami arra utal, hogy az ilyen súlyos mellékhatások kockázata a metamizollal alacsony. A metamizol által kiváltott agranulocytosis előfordulása alig dokumentált a szakirodalomban, a legtöbb vizsgálat nem tesz különbséget a neutropenia, az agranulocytosis és az aplasztikus anémia között. Az agranulocytosis több gyógyszerrel, köztük antibiotikumokkal, antipszichotikumokkal, vérlemezke- és pajzsmirigy gyógyszerekkel hozták összefüggésbe.

Az áttekintések egyik korlátja az, hogy a legtöbb bevont vizsgálat elsősorban a vizsgált gyógyszerek fájdalomcsillapító hatását tanulmányozta, míg a mellékhatások szisztematikus elemzése hiányzott. A mellékhatások gyakoriságára és eloszlására vonatkozó átfogó adatok hiányában, valamint az e hatások részletes dokumentációjának hiányában a statisztikai elemzés jelentős kihívást jelentett.

## Összefoglalás

A gyógyszer okozta agranulocytosis ritka, de súlyos mellékhatás. Az Egyesült Államokban az előfordulás gyakorisága 2,4 és 15,4 eset/év/egymillió lakos között mozog, míg Európában az előfordulás 3,4 és 5,3 eset/egymillió lakos között változik [1]. A potenciálisan halálos kimenetel miatt a metamizol használatát egyes országokban korlátozták. Csak kevés vizsgálat nyújt egyértelmű információt az előfordulás gyakoriságáról, és sokszor nem különböztetik meg egyértelműen a neutropeniát, az agranulocytosist és az aplasztikus anémiát. Különböző gyógyszereket, például antibiotikumokat és antipszichotikumokat is kapcsolatba hoztak már az agranulocytosissal [1].

Ez a szisztematikus áttekintés megerősítette a metamizol kedvező biztonsági profilját az általánosan használt, hasonló hatékonyságú nem opioid fájdalomcsillapítók között. A metamizol esetében ritkábban számoltak be mellékhatásokról, mint az acetilszalicilsav és a paracetamol kapcsán. Egyszeri dózist követően az ibuprofénnél volt a legalacsonyabb a mellékhatások aránya. A metamizol összességében erős biztonsági profilt mutatott. Nem észleltek súlyos mellékhatásokat, és a súlyos mellékhatások kockázata valószínűleg alacsony. A szerzők hangsúlyozzák, hogy az agranulocytosissal és más lehetséges kockázatokkal kapcsolatban több és színvonalasabb vizsgálatra van szükség a végső megítéléshez.

## Irodalom

1. Eleutério OHP, et al. Safety of metamizole (dipyrone) for the treatment of mild to moderate pain—an overview of systematic reviews. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2024;397:8515–8525. <https://doi.org/10.1007/s00210-024-03240-2>.
2. Jeyaraman N, et al. Metamizole in the Management of Musculoskeletal Disorders: Current Concept Review. *J Clin Med*. 2024;13(16):4794. <https://doi.org/10.3390/jcm13164794>.
3. Kötter T, et al. Metamizole-Associated Adverse Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2015; 10(4):e0122918. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122918>.
4. European Medicines Agency. EMA recommends measures to minimise serious outcomes of known side effect with painkiller metamizole. 06.09.2024. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-measures-minimise-serious-outcomes-known-side-effect-painkiller-metamizole> (Accessed October 30, 2024).

Köszönetnyilvánítás: A szerzők köszönetet mondanak A.P.-nek, szabadúszó orvosi szövegírónak az orvosi szövegírásban nyújtott segítségért.

Érdekellentét: P. Fontanilla és B. Cywińska-Durczak az Opella alkalmazottai. W. Stromer nyilatkozott arról, hogy nem áll fenn összeférhetetlenség a részéről.

Tájékoztató: A közzétételt és az orvosi cikkek írását az Opella finanszírozza.

## Kéziratra vonatkozó információk

Beküldés dátuma: 30.01.2025

Elfogadás dátuma: 09.07.2025

Közzététel dátuma: 08.09.2025