



Безопасността на метамизола е по-добра от сравними аналгетици без рецепта

Waltraud Stromer, Paula Fontanilla и Beata Cywińska-Durczak

Резюме: Мета-анализ, обхващащ 20 643 души, разглежда риска от странични ефекти след еднократна доза метамизол и други неопиоидни аналгетици. Фокусът е върху сериозни до потенциално животозастрашаващи странични ефекти. Агранулоцитозата, например, е един от най-опасните рискове, свързани с употребата на метамизол. Метамизолът, във всяка доза, се оказва безопасно лекарство с дори по-малко странични ефекти от парацетамол или ацетилсалицилова киселина.

Увод

Метамизолът, известен още като дипирон или новомин сулфон, се използва широко от 100 години насам, особено в Латинска Америка и ЕС. Метамизолът има сложен механизъм на действие, който му придава не само аналгетичен, но и антипиретичен ефект (фиг. 1) [1].

Метамизолът е ефективен при различни видове болка и има един от най-високите проценти на намаляване на болката сред лекарствата без рецепта. Еднократна доза води до значително намаляване на болката (т.е. намаление с поне 50%) при 62% от пациентите [1]. Следоперативната болка е значително намалена (т.е. с поне 50%) при 70% от пациентите, приемали метамизол, и при 30% от пациентите, приемали плацебо [1]. Въпреки доказаната му ефективност при облекчаване на различни видове болка, той не фигурира в клиничните насоки на САЩ за употреба на неопиоидни аналгетици в палиативните грижи, докато парацетамолът е най-често предписваното лекарство за ракова болка при палиативните грижи в САЩ, [1].

Въпреки доказаната ефективност на метамизола, той е забранен в някои страни, като Швеция, Великобритания и САЩ, главно поради редкия, но потенциално фатален риск от агранулоцитоза. Проучванията обаче показват, че метамизолът може да е по-безопасен от инхибиторите на COX и парацетамола. Мета-анализ на 79 проучвания и почти 4000 пациенти, приемали метамизол за по-малко от две седмици, не открива значителни разлики в страничните ефекти на метамизола в сравнение с инхибиторите на COX, парацетамола или плацебо [3].

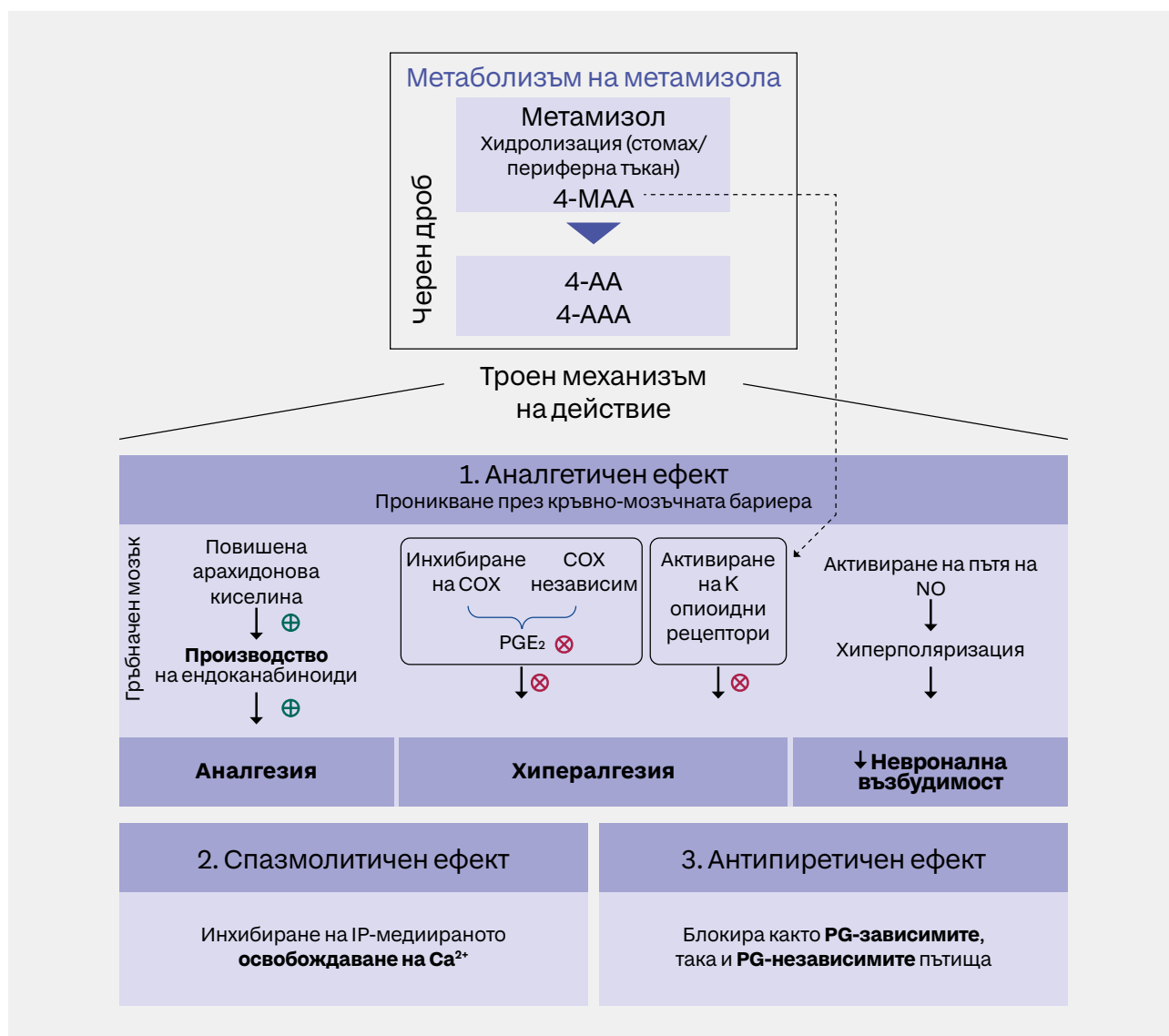
Метамизолът причинява по-малко стомашни и дуоденални язви в сравнение с други неселективни инхибитори на COX, а рискът от кървене е ограничен. При стомашни язви не е известно дали е по-безопасен от неселективен инхибитор на COX, комбиниран с инхибитор на протонната помпа. Въпреки че лекарството изглежда безопасно за бъбречната функция при здрави доброволци, липсват данни при пациенти с висок риск (напр. такива със сърдечна или бъбречна недостатъчност). При пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане метамизолът трябва да се използва само след строга оценка на риска и ползата. Трябва да се вземат подходящи предпазни мерки.

Селективните инхибитори на COX-2 са свързани с повишен риск от смъртност от сърдечна исхемия. На теория неселективният инхибитор на COX метамизол не би причинил допълнителни сърдечни проблеми. Няма публикации, които да съобщават за повишен сърдечен риск, свързан с метамизол. В друг голям мета-анализ парацетамолът се свързва с по-висок риск от чернодробни и сърдечно-съдови нежелани събития [3]. Метамизолът се свързва с по-малко главоболие, замаяност и световъртеж в сравнение с инхибиторите на COX. Сериозните нежелани събития (СНС) са редки и не се различават между метамизол и други нестероидни аналгетици. Не се наблюдава агранулоцитоза [3].

Поради опиоидната криза метамизолът се разглежда като възможна алтернатива или допълнение. Този преглед демонстрира добрата поносимост и високата безопасност на метамизола и по този начин подчертава високата стойност на метамизола при лечението на остра болка [1].

Evid Self Med 2025;5:250019 | <https://doi.org/10.52778/efsm.25.0019>

Принадлежност/кореспонденция: Waltraud Stromer, PhD, Department for Anaesthesia and General Intensive Care, Horn State Hospital, Spitalgasse 10, 3580 Horn, Austria (waltraudstromer@gmail.com); Paula Fontanilla, Opella, Neuilly-sur Seine, France; Beata Cywińska-Durczak, Opella, Poland, Warsaw

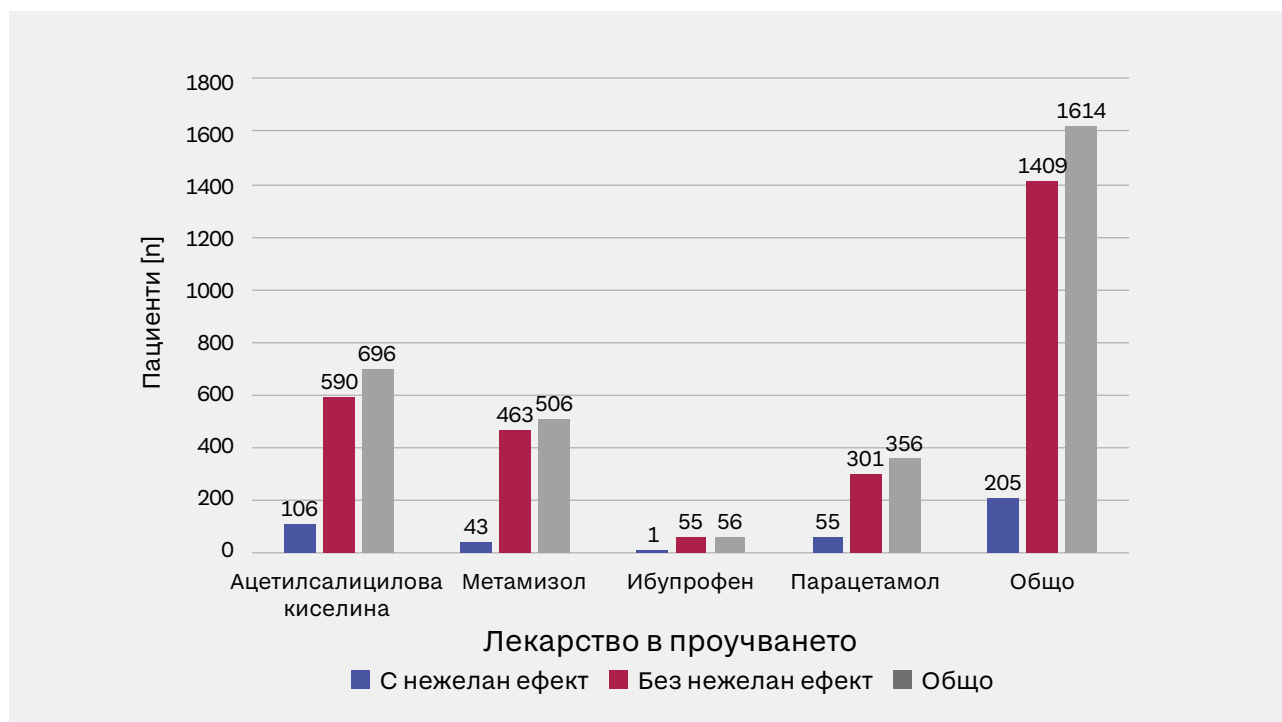


Фиг. 1 Тройният механизъм на действие на метамизола – аналгетичен, антипиретичен и спазмолитичен. При перорално поглъщане той се хидролизира, за да се получи 4-метил-амино-антипирин (4-MAA), който се метаболизира допълнително в черния дроб. Точният механизъм на аналгетичното действие на метамизола остава сложен и неясен, вероятно включващ взаимодействия с COX, канабиноидната система и опиоидергичната система, наред с противовъзпалителните му свойства. Производството на ендоканабиноиди оказва аналгетично действие в гръбначния мозък и играе важна роля в регулацията на усещането за болка. Метаболитите на метамизола могат да инхибират хипералгезията чрез COX-независими пътища и могат да активират ендогенната опиоидергична система, засилвайки облекчаването на болката. Метамизолът може също директно да блокира сензибилизацията на ноцицепторите чрез активиране на пътя на сигнала на NO, който контролира невронната възбудимост и предизвиква периферен аналгетичен ефект. Освен това метамизолът демонстрира спазмолитични ефекти чрез намаляване на вътреклетъчните нива на калций в гладката мускулатура и притежава антипиретични свойства, като ефективно понижава температурата. Адаптирано от [2].

4-AA: 4-амино-антипирин; 4-AAA: 4-ацетил-амино-антипирин; COX: Циклооксигеназа; IP: инозитол фосфат; PG: простагландин

Почти едновременно с публикуването на прегледа [1] Комитетът за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност (PRAC) към Европейската агенция по лекарствата (EMA) също прегледа безопасността на аналгетика метамизол [4]. PRAC отбелязва, че рискът от агранулоцитоза е добре известен и управляем. Препоръките на PRAC следват преглед на всички налични доказателства, включително данни от научната литература, данни за безопасност след пускане на пазара и информация, предоставена от заинтересовани страни. По време на прегледа PRAC търси съвет от експертна група от специалисти по болка, хематолози, общопрактикуващи лекари, фармацевти

и представител на пациентите. PRAC заключава, че ползите от лекарствата, съдържащи метамизол, продължават да надвишават рисковете. Въпреки това, продуктовата информация за всички лекарства, съдържащи метамизол, ще бъде актуализирана, за да се засилят съществуващите предупреждения, да се повиши осведомеността сред пациентите и здравните специалисти и да се улесни ранното откриване и диагностициране на агранулоцитоза, индуцирана от метамизол. [4]. Освен това, в съответствие с настоящите познания, информацията за продукта трябва да бъде актуализирана, за да се премахне всякакви позоваване на редовно наблюдение на кръвната



Фиг. 2 Не са съобщени сериозни нежелани реакции при нито една доза в нито едно от проучванията. Вероятността за леки нежелани реакции беше 15,2% (106 от 696 пациенти) за ацетилсалицилова киселина, 8,5% (43 от 506 пациенти) за метамизол, 1,8% (1 от 56 пациенти) за ибупрофен и 15,4% (55 от 356 пациенти) за парацетамол [1].

картина на пациенти, лекувани с лекарствени продукти, съдържащи метамизол, както и информацията, че рискът се увеличава след една седмица лечение или при продължителна употреба, което не е потвърдено от прегледаните доказателства [4].

Профил на безопасност на метамизола в сравнение с аналгетици без рецепта

Опиоидните аналгетици са високоефективни болкоуспокояващи, но носят риск от странични ефекти (напр. умора, замаяност, гадене, запек) и, когато не се използват правилно, от пристрастяване. За разлика от това метамизолът и другите неопиоидни аналгетици не предизвикват пристрастяване, осигуряват ефективно облекчаване на болката при остра болка и могат да се използват като алтернативна или адювантна терапевтична опция [2]. Инхибиторите на COX инхибират синтеза на простагландини, което често води до стомашно-чревни проблеми като язви или кървене. Метамизолът, от друга страна, изглежда има значително по-ниска склонност да причинява такива странични ефекти поради способността си да пренасочва синтеза на простагландини [2]. Анализът в прегледа [1] се фокусира върху поносимостта на неопиоидните аналгетици. За първи път честотата на нежеланите реакции и профилът на безопасност на метамизола бяха сравнени с парацетамол, ибупрофен и ацетилсалицилова киселина при лечение на болка след еднократна доза (метамизол 500–2000 mg, парацетамол 500–1000 mg, ибупрофен 200–400 mg, ацетилсалицилова киселина 500–1000 mg). Ключовият въпрос на прегледа беше: „По-чести и по-тежки ли са страничните ефекти на метамизола в сравнение с парацетамол, ибупрофен и

ацетилсалицилова киселина при възрастни пациенти с лека до умерена болка?“ Бяха прегледани 387 проучвания. Анализирани бяха четири систематични прегледа от 2006 до 2017 г. на рандомизирани (RCT) и нерандомизирани (NRCT) клинични проучвания при възрастни (на възраст 18–80 години, N = 20 643) с лека до умерена остра болка, които нямаша известна алергия към аналгетици (метамизол, ибупрофен, парацетамол и ацетилсалицилова киселина).

В анализираните проучвания метамизол и парацетамол или метамизол и ибупрофен или метамизол и ацетилсалицилова киселина също бяха сравнени по отношение на страничните ефекти на лекарствата. Всички нежелани реакции бяха регистрирани, а сериозните нежелани реакции като агранулоцитоза, хроничен интерстициален нефрит, анафилаксия, бронхоспазм, токсична епидермална некролиза или смърт бяха регистрирани отделно. В нито едно от четирите анализирани проучвания не се съобщава за сериозни нежелани реакции. Съобщените нежелани реакции (фиг. 2) бяха леки, като гадене, повръщане, сънливост, главоболие или повишено кръвно налягане. Първичните данни от проучванията, които са в основата на четирите прегледа, също бяха анализирани, за да се идентифицират резултатите, свързани с безопасността.

Допълнителният статистически анализ на първичните данни се фокусира върху метамизол, ацетилсалицилова киселина и парацетамол. Ибупрофенът беше изключен, тъй като очакваната честота на страничните ефекти в групата с ибупрофен 400 mg беше по-малко от 10. Затова броят на съобщените странични ефекти беше твърде

нисък, за да се извърши статистически значим анализ. Освен това, основните данни, свързани с ибупрофен, показват висок риск от пристрастност. Допълнителният статистически анализ беше извършен с 1558 участници, които са използвали „произволна доза“ метамизол, ацетилсалицилова киселина и парацетамол.

Първо беше анализирана вероятността от поява на нежелана реакция за всяко лекарство, независимо от приетата доза. Тя беше най-висока за парацетамол (коефициент: 0,1827), следвана от ацетилсалицилова киселина (коефициент: 0,1797) и метамизол (коефициент: 0,0928). Метамизолът е по-безопасно лекарство в сравнение с парацетамол и ацетилсалицилова киселина. Сравнението показва, че метамизолът има по-нисък риск от странични ефекти от парацетамол (коефициент на вероятност: 0,508) или ацетилсалицилова киселина (коефициент на вероятност: 0,517), независимо от дозата. С други думи, при всяка доза потребителите на метамизол имат 49% и 48% по-нисък риск от нежелани реакции, отколкото потребителите съответно на парацетамол и ацетилсалицилова киселина.

Сравнението на метамизол с ацетилсалицилова киселина и парацетамол в ниска доза ≤ 650 mg и средна доза от > 650 mg до ≤ 1000 mg показва интересен ефект. Коририраното съотношение на вероятностите за метамизол в доза ≤ 650 mg в сравнение с парацетамол и ацетилсалицилова киселина беше съответно 3,24 и 0,2445; за метамизол в дози между > 650 mg и ≤ 1000 mg, стойностите бяха съответно 0,1426 и 0,1545. Това показва, че рискът от странични ефекти е до 85% по-нисък след прием на средна доза (650–1000 mg). При ниски дози (0–650 mg) рискът от нежелани реакции е малко по-висок, отколкото при парацетамол, но това може да се дължи на малкия размер на извадката. Както беше споменато по-горе, съобщавани са леки странични ефекти като гадене, повръщане, сънливост, главоболие или повишено кръвно налягане.

За разлика от тези свързани с дозата нежелани лекарствени реакции, сериозни имунологични реакции могат да възникнат рядко при метамизол, независимо от приетата доза. Нито едно от анализираниите проучвания не съобщава за такива сериозни събития като агранулоцитоза или епидермална некроза, което предполага, че рискът от такива сериозни нежелани реакции при метамизола е нисък. Честотата на агранулоцитоза, индуцирана от метамизол, е слабо документирана в литературата, като повечето проучвания не успяват да разграничат неутропения, агранулоцитоза и апластична анемия. Няколко лекарства, включително антибиотици, антипсихотици, антитромбоцитни средства и антифибринолитни лекарства, са били свързвани с агранулоцитоза.

Едно от ограниченията на прегледа е, че повечето от включените проучвания са изследвали предимно аналгетичния ефект на разглежданите лекарства, докато са липсвали систематични анализи на нежеланите

реакции. Липсата на изчерпателни данни за честотата и разпределението на нежеланите реакции, съчетана с липсата на подробна документация за тези ефекти, налага значителни предизвикателства пред статистическия анализ.

Обобщение

Лекарствено-индуцираната агранулоцитоза е рядко, но сериозно нежелано събитие. В САЩ честотата варира от 2,4 до 15,4 случая годишно на милион население, докато в Европа честотата варира от 3,4 до 5,3 случая на милион население [1]. Поради потенциално фаталния му ход употребата на метамизол е ограничена в някои страни. Малко проучвания предоставят ясна информация за честотата и често не се прави ясно разграничение между неутропения, агранулоцитоза и апластична анемия. Различни лекарства, като антибиотици и антипсихотици, също се свързват с агранулоцитоза [1].

Този систематичен преглед потвърди благоприятния профил на безопасност на метамизола сред често използваните, подобно ефективни неопиоидни аналгетици. За нежелани реакции се съобщава по-рядко при метамизол, отколкото при ацетилсалицилова киселина и парацетамол. Ибупрофенът показва най-ниската честота на странични ефекти след еднократна доза. Метамизолът постоянно демонстрира висок профил на безопасност като цяло. Не бяха наблюдавани сериозни странични ефекти и рискът от сериозни странични ефекти може да е нисък. Авторите подчертават, че са необходими повече и по-качествени проучвания върху агранулоцитозата и други потенциални рискове, за да се направи окончателна преценка.

Литература

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).

Благодарности: Авторите благодарят на А.Р. – медицински автор на свободна практика – за предоставената подкрепа при съставянето на медицински текстове.

Конфликт на интереси: Р. Fontanilla и Беата Цивинска-Ду В. Сувиńska-Durczak рчак са служители на Opella. W. Stromer декларира, че няма конфликт на интереси.

Разкритие: Публикацията и медицинските текстове са финансирани от Opella.

Информация относно ръкописа

Изпратено на: 30.01.2025

Прието на: 09.07.2025

Публикувано на: 07.09.2025