

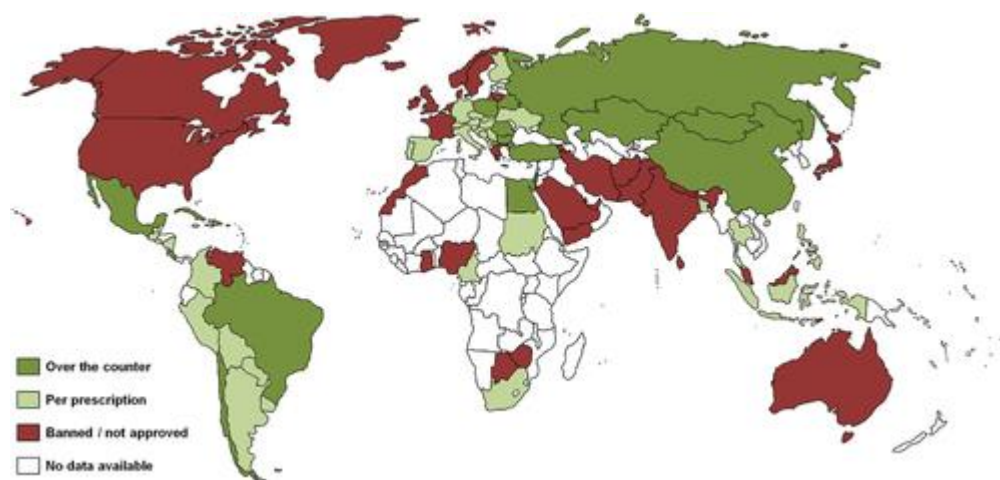
A metamizol – egy ellentmondásos gyógyszer

A Tudomány - sarok számára megküldte: Dr. Ferdinandy Csilla

Magyarországon - és vsz. a perioperatív szakban és az ITO-n is - a talán leggyakrabban használt fájdalomcsillapító és lázcsillapító a metamizol (=dipyrón).

A metamizol 1922 óta használta a klinikumban!

A szert az angolszász, a skandináv országokban és Franciaországban sok évvel ezelőtt betiltották, német nyelvterületen, Dél-Európában, nálunk és sok más országban (Ázsia, Dél-Amerika) továbbra is széleskörűen használják. Németországban 2018-ban 225 millió napi adagot fogyasztottak belőle (Cascorbi, CLINICAL PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS | VOLUME 109 NUMBER 6 | June 2021). Néhány éve nálunk ismét recept nélkül kapható.



Hatásmechanizmusa:

Nem típusos NSAID szer: kiváló analgetikum, és lázcsillapító, de gyenge gyulladáscsökkentő hatású (Tatsou et al, Inflammation, 1994 Aug; 18(4):399-405.). Ennek oka a gyenge COX-1 és COX-2 gátló hatása (Pierre et al, British Journal of Pharmacology (2007) 151, 494–503)

Van COX-3 gátló hatása, de hatásmechanizmusa eltérő a paracetamolétól (Rezende et al, British Journal of Pharmacology (2008) 153, 760–768).

Gátolja a l-arginine/no/cGMP/K⁺ channel utat, kölcsönhat a glutamáterg rendszerrel (Nikolova et al, Biotechnology & Biotechnological Equipment, 26:6, 3329-3337)

Van endogén opioid és kannabinoid aktiváló hatása is (Jasiecka et al, Polish Journal of Veterinary Sciences Vol. 17, No. 1 (2014), 207–214)

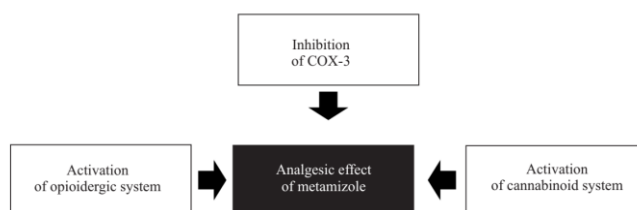


Fig. 1. Possible mechanisms responsible for the analgesic effect of metamizole.

Lázcscillapító hatása is eltérő a többi NSAID szerétől, nincs szerepe benne a PGE2 szintézis gátlásának (do C Malver et als, British Journal of Pharmacology (2011) 162 1401–1409), de nem tisztázott annak pontos mechanizmusa (Nikolova et als, Biotechnology & Biotechnological Equipment, 26:6, 3329-3337)

Hasonlóan a többi nem szelektív COX-gátló szerhez van thrombocytagátló hatása (Nikolova et als, Biotechnology & Biotechnological Equipment, 26:6, 3329-3337).

Hatásereőssége: Pro: Erősebb analgetikum, mint a paracetamol (Oreskovic et als, Arch Orthop Trauma Surg, 2014 May;134(5):631-6., Korkmaz Dilmen O et als, Eur J Anaesthesiol. 2010 May;27(5):428-32). Kontra: Gyengébb, mint a paracetamol (Ohnesorge et als, Eur J Anaesthesiol, 2009 Aug;26(8):648-53.)

Kiváló spazmolitikus hatása van, ugyanakkor nincs érdemi ulcerogén hatása (Collares et als, Brazilian Journal of Medical and Biological Research (2019) 52(2): e8103)

Vazodilatőr hatása van, amit figyelembe kell venni vazopresszor adása esetén (Hoenicka et als, Minerva Anesthesiologica 2022 December;88(12):1073-4)

Gyengíti az ASA COX-gátló hatását (Cascorbi , CLINICAL PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS | VOLUME 109 NUMBER 6 | June 2021)

Módosítja egyes citokrómok aktivitását (Cascorbi , CLINICAL PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS | VOLUME 109 NUMBER 6 | June 2021)

Kombinálása:

Paracetammallal kombinálva hasonló erősségű a hatása, mint az ibuprofen/paracetamol kombinációnak (Stessel et als, Eur J Anaesthesiol, 2019 May;36(5):351-359).

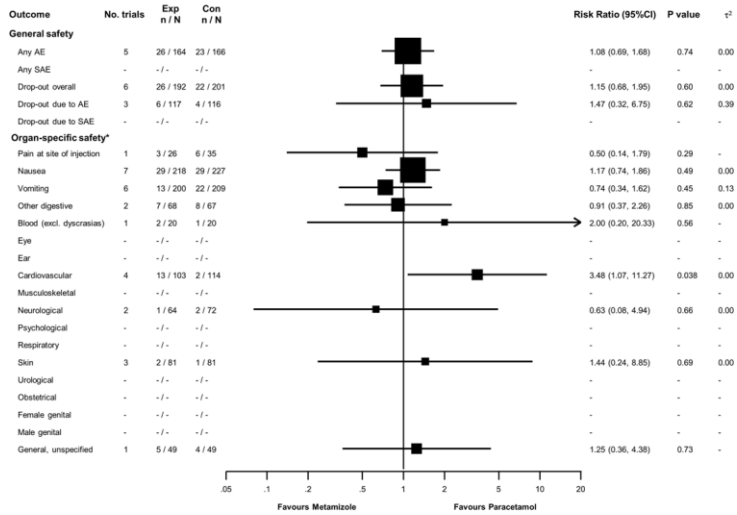
Ibuprofenel kombinálva jobb analgetikus hatás érhető el, mint külön-külön a szerekekkel (Schneider et als, Minerva Anesthesiol. 2022 Jun;88(6):448-456.)

A metamizol kombinálása ibuprofenel és paracetammallal (hármás kombináció) nem jobb, mint a kettős ibuprofen+ paracetamol kombináció (Stessel et als, Eur J Anaesthesiol 2023; 40:171–178).

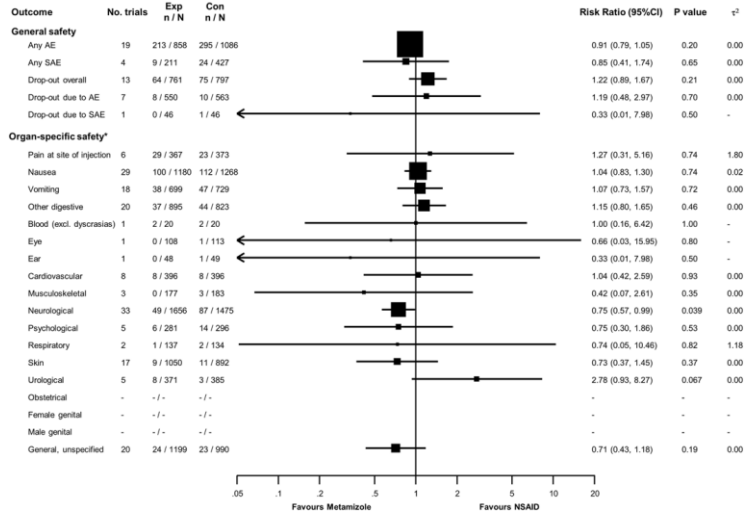
Mellékhatásai:

Nem gyakoribbak, mint a többi nem opioid analgetikumnak (Kötter et als, Metamizole-Associated Adverse Events: A Systematic Review and MetaAnalysis. PLoS ONE 2015, 10(4): e0122918)

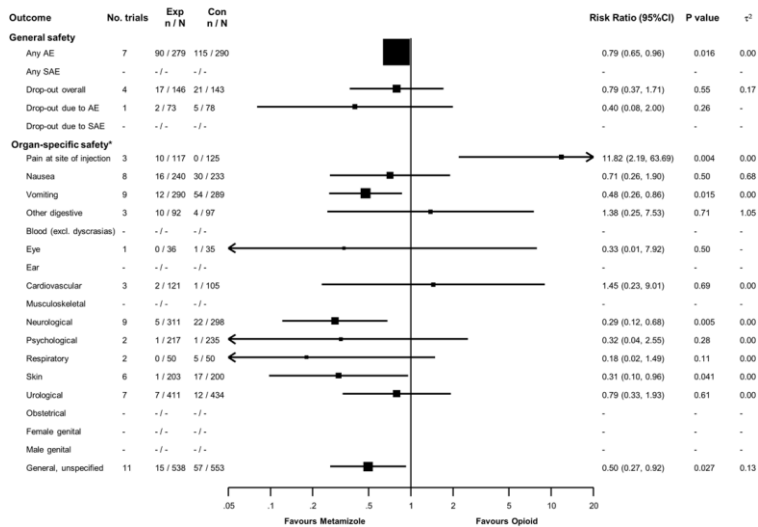
Metamizole vs. Paracetamol



Metamizole vs. NSAID



Metamizole vs. Opioid



Agranulocytosis: Ez vezetett a szer betiltásához több országban. Nem adag-függő a mellékhatás. Becsült incidenciája 0,6-7,9 eset / 1 millió alkalmazás (Cascorbi , CLINICAL PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS | VOLUME 109 NUMBER 6 | June 2021) de növekszik (Hoffmann et als, Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2020;126:116–125). Időseknél és nőknél gyakoribb és súlyosabb (Hoffmann et als, Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2020;126:116–125.). Hosszabb kezeléskor gyakoribb (Hoffmann et als, Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2020;126:116–125.). Svédországban kiugróan gyakori volt a betiltását megelőzően (Hoffmann et als, Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2020;126:116–125). Genetikai háttere van (Cismaru et als, Genes 2020, 11, 1275;)

Májkárosodás: Ritka, de előfordul májkárosodás, többféle mechanizmussal (Lutz, The Journal of Clinical Pharmacology 2019, 59(11) 1433–1442, Sebode et als, Br J Clin Pharmacol. 2020;86:1406–1415., Björnsson, Br J Clin Pharmacol. 2020;86:1248–1250)

Vesekárosodás: A többi NSAID szerhez képest egyébként egészséges embereknél nincs vesekárosító hatása (Konijnenbelt-Peters et als, Pain Pract 2017 Mar;17(3):402-408.)

Előrehaladott májcirrhosisban alkalmazva növeli a veseelégtelenség (hepatorenalis szindróma) esélyét (Schulte et als, Dtsch Arztebl Int 2022 Oct 14;119(41):687-693.)

Ulcerogenitás: Nincs érdemi ulcerogén hatása (Collares et als, Brazilian Journal of Medical and Biological Research (2019) 52(2): e8103)

PONV: gyakoribb, mint más nem szteroid analgetikumoknál (Stessel et als, Eur J Anaesthesiol 2023; 40:171–178)

Metamizol terhességben:

Nincs kimutatható teratogén hatása az első trimeszterben alkalmazva (Dathe et als, Pharmacoepidemiol Drug Saf 2017 Oct;26(10):1197-1204). Ennek az adja a jelentőségét, hogy a korai terhességben sok nő kapott / kaphat metamizolt akcidentálisan.

A 3. trimeszterben ellenjavallt (hatályos gyógyszer alkalmazási előírat)

Metamizol gyermekeknél:

Biztonságos, de agranulocytosis és allergia előfordulhat – szerencsére ezek jól kezelhetők, reverzibilisek (Zahn et als, Pediatric Drugs (2022) 24:45–56) (3 agranulocytosis / 7809 beteg, 2 spontán gyógyult, 1 beteg G-CSF-t kapott)

Ellenjavallatok (hatályos gyógyszeralkalmazási előírat alapján: ogyei.gov.hu)

- Metamizollal, illetve egyéb pirazon-származékokkal vagy pirazolidinekkal szembeni túlérzékenység, illetve az anamnézisben szereplő, ezen hatóanyagok hatására kialakult agranulocytosis.
- A készítmény bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Granulocytopenia (<1500/mm³), illetve az anamnézisben szereplő bármilyen eredetű agranulocytosis.
- Károsodott csontvelőműködés (pl. citosztatikus kezelést követően) vagy a vérképzőszervi rendszer betegsége.

- Azon betegek esetében, akiknél az analgetikumok, mint pl. az acetilszalicilsav, paracetamol, diklofenák, ibuprofén, indometacin, naproxen bronchospasmust vagy más anafilaktoid reakciót (pl. urticaria, rhinitis, angioödéma) váltott ki.
- Hepatikus porfíria.
- Örökletes glükóz-6-foszfát-dehidrogenáz hiány.
- Terhesség harmadik trimesztere.
- Az Algopyrin nem alkalmazható parenteralisan alacsony vérnyomású és instabil keringésű betegeknél.

Kerülendő (nem része a hivatalos alkalmazási előíratnak)

- idős betegnél
- vazopresszort kapó betegnél
- ASA-t szedő betegnél
- tartós adása.

A fentiek alapján racionális korlátozott indikációi:

Amikor a NSAID szereknek relatív ellenjavallata van:

- Gyomor és nyombélfekélyes betegek
- Vesekárosodásra hajlamos betegek

Sima görcs okozta fájdalmak, colicák.