

# Metamizol – 100 let od objevu

**Málek J.**

Klinika anesteziologie a resuscitace 3. lékařské fakulty UK a FN Královské Vinohrady Praha  
Komise pro historii ČSARIM JEP

Článek se věnuje pozoruhodné historii jednoho z neopioidních analgetik – metamizolu. Jeho kořeny sahají až k prvním chemicky připravovaným látkám na konci 19. století. Během století od jeho syntézy prošel obdobím, kdy byl v mnoha zemích zakázán, zatímco v jiných, včetně ČR, se těší značné popularitě a stále tvoří základ multimodální léčby pooperační bolesti.

**Klíčová slova:** neopioidní analgetika, metamizol, historie, farmakodynamika, vedlejší účinky.

## Metamizole – 100 years since discovery

Curious history of a non-opioid analgesic metamizole is presented. Metamizole is a direct derivate of the first chemical analgesic drugs synthesized in the 19th century. During 100 years of its existence, metamizole was banned in many countries, while in others, including the Czech Republic gains popularity and is frequently used as a compound of multimodal treatment of postoperative pain.

**Key words:** non-opioid analgesics, metamizole, history, pharmacodynamics, side effects.

## Historie – jak to začalo

Lékařská praxe a farmakoterapie zaznamenaly v 19. století významnou změnu přechodu od přírodních produktů k přesně definovaným sloučeninám. Nejprve to byly látky izolované z původních zdrojů, jako je morfin izolovaný již v r. 1805 německým farmakologem Friedrichem Sertürnerem, chinin (Francie, Pierre Joseph Pelletier a Joseph Caventou, 1820), kyselina salicylová (Itálie pracující v Paříži Raffaele Piria, 1838), kokain (německý chemik Albert Niemann, 1859). Jedním z hlavních problémů se ukázaly omezené zdroje přírodních složek, které se do Evropy musely dovážet a které byly v důsledku regionálních válek často nedostupné. Z toho důvodu se v Evropě začaly hledat možnosti jejich syntézy z lokálních zdrojů, například z uhlí. V první fázi se výzkumy soustředily na látky zlepšující kvalitu života při zánětech (antipyretika, analgetika), teprve po objevu bakterií, jako jejich časté příčiny, se pozornost soustředila na antimikrobiální látky (Paul Ehrlich, Gerhard Domagk) [1].

S rozvojem chemických metod se ukázalo, že přírodní alkaloidy působí jako analgetika a antipyretika obsahují aromatické jádro s dusíkem (Dumas a Pelletier), a po objevu jeho syntézy a způsobů, jak ho dále modifikovat, se otevřela možnost vytvářet nové látky se stejnými klinickými účinky. Začaly vznikat farmaceutické firmy, často z původních chemiků na výrobu barviv na látky. Pravděpodobně první farmaceutickou továrnou byla Salicylic Acid Works, založená v Drážďanech v r. 1874 [2]. Nové lukrativní pole ovládly především dvě německé chemické firmy, které

původně vyráběly anilínové barvy, firma Bayer a firma Meister, Lucius und Bruening na předměstí Frankfurtu jménem Hoechst [2], po kterém se později pojmenovala (nyní součást firmy Sanofi). Ve firmě Hoechst získali patent na fenazon (Antipyrin, patentován v r. 1882) a firma Bayer začala dodávat fenacetin, k jehož objevu došlo kuriózní náhodou [2]. Ve štrasburské nemocnici dva mladí lékaři, Cahn a Hepp, byli požádáni slavným profesorem Kussmaulem, aby eradikovali střevní parazity naftalenem. K jejich překvapení parazité pacientovi zůstali, ale přestal mít horečky. Ukázalo se, že omylem místo naftalenu lékárna dodala acetanilid, který jako Antifebrin začala vyrábět další továrna na barviva (Kalle). Ve firmě Bayer ho poté dále zkoumali a zjistili, že jeho derivát acetofenitidin (meziprodukt výroby anilínových barev) je účinnější a začal být vyrábět pod názvem Phenacetin [2].

Koncem 19. století tak bylo k dispozici několik látek s podobnými účinky: kyselina salicylová a chinin (chemicky vyrobené přírodní látky) a další nové čistě chemicky připravené sloučeniny: fenazon a fenacetin. Je třeba podotknout, že tyto látky byly vyvíjeny výhradně chemiky a předávány do užívání lékařům. Farmakologie a toxikologie tou dobou ještě neexistovaly [2]. Poté, co se látky začaly široce používat, vyšly najevo jejich nevýhody. Obecně byla jejich účinnost nízká a vedlejší účinky značné. Sodium salicylát se užíval po lžících, a to až 10 lžic denně [2]. Gramové dávky fenacetinu vyvolávaly methemoglobinemii a fenazon časté alergické reakce [2].

**KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:**  
doc. MUDr. Jiří Málek, CSc., malekj@fnkv.cz

**Článek přijat redakcí:** 25. 5. 2020; **Článek přijat k tisku:** 5. 6. 2020;  
**Cit. zkr:** Anest intenziv Med. 2020; 31(3): 83–85

Firma Bayer v roce 1897 acetylací kyseliny salicylové vyrobila kyselinu acetylsalicylovou [3], kterou v r. 1898 uvedla na trh jako Aspirin (v téže roce a s mnohem větší propagací i Heroin, ale k tomuto odkazu se hlásí podstatně méně). Kromě toho ve snaze zlepšit účinnost fenacetinu Joseph von Mering změnou jeho molekuly vyrobil v r. 1893 acetaminofen – paracetamol [4]. Pravděpodobně vinou nečistot ve finálním produktu i původní paracetamol působil methemoglobinemii a ve vyšších dávkách byl toxický, takže se v Německu dále vyráběl fenacetin [2]. Paracetamol byl znovu zkoumán až ve 40. letech 20. století, kdy byl nalezen v krvi u pacientů léčených fenacetinem. Riziko methemoglobinemie se nepotvrdilo a firma Sterling – Winthrop Co. (nyní GlaxoSmithKline) ho uvedla v r. 1953 (60 let od jeho objevu) ve Velké Británii pod názvem Panadol úspěšně na trh [4].

Ve firmě Hoechst zkoumali účinnost přidání dalších aminových skupin do molekuly fenazonu a výsledkem byl amidopyrin, melubrin a konečně v r. 1920 dipyrone – metamizol, který se od r. 1922 začal masově vyrábět pod názvem Novalgin [2].

## Lék oceňovaný i zatracovaný

Metamizol se stal velmi oblíbeným lékem, a to nejenom v humánní medicíně, ale i v medicíně veterinární. Používá se jako analgetikum i pro krávy, ovce, kozy, prasata, koně a psy [5]. Jeho analgetický efekt, měřeno podle number needed to treat (NNT, počet pacientů, které je třeba léčit, aby se u jednoho z nich projevil pozitivní účinek ve srovnání s placebem), je podle metaanalýzy z r. 2016 2,4 [6], což je pozoruhodně málo. Jedna dávka 500 mg metamizolu poskytla účinnou analgezii (pokles intenzity bolesti o alespoň 50 % trvající 4–6 hodin) 7 z 10 (70 %) účastníků ve srovnání s 30 % po podání placeba a ve srovnání s placebem méně pacientů potřebovalo během 4–6 hodin záchrannou medikaci (7 % vs. 34 %). Ve starší studii z r. 1973 [7] byl metamizol analgeticky srovnatelný s petidinem, ale měl méně vedlejších účinků. Kromě analgezie byly popsány i jeho antipyretické, protizánětlivé, spasmolytické, ale i neuroprotektivní, antiapoptotické a antikonvulzivní účinky [8].

Je zajímavé, že jeho farmakodynamické účinky nejsou dosud přesně objasněny [5, 8–10]. Dlouho byl považován za neselektivní nesteroidní antiflogistikum (NSA) s účinky proti cyklooxygenáze 1. i 2. typu. Tomu neodpovídají některé jeho vlastnosti, zejména nízký protizánětlivý efekt. Spekuluje se o centrálně situované cyklooxygenáze 3. typu, byly potvrzeny i účinky na kanabinoidních drahách, a protože část jeho analgetického efektu je potlačena podáním naloxonu, uvažuje se i o částečném účinku na opioidních antinociceptivních drahách [5].

V průběhu let došlo v historii používání metamizolu k několika historicky významným událostem. V 50. letech bylo zjištěno, že amidopyrin, látka chemicky podobná metamizolu, vyvolává agranulocytózu, která měla tehdy mortalitu 40–60 % [11]. Na základě podobnosti molekul a zkřížené alergické reakce s fenazonem (antipyrenem) – další látkou, která vyvolává agranulocytózu, byl v 70. letech v USA, Austrálii, Velké Británii a dalších zemích zakázán [9]. Ve Švédsku byl zakázán v r. 1974, po nových studiích zase povolen v r. 1995 a znovu zakázán v r. 1999. V Indii byl zakázán v r. 2013 a vzápětí povolen v r. 2014. V Evropské unii není registrován kromě skandinávských zemí (s výjimkou Finska)

například ve Francii, Řecku a ve Velké Británii (t. č. již mimo EU). Od prvního zákazu metamizolu byla provedena celá řada studií, které udávají výskyt agranulocytózy v širokém rozsahu od 1 : 1 439 podání až po 1 : 16 666 667 [9–14], přičemž většina novějších studií uvádí výskyt méně než 1 : 1 000 000 podání. Prakticky všechny studie byly kritizovány za různé nedostatky v jejich designu, ale skutečně je pravděpodobné, že agranulocytóza je extrémně vzácná komplikace. Existují předpoklady, že může být geneticky podmíněná s vyšším výskytem u osob ze severovýchodních zemí a v Británii [15]. Tomu nasvědčuje i případ závažných reakcí u osob pocházejících z Anglie (kde je lék zakázán), kteří si metamizol během dovolené či přestěhování koupili ve Španělsku, kde je volně dostupný [16]. V porovnání s paracetamolem a placebem má metamizol stejně nežádoucích účinků, ve srovnání s opioidy jich má méně [11].

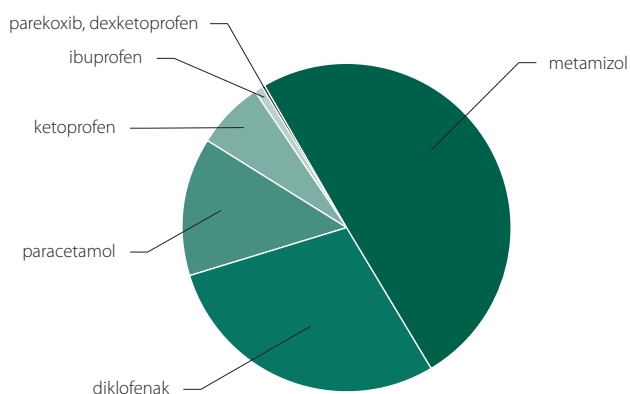
V roce 2018 požádalo Polsko Evropskou lékovou agenturu (European Medicines Agency, EMA) o zahájení řízení s cílem sjednotit dávkování léku a jeho použití u těhotných a kojících. Po zhodnocení výsledků dosavadních studií vydala EMA doporučení [17] stanovit u dospělých jednotlivou dávku orálně i parenterálně na 0,5–1 g, maximálně 4 g denně, v odůvodněných případech při parenterálním podání může být jednotlivá dávka až 2,5 g a maximální denní dávka až 5 g. V prvním trimestru gravidity je metamizol považován za bezpečný, kontraindikací je podání ve 3. trimestru gravidity (riziko poruchy vývoje ledvin a uzávěry *d. arteriosus*) a podávání během kojení (doporučuje se mateřské mléko odstříkat a nepodávat 48 hodin po podání metamizolu, protože koncentrace metamizolu v mateřském mléce mohou být vysoké). Riziko nefrotoxicity a hepatotoxicity je malé, stejně jako ovlivnění srážení krve a riziko poškození sliznice trávicího traktu [5, 9–11]. Vzhledem k vazodilataci může metamizol způsobit pokles krevního tlaku. Metamizol patří mezi léky, které mohou vyvolat závažný astmatický záchvat u pacientů s intolerancí kyseliny salicylové (aspirine-induced asthma, AIA). Příčina pravděpodobně není imunologická, ale vzniká na podkladě blokády cyklooxygenázy, a tím snížené tvorby ochranného prostaglandinu PGE<sub>2</sub>, který brzdí tvorbu leukotrienů [18, 19]. Pravá anafylaktoidní reakce se může vyskytnout i po předchozím bezproblémovém podávání. Má nejčastěji kožní či slizniční projevy, ale vzácně může vést až k srdeční zástavě [19, 20]. Výskyt anafylaxe po parenterálním podání se udává v širokém rozmezí 1 : 500 až po „vzácné“ (tj.  $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ) [20, 21].

Celkově lze shrnout, že metamizol je v léčbě pooperační bolesti považován za bezpečnější alternativu jiných analgetik [11].

## Současné postavení metamizolu v ČR

Dle statistiky SÚKL [22] je metamizol mezi parenterálními přípravky s neopioidními analgetiky nejpoužívanější látkou. V prvním čtvrtletí roku 2020 bylo vydáno téměř 465 000 balení metamizolu (ATC kód N02BB02), nepočítaje v to dalších 162 000 balení přípravku metamizolu s pitofenonem a dalšími látkami, z toho zhruba 128 000 v parenterální formě. Tento počet významně přesahuje počet balení parenterálních forem dalších neopioidních analgetik, jako jsou paracetamol, diklofenak, ibuprofen a další (Graf 1). To svědčí o tom, že hlavní indikací používání metamizolu je pravděpodobně pooperační analgezie, kde tvoří metamizol základ multimodální systémové analgezie.

**Graf 1.** Počet vydaných balení parenterálních forem vybraných analgetik za první čtvrtletí 2020 (zpracováno dle SÚKL)



Poznámka: počet balení dexketoprofenu a parecoxibu je tak malý, že je nelze v grafu rozeznat.

**PROHLÁŠENÍ AUTORA: Prohlášení o původnosti:** Práce je původní a nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Prohlašuji, že nemám střet zájmů v souvislosti s tématem práce. **Financování:** Žádné.

## LITERATURA

- Brune K. The early history of non-opioid analgesics. *Acute Pain* 1997; 1(1): 33–40.
- Brune K, Hinz B. The discovery and development of antiinflammatory drugs. *Arthritis and Rheumatology* 2004; 50(8): 2391–2399.
- Rinsema TJ. One hundred years of aspirin. *Med Hist* 1999; 43: 502–507.
- Ellis F. Paracetamol – a curriculum resource. Royal Society of Chemistry, London 2002 [on-line] [cit 2020-05-22]. Dostupné z: <https://books.google.cz/books?id=30xrr1Yz-sFQC&pg=PP5&lpg=PP5&dq=paracetamol,+discovery+source=bl&ots=FQIAyD-Gjxl&sig=ACfU3U2MqS76xjFpUtUnhettKsDahlgWYA&hl=cs&sa=X&ved=2ahUKewiU-amQmcfpAhVkBGBHWHY3BTIQ6AEwB3oECAoQAQ#v=onepage&q=paracetamol%2C%20discovery&f=false>.
- Jasiecka A, Maślanka T, Jaroszewski JJ. Pharmacological characteristics of metamizole. *Pol J Vet Sci* 2014; 17: 207–214.
- Hearn L, Derry S, Moore RA. Single dose dipyrone (metamizole) for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 4(4): CD011421. doi:10.1002/14651858.CD011421.pub2
- Lal A, Pandey K, Chandra P, Pande SB. Dipyrone for treatment of post-operative pain. *Anaesthesia*. 1973; 28(1): 43–47.
- 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.
- Miljković MN, Rančić NK, Simić RM, Stamenković DM, Dragojević-Simić VM. Metamizole: Current Status of the Safety and Efficacy. *Hospital Pharmacology*. 2018; 5(3): 694–704. doi:10.5937/hpimj1803694M
- Nikolova I, Petkova V, Tencheva J, Benbasat N, Voinikov J, Danchev N. 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
- Konijnenbelt-Peters J, van der Heijden C, Ekhardt C, Bos J, Bruhn J, Kramers C. Metamizole (Dipyrone) as an Alternative Agent in Postoperative Analgesia in Patients With Contra-indications for Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Pain Pract* 2017 Mar; 17(3): 402–408. doi: 10.1111/papr.12467. Epub 2016 Jun 27.
- Huber M, Andersohn F, Sarganas G, Bröndel E, Klimpel A, Thoma M, et al. Metamizole-induced agranulocytosis revisited: results from the prospective Berlin Case-Control Surveillance Study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015; 71(2): 219–227.
- Blaser LS, Tramonti A, Egger P, Haschke M, Krähenbühl S, Rätz Bravo AE. Hematological safety of metamizole: retrospective analysis of WHO and Swiss spontaneous safety reports. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015; 71(2): 209–217.
- Kötter T, da Costa BR, Fässler M, Blozik E, Linde K, Jüni P, et al. Metamizole-Associated Adverse Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE* April 13, 2015 [on-line] [cit. 2020-05-24]. doi: 10.1371/journal.pone.0122918. Dostupné z <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4405027/pdf/pone.0122918.pdf>
- Shah RR. Metamizole (dipyrone) – induced agranulocytosis: Does the risk vary according to ethnicity? *J Clin Pharm Ther*. 2019; 44: 129–133.
- Day A. Nolutil: Patients’ Families Demand Ban Of Controversial Painkiller. *HuffPost News* 16. 6. 2019. [on-line] [cit. 2020-05-25]. Dostupné z: [https://www.huffingtonpost.co.uk/entry/this-controversial-painkiller-could-be-linked-to-the-deaths-of-brits-in-spain-now-families-want-it-banned\\_uk\\_5cdd5660e4b09648227bd9f6?guccounter=1&guce\\_referrer=aHR0cHM6Ly93d3cuZ29vZ2xlLnNvbS8&guce\\_referrer\\_sig=AQAAAA0kV9z3v-TEkbbffMTmn1AGE9qzSAzJZ9vMY0KPJZLnXIB45z61GFZmSVsuolLXNetHIFYPkkEV6-nj1Le-hEhhaJ1b2WxeByi5LyMAO\\_6ajv\\_Q2M5K\\_OYPcN0hELXatXGEF190pTJ7M2DJ3M5lisfXlpD-NW\\_ezCIG8uNanJYk5UL](https://www.huffingtonpost.co.uk/entry/this-controversial-painkiller-could-be-linked-to-the-deaths-of-brits-in-spain-now-families-want-it-banned_uk_5cdd5660e4b09648227bd9f6?guccounter=1&guce_referrer=aHR0cHM6Ly93d3cuZ29vZ2xlLnNvbS8&guce_referrer_sig=AQAAAA0kV9z3v-TEkbbffMTmn1AGE9qzSAzJZ9vMY0KPJZLnXIB45z61GFZmSVsuolLXNetHIFYPkkEV6-nj1Le-hEhhaJ1b2WxeByi5LyMAO_6ajv_Q2M5K_OYPcN0hELXatXGEF190pTJ7M2DJ3M5lisfXlpD-NW_ezCIG8uNanJYk5UL)
- European Medicines Agency. Assessment report, Referral under Article 31 of Directive 2001/83/EC metamizole-containing medicinal products. [on-line] [cit. 2020-05-24]. 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)
- Novotná B. Aspirin-senzitivní asthma bronchiale. [on-line] [cit. 2020-06-01]. Dostupné z: <https://www.cipa.cz/astma-pri-nesnasenlivosti-aspirinu>
- Blanca-López N, Pérez-Sánchez N, Agúndez JA, García-Martin E, Torres MJ, Cornejo-García JA, et al. Allergic reactions to metamizole: immediate and delayed responses. *Int Arch Allergy Immunol* 2016; 169: 223–230. doi: 10.1159/000444798
- Machado-Albala JE, Urbano-Garzón SF, Gallo-Gómez YN, Zuluaga S, Henao Y, Parrado-Fajardo IY. Severe anaphylaxis reaction from dipyrone without a history of hypersensitivity. *Case report. Colombian Journal of Anesthesiology* 2017; 45(Supplement 1): 8–11.
- SÚKL. Metamizol-SPC. [on-line] [cit. 2020-06-01]. Dostupné z: [http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data%5Bsearch\\_for%5D=&data%5Bcode%5D=&data%5Bcat\\_group%5D=&data%5Bmaterial%5D=metamizol&data%5Bpath%5D=&data%5Breg%5D=&data%5Bradio%5D=none&data%5Brc%5D=&data%5Bcheckbox%5D%5B0%5D=brail-yes&data%5Bcheckbox%5D%5B1%5D=brail-no&data%5Bcheckbox%5D%5B2%5D=brail-def&data%5Bwith\\_adv%5D=0&data%5Blisting%5D=20&search=Vyhledat&page=2](http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?data%5Bsearch_for%5D=&data%5Bcode%5D=&data%5Bcat_group%5D=&data%5Bmaterial%5D=metamizol&data%5Bpath%5D=&data%5Breg%5D=&data%5Bradio%5D=none&data%5Brc%5D=&data%5Bcheckbox%5D%5B0%5D=brail-yes&data%5Bcheckbox%5D%5B1%5D=brail-no&data%5Bcheckbox%5D%5B2%5D=brail-def&data%5Bwith_adv%5D=0&data%5Blisting%5D=20&search=Vyhledat&page=2)
- SÚKL. Dodávky léčiv - se zaměřením na léčivé látky. [on-line] [cit. 2020-05-20]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/rok-2020>

## Závěr

Je pozoruhodné, že i přes veškerý recentní výzkum víme tak málo o látce, která je k dispozici již 100 let. Přes řadu často kontroverzních studií volajících po jeho zákazu a přes pravděpodobně nezaslouženou stigmatizaci, je metamizol v mnoha zemích včetně ČR používán jako bezpečné, účinné neopioidní analgetikum, které má ve srovnání s jinými látkami této skupiny méně nežádoucích účinků a může být zařazeno jako jedna ze základních komponent multimodální analgezie.