

ПОЛЗА И РИСК ПРИ УПОТРАБАТА НА МЕТАМИЗОЛЕ: ИСТОРИЧЕСКА СПРАВКА

- 1922** ПЪРВА ПУБЛИКАЦИЯ В МЕДИЦИНСКАТА
ЛИТЕРАТУРА ЗА АНАЛГЕТИЧНО ДЕЙСТВИЕ
НА МЕТАМИЗОЛЕ
- 1935** ПЪРВА ПУБЛИКАЦИЯ В МЕДИЦИНСКАТА
ЛИТЕРАТУРА ЗА СЛУЧАЙ НА
АГРАНУЛОЦИТОЗА СЛЕД УПОТРЕБА НА
МЕТАМИЗОЛЕ
- 1990-2009** СТОТИЦИ ПУБЛИКАЦИИ ЗА ПОЛЗАТА И
РИСКА ПРИ УПОТРЕБА НА МЕТАМИЗОЛЕ

ПОЛЗИ ПРИ УПОТРАБАТА НА МЕТАМИЗОЛЕ: ФАРМАКОДИНАМИЧНИ ОСОБЕННОСТИ

- АНАЛГЕТИЧНО ДЕЙСТВИЕ
- СПАЗМОЛИТИЧНО ДЕЙСТВИЕ
- АНТИПИРЕТИЧНО ДЕЙСТВИЕ
- ПРОТИВОВЪЗПАЛИТЕЛНО ДЕЙСТВИЕ

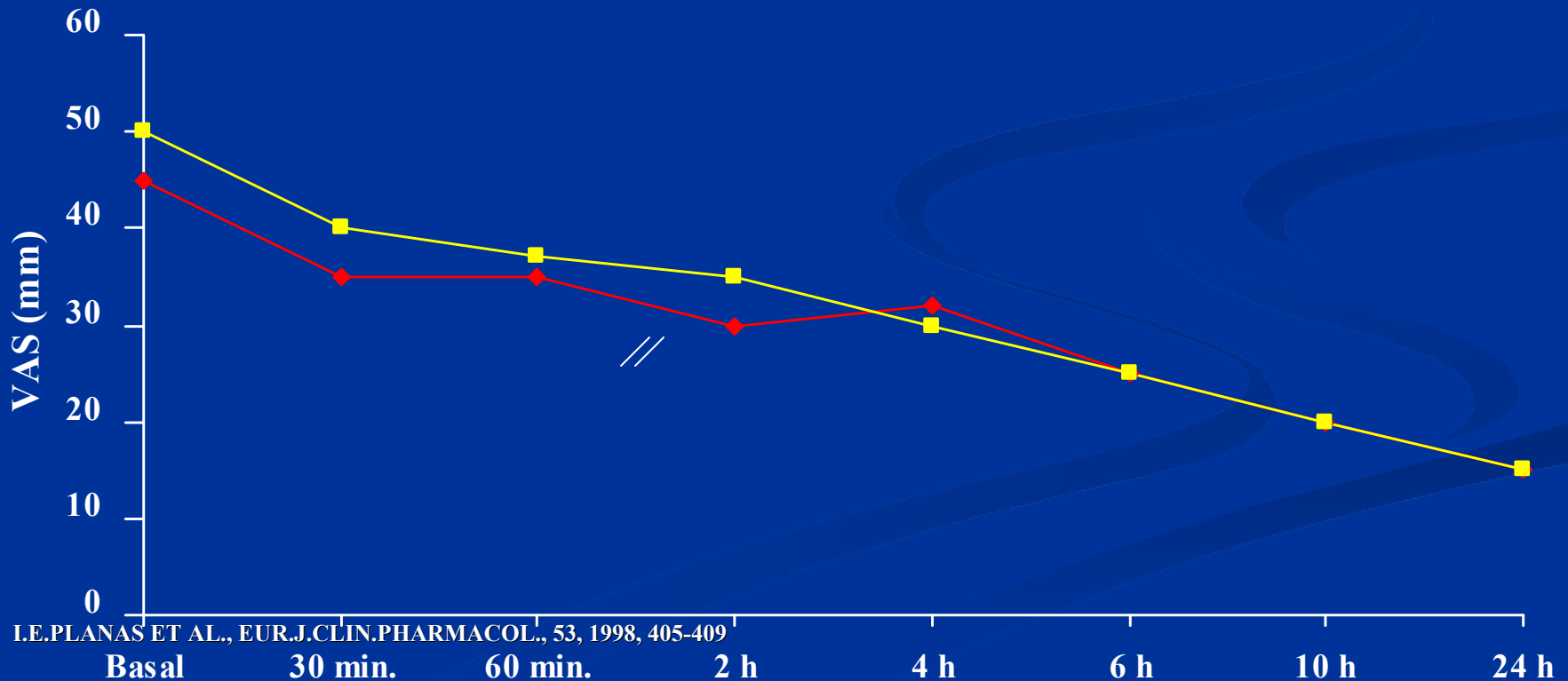
АНАЛГЕТИЧНА АКТИВНОСТ НА METAMIZOLE В СРАВНЕНИЕ С НЕСТЕРОИДНИ ПРОТИВОВЪЗПАЛИТЕЛНИ СРЕДСТВА И ОПИОИДНИ АНАЛГЕТИЦИ

НЯМА СТАТИСТИЧЕСКИ ЗНАЧИМА АНАЛГЕТИЧНА
АКТИВНОСТ МЕЖДУ **METAMIZOLE** И

- **ASPIRIN** ПРИ БОЛНИ С ТЕНЗИОННО ГЛАВОБОЛИЕ (P. MARTINEZ-MARTIN ET AL., 2001);
- **IBUPROFEN** ПРИ БОЛНИ СЛЕД ХИРУРГИЧЕСКИ ИНТЕРВЕНЦИИ В СТОМАТОЛОГИЯТА (I.E. PLANAS ET AL., 1998);
- **KETOPROFEN** ПРИ БОЛНИ СЛЕД ХИРУРГИЧЕСКИ ИНТЕРВЕНЦИИ ЗА ОТСТРАНЯВАНЕ НА ТУМОРИ НА ШИЯТА И ГЛАВАТА (A. SABO ET AL., 2007);
- **TRAMADOL** ПРИ БОЛНИ СЛЕД ХИСТЕРЕКТОМИЯ (L.M.TORRES ET AL., 2001)

TRAMADOL BY PATIENTS AFTER HYSTERECTOMY (L.M.TORRES ET AL., 2001)

TIME COURSE OF ANALGESIC EFFECT FOR THE TREATMENT GROUPS ACCORDING TO SCORES ON THE VISUAL ANALOGUE SCALE

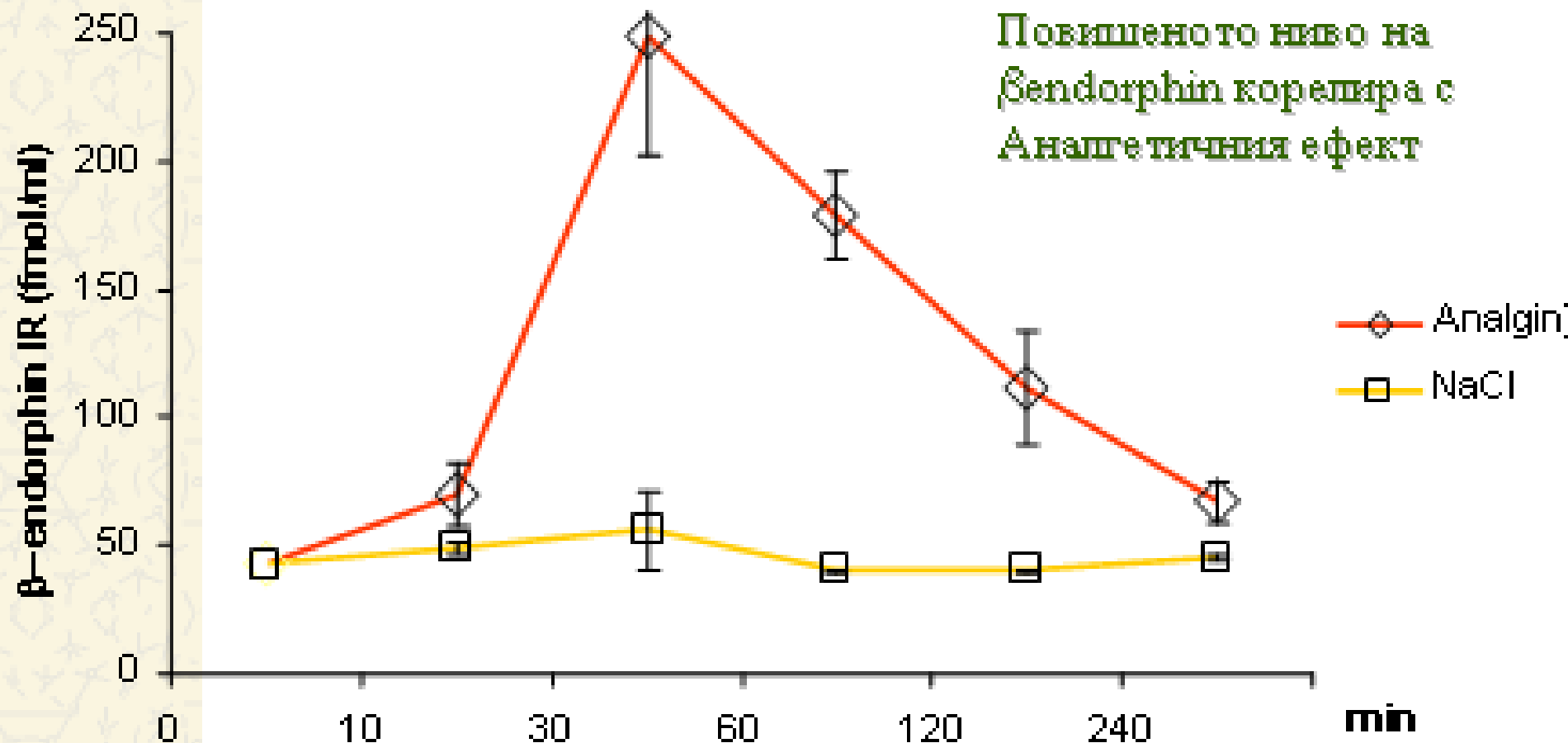


METAMIZOLE: MECHANISM OF ACTION ON CNS

- METAMIZOLE INFLUENCES THE ENDOGENOUS OPIOID SYSTEM
- METAMIZOLE INFLUENCES THE ADENOSIN-ERGIC SYSTEM
- METAMIZOLE INFLUENCES THE GLUTAMAT-ERGIC SYSTEM

(M.VLASKOVSKA, 2007)

Effect of Metamizol on β -endorphin release



The metabolism of metamizole

Metamizole Na

↓ (!!)

4-methyl-amino-antipyrin (!!)

4-amino- antipirine

4-formyl-amino-antipirine(!)

4-acetyl-amino-antipirine

Apparent in vitro potencies of MAA and AA as inhibitors of COX-1 and COX-2 activity in whole blood assays^a

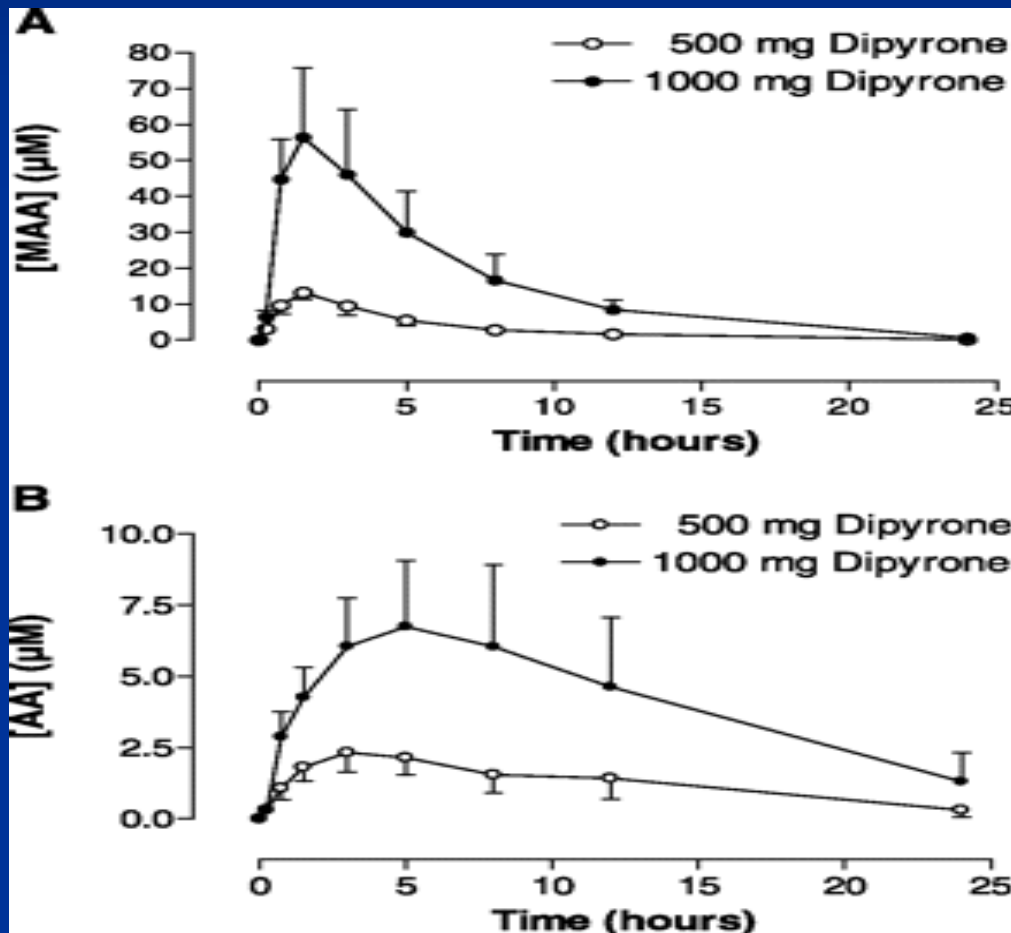
Metabolite	COX-1 IC50 ($\mu\text{mol/L}$)	COX-2 IC50 ($\mu\text{mol/L}$)
MAA	2.55 ± 1.32	4.65 ± 2.36
AA	20.79 ± 6.14	41.81 ± 16.51

^a IC50 values are expressed as means \pm SEM of $n = 3$ blood donors

(B.HINZ ET AL.,2007)

Plasma concentrations of MAA (A) and AA (B) after oral administration of 500 mg or 1000 mg dipyrene.

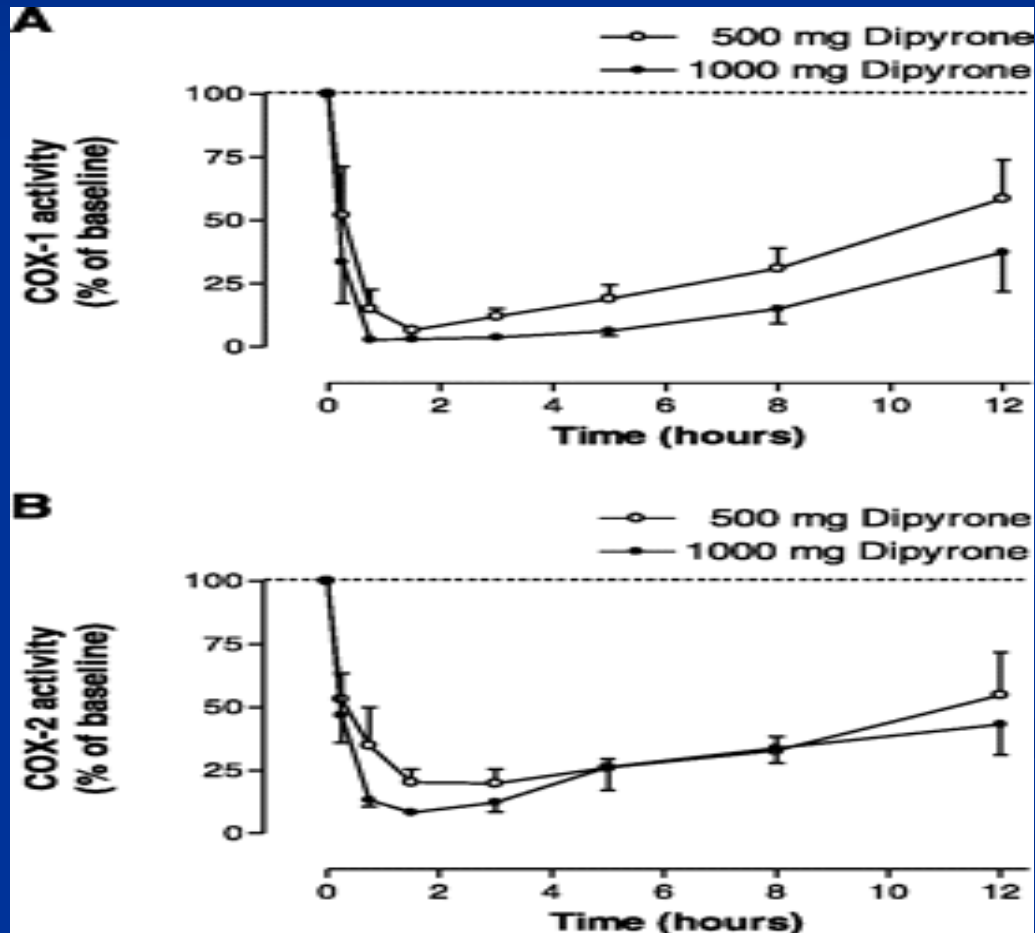
Values are means \pm SEM from $n = 5$ volunteers.



(B.HINZ ET AL.,2007)

Time-dependent *ex vivo* inhibition of COX-1 (A) and COX-2 activity (B) after oral administration of 500 mg or 1000 mg dipyrrone to 5 volunteers.

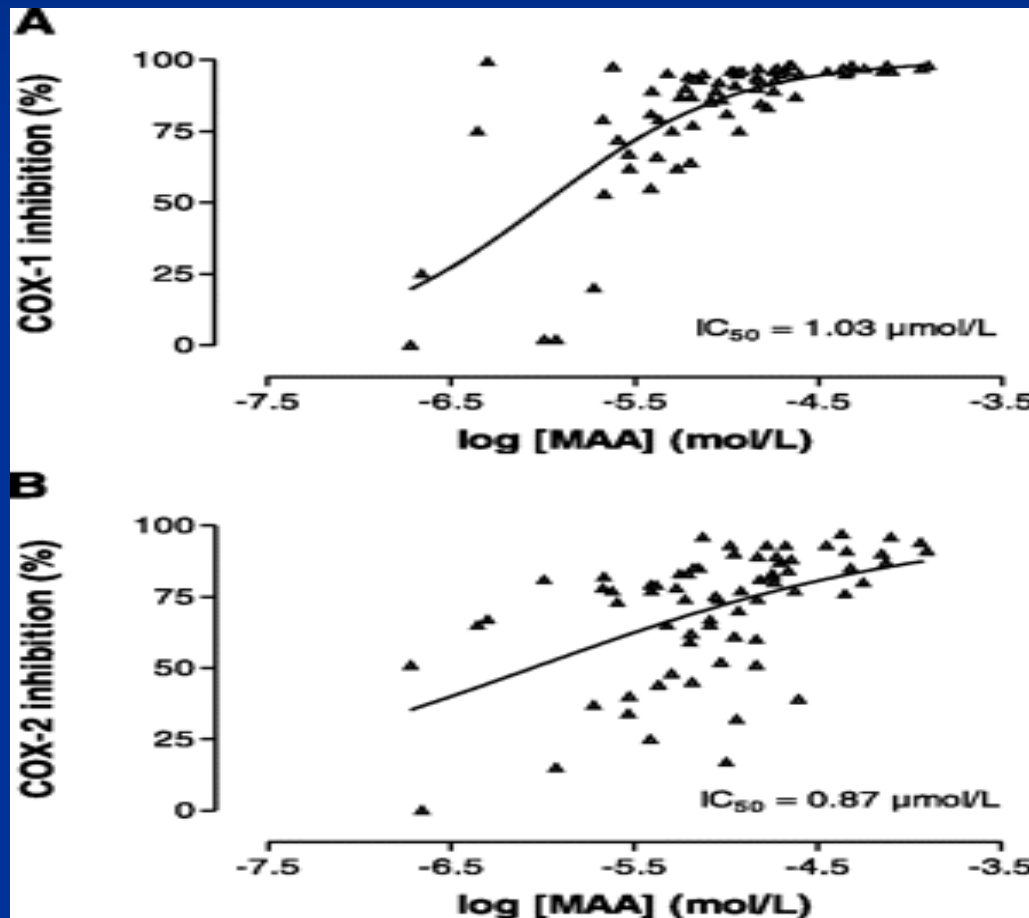
Values are means \pm SEM.



(B.HINZ ET AL.,2007)

Relationship between *ex vivo* inhibition of COX-1 (A) and COX-2 activity (B) and plasma concentrations of MAA.

Values were derived from $n = 5$ volunteers.



(B.HINZ ET AL.,2007)

МЕТАМИЗОЛЕ: ИНХИБИРАЩ ЕФЕКТ ВЪРХУ АКТИВНОСТТА НА СОХ-1 И СОХ-2

- ОСНОВНИЯТ ФАРМАКОЛОГИЧНО АКТИВЕН МЕТАБОЛИТ НА МЕТАМИЗОЛА 4 МАА (4 МЕТИЛ-АМИНО АНТИПИРИН) ПОТИСКА АКТИВНОСТТА НА СОХ-1 И СОХ-2

IN VITRO EX VIVO:

ПРИЛАГАНЕТО НА МЕТАМИЗОЛЕ ЕДНОКРАТНО В ДОЗА 500 MG И 1 000 MG НА ЗДРАВИ ДОБРОВОЛЦИ ПОТИСКА АКТИВНОСТТА НА СОХ-1 И СОХ-2 В КРЪВНА ПЛАЗМА С НАД 50 % В ПРОДЪЛЖЕНИЕ НА 8-10 ЧАСА

- МЕТАМИЗОЛЕ ПРИЛОЖЕН МНОГОКРАТНО(ДО 4 ПЪТИ ДНЕВНО) В ДОЗА 500 MG И 1 000 MG ПОТИСКА АКТИВНОСТТА НА СОХ-2 СЪС НАД 70 % В ПРОДЪЛЖЕНИЕ НА ЦЕЛИЯ ПЕРИОД НА ТРЕТИРАНЕ.
- МЕТАМИЗОЛЕ В ДОЗА 1000 MG ПОТИСКА АКТИВНОСТТА НА СОХ-2 ПО-СИЛНО ОТ КЛАСИЧЕСКИТЕ СОХ-2 ИНХИБИТОРИ CELECOXIB (200 MG) И ROFECOXIB (25 MG) .

(B.HINZ ET AL.,2007)

МЕТАМИЗОЛЕ: ПОТИСКАНЕ НА АКТИВНОСТТА НА COX-1 БЕЗ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ ВЪРХУ СТОМАШНАТА ЛИГАВЦА(I)

- ЕДНОКРАТНОТО ПИЛАГАНЕ НА МЕТАМИЗОЛЕ В ДОЗА 1000 MG ПОТИСКА АКТИВНОСТТА НА COX-1 ПО-СИЛНО ОТ DICLOFENAC (75 MG) И IBUPROFEN (400 MG)
- МЕТАМИЗОЛЕ НЕ ПРЕДИЗВИКВА УВРЕЖДАНИЯ НА СТОМАШНАТА ЛИГАВИЦА ЗА РАЗЛИКА ОТ КЛАСИЧЕСКИТЕ NSAID

МЕТАМИЗОЛЕ: ПОТИСКАНЕ АКТИВНОСТТА НА COX-1 БЕЗ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ ВЪРХУ СТОМАШНАТА ЛИГАВИЦА (II)

- НЕЖЕЛАНИТЕ РЕАКЦИИ ВЪР ХУ СТОМАШНАТА ЛИГАВИЦА НА КЛАСИЧЕСКИТЕ НЕСТЕРОИДНИ ПРОТИВОВЪЗПАЛИТЕЛНИ СРЕДСТВА СА СВЪРЗАНИ НЕ ТОЛКОВО С ПОТИСКАЩОТО ИМ ДЕЙСТВИЕ ВЪРХУ COX-1, А ОСНОВНО С КИСЕЛИЯ ИМ ХАРАКТЕР И НАВЛИЗАНЕТО ИМ В ЕПИТЕЛНИТЕ КЛЕТКИ НА СТОМАШНАТА ЛИГАВИЦА, КЪДЕТО ПРИДИЗВИКВАТ ДЕКУПЕЛУВАНЕ НА МИТОХОНДРИАЛНОТО ФОСФОРИЛИРАНЕ
 - УВРЕЖДАНЕ НА СТОМАШНАТА ЛИГАВИЦА СЛЕД ПЕРОРАЛНО ПРИЛОЖЕНИЕ НА ИНДОМЕТАЦИН СЕ НАБЛЮДАВА И ПРИ МИШКИ ГЕНЕТИЧНО ЛИШЕНИ ОТ COX-1 (COX-1 KNOCKOUT MICE)

(R.Langenbach et 1995)

МЕТАМИЗОЛЕ: ПОТИСКАНЕ АКТИВНОСТТА НА COX-1 БЕЗ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ ВЪРХУ СТОМАШНАТА ЛИГАВИЦА (III)

МЕТАМИЗОЛЕ, КАТО ХИМИЧНО СЪЕДИНЕНИЕ, НЯМА КИСЕЛ ХАРАКТЕР(pK_a 7) И НЕ СЕ НАТРУПВА В ЕПИТЕЛНИТЕ КЛЕТКИ НА СТОМАШНАТА ЛИГАВИЦА И НЕ ПРЕДИЗВИКВА УВРЕЖДАНЕТО ѝ

- ПРИЛАГАНЕТО НА МЕТАМИЗОЛ В ДОЗА 1000 МГ ТРИ ПЪТИ ДНЕВНО В ПРОДЪЛЖЕНИЕ НА ТРИ ДНИ НА ЗРАВИ ДОБРОВОЛЦИ НАМАЛЯВА ЗНАЧИМО КОНЦЕНТРАЦИЯТА НА PGE2 БЕЗ ДА ПРЕДИЗВИКВА ЗНАЧИМИ УВРЕЖДАНЯ НА СТОМОШНАТА ЛИГАВИЦА

(J.C.Frolich,1986)

НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ ПРИ УПОТРЕБА НА МЕТАМИЗОЛЕ: ОБОБЩЕНИ ДАННИ ЗА ПЕРИОДА 2000 – 2006

СЕРИОЗНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

- AGRANULOCYTOSIS

ИСПАНИЯ, ПОЛША

1 СЛУЧАЙ /

1 МИЛИОН ВЗИМАЛИ

ИЗРАЕЛ, УНГАРИЯ, БЪЛГАРИЯ

NO CASES

- АНАФИЛАКТИЧЕН ШОК

МНОГО РЯДКО

НЕСИОЗНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

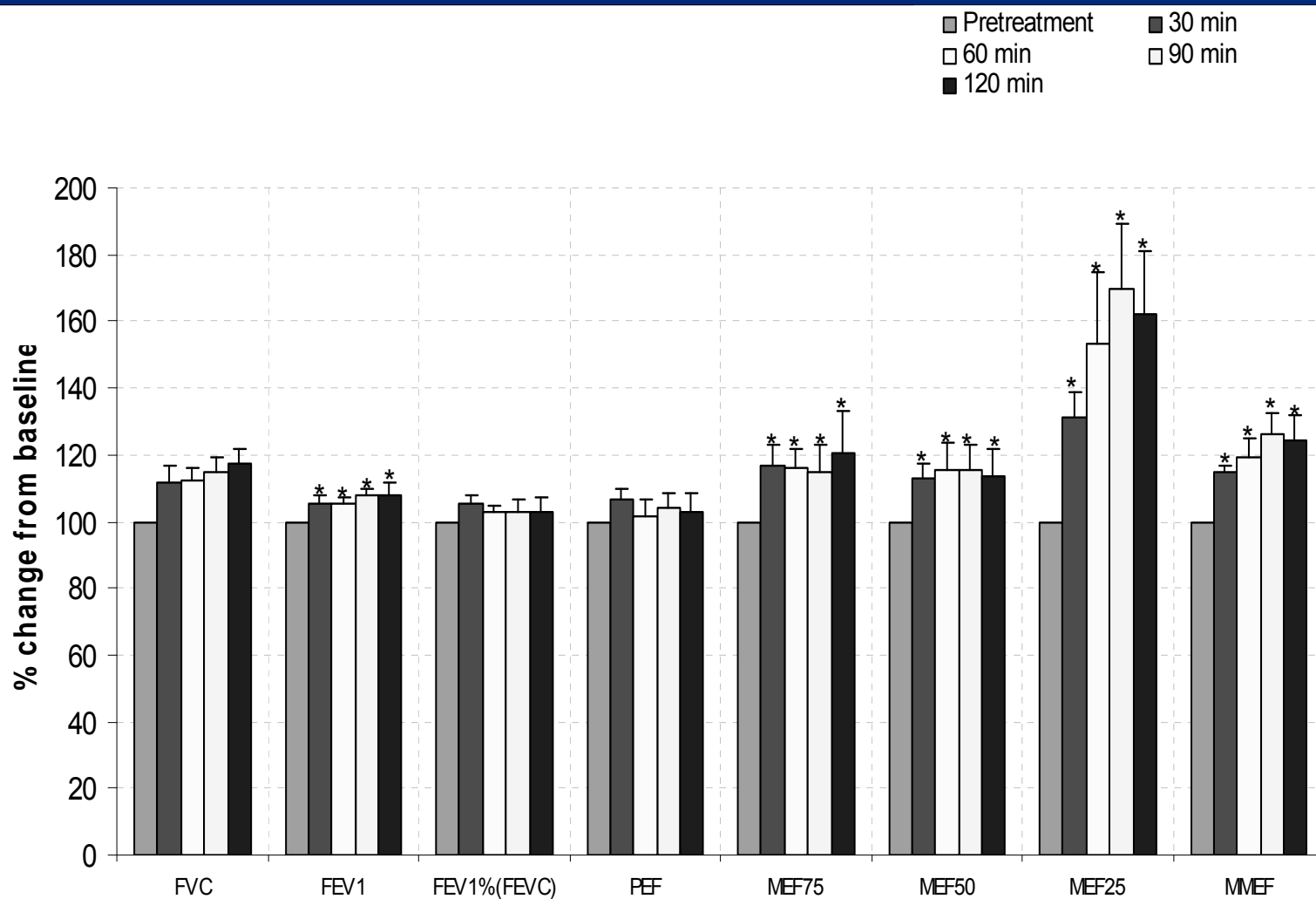
- ГАСТРО-ИНТЕСТИНАЛЕН ДИСКОНФОРТ,
НАУЗЕА, СОМНОЛЕНТНОСТ

ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

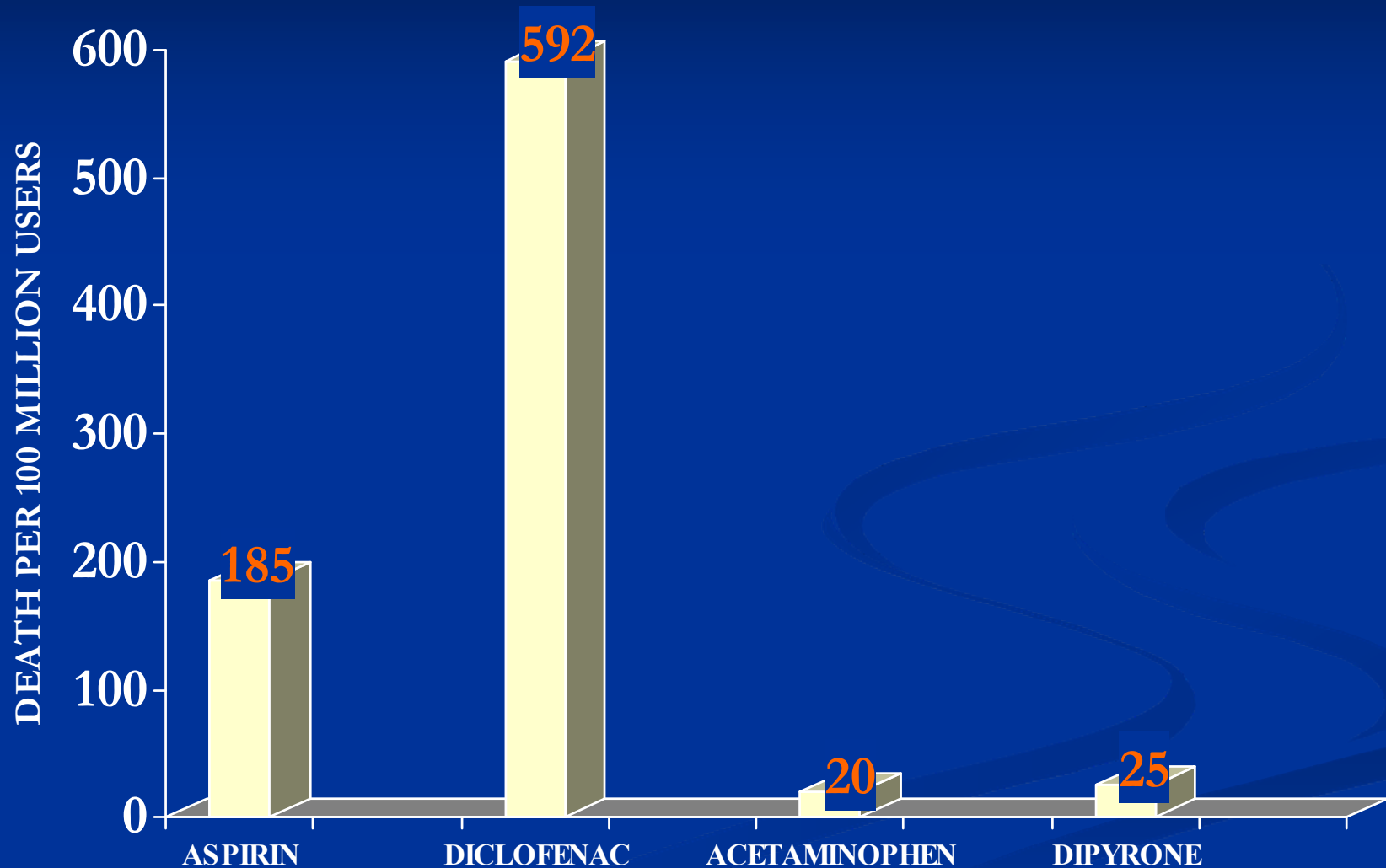
МЕТАМИЗОЛЕ НЕ ПОВЛИЯВА ФИЗИОЛОГИЧНИЯ БЕЛОДРОБЕН КАПАЦИТЕТ ПРИ БОЛНИ С БРОНХИАЛНА АСТМА И ХОБП И МОЖЕ ДА СЕ ПРИЛАГА КАТО АНАЛГЕТИК ПРИ ТЯХ

MODERATE ASTHMA PATIENTS

(Esgü Gulmez et al., 2006)

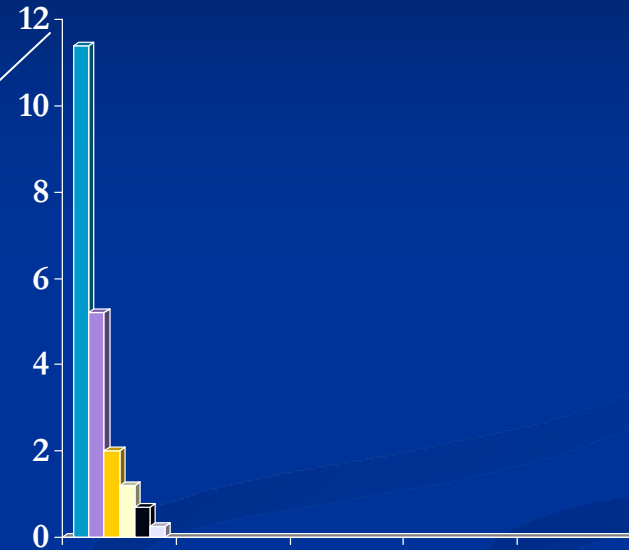
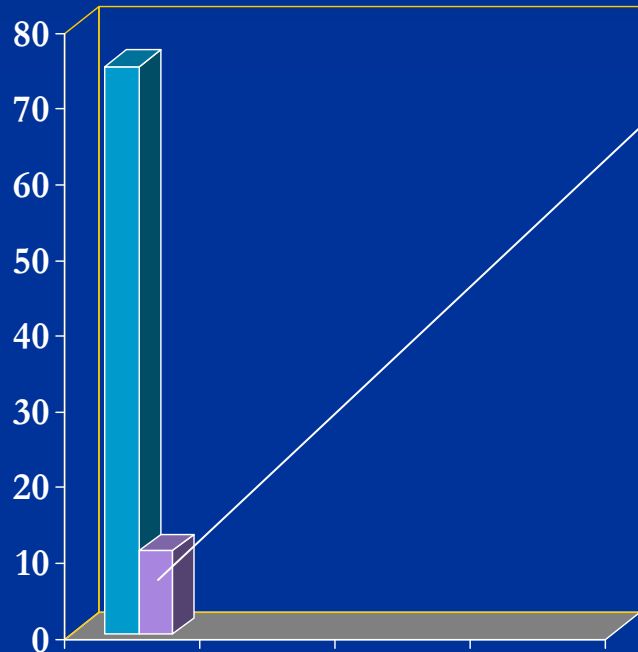


EXCESS MORTALITY ASSOCIATED WITH SHORT-TERM USE OF NON-NARCOTIC ANALGESICS



ANNUAL MORTALITY RATES (PER MILLION) OF SELECTED ADVERSE EFFECTS IN THE GENERAL POPULATION ASSOCIATED WITH SHORT-TERM USE OF NON-NARCOTIC ANALGESICS

Mortality rate per million persons per year



■ Upper gastrointestinal complications ■ Other

- Acute pancreatitis, idiopathic/drug-induced (6.1)
- Acute hepatic disease, idiopathic (3.1)
- Aplastic anemia (0.9), acute renal failure, toxin-induced (0.6), agranulocytosis (0.3)
- Toxic epidermal necrolysis (0.2)
- Stevens-Johnson syndrome (0.1)
- Anaphylaxia (0.04)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- СЪВРЕМЕННИТЕ ПОЗНАНИЯ ЗА МЕХАНИЗМА НА ДЕЙСТВИЕ И МНОГО ДОБРОТО СЪОТНОШЕНИЕ МЕЖДУ ПОЛЗА, РИСК И СТОЙНОСТ ПРИ ПРИЛАГАНЕТО НА МЕТАМИЗОЛ УТВЪРЖДАВАТ ЦЕЛЕСЪОБРАЗНОСТТА ОТ ШИРОКОТО МУ ИЗПОЛЗВАНЕ В ЕЖЕДНЕВНАТА КЛИНИЧНА ПРАКТИКА