

# Причудливая судьба анальгина

**М. В. Авксентьева**

**НИИ клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики РГМУ, Москва**

**РЕФЕРАТ:** В статье анализируется опыт ограничения использования метамизола натрия (син. дипирон, анальгин) в различных странах. Отношение к возможности его применения в рутинной практике варьирует от разрешения свободной продажи как безрецептурного препарата до полного запрещения. В отсутствие точных и однозначных данных о частоте развития агранулоцитоза на фоне приема метамизола следует признать, что решения о регулировании обращения метамизола не являются в полной мере доказательными, несмотря на его 90-летнюю историю.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** метамизол натрия (дипирон, анальгин), безопасность, агранулоцитоз, доказательная медицина.

Успешная борьба с болью, наверное, одно из самых осязаемых достижений медицины. Наличие большого числа обезболивающих средств в свободной продаже позволяет нам без труда при малейшем дискомфорте выпить пару таблеток и продолжать жить обычной жизнью. Мы часто слышим, что пациенты и не подозревают, какими неприятными последствиями может обернуться бесконтрольное применение обезболивающих. Но, как выясняется, возможные последствия не до конца ясны и специалистам. История одного из наиболее популярного в нашей стране обезболивающего препарата анальгина – отличный поучительный пример, демонстрирующий сразу три характерных для оценки технологий в современной медицине проблемы:

- 1) неоднозначность имеющихся у нас данных;
- 2) множество факторов (в том числе и не совсем научных), влияющих на принятие решений;
- 3) сложность трактовки соотношения пользы и вреда.

Анальгин означает отсутствие боли (название образовано из приставки «а(ан)» в значении отрицания, отсутствия какого-либо качества и корня «алг» от древнегреческого «алгос» — боль), что вполне соответствует характеристикам препарата. Анальгин доступен — дешев и продается в каждой аптеке, а главное, что многие испытали на себе, действительно помогает. В то же время безопасность анальгина является предметом споров в медицинском сообществе уже много лет. В этом споре участвуют и российские эксперты [1], а после нескольких телевизионных передач и статей в популярных газетах и журналах, где анальгин называли опасным лекарством, на форумах в Интернете его с удовольствием обсуждают уже и пациенты.

Действующим веществом анальгина является метамизол натрия, он же дипирон. В разных стра-

Немецкий химик  
Людвиг Кнорр  
(1859 – 1921)



нах используют разные варианты названия активного вещества, и далее мы будем называть его метамизолом, как это принято в России. Метамизол был синтезирован немецким химиком Людвигом Кнорром в 1920 г., и в 1922 г. его массовое производство начала компания Hoechst. С тех пор анальгезирующее действие метамизола доказано в многочисленных исследованиях. Даже в Кокрановской библиотеке три систематических обзора подтверждают его эффективность: существуют убедительные доказательства того, что он помогает при купировании острой почечной колики, послеоперационной и головной боли [2 – 4].

Впрочем, анальгетический эффект метамизола никогда и не ставился под сомнение. Предметом спора является безопасность и в основном — риск агранулоцитоза на фоне приема метамизола. Именно из-за высокого риска агранулоцитоза использование анальгина запрещено или ограничено во многих экономически развитых странах: Великобритания отказалась от него уже в 1965 г., Швеция — в 1974 г., Норвегия — в 1976 г., США — в

1977 г., Дания — в 1979 г., позже к ним присоединились Австралия, Италия, Саудовская Аравия, ОАЭ, Израиль, Иран и пр. Число стран, запретивших метамизол или ограничивших его применение, постоянно растет. При этом в некоторых странах метамизол и все содержащие его продукты полностью изъяты из обращения, в других — запрещены к использованию у детей и подростков, а в третьих — разрешены только в отдельных ситуациях, например, для кратковременного применения в случаях, когда не помогают другие средства. Э. Четли в известной книге «Проблемные лекарства» назвал метамизол никому не нужным лекарством и на его примере демонстрировал, как фирма-производитель игнорирует постоянно поступающие свидетельства смертельной опасности препарата и продолжает рекламировать его как средство первого выбора при болях любого происхождения, которые сами по себе, в отличие от метамизола, к смерти привести не могут [5].

Однако частота развития агранулоцитоза при приеме метамизола с самого начала была неясна. G. Discombe в ретроспективном анализе историй 1272 больных выявил агранулоцитоз при приеме амидопирин<sup>1</sup> в 0,86 % случаев [6]. Примерно такой же показатель (0,79 %) уже именно для метамизола приводит С. М. Huguley [7]. Именно после этой публикации метамизол был изъят из обращения в США и Великобритании, примеру которых последовали и многие другие. Однако отношение к анальгину в странах Восточной Европы и Латинской Америки было и есть более снисходительное — там он по-прежнему продается без рецепта и воспринимается населением, а зачастую и медицинскими работниками как безопасный анальгетик.

Для более объективного решения вопроса о целесообразности применения метамизола в медицинской практике в 1980 – 1986 гг. было проведено международное исследование по агранулоцитозу и апластической анемии (The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study, IAAAS), известное так же как Бостонское исследование [8]. Это было исследование типа «случай – контроль», которое проходило в 7 европейских городах (Барселоне, Ульме, Западном Берлине, Милане, Будапеште, Софии и Стокгольме/Упсале) и Иерусалиме. В IAAAS риск развития агранулоцитоза был оценен как небольшой — 1 случай на 1,1 млн принимавших препарат пациентов в неделю, а в Иерусалиме и Будапеште вообще не было обнаружено увеличения риска (относительный риск составил 0,8).

В плане последовательного использования доказательств для принятия решений в здравоохранении интересен опыт Швеции, где метамизол применялся с 1934 г., а в 1974 г. был запрещен к применению из-за высокой частоты агранулоцитоза, которая на тот момент расценивалась как 1 случай на каждые 3000 пациентов, применявших препарат [9, 10]. В 1995 г. после завершения IAAAS метамизол был вновь зарегистрирован, хотя и по более узким показаниям: краткосрочное применение при острой, умеренной или выраженной боли после хирургических вмешательств, при почечной или печеночной колике. Надо отметить, что шведы при этом повели себя вполне рационально: они инициировали у себя собственное исследование, в котором регистрировали побочные эффекты на фоне возрожденного метамизола. Проанализировав все сообщения о побочных эффектах, они пришли к выводу, что риск агранулоцитоза составляет не менее 1:1439 назначений метамизола, и в 1999 г. он снова был запрещен [11].

С тех пор и по сей день все медицинское сообщество стоит перед дилеммой: чьим результатам верить. Во всех исследованиях имели место методические погрешности, которые не позволяют считать результаты достаточно убедительными. Небольшое исследование С. М. Huguley уже явно не отвечает современным стандартам качества. Шведское исследование достаточно хорошо выполнено с точки зрения дизайна: данные получены в результате сплошной регистрации побочных эффектов, известна частота назначений метамизола, имела место централизованная регистрация фактов приобретения лекарств в аптеке, а с 1996 г. применялась компьютеризированная система учета. В то же время выводы основаны на небольшом числе наблюдений, и не исключена система двойного учета побочных эффектов.

IAAAS — это исследование типа «случай – контроль», т.е. в нем сопоставляли частоту приема метамизола в группе «случаев» (больных с агранулоцитозом) и в группе «контроля» (больных, госпитализированных в стационар, но не имеющих агранулоцитоза), после чего оценивали риск. В IAAAS не включали пациентов, принимавших метамизол как жаропонижающее средство, а критерием наличия агранулоцитоза там считалось не только снижение числа нейтрофилов, но и развитие лихорадки. Кроме того, в IAAAS включались только госпитализированные пациенты, и соответственно не были учтены больные, до поступления в стационар у которых либо улучшалось состояние, либо, напротив, наступала смерть. Наконец, в

<sup>1</sup> И метамизол, и амидопирин относятся к производным пиразолона.

<sup>2</sup> Авторами была рассчитана частота случаев в год, после чего ее разделили на 52 (число недель в году).

IAAAS использовался странный показатель частоты агранулоцитоза — частота случаев на число человеко-недель (в оригинале англ. user-weeks)<sup>2</sup>. По мнению P. Schönhöfer с соавт., частота 1:1,1 млн человеко-недель составляет примерно то же, что 1:20 000 за год, а если учесть, что при регистрации побочных эффектов обычно выявляется около 5 % реальных случаев, то в итоге частота агранулоцитоза и составит 1:1000, что практически совпадает со шведскими данными [12].

В результате аргументами в спорах снова становятся эмоции, мнения авторитетов и красочные метафоры, в чем особенно преуспели бразильские специалисты — последовательные сторонники относительной безопасности метамизола. Проф. A. Wong пишет, что если бы частота агранулоцитоза была бы такой, как в работах G. Discombe и С. М. Huguley, то смертность от приема метамизола превосходила бы в несколько раз смертность от инфаркта миокарда и аритмии вместе взятых [13]. Он же ссылается на замечание гуру неинфекционной эпидемиологии, сэра Ричарда Долла, который считал, что уровень доказательств опасности метамизола, приведших к его запрету в Великобритании и США (имеется в виду статья С. М. Huguley), был слабым согласно современным стандартам. Другой бразильский эксперт — I. М. Benseñor — называет борьбу с метамизолом хорошим примером «недоказательной медицины», основанной на предвзятости, а не на научных данных, о чем, по ее мнению, дополнительно свидетельствует пренебрежительное прозвище «мексиканский аспирин», встречающееся в индексированных в Медлайн статьях. Автор подчеркивает, что у нее нет никакого конфликта интересов, кроме того, что она сама страдает мигренью и как врач считает, что метамизол хорошо иметь под рукой в таких случаях [14].

Очевидно, что бразильских специалистов шведский опыт не убедил. В июле 2001 г. в Бразилии прошло международное совещание экспертов по оценке безопасности метамизола, выводы которого наглядно демонстрировали стойкую привязанность к этому препарату. Эксперты решили следующее:

- эффективность метамизола как жаропонижающего и анальгезирующего средства не вызывает сомнения;
- риск развития агранулоцитоза при приеме метамизола не больше, чем для других жаропонижающих средств, присутствующих на рынке;
- изменение статуса метамизола на фармрынке приведет к негативным последствиям для населения и увеличению риска развития побочных эф-

фектов от приема других, аналогичных по эффекту лекарственных средств [15].

В результате свободного обращения метамизола в соседних странах в США столкнулись с проблемой нелегального потребления метамизол-содержащих лекарств выходцами из Латинской Америки, в частности из Мексики. Случай агранулоцитоза, развившегося после приема приобретенного на рынке препарата метамизола у 4-летнего ребенка в Солт Лейк Сити, был описан в журнале *Pediatrics* и привлек внимание медицинской общественности. Опросы, проведенные среди иммигрантов, показали, что около 35 % из них употребляют метамизол, 20 % из них дают его своим детям. Американские врачи призвали коллег к настороженности по поводу возможного употребления метамизола латиноамериканцами и подчеркнули необходимость контроля за нелегальным распространением лекарств [16].

Тем не менее и в настоящее время в Бразилии и Мексике метамизол — анальгетик выбора и по-прежнему продается без рецепта. В бразильской медицинской периодике очевидно прослеживается тенденция считать опасность метамизола преувеличенной [17]. Объективные данные, полученные в локальных исследованиях, дают им такую возможность. Общая частота лекарственно-индуцированного агранулоцитоза в ретроспективном наблюдении в Сан-Паулу (город с 12 млн населения) была 0,44 – 0,82 случая на миллион населения в год [18]. Бразильцы, как и шведы, на этом не остановились, решили упорно добиваться правды и приняли участие в так называемом Латинском исследовании (включавшем Бразилию, Аргентину и Мексику), результаты которого показали, что частота агранулоцитоза в странах-участниках мала и составляет 0,36 случаев на миллион человеко-лет. Авторы подтверждают, что метамизол повышает риск агранулоцитоза, но при такой низкой заболеваемости, на их взгляд, это не может считаться серьезной проблемой<sup>3</sup> [19].

Конечно, ключевым вопросом оценки целесообразности применения метамизола является его безопасность в сравнении с имеющимися альтернативами. К сожалению, и по этому поводу нет ни единого мнения, ни однозначных данных.

В метаанализе исследований, посвященных изучению безопасности ненаркотических анальгетиков за период с 1975 по 1995 г. было рассчитано, что суммарный риск развития летальных исходов, связанных с возникновением таких неблагоприятных побочных эффектов, как агранулоцитоз,

<sup>3</sup> Справедливости ради следует отметить, что это исследование финансировалось Санофи-Авентис, частью которого теперь является Хехст — родоначальник и производитель метамизола.

апластическая анемия, анафилактический шок, язвенное поражение желудка и двенадцатиперстной кишки, при применении метамизола в 24 раза меньше, чем при использовании диклофенака, и сопоставим с таковым для парацетамола [20].

В исследовании «случай – контроль» на базе гематологических отделений больниц Барселоны было показано, что метамизол занимает 4-е место среди вероятных причин лекарственно-индуцированного агранулоцитоза после тиклопидина, кальция добезилата и анти тиреоидных препаратов [21]. Систематический обзор, посвященный сравнительной оценке риска развития агранулоцитоза при приеме различных лекарств, подтвердил, что метамизол находится среди лидеров, при этом вопрос об изъятии из обращения других препаратов с многократно более высоким риском не стоит [22] (таблица).

К дискуссии о безопасности метамизола недавно присоединились польские коллеги. Снова обсудив все имеющиеся сведения, они ссылаются на данные Сотрудничающего центра ВОЗ по мониторингу лекарств, согласно которым за период 1978 – 2009 гг. число зарегистрированных побочных эффектов метамизола составило 14 441, а парацетамола — 67 581. Они также обращают внимание на то, что риск развития агранулоцитоза и смерти от него при приеме метамизола в сотни раз ниже риска умереть от желудочно-кишечного кровотечения при приеме нестероидных противовоспалительных средств, которые становятся препаратами выбора для купирования боли после исключения метамизола из обращения [23].

В спорах не удалось избежать и новомодных тенденций: стали предполагать наличие региональных фармакогенетических особенностей метаболизма метамизола. В исследованиях было показано, что для ряда лекарственных препаратов имеются специфические факторы риска, предрасполагающие к развитию гемодискразий. Например, клозапин-индуцированный агранулоцитоз ассоциирован с определенными гаплотипами, которые выявляются в еврейской популяции [9, 24]. В небольшом исследовании перенесшие агранулоцитоз после приема лекарств, в том числе метамизола, пациенты отличались по своим генетическим особенностям от участников контрольной группы [25]. Тем не менее мы пока не знаем, сыграла ли генетика роль в различных результатах шведских и бразильских исследований.

Таким образом, имеющиеся сведения о безопасности применения метамизола по-прежнему не позволяют прийти к какому-либо определенному выводу о целесообразности его использования в медицинской практике. Российских данных как не

## Риск развития агранулоцитоза при приеме различных лекарственных препаратов

МНН	Отношение шансов (95 % доверительный интервал)
Метимазол	230,9 (120,4 – 453,5)
Пиритилдион	200,11 (22,62 – 8)
Тиклопидин	103,2 (12,7 – 837,4)
Добезилат кальция	77,8 (4,5 – 1346,2)
Спиринолактон	74,6 (36,3 – 167,8)
Метамизол	23,7 (8,7 – 64,4) 25,8 (8,4 – 79,1)

*Примечание. По [3].*

было, так и нет. Пока можно уверенно говорить только о необходимости совершенствования службы фармаконадзора и унификации методик проводимых исследований.

Примечательно, что исследования обезболивающего эффекта метамизола/дипирона — рандомизированные, слепые и двойные «слепые» и пр. — продолжаются. Судя по ссылкам в Медлайн, за последние 5 лет было проведено как минимум 17 исследований, в которых метамизол выступал либо как изучаемый препарат, либо как препарат сравнения, и еще в 7 исследованиях он упоминался как стандартное средство купирования боли. Это само по себе свидетельствует о том, что его еще рано списывать со счетов. Недаром одна из обзорных статей, посвященных метамизолу, называлась «...история, которая никогда не закончится» [26].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Герасимов В. Б., Воробьев П. А., Зырянов С. К., Авксентьева М. В. Анализ современной доказательной базы безопасности применения метамизола. Пробл. стандарт. здравоохран. 2004; № 1:40 – 44.
2. Ramacciotti A. S., Soares B. G. O., Atallah A. N. Dipyron for acute primary headaches. Cochrane Database Syst Rev 2007; Issue 2: Art. No. CD004842..
3. Rees J., Meseguer F., Faura C., Moore R. A., McQuay H. J. Single dose dipyron for acute postoperative pain. Cochrane Database Syst Rev 2001; Issue 3: Art. No. CD003227.
4. Rees J., Meseguer F., Faura C., Moore R. A., McQuay H. J. Single dose dipyron for acute renal colic pain. Cochrane Database Syst Rev 2002; Issue 4: Art. No. CD003867.
5. Четли Э. Проблемные лекарства. Пер с англ. URL: <http://www.antibiotic.ru/books/pd/12.shtml>
6. Discombe G. BMJ 1952;1:1270 – 1273.
7. Huguley C. M. Jr. JAMA 1964;189:938 – 941
8. Risks of agranulocytosis and aplastic anemia. A first report of their relation to drug use with special reference to analgesics. The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. JAMA 1986;256:1749 – 1757.
9. Bottiger L. E., Westerholm B. Drug-induced blood dyscrasias in Sweden. BMJ 1973;3:339 – 343.

10. Metamizole. Analysis of Swedish adverse reaction reports. WHO Pharm Newslett 2002;3:15 – 16.
11. Hedenmalm K., Spigset O. Eur J Clin Pharmacol 2002;58:265 – 274.
12. Schönhöfer P., Offerhaus L., Herxheimer A. Lancet 2003;361:9361.
13. Wong A. WHO Pharm Newslett 2002;1:15 – 16.
14. Benseñor I. M. Dipyron and blood dyscrasia revisited: «non-evidence based medicine». São Paulo Med J 2005;123(3).
15. Oliveira G. G. Painel Internacional de Avaliacao da Seguranca da Dipirona [International Panel for the Evaluation of the Safety of Dipyron]. Diario Oficial da Uniao, sec. I, p. 201 – 202, 16 Aug. 2001.
16. Bonkowsky J. L., Frazer J. K., Buchi K. F., Byington C. L. Metamizole Use by Latino Immigrants: A Common and Potentially Harmful Home Remedy. Pediatrics 2002;109(6):E98.
17. Hamerschlak N., Cavalcanti A. B. Neutropenia, agranulocytosis and dipyron. São Paulo Med J 2005;12(5).
18. Hamerschlak N., Montezuma MPVT, Bacal N. et al. Retrospective prevalence and incidence of drug-induced agranulocytosis in the city of São Paulo-Brazil. Rev Paul Med 1993;111:294 – 298.
19. Hamerschlak N., Maluf E., Biasi Cavalcanti A. et al. Incidence and risk factors for agranulocytosis in Latin American countries — the Latin Study: a multicenter study. Eur J Clin Pharmacol 2008;64(9):921 – 9.
20. Andrade S. E., Martinez C., Walker A. M. J Clin Epidemiol 1998;51:1357 – 1365.
21. Ibáñez L., Vidal X., Ballarín E., Laporte J.-R. Population-Based Drug-Induced Agranulocytosis. Arch Intern Med 2005;165:869 – 874.
22. Andersohn F., Konzen C., Garbe E. Systematic Review: Agranulocytosis Induced by Nonchemotherapy Drugs. Ann Intern Med 2007;146:657 – 665.
23. Żukowski M., Kotfis K. Safety of metamizol and paracetamol for acute pain treatment. Anaesthesiol Intens Ther 2009;XLI(3):141 – 145.
24. Yunis J. J., Corzo D., Salazar M. et al. Blood 1995;86:1177 – 1183.
25. Vlahov V., Bacracheva N., Tontcheva D., et al. Genetic factors and risk of agranulocytosis from metamizol. Pharmacogenetics 1996;6:67 – 72.
26. Serpell M. Dipyron (metamizol) — a never ending story. Acute Pain 2000;3(1):45.

## Сведения об авторах:

### Авксентьева Мария Владимировна

зам. директора НИИ клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики Российского государственного медицинского университета, д-р мед. наук

### Адрес для переписки:

117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1.  
Телефон: +7 (495) 245-3807.  
E-mail: niikeef@yandex.ru

## BACKGROUND

### The odd history of Analgin

M. V. Avxentyeva

The experience of restricting the use of Metamizole (syn. dypiron, analgin) in various countries is analyzed. Stance on the possibility of using Metamizole in the routine practice ranges from the admission of free sale as a drug available without a prescription to a total ban. In the absence of accurate and unambiguous data on the incidence of agranulocytosis in the intake of Metamizole it should be recognized that decisions on the governing Metamizole circulation can't be considered evidentiary despite 90-year historical background.

**Keywords:** metamizole (dypiron, analgin), safety, agranulocytosis, evidence-based medicine.