



Česká odborná společnost
klinické farmacie ČLS JEP



ÚVN

ÚSTŘEDNÍ VOJENSKÁ NEMOCNICE
Vojenská fakultní nemocnice Praha

NSAID v léčbě chronické bolesti

Setkání algeziologů

2024

Lucie Schrabalová

Oddělení klinické farmacie

ÚVN Praha

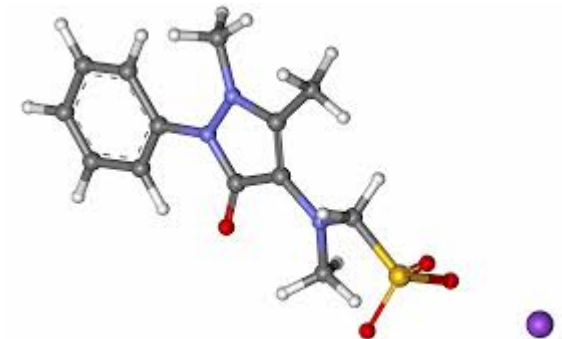
TÉMA

- METAMIZOL
 - NÚ
 - Alergické reakce
- NSAID
 - Rizika pro seniory



METAMIZOL

- Derivát pyrazolonu- propyfenazon, metamizol, (kebuzon dříve)
- Strukturálně- NSAID, protizánětlivý efekt slabý
- MÚ není plně objasněn- periferní, centrální
- CAVE
 - NÚ- hematotoxicita, hepatotoxicita
 - Zkřížené alergické reakce s NSA



METAMIZOL / NSA- ALERGIE

- NSA (+ atb)- nejvyšší výskyt polékových hypersenzitivních reakcí

ALERGIE

1) Imunologické (pravé)

- a) mediované IgE- okamžitá klinická manifestace- kopřivka, angioedém, anafylaxe (SNIUAA)
- b) reakce zprostředkované T-lymfocyty- opožděné- SJS/TEN, **MPE**, DRESS, kontaktní dermatitida (SNIDR)

- Kožní testy ANO

2) Neimunologické- **většina**

- Manifestace se zpožděním > 24 h
- Závislé na dávce, nízké dávky ASA mohou tolerovat
- Nepoužitelné lab. ani kožní testy- pouze anamnéza a expoziční testy

Vychází ze základního mechanismu účinku NSAID- inhibice COX-1- inhib PG- nadprodukce leukotrienů

- Důsledkem je vyšší vnímavost k účinkům ASA/NSA
- NERD- dýchací obtíže, bronch obstrukce, nazální kongesce- rychlý nástup= AIA
- NECD- exacerbace chronických kožních příznaků
- NIUA- kopřivka / angioedém
- Blended = respirační i kožní zkříženě reagující (NERD+NIUA)
- Rizikové skupiny pac.- AB, rhinitida, nosní polypy, chronická kopřivka

ASPIRIN- SENZITIVNÍ ASTMA BRONCHIALE (AIA)

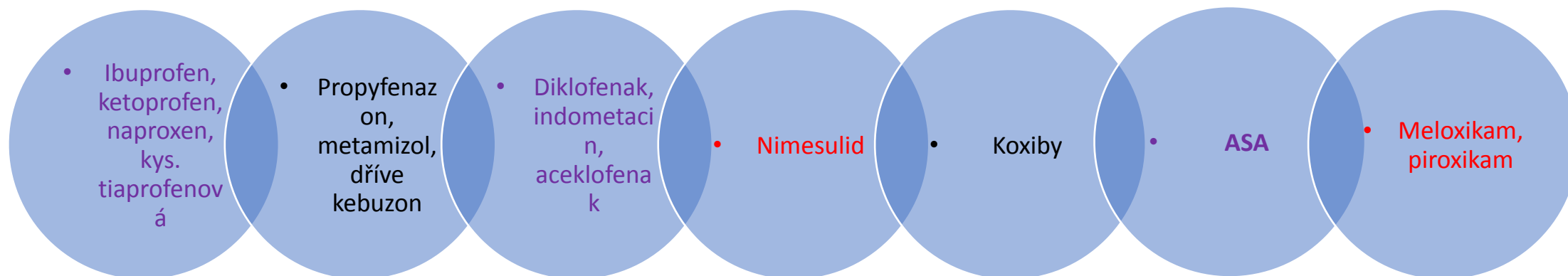
- Nežádoucí reakce na ASA / NSAID (vč. Metamizolu)
- Prevalence AIA je 21 %
- Současná idiopatická kopřivka u 20-30 % pac. s AIA
- Současné NP a RS u 30-40 % pac.
- Průběh
 - Akutní- do 3 h se objeví AB, rýma, konjunktivitis, urtica, periorbitální edém, ev. anafylaxe (vzácně < 1%)
 - Chronický- nejdříve rýma a kongesce (mladší věk cca 30 let), poté AB, nosní polypy a AIA
 - Polovina pac. potřebuje k léčbě KS i při vyloučení NSAID
- Trvá celý život
- NSA volby. Koxiby (COX-2 inhibice)

METAMIZOL / NSA- ALERGIE

IgE alergie- omezené na konkrétní LČ, ev. skupinu chemicky příbuzných látek

COX 1

COX-1 slabé inhib.



Neimunologické reakce- podmíněné samotným MÚ- po jakémkoliv léčivu ze sk., metamizol může mít zkříženou alergickou reakci s kterýmkoliv NSA

PAC. S ANAMNÉZOU ALERGIE NA NSAID

Zkřížená reaktivita	Mechanismus	Přítomnost typických komorbidit	Vyvolávající léky	Projevy	Fenotyp
ANO	Inhibice COX	Astma, polypy	Silné inhibitory COX1 – slabé inhibitory COX1 – paracetamol – jen ojedíněle i selektivní inhibitory COX2	respirační	NERD
		Chronická urtika		kožní	NECD
		NE		kožní	NIUA
NE	část IgE	NE	jedna chemická skupina	Anafylaxe	SNIUAA
	T-lymfo			MPE, FDE, ..	SNIDHR

Která NSA toleruje?

Projevy- časově, typ a klasifikace

Další RF?

Eliminační opatření

Alergolog. Vyšetření

*Studie- pac. S intolerancí NSAID- 33 pac, z toho 22 současně intolerance metamizolu, **všichni tolerovali podání koxibů***

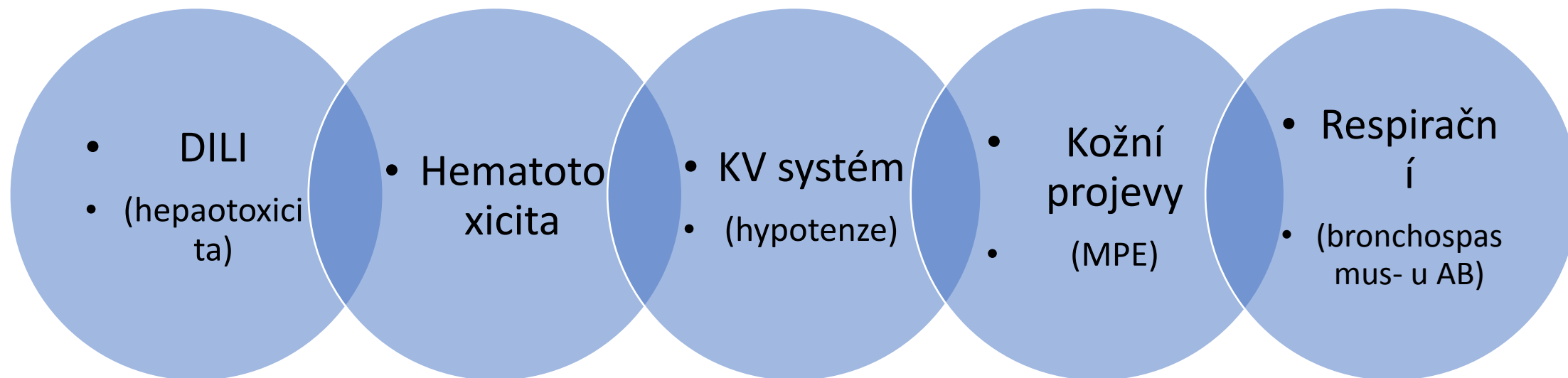
CASE 1

- Žena 48 let, operována pro FESS- polypy, sinusitida
- nosní polypy, astma bronchiale, ASA syndrom
- AA: intolerance NSA, systémová reakce po podání ketonalu
- Podán metamizol per os 500 mg v 5:30
- V 7 h pociťuje křeče v břiše, dušnost, desaturace na 75%
- Překlad na KARIM- adrenalin, O2, KS, inhalace
- V 7:15 stabilizována, bolesti odezněly, saturace v normě
- Ověřena Tryptáza- anafylaxe

KI NSAID a metamizolu → alergologické vyšetření → ev desenzitizace

METAMIZOL- NÚ

Přehodnocení účinku a bezpečnosti v posledních letech



METAMIZOL- DILI

- 2020- upozorněno na DILI (lékově indukované poškození jater)- EMA, SUKL
- Hepatocelulární charakter
- Extenzivní metabolismu v játrech, CYP 450, lipofilní,
- Susp. Alergicko-imunitní mechanismus- idiosynkrasticky
- DILI dg- po vyloučení ostatních příčin (hepatitidy)
- Biopsie jater- zejména u hepatitid

METAMIZOL- DILI

Klinický obraz

- Často **asymptomatické** s elevací JT v lab
- Příznaky- bolest břicha, tmavá moč, pruritus, nauzea, zvracení
- **Hepatocelulární**- elevace aminotransferáz, bilirubin může být, INR zvýšené může být, albumin
- ALT nebo AST > 5x ULN
- INR > 1,5 + elevace ALT, AST nebo ALP
- Bilirubin >2x ULN
- Časová osa- do 6 m od nasazení
- Většinou reverzibilní vzácně s nutností transplantace
- **CAVE- potenciace s alkoholem, již přítomná onemocnění jater, jiná hepatotox.medikace**

CASE 2

- Muž 72 let, AH, fraktura fibuly a tibie- st.p. OS 02/24
- Za 3 týdny přijat pro akutní jaterní selhání (symptomy ztráty chuti k jídlu a dyskomfort v břiše poslední týden)
- Užívá 4 týdny 4 tbl metamizolu denně
- AST 54!, ALT 32! Bilirubin 172/110, INR 1,65
- SONO břicha- ascites, volná tekutina v malé pánvi
- Inf hepatitidy neg
- Biopsie- cirhóza jater, obraz DILI nebo AIH (nelze odlišit), susp dekompenzace nedagnostikované JT po akutním inzultu
- Po měsíci MODS a exitus

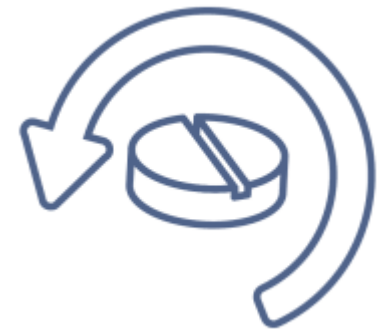
METAMIZOL- HEMATOTOXICITA

- Agranulocytóza (vzácná)
- Pancytopenie, leukopenie, neutropenie
- Nezávislá na dávce nebo cestě podání
- časná i pozdní (po několika měsících, až měsíc po vysazení)
- Obnovení funkce kostní dřeně 1-3 týdny (G-CSF)
- **Imunologický podklad-** mohou se objevit kdykoliv i pokud dříve bylo léčivo tolerováno- idiosynkrastický MU- destrukce cirkulujících neutrofilů tvorbou x látek
- CAVE na RF- hematologická onemocnění, kombinace s hematotox. léčivy, leukopenie, těžká CHRI

POLÉKOVÁ HEMATOTOXICITA

- IS- AZA, MTX, cyklofosamid
- Gancyklovir, aciklovir
- Atb- **cotrimoxazol**, vankomycin, meropenem, PNC G
- NSAID, **metamizol**, leflunomid, hydroxychlorichin
- Valproát, **karbamazepin**, fenytoin
- TCA, **klozapin**
- **Sulfasalazin**
- **Propylthiouracyl, thiamazol**

Nejvyšší riziko agranulocytóza



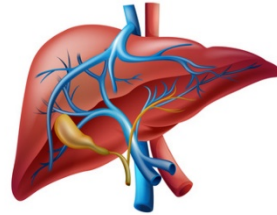
CASE 3

- Muž 75 let, 20/3 pád z výše a fr. C1- konzervativně
- FIS na antikoagulaci, st.p. iCMP,
- Přijat pro sepsi nejasného zdroje s těžkou neutropenií
- AKI při sepsi- kreatinin 363, PT 8, CRP 358
- Přechodně dialýza CVVHD
- Leu 0.31 (4-10), neutrofily 0.02 x10⁹/L (2-7)
- Normalizace KO až po 14 dnech léčby filfrastim
- Uzavřeno susp jako poléková neutropenie/agranulocytóza
- Pravidelně metamizol 4-6 tbl denně

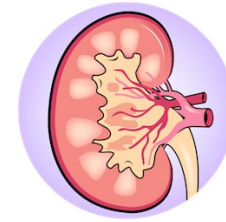
Specifika seniorů



- Polyfarmakoterapie
- Citlivost k NÚ
- Kongnitivní fce
- Polymorbidita



- Snížení enzymů pro metabolizaci LČ
- Snížení prokrvení jater
- Snížená clearance LČ s vysokým first pass efektem (**morfin**, **midazolam**)



- Snížení GF
- Snížená tubulární fce
- Pokles vylučování léčiv a metabolitů
- Digoxin, aminoglykosidy

NSA

- GIT toxicita- 4x vyšší riziko u seniorů, COX 1- inhibice syntézy PG, ASA 2x vyšší riziko
- Renální toxicita
 - AKI- hemodynamicky- inhibice PG- převládají vazokonstrikční látky- AT II → renální ischemie, snížení GF- již po několika dnech podávání
 - AKI- akutní intersticiální nefritida- po několika letech, postupná progrese až HD (leukotrieny inhibice COX)
- KV riziko- mimo naproxenu
 - Zvýšení TK i u normosteniků
 - koxiby
 - Mimo ASA v prevenci KV příhod
 - Při dlouhodobém podávání
- Jaterní toxicita
 - Nimesulid- idiosynkrasticky
- Kožní toxicita
 - Zkřížená se sulfonamidy- celekoxib- SJS, TEN, EM

NSA

Interakce

- MTX, Lithium- zvýšení plazmatických koncentrací
- Plazmatické bílkoviny- PAD, warfarin, sulfonamidy
- Snižují účinek antihypertenziv- retinují vodu a Na
- AKI posílena v kombinaci s ACEi
 - NSA snižují přívod krve do glomerulu- vazokonstrikce přívodné arterioly
 - ACEi dilatují odvodnou arteriolu- není protitlak k udržení GF



AMBULANCE KF

Odkazy na jednotlivá pracoviště

AMB= pracoviště s možností poskytování konziliární ambulantní klinickofarmaceutické péče

- Hlavní město Praha
 - Oddělení klinické farmacie, Fakultní nemocnice Bulovka- **AMB**
 - Oddělení klinické farmacie, Ústřední vojenská nemocnice - Vojenská fakultní nemocnice Praha- **AMB**
 - Oddělení klinické farmakologie a farmacie, Všeobecná fakultní nemocnice v Praze- **AMB**
 - Oddělení klinické farmacie, Fakultní Thomayerova nemocnice
 - Oddělení klinické farmacie, Nemocnice Na Homolce- **AMB**
 - Pracoviště klinické farmacie, Psychiatrická nemocnice Bohnice
 - Oddělení klinické farmacie, Fakultní nemocnice v Motole
 - Pracoviště klinické farmacie, Ústav hematologie a krevní transfúze
 - Oddělení klinické farmacie a lékového informačního centra, Ústavní lékárna, IKEM
 - Pracoviště klinické farmacie, Lékárna, Nemocnice Milosrdných sester sv. Karla Boromejského- **AMB**
 - Oddělení klinické farmacie, Fakultní nemocnice Královské Vinohrady- **AMB**
 - Pracoviště klinického farmaceuta, Nemocnice Na Františku- **AMB**
- Středočeský kraj
 - Pracoviště klinického farmaceuta, Lékárna, Oblastní nemocnice Příbram
 - Pracoviště klinického farmaceuta, Oblastní nemocnice Kladno- **AMB**
 - Pracoviště klinického farmaceuta, Nemocnice Hořovice
 - Oddělení klinické farmacie, Lékárna, Oblastní nemocnice Kolín
 - Pracoviště klinické farmacie, Oblastní nemocnice Mladá Boleslav
 - Oddělení klinické farmacie, Nemocnice Rudolfa a Stefanie Benešov, a.s.- **AMB**

www.coskf.cz

Informace a kontakty



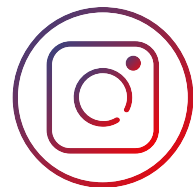
www.uvn.cz

ambulancekf@uvn.cz

lucie.schrabalova@uvn.cz



www.coskf.cz



@coskf_cz



DĚKUJI ZA POZVÁNÍ ☺



Česká odborná společnost
klinické farmacie ČLS JEP



ÚVN

ÚSTŘEDNÍ VOJENSKÁ NEMOCNICE
Vojenská fakultní nemocnice Praha