

Farmakoterapia nesteroidnými antiflogistikami v gravidite a laktácii

Milan Kriška, Viera Kristová, Jana Sirotiaková¹, Ivan Rybár², Jozef Rovenský²

Pharmacotherapy with Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs during Pregnancy and Lactation

Súhrn

Práca sa venuje otázke používania nesteroidných antiflogistík (NSA) v gravidite a počas laktácie. Pretože táto skupina látok inhibuje biosyntézu prostaglandínov, ich podávanie môže nepriaznivo ovplyvniť viaceré fyziologické funkcie matky a plodu, resp. novorodenca. Tieto sa prejavujú vo forme závažných nežiaducich účinkov, ktoré limitujú výber NSA v tomto období. Pretože žiadna látka s bezpečným profilom neexistuje a nie je dostatok údajov o novších selektívnych blokátoroch cyklooxygenázy-2, je potrebné podľa možnosti vyhnúť sa podávaniu NSA a, ak je to nevyhnutné, použiť najnižšie efektívne dávky. Liekom voľby je ibuprofen, prípadne naproxén. Ostatné látky možno použiť len vtedy, ak benefit výrazne prevýši riziko. Ak vznikne počas laktácie nutnosť použitia NSA, odporúča sa prerušenie laktácie a prechod na umelú výživu (tab. 5, obr. 2, lit. 40).

Kľúčové slová: nesteroidné antiflogistiká, liečba bolesti, gravidita, laktácia, riziko liekov

Summary

The statement is focused on the problem of nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) usage during pregnancy and lactation. With regard to the fact that this group of drugs inhibits the biosynthesis of prostaglandins their administration can unfavourably affect several physiological functions of mother and fetus, respectively newborn. These are manifested in a form of serious adverse effects which limited the choice of NSAIDs during this period. Because there does not exist any drug with a safe profile and there is a lack of data about newer selective cyclooxygenase-2 blockers, it is necessary if possible, to avoid the usage of NSAIDs. If it is unavoidable to use the lowest effective doses. First choice drug is ibuprofen, respectively naproxen. Alternative drugs may be used exclusively in situations where a benefit significantly overweighs a risk. If occurs the necessity of NSAID administration during breast feeding it is recommended to stop lactation and continue with additional nutrition (Tab. 5, Fig. 2, Ref. 40).

Key words: nonsteroidal antiinflammatory drugs, pain management, pregnancy, lactation, drug risk

Prakt. Gynek., 5, 1998, č. 2.

Farmakoterapia v gravidite patrí stále medzi vysoko problémové oblasti medicíny. Svedčí o tom nielen nedostatok bezpečných liekov pre plod a matku, ale na druhej strane pribú-

da počet rizikových gravidít. Týmto stúpa spotreba liekov pre riešenie aktuálnych stavov ako sú hroziaci potrat, gestózy a pod. Priamymi dôkazmi je percento konzumácie liekov počas gravidity vo vysoko civilizovaných krajinách, ktoré má stúpajúcu tendenciu (Forfar a Nelson, 1973). Slovensko z tohto aspektu má skôr výnimočné postavenie, pretože spotreba liekov v osemdesiatych (Tomo a spol., 1985) a v deväťdesiatych rokoch (CGDUP, 1991) bola na hranici 50 %. V porovnaní s krajinami západnej Európy je to relatívne málo.

¹Farmakologický ústav Lekárskej fakulty UK v Bratislave, ²Od-
delenie Kliniky farmakológie NsP v Nitre, ²Výskumný ústav reu-
matických chorôb v Piešťanoch

Adresa: Prof. MUDr. M. Kriška, DrSc., Farmakologický ústav
Lekárskej fakulty UK, Sasinkova 4, 811 08 Bratislava

Mohli by sme sa domnievať, že dôvodom sú prehnané obavy z teratogenity, alebo funkčného poškodenia plodu. Tento druhý extrém pri zanedbaní adekvátnej terapie v kritických vývojových štádiách jedinca môže viesť k nebezpečným následkom.

K terapeutickej neistote do určitej miery môže prispievať aj chýbanie opory vo forme určitého všeobecného návodu, ako sú farmakoterapeutické postupy v gravidite alebo aspoň forma kategorizácie látok vhodných pre farmakoterapiu, akými sú v jednotlivých krajinách:

1. Klasifikácia rizika farmák pre použitie v gravidite podľa FDA (Rathmell a spol., 1997).

2. Klasifikácia podľa švédskeho vzoru (Uppsala, 1997) a iné.

3. Klasifikácia uvádzaná v Zozname Spofa, o ktorej dnes z právneho aspektu môžu byť pochybnosti, vzhľadom na monografiu produkovanú farmaceutickým priemyslom a ďalej z hľadiska časovej aktuálnosti (Dvořák, 1986).

Možno je na škodu veci, že sa aspoň okrajovo tomuto problému nevenovala pozornosť pri tvorbe „Štandardných terapeutických postupov“ (Dzúrik a Trnovec, 1997). Je snaha riešiť problém formou metodického listu (Rybár a spol., 1997), ktorý bude mať informatívny charakter s garanciou odborných

Tabuľka 1. Základné kritériá výberu farmák pre farmakoterapiu v gravidite

Charakter molekuly lieku

- lipofilná látka preniká výborne bariérami
- veľkosť molekuly
- pK_A

Ovplyvnenie uterínnej cirkulácie

- priamo vazokonstrikciou a. uterina
- nepriamo ako „steal effect“*

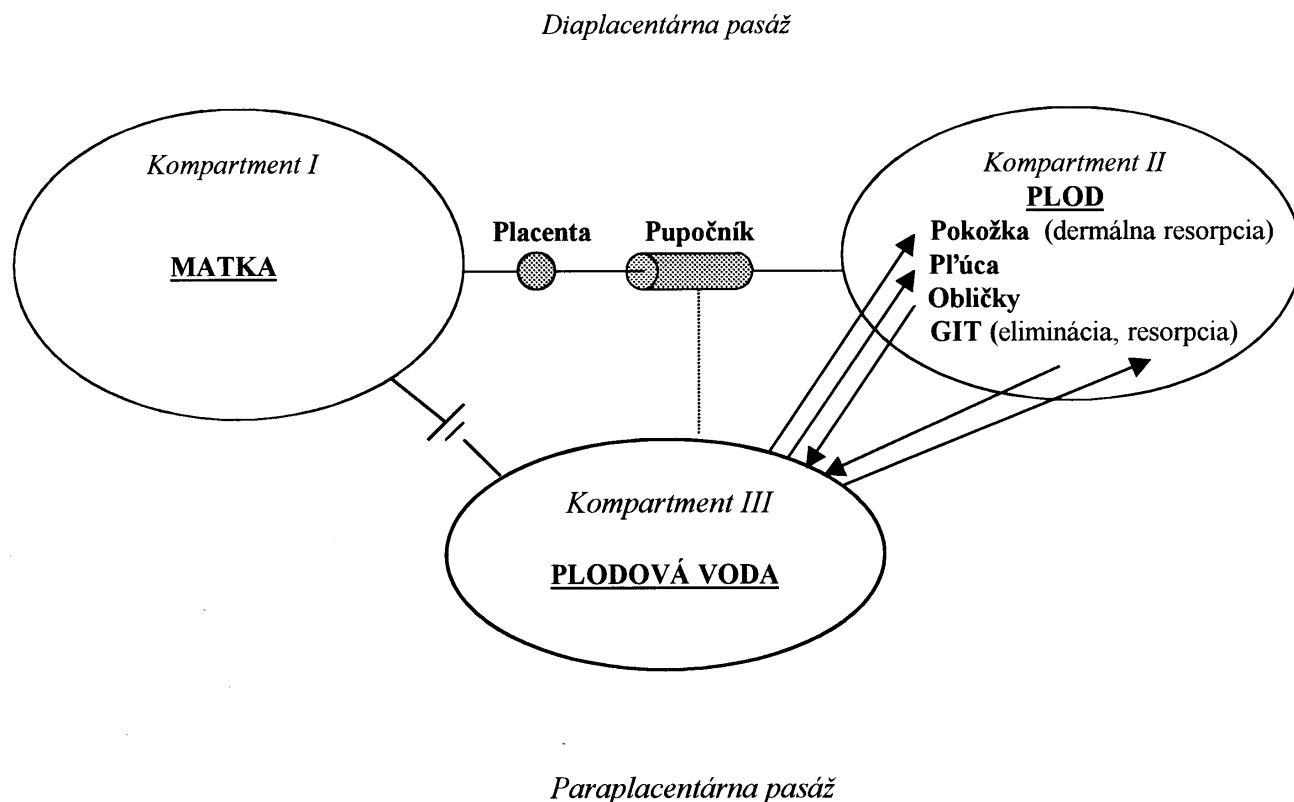
Ovplyvnenie transplacentárnej pasáže

- charakter molekuly lieku
- metabolizmus lieku placentou
- maturácia a forma placenty

Ovplyvnenie distribúcie lieku v plode

- metabolizmus lieku plodom
- selektívne vychytávanie látky fetálnymi tkanivami, depozícia, kumulácia látky (DDT, iné xenobiotiká (Koren, 1990))

Poznámky: * steal effect-redistribúcia krvi z ischemických oblastí do cievného riečiska schopného dilatácie-účinok vazodilatancií, pK_A-disociačná konštanta



Obrázok 1. Osud liečiva v organizme matky a plodu. Zobrazenie jednotlivých kompartmentov.

spoločnosť Klinickej farmakológie a Gynekologicko-pôrodnickej spoločnosti SLS.

Všeobecné princípy výberu lieku

Vo väčšine prípadov ide o farmakoterapiu matky, kde plod je nechceným príjemcom lieku. Z tohto aspektu sa účinok lieku klasifikuje ako riziko lieku v rámci určitého terapeutického postupu. V nižšom percente sa využívajú lieky za účelom priamej farmakoterapie plodu, pričom tento spôsob liečby je stále dôležitejší. Bezpečnosť terapie v takej eticky senzitivity oblasti stúpa so znalosťou vlastností lieku a samozrejmosťou je zvažovanie farmakokinetických údajov o lieku v prostredí feto-placentárnej jednotky. Veľmi dôležitým momentom sa stáva permanentné monitorovanie účinkov lieku, predovšetkým neinvazívnymi prostriedkami. Ak je potrebné, možno použiť invazívne metódy ako napr. terapeutické monitorovanie hladín. Podmienky tohto kroku treba starostlivo zvážiť, ale nie v zásade odmietnuť.

Z priestorových dôvodov sa nemožno zaoberať podrobne všetkými faktormi, ktoré boli opakovane diskutované v domácej a zahraničnej literatúre (Kriška, 1983; Elis a Elisová, 1989; Briggs a spol., 1994). Je potrebné aspoň zdôrazniť, že látky dobre prenikajúce do CNS veľmi dobre prenikajú do plodu. Lieky, ktoré sa metabolizmom menia na hydrofilné molekuly, a preto majú u plodu obmedzenú možnosť eliminácie, sa hromadia v plodovej vode a znovu sa môžu dostať preglgáním plodovej vody do plodu (obr. 1, tab. 1).

Iná situácia nastáva, ak metabolizovaním liečiva vzniká toxický medziprodukt, ktorý priamym účinkom môže ovplyvňovať jednotlivé orgány, systémy, ale aj spôsobí retardáciu rastu, čo je známe o etanole a nikotíne (Pelkonen, 1984).

Kritériá výberu nesteroidných antiflogistík

Táto skupina látok je zaujímavá z viacerých dôvodov:

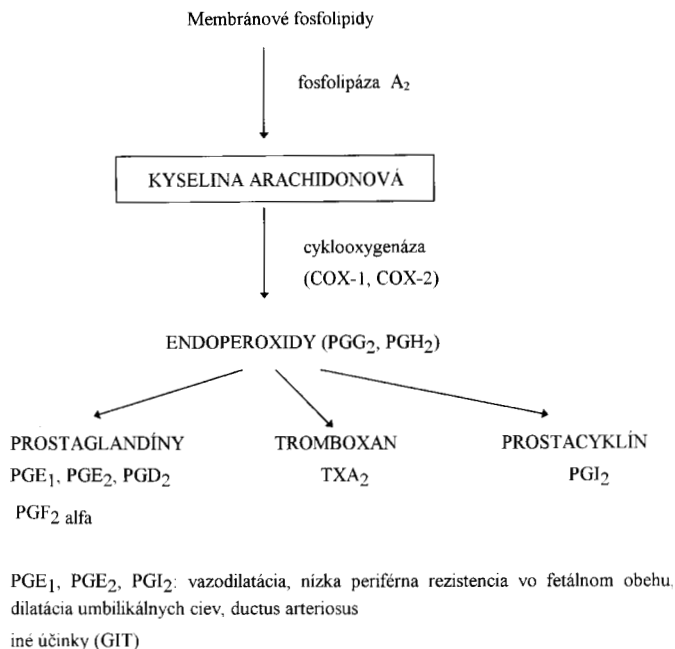
- * patria medzi široko používané látky;
- * časť z nich je vo voľnom predaji;
- * sú charakteristické značným počtom nežiaducich účinkov (Kriška a Kristová, 1995).

Lieky z kategórie NSA sa aplikujú v dennej praxi pre rozmanitosť účinkov. Okrem antiflogistického účinku, využívaného v reumatologických, traumatologických indikáciách, majú hlavne periférny analgetický účinok. Antiagregačný účinok sa uplatňuje v prevencii trombózy a v terapeutických indikáciách. Používanie najstaršej látky – kyseliny acetylosalicylovej (KAS) – syntetizovanej v minulom storočí, je obdivuhodným príkladom mnohostranného využitia jednej chemickej molekuly a dáva aj možnosť predikcie účinkov NSA, ktoré majú podobný mechanizmus účinkov (tab. 2).

Tabuľka 2. Charakteristické účinky kyseliny acetylosalicylovej

Účinok	Indikácie
antiflogistický	zápalové ochorenia končatín a skeletu, komplexné molekuly (sulfasalazopyrín – GIT)
analgetický antipyretický	bolesť rôznej etiológie febrilné stavy (nepodávať u detí-riziko Reyovho sy)
antiagregačný antikancerogénny ? blokáda prostaglandínov iné	prevencia trombózy prevencia karcinómu čreva prevencia gestózy (urikozurický účinok - dávky vyššie ako 4 g/deň)

Spoločným mechanizmom účinku väčšiny NSA je blokáda biosyntézy prostaglandínov (PG) (Vane, 1971), ako je to zrejme z obrázku 2. Keďže je známe, že prostaglandíny ako modulátory zasahujú a sprostredkujú mnohé fyziologické funkcie, inhibícia ich syntézy má mnohoraké dôsledky nielen vo variabilite použitia, ale aj množstvom rôznych nežiaducich účinkov (NU).



Obrázok 2. Biosyntéza prostaglandínov z kyseliny arachidonickej.

NSA tvoria chemicky, t.j. rôznosťou štruktúry, nejednotnú farmakodynamickú skupinu. Majú však okrem mechanizmu účinku mnohé spoločné znaky, ako sú:

a) lipofilná štruktúra, ktorá im umožňuje dobrú penetráciu cez membrány, vrátane placentárnej bariéry;

b) ako slabé kyseliny sa relatívne dobre absorbujú z kyslého prostredia žalúdka. Penetrujú do nižších vrstiev sliznice formou „trapping iónov“, čo podporuje tvorbu erózií, plochých vredov, najmä v antrálnej časti žalúdka;

c) ovplyvňujú niektoré dôležité fyziologické funkcie plodu a novorodenca, ako je to zrejmé z tabuľky 3;

d) väčšinou sa vo vysokej miere viažu na plazmatické bielkoviny a niektoré z nich môžu spôsobiť klinicky významné interakcie;

e) väčšina z nich má kratší biologický polčas s dĺžkou analgetického účinku do 6 hodín so značnou individuálnou variabilitou (tab. 4).

Podávanie najmä vyšších dávok NSA, ktoré sú potrebné pri reumatologických indikáciách, je sprevádzané zvýšeným rizikom nežiaducich účinkov, najmä na obličky a GIT.

Tabuľka 3. Možné nežiaduce účinky NSA

krvácanie	novorodenec, matka
gastrotoxická	
nefrotoxická	
hepatotoxická (Reyov sy)*	detský vek
kožné alergické príznaky*	
astma, anafylaktická reakcia*	
predčasný uzáver ductus arteriosus in utero	
pľúcna hypertenzia	novorodenec
resp.syndróm fetálnej cirkulácie	
patologické ovplyvnenie priebehu gravidity: prenášanie	
poznámky: * nezávisia od veľkosti dávky	

Tabuľka 4. Niektoré základné vlastnosti vybraných NSA

Látka	t _{1/2} (h)	NÚ
KAS, salicyláty 0,25 (2,5-8,5)		GIT, obličky
Fenylbutazón	68	hematotoxická, obličky, GIT
Ibuprofén	2,1	GIT
Naproxén	14	GIT
Indometacín	4,6	GIT, obličky, CNS
Kys.mefenamová	3-4	GIT
Piroxikam	45	GIT, CNS, zvýš. NÚ u starších
Diklofenak	1,1	GIT
Ketoprofén	1,8	GIT, CNS
*Nabumeton	20	
Nimesulid	6	
Meloxicam	20	koža, hematologické zmeny
Celecoxib		

* selektívne inhibítory COX-2

Typy nežiaducich účinkov NSA

K najzávažnejším NÚ patrí krvácanie. Vzniká bloádou tvorby proagregačného tromboxánu v trombocytoch. Nebezpečné následky môžu vzniknúť viac po KAS, ktorá ireverzibilne blokuje hlavne cyklooxygenázu-1 (COX-1) s účinkom trvajúcim viac dní (polčas účinku je daný polčasom prežívania trombocytov, čo je viac ako 72 hodín, presnejšie 4 dni). Z toho vyplýva, že používanie KAS v poslednom trimestri môže byť značne nebezpečné pre pretrvávajúce efekty.

Gastrotoxická stúpa paralelne s dávkou a dĺžkou podávania. Rizikovými faktormi sú: v anamnéze vredová choroba, starší vek, abúzus alkoholu a nikotínu, súčasná aplikácia glukokortikoidov, antikoagulantov. Riziko gastrotoxicity nie je rovnaké u všetkých NSA. Stúpa v poradí: ibuprofén > diklofenak > naproxén > indometacín > piroxikam > azapropazón (Rybár, 1997). Je nižšie v skupine selektívnych blokátorov COX-2, ako je nabumeton, meloxicam.

Nefrotoxická sa prejavuje v najkritickejšej forme ako akútne zlyhanie obličiek alebo nefritída, nekroza papily. Reverzibilné štádium je v prvej fáze následkom porušenia autoregulácie prietoku glomerulom. Rizikové faktory nefrotoxicity (Carmichael a Schankel, 1985) sú dehydratácia, súčasné používanie kľúčových diuretik, súčasná aplikácia inhibítorov angiotenzínkonvertázy (kaptopril, enalapril a ďalšie). Tieto však neprichádzajú do úvahy pre farmakoterapiu v gravidite pre fetotoxickú (Fačkovcová a Kriška, 1997). Prevencia ireverzibilného poškodenia obličky spočíva v dôslednom monitorovaní pacienta, hodnotení sérového kreatinínu, sledovaní hmotnosti a TK. Pacientka má byť poučená o hlásení príznakov retencie tekutín (Guidelines, 1996). Príznaky môžu interferovať s rozvojom príznakov gestózy.

Iné nežiaduce účinky typu alergických reakcií

Astma po KAS: Asi 1 % pacientov s astmou bronchiálne reaguje po podaní KAS astmatickým záchvatom.

Reyov syndróm je typ idiosynkratickej reakcie pri vírusovej chorobe horných dýchacích ciest, prejavuje sa zlyhaním pečene a encefalopatiou u mladších detí, ktorým podali KAS (Pinsky a Hurwitz, 1988).

Gynekologicko-pôrodné komplikácie v gravidite

NSA bloádou účinkov prostaglandínov ovplyvňujú priebeh gravidity, narušujú hemostázu matky a plodu a môžu podmieniť funkčné zmeny v cirkulácii s vážnymi následkami pre novorodenca (tab. 3). V prvom rade je to predĺženie trvania gravidity a prolongácia pôrodu. V dôsledku antiagregačnej aktivity zvyšujú nebezpečie krvácania nielen u matky, ale aj u plodu. Krvné straty prehlbujú anémiu.

U plodu môžu viesť k predčasnému uzáveru ductus arteriosus, k rozvoju pľúcnej hypertenzie (Rudolph, 1981). Zníženie tvorby moču po NSA môže znižovať množstvo amniotickej tekutiny, čo sekundárne podmieňuje ďalšie nežiaduce efekty.

Výber jednotlivých NSA pre farmakoterapiu v gravidite a laktácii

Vzhľadom na vyššie uvedené skutočnosti sú možnosti značne obmedzené a vždy je potrebné zvažovať očakávané riziko k aktuálnemu stavu pacientky z viacerých hľadísk. Najmä z historického hľadiska používania NSA sa na prvom mieste diskutujú salicyláty, konkrétne kyselina acetylsalicylová.

KAS

Patrí medzi stredne silne pôsobiace antiflogistiká, antireumatiká s analgetickým účinkom a ďalšími vlastnosťami (tab. 2). Niektoré staršie práce uvádzali teratogénne účinky u niektorých zvierat po vyšších dávkach (Warkanyi a Takacs, 1959), ktoré sa však vo farmakoepidemiologických štúdiách nikdy nepotvrdili (Ostensen, 1994; Stuart a spol., 1982). V súbore 14 863 matiek po krátkodobom alebo stredne dlhom požívaní KAS nezaznamenali vyšší počet kongenitálnych malformácií, ale pri podávaní látky v treťom trimestri sa zistil vyšší výskyt krvácania. Aj iné práce potvrdzujú zvýšenú tendenciu krvácania do mozgu (Rumack a spol., 1981).

Problémy s gastrotoxicitou KAS sú všeobecne známe, ani tlmivé prípravky, ako je anopyrín, podstatne neznižia výskyt závažných nežiaducich účinkov (Rybár, 1997).

Nízke dávky KAS sú indikované pri gestóze, v prevencii gestózou indukovanej hypertenzie. Musí ísť o prísne indikované podávanie 60–80 mg denne so súčasným monitorovaním pacientky. Pri týchto dávkach sa neočakáva výskyt GIT komplikácií alebo nepriaznivý účinok na plod, aj v zmysle ovplyvnenia fetálnej cirkulácie. Problémy s vyšším výskytom krvácania môžu nastať aj pri týchto nízkych dávkach, ktoré odpovedajú odporúčaným dávkam pri antiagregačnej terapii v prevencii trombózy (Fedelešová, 1992).

Aj keď existujú názory, že podanie stredných dávok KAS okolo 325 mg by nemuselo znamenať vysoké riziko pre plod a matku (Briggs a spol., 1994), pre antiflogistickú a antireumatickú terapiu sú takéto dávky väčšinou nízke. Pri nevyhnutnej indikácii NSA v gravidite a laktácii je výhodnejšie použiť bezpečnejšiu látku, ako sú prípravky ibuprofenu.

Ibuprofén

Patrí z hľadiska bezpečnosti k najspoľahlivejším liekom v gravidite a laktácii. Má zo skupiny neselektívnych inhibítorov COX-1 najnižšiu mieru gastrotoxicity (Kriška a Kristová, 1995; Kriška a spol., 1998). Patrí medzi najviac používané NSA so stúpajúcou tendenciou spotreby a jeho účinky

boli overené na veľkých súboroch, a to aj pri špeciálnych indikáciách. Ako tokolytikum sa užíval síce menej často ako indometacín, ale jeho účinok je dobre dokumentovaný. V hodnotení súborov pacientok s rizikovou graviditou, kde sa ibuprofén podával ako tokolytikum v dávkovom rozmedzí 1200–2400 mg denne, zaznamenali u 4 zo 61 plodov miernu konstriktciu ductus arteriosus (Hennesy a spol., 1992). Podobne ako ostatné NSA znižuje produkciu fetálneho moču a vznik oligohydramnie sa zistil vo viacerých kontrolovaných štúdiách. Väčšinou išlo o reverzibilný účinok, po vysadení ibuprofenu sa objem plodovej vody normalizoval (Wiggins a Elliot, 1990).

Látka patrí medzi voľnopredajné NSA a množstvo expozícií stúpa aj z tohto dôvodu. V poslednom období sa preferuje ako antipyretikum pred KAS. Celkovo možno zdôrazniť, že hoci patrí medzi slabšie až stredne účinné antireumatiká antiflogistiká s potenciálnym analgetickým účinkom, na začiatku terapie v gravidite je potrebné v rámci postupných krokov dať prednosť ibuprofenu pred ďalšími silnejšie pôsobiacimi NSA.

Naproxén

O používaní naproxenu v gravidite sú obmedzené, ale dobre dokumentované údaje (Ostensen, 1994). Väčšinou sa týkajú nežiaducich účinkov, ktoré sa zistili pri používaní naproxenu ako tokolytika. Pri celkovej dennej dávke 1000 mg rozdelenej do 4 čiastkových dávok stanovili pomerne vysoké fetálne hladiny 59,5, resp. 68 mg/l, čo svedčí o dobrej penetrácii látky do fetálnej cirkulácie, ktorá vyvolala primárnu pľúcnu hypertenziu, hyperbilirubinémiu, poškodenie funkcie obličky. Sú dokumentované aj úmrtia novorodencov po podaní naproxenu pred pôrodom (Wilkinson, 1980).

U nás sa najmä v pediatickej verejnosti traruje názor o relatívne nízkom riziku naproxenu pre malé deti, nebude to však platiť bez výhrad pre použitie naproxenu v gravidite.

Ketoprofén

Aj pri obmedzenom počte dostupných dobre dokumentovaných údajov je hodnotenie ketoprofenu priaznivé (Hennesy a spol., 1992). Nie sú zatiaľ údaje o teratogénnom účinku ketoprofenu. V súbore 32 matiek pri dávkovaní 200 mg denne pri použití ako tokolytika sa nezaznamenali vážnejšie nežiaduce účinky u plodov (Tramontana, 1979). V inej štúdii sa pozoroval u piatich predčasne narodených detí, ktoré boli pred pôrodom exponované podávaniu ketoprofenu, výskyt primárnej pľúcnej hypertenzie a poškodenie obličkových funkcií (Netter a spol., 1990).

Látka má určitú výhodu v zosilnenom analgetickom účinku. I keď sa v súčasnosti stretávame častejšie s priaznivým hodnotením ketoprofenu v klinike, nie je však dostatok jednoznačných údajov, a hlavne chýbajú väčšie súbory pre odporúčanie ketoprofenu ako lieku prvej voľby.

Indometacín

Patrí medzi najúčinnnejšie blokátory COX-1 so silným antiflogistickým a antireumatickým účinkom pri dostatočnej dávke. Vo vzťahu k používaniu v gravidite však existujú najkontroverznejšie údaje, ktoré sa nedajú jednoznačne interpretovať.

Indometacín dobre prechádza placentou do plodu, čo dokumentuje množstvo experimentálnych údajov a výsledkov z humánnych štúdií. Vo viacerých kontrolovaných štúdiách v súvislosti s podávaním indometacínu ako tokolytika sa síce nepotvrdilo zvýšené riziko predčasného uzáveru ductus arteriosus a výskyt pľúcnej hypertenzie, ale zaznamenali významné poškodenie renálnych funkcií a ireverzibilné zníženie objemu plodovej vody podobne ako pri iných NSA (Morales a Madhav, 1993). Väčšina nežiaducich účinkov, medzi ktoré patrí i poškodenie renálnych funkcií, je dávkovo závislá, vzniká až po vyšších dávkach a dlhodobom používaní.

Nebezpečie vzniku predčasného uzáveru ductus arteriosus výraznejšie stúpa po 27. týždni gestačného veku plodu, v 32. druhom týždni až 50 % gravidít malo túto komplikáciu (Dudley a Hardie, 1985).

Je dobre známe, že indometacín sa preventívne a terapeuticky používa pri ductus arteriosus persistens (Halliday a spol., 1979). Riziko poškodenia obličiek možno znížiť po optimalizovaní dávkovania na základe merania plazmatickej hladiny indometacínu, čo nie je taká zložitá metóda. Okrem týchto porúch u nedonosených detí v súvislosti s podaním indometacínu je opísaný výskyt nekrotizujúcej enterokolitídy (Barry a spol., 1984).

Na základe uvedených faktov možno uzavrieť, že indometacín nepatrí k liekom prvej voľby medzi NSA pre terapiu v gravidite, s opatrnosťou ho možno použiť v prípade, ak nevystačia menej toxické NSA.

Diklofenak

V experimentálnych podmienkach sa potvrdili všetky vlastnosti deklarované pri ostatných NSA – predčasný uzáver ductus arteriosus a iné účinky (Momma a Takeuchi, 1983). Na menšom súbore pri indikácii diklofenaku ako tokolytika sa preukázala dobrá tolerancia látky bez významných nežiaducich efektov (Ostensen, 1994).

Ostatné NSA

Neexistujú jednoznačné údaje o ostatných NSA blokujúcich COX-1 v zmysle preferencie pred uvádzanými 6 látkami. Je na škodu veci, že rovnako neexistujú presvedčivé údaje o bezpečnosti skupiny selektívnych blokátorov COX-2, ako je nabumeton, nimesulid a meloxicam. Okrem toho nie je ani snaha zo strany výrobcov iniciovať takýto typ štúdií z pochopteľných dôvodov určitého nepoznaného rizika.

Farmakoterapia NSA počas laktácie

Farmakoterapia matky počas laktácie predstavuje určité riziko pre dojča. Často býva nebezpečie preceňované, alebo naopak podceňované. Aj keď pri väčšine liekov je koncentrácia lieku v mlieku nízka, pri niektorých môže presahovať viac ako 1 % z celkovej dávky podanej matke, čo môže viesť k závažným komplikáciám u novorodenca (Elis a Elisová, 1989). Príčinou nežiaducich účinkov sú hlavne znížená biotransformácia liekov, nižšia väzbová schopnosť plazmatických bielkovín a znížená eliminačná schopnosť.

Vylučovanie liekov do mlieka ovplyvňuje niekoľko faktorov (tab. 5), kde okrem krvného zásobenia mliečnej žľazy, množstva produkovaného mlieka a frekvencie dojčenia má dôležitú úlohu aj pH materského mlieka, ktoré kolíše v rozpätí 6,4-7,6. V závislosti od pH sú do mlieka viac vylučované látky kyslé alebo zásadité.

Tabuľka 5. Faktory ovplyvňujúce prienik liekov do materského mlieka

charakter molekuly lieku (<200 D – výborne prenikajú)
množstvo vyprodukovaného mlieka
množstvo vypitého mlieka
obsah proteínov a lipidov v mlieku

Z NSA preniká do mlieka KAS v malom množstve. Dlhodobé podávanie vysokých dávok v reumatologickej indikácii (1 g KAS) môže ovplyvniť hemokoaguláciu a existuje možnosť krvácania. Paracetamol preniká do mlieka málo, ale v dôsledku pomalého vylučovania hrozí kumulácia sprevádzaná methemoglobinémiou. Indometacín môže vyvolať kŕče u novorodenca. Po jednorazovej dávke diklofenaku sodného, aplikovaného perorálne alebo intramuskulárne (Sioufi, 1985) a podobne ani po jednorazovej dávke ibuprofenu (Brufen[®], Boots, Nottingham, 1985) sa nezaznamenali v materskom mlieku stopy účinnej látky v detegovateľnom množstve, no nie sú k dispozícii údaje o koncentracii týchto účinných dávok pri opakovanej aplikácii. Napriek týmto údajom však z klinického hľadiska nemožno odporúčať liečbu NSA v priebehu laktácie, ale pri vzplanutí aktivity kĺbovej choroby pri reumatoidnej artritíde, alebo psoriatickej artritíde, ktoré najčastejšie reagujú týmto spôsobom po pôrode, zastaviť laktáciu a prejsť na umelú výživu.

Záver

Použitie NSA je vždy určitým rizikom pre matku a plod, pretože blokujú viaceré fyziologické funkcie nerozlučne späté s vývojom plodu a fyziologickým priebehom gravidity. Miera rizika však závisí od viacerých faktorov, z ktorých najdôležitejší je individuálne riziko dané molekulou lieku. Na základe týchto predpokladov sú odporúčané ako látky prvej voľby, ak nie sú iné obmedzenia, ibuprofén a naproxén, pri-

padne ďalšie NSA s najnižším toxikologickým potenciálom. Najdôležitejším predpokladom pre bezpečnú farmakoterapiu v gravidite okrem výberu látky je použitie najnižšej možnej dávky, ktorá je terapeuticky efektívna.

Literatúra

1. **Forfar J.O., Nelson M.M.:** Epidemiology of drugs taken by pregnant women: drugs that may affect the fetus adversely. *Clin. Pharm. Therap.*, 14, part 2, 1973, s. 632.
2. **Tomo I., Kriška M., Brezányová J., Čatár G.:** Drug consumption during pregnancy in two district of Czechoslovakia. Abstracts, The Proper Use of Drugs in Infancy, Symposium WHO Regional Office for Europe Copenhagen, The Smolenice Castle, 1-3 October, 33, 1985.
3. **Colaborative Group on Drug Use in Pregnancy /CGDUP/:** An international survey on drug utilization during pregnancy. *Int. J. Risk Saf. Med.*, 2, 1991.
4. **Rathmell J.P., Viscomi Ch.M., Ashburn M.A.:** Management of nonobstetric pain during pregnancy and lactation. *Anesth. Analg.*, 85, 1997, s. 1074–1087.
5. **Treatment of hypertension in pregnancy.** Workshop of The Swedish Medical Products Agency and The Norwegian Medicines Control Authority. Uppsala, Sweden, January 1997.
6. **Dvořák K.:** Podávání léků v těhotenství. In: Seznam Československých farmaceutických přípravků 1986-1990. SPOFA, Praha 1986, s. 543–546.
7. **Dzúrik R., Trnovec T.:** Štandardné terapeutické postupy, Osveta, Martin, 1997.
8. **Rybár I., Rovenský J., Kriška M.:** Zásady liečby nesteroidnými antireumatikami. Metodický list Ústrednej komisie pre racionálnu farmakoterapiu a liekovú politiku /ÚKRFLP/. Č. 1, verzia A. In: *Liekový bulletin*, 6, 12, 1997, s. 1–6.
9. **Koren G.:** Teratogenic drugs and chemicals in humans. In: Koren G. (Ed.): *Maternal-Fetal Toxicology. A Clinicians' Guide*, M. Dekker, Inc., New York–Basel, 1990, s. 15–27.
10. **Elis J., Elisová K.:** Léky v těhotenství. Praha, Avicenum, 1989.
11. **Briggs G.G., Freeman R.K., Yaffe S.:** *Drugs in pregnancy and lactation*. Baltimore, Williams and Wilkins, 1994.
12. **Kriška M.:** Lieky v gravidite. In: *Farmaceutické prehľady 1983-1984*. Osveta, Martin, 1983, s. 7–30.
13. **Pelkonen O.:** Detoxification and toxification processes in the human foeto-placental unit. In: Krauer B., Krauer F. (Eds.): *Drugs and Pregnancy*. Academic Press, London, 1984, s. 63–72.
14. **Kriška M., Kristová V.:** NSA – riziká farmakoterapie. *Čes. Revmatol.*, 3, (Suppl. 1), 1995, s. 7–11.
15. **Vane J.:** Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature*, 231, 1971, s. 232–235.
16. **Rybár I.:** Gastropatia vyvolaná nesteroidovými antireumatikami. Osveta, Martin, 177, 1997.
17. **Carmichael J., Schankel S.W.:** Effect of NSAIDs on prostaglandins and renal function. *Am. J. Med.*, 78, 1985, s. 992–1000.
18. **Fačkovcová D., Kriška M.:** ACE inhibitory a obličky. *Liekové riziko*, 11, 1997, č. 1.
19. **Guidelines for monitoring drug therapy in rheumatoid arthritis.** American College of Rheumatology ad hoc Committee on Clinical Guidelines, *Arthritis and Rheumatism*, 39, 1996, č. 5, s. 724–731.
20. **Pinsky P.F., Hurwitz E.S.:** Reyes syndrome and aspirin. *J. Amer. Med. Assoc.*, 260, 1988, s. 557–561.
21. **Rudolph A.M.:** Effects of aspirin and acetaminophen in pregnancy and in the newborn. *Arch. Intern. Med.*, 141, 1981, s. 358–363.
22. **Warkany J., Takacs E.:** Experimental production of congenital malformations in rats by salicylate poisoning. *Am. J. Pathol.*, 35, 1959, s. 315.
23. **Ostensen M.:** Optimisation of antirheumatic drug treatment in pregnancy. *Clin. Pharmacokinet.*, 27, 1994, č. 6, s. 486–503.
24. **Stuart M.J., Gross S.J., Elrad H. et al.:** Effect of acetylsalicylic-acid ingestion on maternal and neonatal hemostasis. *N. Engl. J. Med.*, 307, 1982, s. 909–912.
25. **Rumack C.M., Guggenheim M.A., Rumack B.H. et al.:** Neonatal intracranial hemorrhage and maternal use of aspirin. *Obstet. Gynecol.*, 58, (Suppl.), 1981, s. 52S–56S.
26. **Kriška M., Fačkovcová D., Kristová V., Mičková D., Rovenský J.:** Novšie selektívne inhibitory COX-2, praktický význam alebo teoretická zaujímavosť. In: J. Rovenský (Ed.): *Reumatológia v teórii a praxi*. Osveta, Martin, 1998 (v tlači).
27. **Fedeľšová V.:** Prevencia preeklampsie nízkymi dávkami kyseliny acetylosalicylovej. *Slovakofarma revue* II, 3, 1992, s. 85–86.
28. **Hennesy M.D., Livingston E.C., Papagianos J. et al.:** The incidence of ductal constriction and oligohydramnios during tocolytic therapy with ibuprofen (abstract). *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 166, 1992, s. 324.
29. **Wiggins D.A., Elliot J.P.:** Oligohydramnios in each sac of a triplet gestation caused by Motrin-fulfilling Koc's postulates. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 162, 1990, s. 460–461.

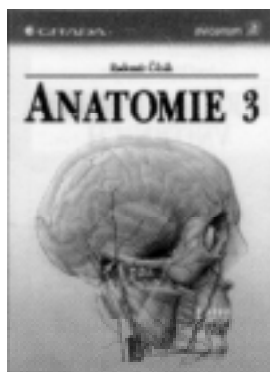
- 30. Wilkinson A.R.:** Naproxen levels in preterm infants after maternal treatment. *Lancet*, 2, 1980, s. 591–592.
- 31. Tramontana S., Allocca G., Caserta R. et al.:** The use of ketoprofen in threatened labor (letter). *Minerva Gynecol.*, 4, 1979, s. 291.
- 32. Netter J.C., Choulot J.J., Dagues-Bie M. et al.:** Oligohydramnios and persistent pulmonary arterial hypertension after use of ketoprofen during pregnancy. *Sem. Hop. Paris*, 66, 1990, s. 1953–1954.
- 33. Morales W.J., Madhav H.:** Efficacy and safety of indomethacin compared with magnesium sulfate in the management of preterm labor: A randomized study. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 196, 1993, s. 97–102.
- 34. Dudley D.K.L., Hardie M.B.:** Fetal and neonatal effects of indomethacin used as a tocolytic agent. *Amer. J. Obstet. Gyn.*, 151, 1985, č. 2, s. 181–184.
- 35. Halliday H.L., Hirata T., Brady J.P.:** Indomethacin therapy for large patent ductus arteriosus in the very low birth weight infant: Results and complications. *Pediatrics*, 64, 1979, s. 154.
- 36. Barry W.S., Meinziger M.M., Howse C.R.:** Ibuprofen overdose and exposure in utero: results from a postmarketing voluntary reporting system. *Am. J. Med.*, 77, 1984, (1A), s. 35–39.
- 37. Momma K., Takeuchi H.:** Constriction of fetal ductus arteriosus by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Prostaglandins*, 26, 1983, s. 631–643.
- 38. Valente M.G., Gracal L.M., Doria J.M.:** Imbicao do trabalho de parto prematuro pelo diclofenac. *Medico* 87, 1978, s. 245–247.
- 39. Sioufi A.:** Pharmacocinetique du diclofénac (Voltaren). *Concours méd.*, 109, 1987, Suppl., s. 4202–4206.
- 40. Brufen.** Experimental, technical and clinical aspects of Brufen. Boots, Nottingham, 1985, s. 151.

Do redakcie došlo 1.3.1998.

PREDSTAVUJEME NOVÉ KNIHY

Čihák R.: *Anatomie 3.*

Praha, Grada Publishing 1997, 205x260 mm, V8, 339 farebných obrázkov, 672 strán. Cena 1880 Sk. ISBN 80-7169-140-2



Takmer 10 rokov sme očakávali s nádejou 3. diel Čihákovej *Anatómie*, pričom sme málo vedeli o príčinách tohto omeškania. Autor v doslove diela objasňuje neľahké podmienky dokončenia knihy – ani nie textovej časti, ako skôr obrazovej dokumentácie a vlastného vydania diela. Naše očakávanie bolo podmienené tým, že sme mali v rukách prvý (1987) a druhý (1988) diel *Anatómie*, ktoré boli venované všeobecnej anatómii, pohybovému aparátu, GIT, dýchaciu, uropoetickému a pohlavnému systému a žlázam s vnútorným vylučovaním.

Vysoká odborná a pedagogická úroveň kníh spojená s kvalitným technickým spracovaním boli základom toho, že oba diely *Anatómie* sa rýchlo dostali z knižných pultov do rúk používateľom. Dielo však ostalo takmer desaťročie nezavŕšené.

Dnes pri listovaní 3. dielu *Anatómie* spomíname na toto obdobie čakania a chceme prof. MUDr. R. Čihákovi, DrSc., poďakovať za naplnenie nášho očakávania a gratulovať mu k úspešnému zavŕšeniu tohto diela. Kto neprekonal strastiplnú cestu od napísania diela, cez grafickú a redakčnú úpravu, hľadanie sponzorov, problémy so zaniknutým vydavateľstvom

a ďalšie problémy – až po vydanie diela – ten nevie, čo znamená takýchto ubehnutých 10 rokov pre autora. Ešte raz gratulujeme autorovi, ktorý nám je aj takýmto spôsobom vzorom a učiteľom pri dosahovaní vytýčeného cieľa.

Text 3. dielu *Anatómie*, v ktorom je obsiahnutá angiológia, kardiovaskulárny systém, lymfatický systém, centrálny a periférny nervový systém, koža a orgány kože a zmyslové orgány, je písaný podľa rovnakých didaktických hľadísk ako prvé dva diely. Anatomická nomenklatúra diela vychádza z *Nomina anatomica* 6. vydanie (1989). Autor využíva svoje dlhoročné pedagogické skúsenosti na to, aby presadil odbornú terminológiu z hľadiska jej významu a cieľa, aby odolal tlakom jazykovedcov, ktorí často vnášajú do odborného jazyka rušivé prvky.

3. diel *Anatómie* je zavŕšením rozsiahleho diela, ktorým autor nadväzuje na vynikajúcu tradíciu Borovanského *Anatómie*. V knihe sa objavuje nová grafická dokumentácia, v ktorej možno čítať „rukopis“ prof. Čiháka, jeho cit pre podstatu a zjednodušenie, ktoré je pri štúdiu anatómie také potrebné – najmä pre študenta medicíny. Záver knihy tvorí veľmi dobre spracovaný a podrobný index s viac ako 4500 heslami.

Pre tých, ktorí si nestihli zaobstarat prvé dva diely, chceme uviesť, že vydavateľstvo Grada pripravuje v krátkom čase reedíciu oboch dielov, takže spolu s 3. dielom, ktorý je práve teraz na pultoch našich kníhkupectiev, si možno doplniť knižnicu o základné medicínske dielo – *Anatómiu*. Kniha je určená nielen všetkým študentom medicíny a príbuzných odborov, ale aj lekárom a ostatným medicínskym pracovníkom.

M. Bernadič