

Bezpečnosť nesteroidných antireumatík z pohľadu kardiovaskulárneho systému

P. Sabaka, A. Dukát, L. Mistríková, J. Gajdošík, M. Kriška, F. Šimko

Súhrn

Nesteroidné antireumatiká – antiflogistiká predstavujú skupinu liečiv, ktoré sa v klinickej praxi používajú vo veľmi širokom rozsahu už dlhé roky. Na ich propagáciu majú vplyv aj mnohé reklamy v masovokomunikačných prostriedkoch. Prispieva k tomu možnosť obstarania si ich bežne v lekárňach bez nutnosti lekárskeho predpisu. Iba v samotných USA je v jednom roku vyše 100 miliónov predpisov. Ich účinok spočíva v neselektívnej inhibícii izoenzymov cyklooxygenáz COX-1 a COX-2. Kým COX-1 zohráva úlohu prevažne vo fyziologických dejoch, aktivita COX-2 stúpa predovšetkým počas zápalu, má veľký význam pri mediovaní bolesti. Farmaceutický vývoj selektívnych inhibítorov COX-2 (koxiby) bol zameraný na to, aby sa znížil výskyt ulcerácií a krvácaní z gastrointestinálneho traktu sledovaných pri liečbe neselektívnymi inhibítormi COX. Neskôr však bolo identifikované významné zvýšenie kardiovaskulárneho rizika spojené s terapiou koxibmi. Vplyv na kardiovaskulárne riziko bol tiež pozorovaný aj pri ostatných nesteroidných antireumatikách, čo by malo byť brané na zreteľ pri ich odporúčaní a preskripcii.

Kľúčové slová

kardiovaskulárna farmakoterapia – nesteroidné antireumatiká – koxiby – liečba

Summary

Safety of non-steroidal antirheumatic drugs from the perspective of the cardiovascular system. Non-steroidal anti-inflammatory drugs have been widely used in clinical practice for a long time. Their use is reinforced by advertisements in mass media and also by the fact that they are available as over-the-counter drugs. More than 100 million of these drugs are prescribed annually in the USA. Their mechanism of action consists of non-selective inhibition of isoenzymes cyclooxygenases COX-1 and COX-2. COX-1 plays an important role in the physiological mechanisms and COX-2 is active mainly during inflammation and it is important in the mechanisms of pain mediation. Selective inhibitors of COX-2 (coxibs) were developed in an effort to reduce the risk of ulcerations and gastrointestinal bleeding associated with therapy using unselective COX inhibitors. A significant increase in cardiovascular risk associated with the coxib therapy was later identified. However, the association of cardiovascular risk was also identified with the other non-steroidal anti-inflammatory drugs. This risk should be taken into consideration when recommending and prescribing these drugs.

Keywords

cardiovascular pharmacotherapy – non-steroidal anti-inflammatory drugs – coxibs – therapy

Bezpečnosť tejto skupiny liečiv závisí od ich selektivity, iná je u selektívnych COX-2 inhibítorov a iná u neselektívnych nesteroidných antireumatík. Otázky bezpečnosti pri liečbe selektívnymi COX-2 inhibítormi (koxibmi) boli v odbornej literatúre rozoberané už na začiatku tohto storočia a týkali sa predovšetkým valdekoksiibu a rofekoxiibu [1,2]. Metaanalýzy ukázali, že liečba COX-2 inhibítormi zvyšovala riziko vzniku infarktu myokardu (RR 1,86; 95% CI 1,33 – 2,59) ($p = 0,0003$) a mozgových cievnych príhod (RR 1,42; 95% CI 1,13 – 1,78) ($p = 0,003$) oproti placebo [3]. Rofekoxib bol preto stiahnutý z trhu v roku 2004, valdekoksiib bol americkým Úradom pre kontrolu potravín a liečiv (FDA) kontra-

indikovaný u pacientov pred aortokoronárnym bypassom a FDA tiež upozornila na zvažovanie rizík pri liečbe valdekoksiibom a celekoxiibom. Z literatúry vieme, že vedľajšie nežiaduce kardiovaskulárne (KV) účinky COX-2 inhibítorov sú zapríčinené zvýšeným sklonom k ateroskleróze (kvôli zníženej endotelovej syntéze prostacyklínu), retenciou sodíka a vody a stratou protektívnych vlastností COX-2, ktorá je upregulovaná na začiatku infarktu myokardu. To vedie k vzniku väčšieho infarktového ložiska a stenčeniu steny ľavej komory v samotnej infarktovej zóne [4].

Uvedené obavy z vedľajších nežiaducich KV účinkov koxibov počas posledných rokov viedli ku zvýšenému pou-

žívaniu neselektívnych antireumatík, medzi ktoré možno zaradiť napr. ibuprofen alebo naproxen [5]. Tieto sa vo všeobecnosti považovali byť z hľadiska KV systému bezpečnými liečivami [6]. Viacero štúdií však celkom jednoznačne preukázalo zvýšené riziko KV príhod pri liečbe diklofenakom, pri ibuprofene a naproxene neboli výsledky starších štúdií konkluzívne [7]. Avšak s pribúdajúcim dát sa ukázalo rovnaké riziko aj pri liečbe s ibuprofenom a naproxenom. Pri ibuprofene pozorovali vôbec najvyššie relatívne riziko rozvoja cievnej mozgovej príhody z celej skupiny nesteroidných antireumatík.

Štúdia ADAPT (The Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial)

bola ukončená predčasne, pretože sa ukázalo zvýšené riziko pri liečbe celekoxibom [8]. Neskoršia analýza štúdie však ukázala aj na zvýšené riziko pri liečbe naproxenom [9], avšak vzhľadom na limitácie uvedenej štúdie dnes pri liečbe uvedenými liečivami sa riadime závermi Coxib and traditional NSAID Trialists (CNT) Collaboration. Tie deklarujú zvýšené KV riziko pri liečbe vysokými dávkami diklofenaku a ibuprofenu (podobne ako je tomu pri koxiboch). Liečba vysokými dávkami naproxenu prináša podľa CNT o čosi miernejšie riziko [11].

U pacientov po prekonanom infarkte myokardu je liečba ako koxibmi, tak i ostatnými nesteroidnými antireumatikami spojená so zvýšenou mortalitou. Z Dánskeho registra (u viac než 20 000 osôb) vieme, že riziko smrti je HR 2,8 (95% CI 2,41 – 3,25) pre rofekoxib, HR 2,57 (95% CI 2,15 – 3,08) pre celekoxib, HR 1,5 (95% CI 1,36 – 1,67) pre ibuprofen, HR 2,4 (95% CI 2,09 – 2,80) pre diklofenak a HR 1,29 (95% CI 1,16 – 1,43) pre ostatné nesteroidné antireumatiká [12]. Použitie týchto liečiv súčasne s kyselinou acetylsalicylovou oslabuje jej protektívny vplyv v sekundárnej prevencii po infarkte myokardu. Pri súčasnej terapii kyselinou acetylsalicylovou a ibuprofenom riziko pre smrť z akejkoľvek príčiny predstavovalo HR 1,93 (95% CI 1,30 – 2,87) ($p = 0,0011$) a riziko smrti z KV príčin zasa predstavovalo HR 1,73 (95% CI 1,05 – 2,84) ($p = 0,0305$) [13]. Dokonca aj krátkodobá liečba (7 – 14 dní) u pacientov po prekonanom infarkte myokardu je spojená so zvýšenou mortalitou [14].

Z INVEST štúdie (The International Verapamil Trandolapril Study) máme údaje o bezpečnosti u pacientov so stabilnou koronárnou chorobou srdca z post-hoc analýzy [15]. Liečba uvedenými liečivami zvyšovala riziko v združenom ukazovateli (celková mortalita, nefatálny infarkt myokardu a nefatálna mozgovocievna príhoda) HR 1,47; 95% CI 1,19 – 1,82 ($p = 0,0003$).

Vzťah liečby k výskytu náhlej cievnnej príhody nie je presne známy. Aj publikované metaanalýzy nepriniesli jed-

noznačné závery. Ukazuje sa však, že zvýšené riziko v tejto súvislosti existuje pri liečbe ibuprofenom a diklofenakom. Pre rofekoxib je RR 1,64 (95% CI 1,15 – 2,33) a pre diklofenak RR 1,27 (95% CI 1,08 – 1,48) [16].

Z Women's Health Initiative máme údaje o riziku u žien. U nich predstavuje zvýšenie rizika HR 1,10 (95% CI 1,06 – 1,15) ($p < 0,001$) [17]. Pri celekoxibe je HR 1,13 (95% CI 1,01 – 1,27) ($p = 0,031$). Pri súčasnom užívaní s kyselinou acetylsalicylovou však koxiby nezvyšovali KV riziko. Zvýšené riziko pri liečbe ibuprofenom nebolo zistené HR 1,00 (95% CI 0,93 – 1,97) ($p = 0,996$), avšak pri naproxene bolo už vyššie HR 1,22 (95% CI 1,12 – 1,34) ($p < 0,001$). Táto asociácia bola i pri súčasnej liečbe s kyselinou acetylsalicylovou.

V súčasnosti nie je možné korektno doporučiť niektorú preferenciu lieku, zvlášť u neselektívnych nesteroidných antireumatík. Kým liečba ibuprofenom predstavuje zvýšené riziko pre náhlu cievnú mozgovú príhodu, nie je tak však pre KV príhodu [5]. Naproxen sa niekedy uvádza ako bezpečnejší, avšak je potrebná opatrnosť, zvlášť u žien. Ako je to v skupine u starších pacientov, presne z doterajších štúdií nevieme.

ZÁVERY

V skupine pacientov po prekonanom infarkte myokardu liečba koxibmi aj neselektívnymi nesteroidnými antireumatikami predstavuje zvýšené KV riziko. U pacientov s akútnym infarktom myokardu je táto liečba kontraindikovaná, u pacientov so stabilnou koronárnou chorobou srdca je potrebná pri liečbe zvýšená opatrnosť.

V súčasnosti prebieha štúdia PRECISION (Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety Versus Ibuprofen Or Naproxen) [18]. Je to vôbec prvá štúdia na pacientoch s vysokým KV rizikom, ale bez akútneho koronárneho syndrómu, liečených koxibmi alebo nesteroidnými antireumatikami ibuprofenom a naproxenom, ktorá by mala zodpovedať doposiaľ nezodpovedané otázky o bezpečnosti nesteroidných antiflogistík.

Nateraz je v platných odporúčaniach [19] čím kratšia liečba s čím nižšou dávkou. Diklofenak je nateraz kontraindikovaný u pacientov so srdcovým zlyhávaním v triede NYHA II – IV, u pacientov s koronárnou mozgovou a periférnou artériovou chorobou. V odporúčaniach je aj navrhnutý stupňovitý postup uvedených liečiv, kde koxiby sú na poslednom mieste pre pacientov v liečbe netolerovateľnej bolesti. Tento stupňovitý postup predstavuje nasledovaný rad od acetaminofenu, kyseliny acetylsalicylovej, tramadolu a krátkodobu narkotických analgetík, cez naceylované salicyláty, cez neselektívne nesteroidné antireumatiká (napr. naproxen), cez nesteroidné antireumatiká s čiastočnou COX-2 selektivitou po COX-2 selektívne nesteroidné antireumatiká. Pri súčasnej liečbe s kyselinou acetylsalicylovou sa odporúča súčasne podávať aj inhibítory protónovej pumpy. Potrebné je sledovanie krvného tlaku (u pacientov s artériovou hypertenziou), edémov, obličkových parametrov a možných známok gastrointestinálneho krvácania. V prípade výskytu niektorých z uvedených je potrebné ukončenie liečby, resp. zníženie jej liečebnej dávky. Ak sa pri liečbe použije add-on terapia vyššími dávkami vitamínov skupiny B, je možné skrátiť liečbu alebo znížiť liečebnú dávku nesteroidných antiflogistík.

Literatúra

1. Kearney PM, Baigent C, Godwin J et al. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2006; 332(7553): 1302–1308.
2. Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT et al. Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *N Engl J Med* 2005; 352(11): 1081–1091.
3. Antithrombotic Trialists Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324(7329): 71–86.
4. Timmers L, Sluijter JP, Verlaan CW et al. Cyclo-oxygenase-2 inhibition increases mortality, enhances left ventricular remodelling, and impairs systolic function after myocardial infarction in the pig. *Circulation* 2007; 115(3): 326–332.

5. Elgendy IY, Bavry AA. Cardiovascular Safety of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. [online] Available from: <http://search.medscape.com/search/?q=Cardiovascular%20Safety%20of%20Nonsteroidal%20Anti-Inflammatory%20Drugs>.
6. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and non-selective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA* 2006; 296(13): 1633–1644.
7. Hippisley-Cox J, Coupland C. Risk of myocardial infarction in patients taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based nested case-control analysis. *BMJ* 2005; 330(7504): 1366–1370.
8. Martin BK, Szekely C, Brandt J et al. ADAPT Research Group. Cognitive function over time in the Alzheimer's Disease Anti-Inflammatory Prevention Trial: results of a randomized, controlled trial of naproxen and celecoxib. *Arch Neurol* 2008; 65(7): 896–905. doi: 10.1001/archneur.2008.65.7.nct70006.
9. ADAPT Research Group. Cardiovascular and cerebrovascular events in the randomized, controlled Alzheimer's Disease Anti-Inflammatory Prevention Trial. *PLoS Clin Trials* 2006; 1(17): e33.
10. Antman EM, Bennett JS, Daugherty A et al. American Heart Association. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: an update for clinicians: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2007; 115(12): 1634–1642.
11. Bhalra N, Emberson J, Merhi A et al. Coxib and traditional NSAID Trialists (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013; 382(9894): 769–779. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9.
12. Gislason GH, Jacobsen S, Rasmussen JN et al. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs after acute myocardial infarction. *Circulation* 2006; 113(25): 2906–2913.
13. MacDonald TM, Wei L. Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin. *Lancet* 2003; 361(9357): 573–574.
14. Schjeming Olsen AM, Fosbol EL, Lindhardsen J et al. Duration of treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and impact on risk of death and recurrent myocardial infarction in patients with prior myocardial infarction: a nationwide cohort study. *Circulation* 2011; 123(20): 2226–2235. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004671.
15. Bavry AA, Khaliq A, Gong Y et al. Harmful effects of NSAIDs among patients with hypertension and coronary artery disease. *Am J Med* 2011; 124(7): 614–620. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.02.025.
16. Varas-Lorenzo C, Riera-Guardia N, Calingaert B et al. Stroke risk and NSAIDs: a systematic review of observational studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011; 20(12): 1225–1236. doi: 10.1002/pds.2227.
17. Bavry AA, Thomas F, Allison M et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular outcomes in women: results from the Women's Health Initiative. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2014; 7(4): 603–610. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000800.
18. Becker MC, Wang TH, Wisniewski L et al. PRECISION Investigators. Rationale, design, and governance of Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety versus Ibuprofen or Naproxen (PRECISION), a cardiovascular end point trial of nonsteroidal anti-inflammatory agents in patients with arthritis. *Am Heart J* 2009; 157(4): 606–612. doi: 10.1016/j.ahj.2008.12.014
19. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG et al. American College of Cardiology, American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Thoracic Surgeons, American Association for Clinical Chemistry. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64(24): 139–228. doi: 10.1016/j.jacc.2014.09.017.

MUDr. Peter Sabaka, PhD.¹
 prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc., FRCP¹
 MUDr. Lucia Mistríková²
 prof. MUDr. Ján Gajdošík, CSc.³
 prof. MUDr. Milan Kriška, DrSc.⁴
 prof. MUDr. Fedor Šimko, CSc.⁵

¹ II. interná klinika LF UK a UN Bratislava

² Východoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb, a.s., Košice

³ Neštátna interná ambulancia pre dospelých Nové Zámky

⁴ Ústav farmakológie a klinickej farmakológie LF UK, Bratislava

⁵ Ústav patologickej fyziológie LF UK v Bratislave

petersabaka@gmail.com

Ktoré orgány sú ohrozené podávaním NSA?

mozog

Diklofenak zvyšuje riziko:

- akejkolvek cievnej mozgovej príhody o 27 %¹
- ischemickej cievnej mozgovej príhody o 20 %¹

srdce

■ NSA môžu viesť k **destabilizácii krvného tlaku** u pacientov užívajúcich antihypertenzíva.²

■ Užívanie NSA zvyšuje **riziko reinfarktu a smrti** u pacientov s infarktom v anamnéze **2 – 3-krát**.³

žalúdok

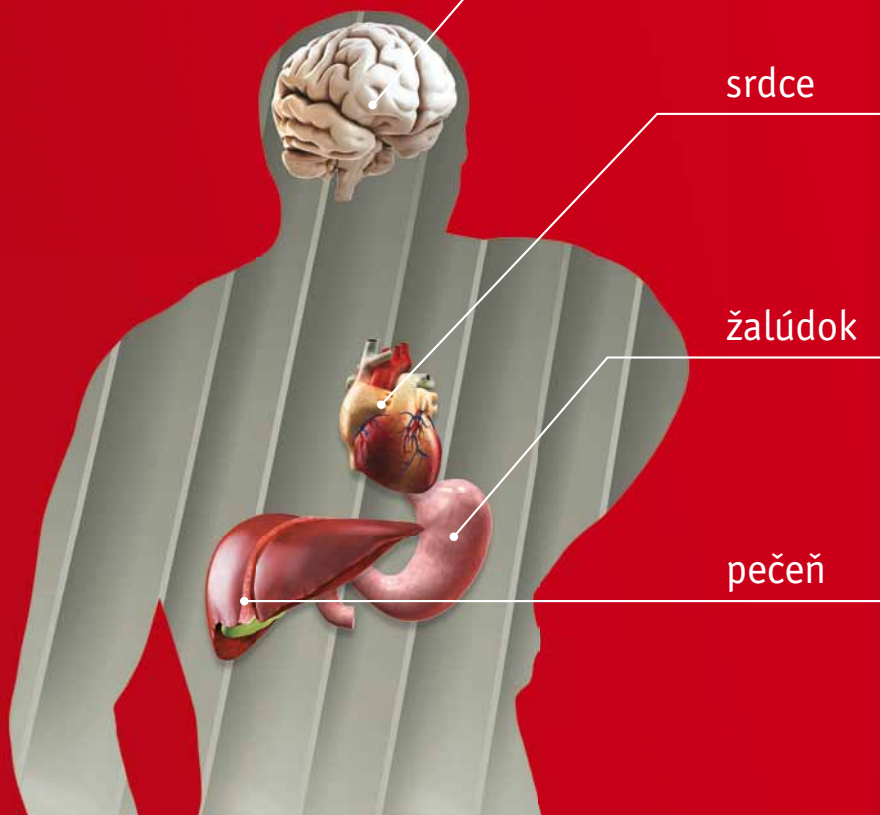
■ Až **15 % krvácaní** do horného tráviaceho traktu je vysvetliteľných užívaním liekov zo skupiny NSA.⁴

■ Užívanie NSA počas antiagregačnej liečby **13-krát zvyšuje riziko** rozvoja krvácajúcich peptických **vredov**.⁵

pečeň

■ NSA ako terapeutická skupina, vrátane najnovších inhibítorov COX₂, sú spojené s významným rizikom hepatotoxicity.⁶

■ K rozvoju **hepatotoxicity** dochádza po **12 týždňoch liečby NSA**.⁷



obsahuje
benfotiamín

Milgamma® N

1 kapsula obsahuje:
40 mg benfotiamínu
250 µg vitamínu B₁₂
90 mg vitamínu B₆

zvyčajné dávkovanie:
1 kapsula
3 – 4-krát denne
veľkosť balenia:
100, 50, 20 cps.
Voľnopredajný liek!



obsahuje
benfotiamín

Milgamma®

1 tableta obsahuje:
50 mg benfotiamínu
250 µg vitamínu B₁₂

zvyčajné dávkovanie:
1 tableta
4-krát denne
veľkosť balenia:
100, 50, 20 tbl.
Voľnopredajný liek!

Možnosť užívania počas tehotenstva, laktácie v odôvodnených prípadoch.

Obmedzenia zo strany orgánov EMA/ŠÚKL pre použitie liekov s obsahom diklofenaku:⁸

Diklofenak je teraz kontraindikovaný u pacientov:

- s potvrdeným kongestívnym srdcovým zlyhaním (klasifikácia NYHA II-IV)
- s ischemickou chorobou srdca
- s periférnym artériovým ochorením alebo
- s mozgovocievny m ochorením.

U pacientov s týmito ochoreniami je potrebné liečbu prehodnotiť.

U pacientov s význačnými rizikovými faktormi vzniku srdcovocievnych príhod (napr. hypertenzia, hyperlipidémia, diabetes mellitus a fajčenie) sa má liečba diklofenakom začať iba **po starostlivom zvážení**.

U všetkých pacientov sa má na potrebnú kontrolu symptómov použiť **najnižšia účinná dávka diklofenaku v čo najkratšom možnom trvaní**.



NSA a Milgamma® N

Kombinácia NSA s vysokými dávkami vitamínov zo skupiny B

Synergický analgetický účinok^{9, 10}
Rýchlejší nástup účinku
analgetickej liečby¹¹



Skrátenie analgetickej liečby^{9, 10}

Možnosť zníženia dávky NSA na 1/2
pri zachovaní toho istého
analgetického účinku^{10, 12}



**Zníženie rizika rozvoja
nežiaducich účinkov NSA^{10, 12}**



Skrátená informácia o lieku Milgamma® N - Liečivo a lieková forma: benfotiamín 40 mg, pyridoxíniumchlorid 90 mg, kyanokobalamín 0,25 mg v 1 kapsule. **Indikácie:** Zápalové a bolestivé ochorenia nervov, napr. diabetická a alkoholová polyneuropatia, migréna, bolestivé natiiahnutia svalov, bolestivé postihnutie koreňov periférnych nervov, skalenový syndróm, syndróm rameno-ruka, pásový opar (herpes zoster), paréza tvárového nervu. Pri predĺženej rekonvalescencii a v geriatrickej. **Dávkovanie:** Ak lekár neurčí inak, užíva sa 1 kapsula 3 – 4-krát denne. V ľahších prípadoch a ak je odpoveď na liečbu obzvlášť dobrá, stačí užívať 1 – 2 kapsuly denne. Kapsula sa má prehltnúť celá po jedle s malým množstvom tekutiny. **Kontraindikácie:** Pri podozrení na precitlivosť na tiamín, benfotiamín, pyridoxíniumchlorid, kyanokobalamín alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok Milgamma® N. **Nežiaduce účinky:** Pozri Súhrn charakteristických vlastností lieku Milgamma® N. **Osobitné upozornenia:** Milgamma® N môže vyvolať neuropatie, ak sa užíva dlhšie než 6 mesiacov. **Gravidita a laktácia:** Denný príjem vitamínu B₆ do 25 mg je počas tehotenstva a v období laktácie bezpečný. Liek obsahuje 90 mg vitamínu B₆ v 1 kapsule, preto sa nemá podávať počas gravidity a laktácie. **Obsluha vozidiel a strojov:** Milgamma® N nemá vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. **Veľkosť balenia:** 20, 50, 100 kapsúl. Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh. **Registračné číslo:** 86/0672/95-S. **Dátum poslednej revízie textu:** Júl 2014. **Spôsob výdaja:** Voľnopredajný liek.

Skrátená informácia o lieku Milgamma® - Liečivo a lieková forma: benfotiamín 50 mg, kyanokobalamín 0,25 mg v 1 obalenej tablete. **Indikácie:** Ochorenia nervov rôzneho pôvodu, neuropatie a polyneuropatie (diabetická, alkoholová a pod.), neuralgie, neuritidy, pásový opar (herpes zoster), paréza nervi facialis, poškodenie srdcového svalstva následkom nedostatku vitamínu B₆, reumatické ťažkosti, bolesť svalov, príznaky nadmerného preťaženia a v rekonvalescencii. **Dávkovanie:** Užíva sa celá (nerozhrýznutá) 1 obalená tableta 3 až 4-krát denne. V ľahších prípadoch ako roborans a v rekonvalescencii stačí užívať 1 – 2 obalené tablety. Obalené tablety sa majú prehltnúť celé po jedle a zapíť malým množstvom tekutiny. **Kontraindikácie:** Pri podozrení na precitlivosť na tiamín, benfotiamín, kyanokobalamín alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok Milgamma® a v prípade ilea. **Nežiaduce účinky:** Pozri Súhrn charakteristických vlastností lieku Milgamma®. **Osobitné upozornenia:** U pacientov so psoriázou sa liečba Milgamma® má začať len po dôkladnom posúdení prínosu/rizika, pretože kyanokobalamín môže zhoršiť kožné príznaky. **Gravidita a laktácia:** Počas gravidity a laktácie sa odporúča denný príjem vitamínu B₆ (tiamínu) 1,4 až 1,6 mg a kyanokobalamínu 4 µg. Dávka tiamínu môže byť počas gravidity prekročená len vtedy, ak je u pacientky potvrdený deficit tiamínu, keďže bezpečnosť podávania vyšších dávok ako odporúčaných denných dávok nebola doteraz stanovená. Pri kyanokobalamíne sa pri vyššom dávkovaní nedokázal škodlivý účinok. Tiamín a kyanokobalamín prestupujú do materského mlieka. **Obsluha vozidiel a strojov:** Milgamma® nemá vplyv na vedenie vozidiel a obsluhu strojov. **Veľkosť balenia:** 20, 50, 100 obalenej tabliet. Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh. **Registračné číslo:** 86/0671/95-S. **Dátum poslednej revízie textu:** Júl 2014. **Spôsob výdaja:** Voľnopredajný liek.

Literatúra: 1. Varas-Lorenzo C, Riera-Guardia N, Calingaert B et al.: Stroke risk and NSAIDs: a systematic review of observational studies *Pharmacoeconomics and Drug Safety* 2011; 20(12): 1225-1236. 2. White W B, Patrick Campbell P: Blood Pressure Destabilization on Nonsteroidal Antiinflammatory Agents. *Circulation*. 2010; 122: 1779-1781. 3. Gislason G H et al.: Risk of Death or Reinfarction Associated With the Use of Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors and Nonselective Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs After Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 2006;113: 2906-2913. 4. Mellenkjaer L, Blot WJ, Sorensen HT et al.: Upper gastrointestinal bleeding among users of NSAIDs: a population-based cohort study in Denmark. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 53(2): 173-181. 5. Ronald I. Shorr, MD, MS; Wayne A. Ray, PhD; James R. Daugherty, MS; Marie R. Griffin, MD, MPH: Concurrent Use of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Oral Anticoagulants Places Elderly Persons at High Risk for Hemorrhagic Peptic Ulcer Disease *Arch Intern Med*. 1993; 153(14): 1665-1670. 6. Lee W M: Drug-Induced Hepatotoxicity. *N Engl J Med* 349; 5: 474-485. 7. O'Connor N, Dargan P I, Jones A L: Hepatocellular damage from non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Q J Med* 2003; 96: 787-791. 8. Informácia pre zdravotníckych pracovníkov. Diklofenak – nové kontraindikácie a upozornenia na základe celoeurópskeho prehodnotenia srdcovocievnej bezpečnosti. ŠÚKL, 31. 3. 2016. http://www.sukl.sk/buxus/docs/Bezpecnost_liekov/OznamyDrzitelov/2013/DHPC_Diclofenac_9_10_2013.pdf. 9. Ponce-Monter HA, Ortiz MI, Garza-Hernández AF, Monroy-Maya R, Soto-Ríos M, Carrillo-Alarcón L, Reyes-García G, Fernández-Martínez E: Effect of Diclofenac with B Vitamins on the Treatment of Acute Pain Originated by Lower-Limb Fracture and Surgery. *Pain Res Treat* 2012; 2012: 104782. 10. Mibielli MA, Geller M, Cohen JC et al.: Diclofenac plus B vitamins versus diclofenac monotherapy in lumbago: the DOLOR study. *Current Medical Research and Opinion*, vol. 25, no. 11, pp. 2589-2599, 2009. 11. Medina-Santillán R, Pérez-Flores E, Mateos-García E et al.: A B-vitamin mixture reduces the requirements of diclofenac after tonsillectomy: a double-blind study. *Drug Dev* 66: 36-39, Res 2006. 12. Beltrán-Montoya JJ, Herrerías-Canedo T, Arzola-Paniagua A, Vadillo-Ortega F, Dueñas-García OF, Rico-Olvera H: A randomized, clinical trial of ketorolac trometamine vs ketorolac trometamine plus complex B vitamins for cesarean delivery analgesia. *Saudi J Anaesth* 2012 Jul-Sep; 6(3): 207-212.

Preď predpísaním, odporúčaním lieku si prečítajte, prosím, Súhrn charakteristických vlastností lieku, ktorý získate na www.sukl.sk alebo na adrese:

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG., P. O. BOX 194, 830 00 Bratislava 3,
tel. 02/ 44 88 99 20, info@woerwagpharma.sk, www.woerwagpharma.sk