

Salicylany (Aspirin, Acylpyrin) na prelome tisícročí

Ján Buchanec¹, Jana Javorková¹, Jana Buchancová²

¹Klinika detí a dorastu UK JLF a MFN v Martine

²Klinika pracovného lekárstva a toxikológie UK JLF a MFN v Martine

Autori podávajú prehľad poznatkov o salicylanoch od antiky po dnešok. Liečivo sa sprvoti používalo v naturálnej forme, od roku 1899 ako kyselina acetylosalicylová (Aspirin, neskôr Acylpyrin, resp. iné galenické formy). V príspevku sa opisujú doteraz známe základné účinky, vedľajšie účinky najmä z pohľadu pediatra a vízia použitia v ďalšom tisícročí. Podáva sa tiež prehľad niektorých vlastných skúseností autorov.

Kľúčové slová: salicylany, Aspirin, Acylpyrin, základné účinky, vedľajšie účinky, vízia použitia v budúcnosti.

SALICYLATES (ASPIRIN, ACYLPYRIN) IN BREAK OF MILLENIUM

Authors give review of knowledge about salicylates from antic time up to nowadays. Pharmacum was used in past in natural form, from 1899 as acidum acetylosalicylicum (Aspirin, Acylpyrin, or others galenic forms). In this contribution are described basic effects, there are known up to the present time, side effects especially from the view of pediatrics and vision of usiny in next millenium. It is given also review some own experiences of authors.

Key words: salicylates, Aspirin, Acylpyrin, basic effects, side effects, vision of using in future.

Keď v r. 1863 založili obchodník Fridrich Bayer (1825–1880) a farbiar Johan Fridrich Wesscott (1921–1976) firmu na výrobu farieb, nikto nepredpokladal, že v tejto fabrike sa neskôr syntetizujú známe liečivá proti horúčke a bolesti a to Antipyrin, neskôr Fenacetin a napokon kyselina acetylosalicylová (1897), známy Aspirin. Firma Bayer sa niekoľkokrát sfahovala pre potrebu blízkosti mohutného vodného zdroja na zriedovanie toxických medziproduktov výroby. Napokon sa usadila v Leverkusene pri brehu Rýna. Fabrika sa rozšírila až po smrti svojich zakladateľov a to zásluhou vdovy po F. Byerovi, ambiciózne Júlíi Byaerovej. Múdry manažment zamestnal šikovných mladých chemikov, najmä Carla Duisburga (odmietnutý pri prvých pohovoroch), Oskara Hinsberga, ďalej doktoranda Ludwiga Kmorra a dr. Felixu Hoffmanna („otca“ Aspirinu). Duisburg sa uchýlil k prozreteľnému „roku“, vydal obširnu „Bayerovú bibliu“, ktorú zadarmo dostali lekárske kapacity vtedajšieho medicínskeho sveta. Tak bola zaistená informovanosť, komerčný úspech nových liečiv a výrobcu. Aspirin (u nás Acylpyrin a i.) je komerčne najúspešnejším liekom všetkých období, v USA sa ho denne spotrebuje 35 ton, v Anglicku 6 ton. Predaj Aspirinu Bayer stúpol z 50 miliónov mariek v r. 1945 na predpokladaných 1 180 miliónov mariek v r. 2005⁽¹⁸⁾. Po prvej svetovej vojne (1918) Aspirin prestal byť patentovo chránený postupne v rozličných krajinách a píše sa i s malým „a“, event. sa vyrába pod rozličnými názvami (u nás Acylpyrin a i.) Aspirin sa dostal s vesmírnou loďou Apollo na Mesiac ako medicínska výbava kozmonautov, je zapísaný v Guinnessovej knihe rekordov. Napriek tomu v 60. rokoch dostal stop pri farmakoterapii u detí (pozri ďalej), pre jeho vedľajšie účinky^(10, 14). Odvtedy sa terapeuticky využíva v pediatrii iba vo vybraných indikáciach. Budúcnosť však ukáže, či tomu bude tak i v nasledovnom období.

Zrod Aspirinu

Dobové materiály hovoria, že doktor Felix Hoffmann mal otca trpiaceho reumatizmom, ktorý neznášal salicylan sodný. Múdry syn, v snahe pomôcť otcovi si prezrel staré protokoly

firmy a na základe archívnych dokumentov, vytvoril vlastný racionálny a lacný postup syntetickej prípravy kyseliny acetylosalicylovej. Mladý vedec 10. októbra 1897 opísal laboratórny spôsob prípravy liečiva. Názov Aspirin odvodili od názvov kyseliny octovej (Acetylsäure), salicylanu, ktorý sa nachádza v tavelníkovi (spirea ulnaria) a pyr (grécky oheň). Aspirin bol registrovaný ako tovar 1. 1. 1899 na Cisárskom patentnom úrade v Berlíne a začala jeho výroba a rýchla cesta svetom (už v r. 1900 bol registrovaný v USA). O Aspirine vzniklo množstvo štúdií, poukazujúcich na jeho účinky, liečivé a neskôr i vedľajšie. Napriek tomu, že od zavedenia kyseliny acetylosalicylovej (ASA) do medicínskej praxe pred viac ako 100 rokmi uplynul už dlhší čas, liečivo ešte v mnohom nepoznáme, čo sa snažíme zdokumentovať vo vízii pre začínajúce storočie (tisícročie).

Salicylany ako naturálne liečivo v jednotlivých etapách ľudstva

História sa obvykle delí na obdobie prehistorické, kde z fosílií nemáme možnosť posúdiť aktuálnu liečbu bolesti a horúčky. Starovek začína prvými písomnými pamiatkami (okolo r. 4000 pr. n. l.) a končí zvrhnutím posledného rímskeho cisára Romula Augusta v r. 476 n. l.. Stredovek končí objavením Ameriky v r. 1492. Odvtedy máme novovek.

Starovek

Najznámejším medicínskym dokumentom uvedeného obdobia je Ebersov papyrus, objavený v r. 1862 lipským egyptológom Georgom Ebersom v hrobke vznešeného občana v Thébach. Papyrus má úctyhodnú dĺžku 20 m (skrútený do zvitka) a 30 cm šírku. Obsahuje takmer 900 receptov a rád. Okrem poznatkov empirie uvádza i početné návody na liečbu v podobe mágie a zaklínadiel. Bolesť a horúčka sa odporúčala liečiť odvarom z myrty, vrby alebo z makovic, konope a iných prírodných zdrojov, čoho výsledkom bol i halucinogénny efekt. Takýto roztok sa odporúčal podať i vojakom, aby boli

„silní v boji a láske“. Odvar z makovic sa dával i neľudným deťom. V Babylone sa opisuje liečenie veštbou resp. obetovaním zvierat. Na Kréte uctievali Bohyňu maku, jej sochu postavili vo svätyni v Knosse. Písomné pamiatky boli tiež vytesané v skalách, zaznamenané na hlinených tabuľkách alebo zobrazené inak.

Najznámejší lekár staroveku Hippokrates a jeho škola sú už konkrétnejší a racionálnejší. Pri liečbe bolesti a horúčky odporúčajú najmä vývar z vrbovej kôry (cortex salicis). Podobne Diskorides a Plinius Starší pri opise 600 receptov vo svojich Pharmakopoeach odporúčajú kôru vrby pri bolesti a reume.

Stredovek

Pri liečbe bolesti, horúčky, zápalu pokračovali praktiky staroveku. Polypragmázia používala „púšťanie žilou“, na bolestivé miesta sa prikladali plátky kôry vrby bielej, používali jej odvary. V kresťanskom svete sa za chorých modlilo, slúžili omše, inde odporúčala mágia resp. využívala empiria.

Novovek

Na salicylany v naturálnej forme z domácich rastlín sa skoro zabudlo, vytlačil ju účinný extrakt z kôry chinínovníka peruánskeho (cinchona officinalis), dovážaného najmä z Južnej Ameriky. Až Napoleonove výboje a zablokovanie obchodných ciest spôsobili návrat k domácim zdrojom salicylanov.

Účinok chinínovníkovej kôry poznali mnohé indiánske kmene v Andách. Do európskych lekární sa dostala v druhej polovici 17. storočia. Chinínovník dostal meno podľa grófký z Chinchonu, manželky peruánskeho vicekráľa, ktorú pomocou tohoto liečiva vyliečil zo „striedavej zimnice“ španielsky lekár Juan de Vega. Uvedený prostriedok propagovali najmä jezuiti (polvo de las jezuitos). Prostriedok sa neskôr využíval najmä pri liečbe malárie a pripravoval v kláštoroch.

V r. 1763 reverend Edward Stone na schôdzi Royal Society podal asi prvý krát vedeckú správu o priaznivom účinku extraktu z kôry vrby, ktorú aplikoval spolu s pivom u 50 pacientov s horúčkou. Takmer u všetkých sa teplota vrátila k normálu. O niekoľko rokov neskôr profesor na mníchovskej univerzite Johann A. Bucher izoloval z extraktu kôry vrby nažltlú látku, ktorú nazval salicin. O rok neskôr lekárnik Leroux vyrobil salicin v čistej kryštalickej forme, z ktorej ďalšími oxidáciami získal látku „acide salicylice“. Do zoznamu bádateľov sa následne zapísali ďalší. Salicin, resp. kyselina salicylová sa rýchle rozšírila ako liečivo k tláčeniu bolesti, znižovaniu teploty a liečbe zápalu. Liečivo však malo viacero vedľajších účinkov, spôsobovalo gastrointestinálne ťažké, nevoľnosť a tinnitus. Uvedený problém mal vyriešiť už spomínaný Aspirin a jeho galenické formy.

Čo o Aspire vieme

Vstrebávanie a distribúcia

ASA ako slabá kyselina sa pomerne rýchlo vstrebáva z hornej časti GITu. Kyslé prostredie urýchľuje resorpciu zo žalúdka. Ďalšia časť liečiva sa vstrebáva z duobena

a hornej časti tenkého čreva. Klinicky významná koncentrácia v plazme sa dosiahne už za 30 minút, Tmax za cca 2 hodiny. Vstrebávanie spomaľuje náplň žalúdka, antacidá a farmakologická úprava. Resorpciu urýchľuje kyselina askorbová a vek dieťaťa. U dojčiat (kojencov) je vstrebávanie rýchlejšie ako v neskoršom veku a v dospelosti⁽¹⁰⁾. ASA treba po použití zapíť tekutinou, aby sa zabránilo poškodeniu sliznice GITu.

Salicylany se resorbujú tiež kožou, najmä poškodenou. Aplikáciou masti môže nastať nepoznaná až letálna intoxikácia^(17, 20).

Po vstrebaní GITom sa Aspirin viaže na bielkoviny plazmy. Pri väzbe sa uplatňuje kompetícia s inými liečivami. Veľkosť väzby závisí tiež od množstva albumínu a pH telových tekutín. Liečivo sa hromadí v zapálených tkanivách. Acidóza urýchľuje prechod ASA do mozgomiešnej tekutiny a môže viesť k poškodeniu CNS⁽⁴⁾.

Vylučovanie

ASA sa odstraňuje z organizmu najmä obličkami a to alkalickým alebo neutrálnym močom. Zmena pH zo 7 na 5 spomalí vylučovanie až 10 násobne. Porucha funkcie obličiek exkréciu ASA močom zväčša nezmení. Oligúria z dehydratácie môže spôsobiť kumuláciu liečiva podaného už v opakovanej terapeuticko dávke a najmä u malých detí viesť k intoxikácii^(4, 10).

Metabolizmus

ASA sa v organizme hydrolyzuje na kyselinu salicylovú a kyselinu octovú. Táto premena prebieha najmä v pečeni. Konjugáciou s kyselinou glukuronovou vznikajú metabolity vylučované žľazou. Dôležité je, že ASA inhibuje cyklooxygenázu trombocytov skôr, ako je rozložená (antiagregačné pôsobenie).

Základné účinky

Analgetický

Začína sa objavovať už 15 minút po podaní liečiva a je spôsobený tlmením cyklooxygenázy a následne prostaglandínov. Účinok je periférny (v zapálených tkanivách) a centrálny najmä na úrovni hypotalamu.

Antiflogistický

Spočívajú už v spomínanej inhibícii tvorby prostaglandínov a ďalších mediátorov zápalu. V experimente po aplikovaní prostaglandínov do kĺbu zvierat vznikne zápal (opuch, bolesť, zvýšená perfúzia), účinky zmiernuje následné lokálne podanie ASA.

Antipyretický účinok je centrálny a periférny. Pri centrálnom sa znižuje tvorba prostaglandínov a ďalších mediátorov zápalu v CNS, najmä v hypotalame⁽¹¹⁾. Nasleduje „resetácia“ termoregulačných centier na pôvodnú hodnotu. Periférny účinok spočíva v následnom zvýšení perfúzie (teploty) kože, akralných častí organizmu a tvorby potu. Výsledkom uvedených procesov je pokles centrálny teploty tela. Uvedený účinok sa nedosiahne pri dehydratácii.

Ďalšie účinky ASA

V prehľade ich možno skôr vymenovať ako opísať.

Antitrombotický účinok vzniká najmä inhibíciou tvorby TX_2 , je ireverzibilný a trvá počas celého života trombocytov, tj. 10–12 dní. Účinok sa dostaví už po aplikácii malých množstiev ASA, je lepší pri farmakologicky upravenej forme, napr. Anopyrine. Uvedený efekt je najmä v súčasnosti široko využívaný v prevencii a liečbe trombotických stavov.

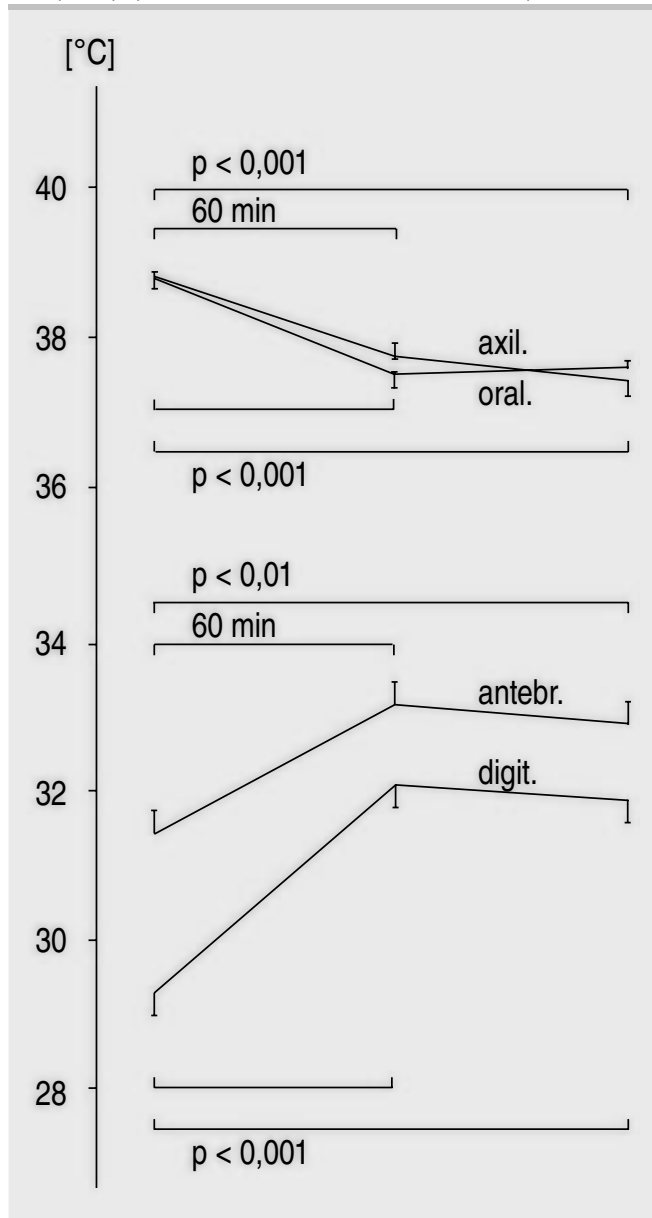
Exkrécia kyseliny močovej obličkami. ASA ju v nízkej dávke spomaľuje, vo vyššej urýchľuje.

Metabolizmus. ASA ho zvyšuje asi o 10 %.

Polypóza čreva a kolorektálny karcinóm. Ich frekvenciu znižuje až významne dlhodobé používanie ASA.

Urýchlenie uzáveru ductus arteriosus a pľúcna hypertenzia. Diskutovaný je vplyv salicylanov na predčasný uzáver DA

Obrázok 1. Výsledky merania axilárnej, orálnej a kožnej teploty na druhom článku tretieho prsta ruky a v strednej časti predlaktia u 17 našich detí so zvýšenou telesnou teplotou po podaní ASA. Pozn. dnes sa horúčka u detí ASA spravidla nelieči



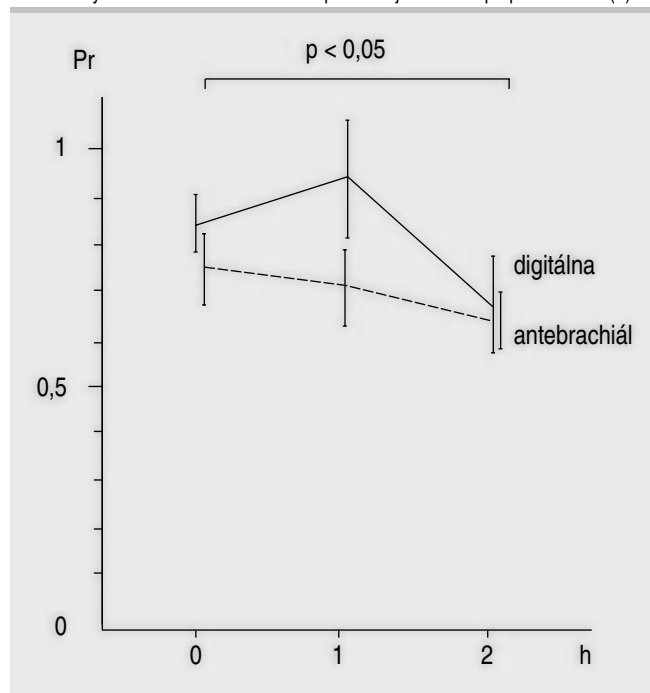
u matiek, ktoré použili ASA krátko pred narodením dieťaťa, resp. brali nesteroidné antiflogistiká v poslednom trimestri gravidity⁽¹²⁾.

Priaznivý vplyv ASA sa uvádza pri migréne, možno oddiaľuje kataraktu, stareckú demenciu a i.

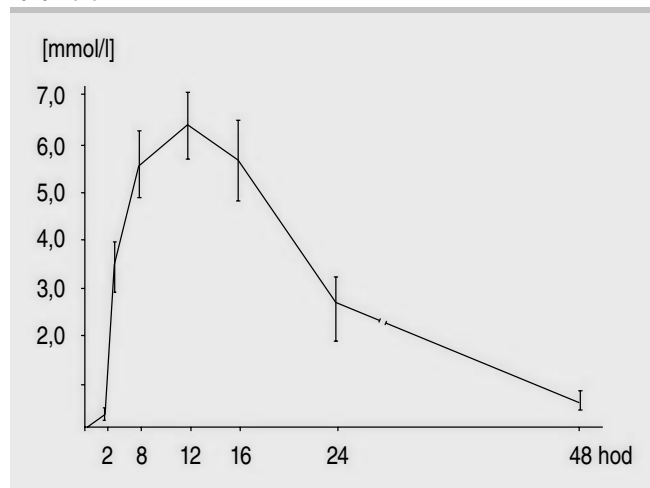
Vedľajšie a nežiaduce účinky

Intoxikácia ASA. V minulosti boli intoxikácie ASA najčastejšie, alebo patrili medzi najfrekvencnejšie zo všetkých liekových skupín. Spravidla išlo o terapeutické intoxikácie u malých detí v dojčenskom (kojeneckom) alebo predškolskom veku. Intoxikácia mohla vzniknúť i po podaní opakovanej terapeuticko-kej dávky liečiva deťom, ktoré pri dehydratácii boli oligurické

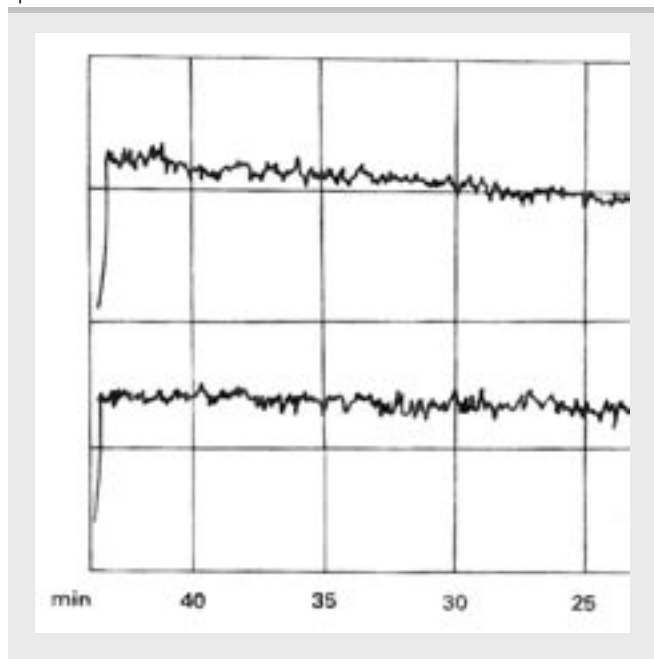
Obrázok 2. Sumárne výsledky reografického vyšetrenia u 15 našich detí bez zvýšenia telesnej teploty pred a po jednorázovom podaní ASA v množstve 10 mg/kg hmotnosti. Vyšetrenie sa realizovalo na prste ruky. Výsledok dokumentuje, že i u afebrilných detí dochádza ku zmene periférnej cirkulácie po podaní ASA (5)



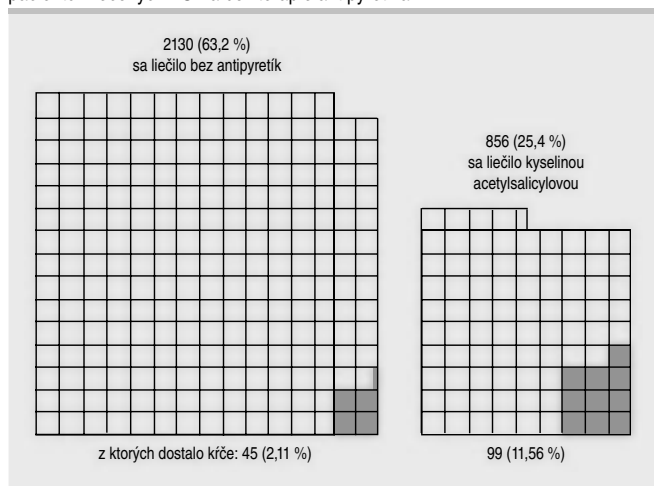
Obrázok 3. Koncentrácia salicylanov v moči po aplikácii 20 g 10% salicylanovej masti na kožu. Vyšetrenie sa realizovalo u 15 zdravých dobrovoľníkov vo veku 18–52 rokov^(10, 20)



Obrázok 4. Výsledok rádiografického vyšetrenia u 7 mesačnej pacientky intoxikovanej ASA. Výsledok zodpovedá obrazu akútnej renálnej insuficencie. Po úprave stavu sa nález normalizoval



Obrázok 5. Grafické porovnanie počtu našich detí s febrilnými kŕčmi podľa spôsobu liečby (1 štvorek znázorňuje 10 detí. Štatistická významnosť je pri porovnaní pacientov liečených ASA a bez terapie antipyretika

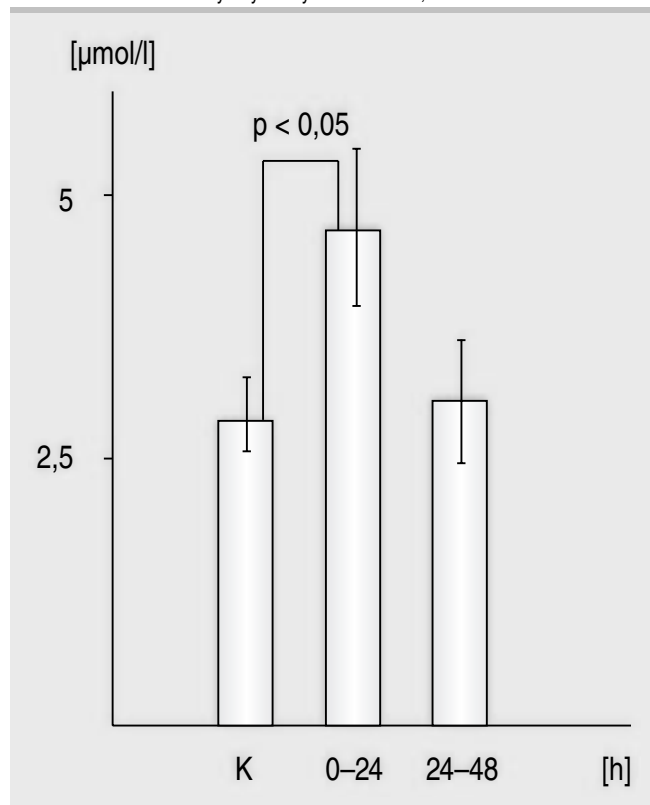


a v acidóze⁽¹⁰⁾. Uvedeným problémom sa u nás zaoberal v 70. rokoch prof. Galanda, vedúci detskej kliniky v Martine so spolupracovníkmi. Nasledovala búrlivá diskusia najmä v časopise Čs. pediatria. Príznakmi intoxikácie sú: bežné – nauzea, vracanie, dehydratácia, hyperpnoe, hyperpyrexia, tinnitus, dezorientácia, kŕče, kóma, edém CNS, dysrhythmia. Zriedkavejšie – krvácanie, edém pľúc, renálna insuficiencia, hepatotoxicita, hemolýza, bronchospazmus, anafylaxia, zlyhanie srdca⁽⁴⁾. Môže nasledovať exitus, trvalé poškodenie, alebo vyliečenie.

ASA nemá antidótum. Dobré sa v GITe viaže na aktívne uhlie a pri intoxikácii je eliminované tiež hemodialýzou⁽¹⁶⁾ a už spomínaným alkalickým – neutrálnym močom po zavodení organizmu (forsírovaná diuréza).

V roku 1962 opísali Mortimer a Lepow⁽¹⁴⁾ smrteľné intoxikácie zapríčinené aspirinom pri varicelle. V r. 1963

Obrázok 6. Hodnoty 17 hydroxycortikosteroidov v moči po jednorázovom podaní ASA v množstve 10 mg/kg hmotnosti v časových obdobiach 0–24 a 24–48 hodín. K=24 hod. moč zozbieraný u tých istých detí v čase, keď nedostali ASA



sa objavila klinická jednotka pod menom Reyeov syndróm. Išlo o ťažké často infaustné rýchlo prebiehajúce ochorenie spojené s edémom mozgu a nekrozou hepatálnych buniek. Nasledoval nový pohľad na liečbu ASA v pediatrii, najmä horúčky pri vírusových chorobách. ASA sa neodporúčala v terapii u detí do cca 15 rokov veku, až na osobitné indikácie. Uvedené opatrenie spôsobilo, že intoxikácie ASA takmer vymizli, alebo sa na ne už nemyslí a ostávajú neobjasnené⁽¹⁹⁾. Okrem „klasického“ Reyeovho syndrómu sa dnes uvádza tiež Reyeov – like syndróm, spojený s dedičnými metabolickými poruchami, najčastejšie beta-oxidácie mastných kyselín⁽⁶⁾.

Ďalšie nežiaduce účinky

Gastrointestinálne obtiaže sú najčastejším nežiaducim účinkom liečby ASA. Vznikajú najmä pri nedostatočnom príjme tekutín po použití liečiva. Bolesť môžu byť spojené s krvácaním z GITu, až fatálnym. Objavujú sa v každom veku. Príčinou krvácania je znížené prekrvenie sliznice vplyvom na prostaglandíny.

Tinnitus môže vzniknúť najmä pri dlhodobjšom užívaní ASA.

Redukcia perfúzie v renálnom parenchýme môže viesť k zvýšeniu hladiny plazmatického renínu a vzostupu systémového krvného tlaku.

Ďalšími opísanými nežiaducimi príznakmi sú: alergia, už spomínaná aspirínová astma, halucinácia u detí s horúčkou, vertigo, hemolytická anémia (pri deficite glukózo-6-fosfátdehydrogenózy), interakcia salicylanov s inými liečivami, najmä kortikoidmi, antikoagulantami, antidiabetikami, niektorými

potravinami a ich chemickými prísadami, a i.⁽¹⁰⁾. Alergické kožné prejavy môžu raritne gradovať až do Leyellovho a Stevensovho – Johnsonovho syndrómu.

Čo o Aspirine nevieme, resp. diskutované účinky (úloha pre tretie tisícročie)

ASA má množstvo známych ale i neznámych účinkov. V prehľade uvádzame už opísané ale z pohľadu autorov nedostatočne overené, resp. hypoteticky možné pôsobenie. Aspirin napriek tomu, že sa používa viac ako 100 rokov má možno viac neznámych ako známych účinkov a v budúcnosti ešte neraz prevapí.

Vplyv na frekvenciu febrilných krčov

Prof. Galanda a spolupracovníci⁽⁹⁾ pri dlhodobom sledovaní pozorovali štatisticky významne vyšší výskyt febrilných krčov u detí, čo dostali ASA, oproti pacientom, ktorí ho nedostali resp. liečili sa inak (pozri výsledkovú časť).

Vplyv na imunitné mechanizmy organizmu

Bol pozorovaný efekt ASA v zmysle zvýšenej priepustnosti GITu pre vysokomolekulárne látky, ktoré môžu organizmus senzibilizovať. Vzniká tzv. aspirinová astma (resp. iné alergické reakcie) uvedeným mechanizmom? V experimente na zvierati však ASA neovplyvňuje bronchiálnu hyperreaktivitu^(1, 2). Je to v humánnej medicíne inak? Pri aspirinovej astme sa uvádza, že ide o nepriamu alergickú reakciu. Do akej miery sú pravdivé správy o priaznivom efekte ASA pri pokusoch liečby AIDS?

Vplyv na graviditu a plod

Všeobecne sa udáva, že malé dávky ASA môžu mať priaznivý resp. neutrálny vplyv na vývoj plodu v prvých dvoch trimestroch gravidity. Fedelešová⁽⁸⁾ na základe zhrnutia poznatkov z literatúry odporúča podávanie ASA v dávke 30–60 mg denne gravidným ženám, ktoré mali potrat v prvom trimestri gravidity, ťažkú retardáciu veľkosti plodu, ťažkú preeklampsiu v predchádzajúcej gravidite pred 32. týždňom. Užívanie ASA v gravidite podľa Briggsa a spol.⁽³⁾ môže vyvolať nežiaduce účinky a to anémiu u matiek, predĺženie gestácie a prolongovaný pôrod. U plodu môže viesť k retardácii rastu a zníženiu väzbovej kapacity albumínu. Salicylémiu plodu je vyššia ako u gravidnej matky⁽¹³⁾. Podľa názoru autorov príspevku, problematika brania nesteroidných antiflogistík počas gravidity ešte nie je spoľahlivo doriešená. Pomerne málo údajov je o už uvedenom predčasnom uzávere ductus arteriosus a následnej pľúcnej hypertenzii u novorodencov matiek s užívaním ASA (ale i ostatných nesteroidných antiflogistík) v poslednom trimestri gravidity.

Vplyv na kojenie

Salicylany prechádzajú do materského mlieka. Ich prienik je však nevelký, môže však viesť ku zvýšeniu krvácanosti u kojených detí⁽³⁾.

Vplyv ASA na periférnu cirkuláciu u afebrilných jedincov

Všeobecne sa udáva, že ASA nemá na ňu vplyv. U našich afebrilných detí sme však zistili zmeny pri reografickom vyšetrení prsta ruky⁽⁵⁾, pozri výsledkovú časť.

Vplyv salicylanov v experimente a živočíšnej ríši

Zaujímavé sú zistenia Čulíka a spolupracovníkov⁽⁷⁾. Salicylany, nachádzajúce sa v potravinovom reťazci majú antioxidačný a rastovo stimulujúci efekt. Antioxidačné vlastnosti salicylanov vyplývajú z konfigurácie ich molekuly, v ktorej hydroxylová skupina vzhľadom ku karboxylu je v ortopolohe. Vodík tohto hydroxyly púta voľný elektrónový pár O₂ a tým vzniká intramolekulový vodíkový mostík. Výmenou tohto mostíka vzniká chelát so zásahom do metabolismu medi a trojmocného železa s konečným vplyvom na dekomponovanie peroxidu vodíka (údaje autora sú skrátené).

Ovocie, zelenina, lúšteniny, orechy, semená, korenie, cereálie, nápoje, ryby, hydina, vajíčka a mlieko obsahujú až 200 mg salicylanov v dennej dávke potravy, čo zodpovedá (resp. prevyšuje) potrebnú dennú antiagregačnú dávku ASA. „Western strava“ (stravovacie návyky rýchleho občerstvenia, hamburgery a i.), obsahuje v dennom príjme iba cca 10 mg salicylanov, čo je veľký rozdiel. V praxi sa priaznivý efekt potravy uplatňuje napr. vo Francúzsku, kde je nízka frekvencia kardiovaskulárnych ochorení vďaka rastlinnej strave a možno i konzumácii vína. Obdobná situácia je v Albánsku, najchudobnejšej krajine Európy. Dojčenská úmrtnosť je tam vysoká, ale obyvateľstvo po dosiahnutí 15 roku veku sa dožíva úctyhodnej staroby, podobne ako Francúzi⁽¹⁸⁾. Príčinou je asi konzumácia cereálií, olív a rýb. Diétne zvyklosti sú iste dôležité u pohľadu dĺžky veku a kvality života. Za pozornosť stojí priznanie sa pani Calmentovej z Arles vo Francúzsku, svojho času najstaršej obyvateľky Zeme, ktorá pri oslave svojich 120 narodenín sa priznala, že od mladosti vypila denne pohár vína (možný vplyv antioxidantov a psychickej pohody). Väčšie množstvo alkoholu má však opačnú reakciu (nabýtok peroxidu vodíka).

Zaujímavým zistením je okolnosť, že vrba a jej početné druhy (asi 200), podobne ako topol rastú v zamokrených oblastiach s výskytom malárie. Tieto od nepamäti používali miestni obyvatelia na liečbu horúčky. Vrba polárna (*salix polaris*) rastie v nehostinných tundrách severu, je potravou časti tamojších živočíchov, dorastajúcich veľkých rozmerov a tešiacych sa prosperite a zdraviu. Natíska sa otázka, nie sú salicylany v potrave príčinou prežitia a reprodukcie uvedenej skupiny rastlín a živočíchov? Soby vyžierajú vrbu i s koreňmi. Salicylany pridané do potravy zvierat urýchľujú rast a zvyšujú produktivitu i vo veľkochovoch. Žubrienky (pulce) prekonávajú metamorfózu (stratu chvosta a i.) podstatne skôr pri pohybe v tekutine, ktorej obsahom sú salicylany (zistenie Čulíka a spol., 7). Je to náhoda alebo zákonitosť prírody? Ako sa využijú tieto pozorovania v budúcnosti?

Ikonografia výsledkov niektorých vlastných pozorovaní

Štúdiu vplyvu salicylanov na detský organizmus sa venoval prof. Galanda a jeho spolupracovníci od r. 1962. Výsledkom boli 2 monografie a početné práce. V prehľade si dovoľme prezentovať výsledky niektorých štúdií, ktoré vznikli v minulosti, čiastočne ešte pred érou neodporúčania ASA deťom. Práce napomohli novému pohľadu na uvedené liečivo a viedli

k obmedzeniu jeho užívania u nás, najmä opisom nežiaducich (toxických) účinkov (obrázky 1–6).

Farmakokinetika ASA sa sledovala po podaní liečiva z terapeutickej indikácie, odber biologických materiálov

bol využitý pre priebežné sledovanie choroby a výsledkov liečby⁽¹⁰⁾.

Prednesené na XX. Dnech klinické a praktické pediatrie v Olomouci 23. až 25. 5.2002

Literatúra

1. Bánovčin P, Višňovský P, Korpáš J. K úlohe prostaglandínov v patogenéze bronchospazmu. Čs Fysiol 1982; 31: 478.
2. Bánovčin P, Višňovský P, Hanáček J, Plank L, Korpáš J. Effects of atropine, acetylsalicylic acid, FPL 55712, and phentolamine on increased histamine responsiveness of the cat lung under conditions of airway inflammation. Eur Respir J 1989; 2 (6): 516–523.
3. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation. Fifth edition. Williams and Wilkins 1998: 1220s.
4. Buchanec J, Nosáľová G, Mokřý J, Dragula M, Pavlíková J. Intoxikace salicylanmi u dětí. Čs Pediat 2002; 57 (12).
5. Buchnec J, Višňovský P, Buchancová J, Červenáková E. Der Einfluss von Azetylsalicylsäure auf einige Kennziffern der peripheren Zirkulation bei Kindern. Klin Pädiat 1979; 191: 301–304.
6. Bzdúch V, Behulová D, Lennert W, Fabriciová V, Kozák L, Salingová A, Hrabincová E, Benedeková M. Metabolic cause of Renal-like syndrom. Brat Lek Listy 2001; 9: 414–437.
7. Čulík J. Aspirín v tehotenství z nahladu. Neonatol Zpravodaj 1994; 1: 26–31.
8. Fedelešová V. Podávanie nízkej dávky ASA v tehotenstve. Slovakoforma revue 1996; 1: 29.
9. Galanda V, Rösslerová V, Buchanec J. Assotiation between the use of acetylsalicylic acid and the development of febrile seizures in children. Folia Med Martin 1986; 12–13 (1): 147–159.
10. Galanda V, Buchanec J, Višňovský P, Rösslerová V. Klinická farmakológia salicylanov u detí a mladistvých. Martin: Osveta 1991: 237s.
11. Javorka K. Termoregulácia a mechanizmy horúčky. s7–31. In: Buchanec a kol. Horúčka a jej liečba u detí. Martin: Osveta 1998: 80s.
12. Jurko A ml. Anatomické a fyziologické poznatky. s. 17–31. In: Vybrané echokardiografické parametre novorodencov a dojčiat. Martin Flipo 2000: 170s.
13. Levy G, Procknal J. Distributoin of salicylates between neonatal and maternal serum at diffusion equilibrium. Clin Pharmacology and Therapeutics 1975; 18: 210–214.
14. Mortimer EA, Lepow ML. Varicella with hypoglykemia possibly due to salicylates. Am J Dis Child 1962; 10: 583–586.
15. Nosáľová G. Lieky a laktácia. 449–458. In: Zibolen M, Zbojan J, Dluholucký S a kol. Praktická neonatológia. Martin Neografia 2001: 534s.
16. Novák I. Intoxikace u dětí. Pediatrie pro praxi 2002; 1: 34–36.
17. Pěč J, Pullmann R, Buchanec J, et al. Salicylate intoxication after use of topical salicylic acid by a patient with psoriasis. Cutis 1992; 50: 307–309.
18. Schreiber V. Sto let aspirinu. Vesmír 1998; 77: 145–146.
19. Szepeiová R, Zibolen M, Antónyová M. Intoxikácia salicylanmi. 108. In: Diagnostika a terapia v pediatrii III. Martin: JLF UK 1996: 124s.
20. Višňovský P, Pěč J. Vstrebávanie salicylanov pri ich miestnom terapeutickom použití. Čas Lék Čes 1983; 122: 1469.