

Obsah

Kombinační léčba hypertenze	1	SÚKL upozorňuje na kontraindikace u přípravku Acompla.....	4
-----------------------------------	---	--	---

KOMBINAČNÍ LÉČBA HYPERTENZE

Od počátku devadesátých let jsme u nás svědky nevidaného prodloužení předpokládané délky života - řádově o 5 let. Jednou a pravděpodobně nejdůležitější příčinou je snížení úmrtnosti na kardiovaskulární choroby. Nastolený trend je jistě příznivý, nicméně stále máme ve srovnání se „starými“ státy Evropské Unie hodně co dohánět. Zatímco v intervenční léčbě akutních forem ICHS patříme mezi světové špičky, máme stále velké rezervy v prevenci a v léčbě rizikových faktorů aterosklerózy. Typickým případem je hypertenze - v dospělé populaci trpí hypertenzí asi třetina osob, jen asi 2/3 osob se zvýšeným krevním tlakem o své chorobě ví a jen asi polovina všech (odhalených i neodhalených) hypertoniků je léčena. Bohužel cílových hodnot tlaku však dosahujeme jen u menší části. Pravdou pak zůstává, že u nás pouze pětina hypertoniků má krevní tlak dobře kontrolovaný.

Faktorů, které negativně ovlivňují kontrolu vysokého krevního tlaku, je více. Ze strany nemocných se podílí na nízké depistáži a adherenci k léčbě také skutečnost, že hypertenze probíhá zpravidla bez příznaků, objevuje se nejčastěji v šesté dekádě, tedy ve věku, kdy kontroly u lékaře jsou ještě relativně málo časté, kdy většina nemocných svůj zdravotní stav přeceňuje a kdy pracovní zatížení bývá ještě velké. Úpravy životního stylu (snížení nadváhy, omezení konzumace alkoholu, zvýšení pohybové aktivity) jsou zásahy „bolestivé“ a nutnost pravidelného užívání léků bojí mýtus „nejlepších let“ a trapně připomíná blížící se stáří. Připočteme-li případné nežádoucí účinky medikace, pak nepřekvapí, že téměř třetina nemocných, zejména mužů, ztrácí adherenci k léčbě.

Také na straně zdravotní péče jsou velké rezervy - mnoho lékařů významně podceňuje kontrolu hypertenze podceňuje, obává se nárůstu nákladů na léky či správně nevyužívají možnosti moderní farmakoterapie. Mezi lékaři je stále mnoho těch, kteří se o hypertenzi sice starají, ale jejich znalosti o chorobě i o léčbě jsou překvapivě malé. Nejsou adoptovány údaje o optimálních hodnotách krevního tlaku, podceňována je zejména výška tlaku systolického, nedoceny jsou možnosti léčby starších nemocných, nejsou respektována základní pravidla farmakoterapie a již vůbec není hypertenik léčen „komplexně“, ve vztahu k ostatním rizikovým faktorům.

Jaký je optimální krevní tlak? Vzhledem k tomu, že hodnoty krevního tlaku jsou v populaci spojitou veličinou, musela být normální hodnota tlaku stanovena arbitrárně^{1,2/}. Hranice se v průběhu let snižovala, tak jak byly k dispozici výsledky kontrolovaných klinických studií, tak jak byla zaváděna výhodnější antihypertenziva i tak, jak se vyvíjel tlak civilizačních faktorů. *V současné době je za hypertenzi považován tlak od 140/90 mm Hg. Jsou však doklady, že optimální hodnota krevního tlaku (vzhledem k riziku vývoje kardiovaskulárních onemocnění) je ještě nižší, tj. pod 120/80 mm Hg. Cílová hodnota krevního tlaku by pro léčeného hypertenika s dalšími rizikovými faktory měla být pod 130/85 mm Hg a u diabetika by se měl dokonce krevní tlak pohybovat ještě níže, tedy kolem 120/80 mm Hg.*

Specifickou podjednotkou je izolovaná systolická hypertenze (se STK od 140 mm Hg při DTK pod 90 mm Hg), která se objevuje zejména s přibývajícím věkem (tab. 1). I tento typ hypertenze je nutno velmi důsledně léčit, kritéria pro cílovou hodnotu krevního tlaku jsou stejná. Rozhodně již neplatí, že by u starších lidí měla být systolická hypertenze neléčena^{1/}.

Tabulka 1. Klasifikace krevního tlaku

NORMOTENZE	STK		DTK
optimální TK	<120 a		<80 mm Hg
normální TK	120-129	a	80-84 mm Hg
vyšší normální TK	130-139	nebo	85-89 mm Hg
HYPERTENZE			
st. 1 (mírná)	140-159	nebo	90-99 mm Hg
st. 2 (středně závažná)	160-179	nebo	100-109 mm Hg
st. 3 (závažná)	≥180	nebo	≥110 mm Hg
izolovaná systolická	≥140	a	<90 mm Hg

V přístupu k léčbě hypertenze si musíme uvědomit, že neupravujeme jen zvýšený krevní tlak, ale že zlepšujeme špatnou životní prognózu nemocného a zabraňujeme komplikacím, jakými jsou cévní mozkové příhody, infarkt myokardu či jiné formy aterosklerózy. Souběžně s léčbou hypertenze proto intervenujeme kuřácký návyk, dyslipidémii a další rizikové faktory.

Proč hypertenzi léčíme? Výsledky klinických studií, do kterých bylo zapojeno dnes již více než sto tisíc hypertoniků, ukazují, že snížení systolického tlaku o 10-15 mm Hg a diastolického tlaku o 5 mm Hg snižuje riziko mozkové příhody téměř o polovinu, riziko koronárních příhod o pětinu a riziko všech kardiovaskulárních příhod zhruba o třetinu^{2/}.

I. Která antihypertenziva volit?

Jak hypertenzi léčit? Prvním krokem je rozhovor s nemocným s vysvětlením podstaty a rizika odhaleného vysokého krevního tlaku, informace o možnostech toto riziko upravit, navrhnout zásah do životosprávy a je-li indikace, pak započít s farmakoterapií. Doporučené léčebné postupy uvádějí jako *základní řadu* antihypertenziv *diuretika* (zejména thiazidová), *β-blokátory*, *blokátory kalciového kanálu (BKK)*, *inhibitory ACE (ACE-I)* a *blokátory receptorů AT₁ (sartany)*. Tyto léky jsou pokládány za rovnocenné a výhodné pro iniciaci a další vedení léčby (tab.2). Antihypertenziva druhé volby, tj. blokátory *α-adrenergických receptorů*, periferně a centrálně působící *sympatolytika* (agonisté *α₂-receptorů* a agonisté *imidazolinových receptorů*) či *přímé vasodilátory* jsou určeny ke kombinační léčbě hypertenze se základní řadou^{1/}. Rozdělení na obě skupiny vychází ze závěrů klinických studií, které u antihypertenziv prvé řady prokázaly příznivý a vzájemně ekvivalentní dopad na prognózu nemocných. Pokles rozhodujících klinických ukazatelů (úmrtnosti a výskytu kardiovaskulárních onemocnění) byl

závislý především na poklesu krevního tlaku, a ne na užitím antihypertenzivu. Tak například studie STOP-Hypertension 2 dokumentuje srovnatelný efekt ACE-I (enalapril, lisinopril) či BKK (felodipin, isradipin) ve srovnání s thiazidovým diuretikem či s β -blokátořem^{3/}. Podobně vyzněly závěry studie ALLHAT, ve které byl srovnán efekt diuretika (chlortalidonu), BKK (amlodipinu) a ACE-I (lisinoprilu)^{3/}. Do třetice je možno uvést studii INVEST, ve které byl porovnáván účinek BKK (verapamilu, převážně v kombinaci s ACE-I trandolapřilem) s β -blokátořem (atenololem, převážně v kombinaci s diuretikem) u hyperteniků s ICHS^{3/}. I tato studie ukázala porovnatelný efekt na mortalitu i morbiditu. Také v léčbě systolické hypertenze u starších osob nebyl prokázán významný rozdíl mezi thiazidovými diuretiky, β -blokátoři, ACE-I či BKK. Pokles mozkových příhod se pohyboval kolem 40 %, koronárních příhod kolem 30 % a celkové mortality kolem 15 %. Z odborného hlediska můžeme konstatovat, že nejsou důkazy o nadřazenosti kteréhokoli antihypertenziva z první řady. Výběr se tedy musí řídit přítomností přidružených chorob, předpokládanou snášenlivostí a hledisky farmakoekonomickými.

Tabulka 2. Základní rozdělení antihypertenziv

Antihypertenziva 1. řady
diuretika
β -blokátoři
blokátoři kalciových kanálů
inhibitory ACE
blokátoři receptorů AT ₁ (sartany)
Antihypertenziva 2. řady
periferní α -blokátoři
centrálně působící látky:
agonisté α_2 -receptorů
agonisté imidazolinových receptorů
přímé vasodilátory

Se zpřísněním cílových hodnot kontroly hypertenze je stále více nemocných léčeno kombinací antihypertenziv. Je to trend jistě žádoucí. Kombinování různých skupin léků umožní snížit dávku jednotlivých léků, což vede k lepší toleranci a ke snížení nákladů na léčbu. Vhodným výběrem docílíme zvýšení efektu, který vede k dosažení optimálních hodnot krevního tlaku u většího procenta nemocných. Při výběru léků do kombinace musíme především vycházet z jejich mechanismu účinku. Tak se snažíme zamezit kontraproduktivní aktivaci regulačních mechanismů (zejm. sympatoadrenální a systému renin-angiotenzin) a dosáhneme tak plného efektu. U mírné hypertenze vystačíme většinou s monoterapií či s dvojkombinací. U středně závažné a těžší hypertenze však bude troj- a multikombinace pravidlem. Ve specializovaných hypertenzních ambulancích není u těžkých forem choroby zdaleka výjimkou kombinace pěti i více léků.

K léčbě hypertenze jsou určena **diuretika thiazidové řady**. Ta inhibují transportní iontové kanály v distálním nefronu a inhibují zpětnou resorpci sodíku a druhotně i vody. Výhodou thiazidových diuretik je především mírný a dlouhodobý efekt. Představiteli thiazidů jsou hydrochlorothiazid a chlortalidon a neprávem opomíjená diuretika s vasodilatačním efektem indapamid a metipamid. Vlastní antihypertenzní efekt diuretik je dán poklesem natrémie (což vede k relaxaci periferních arteriol) a snížením cirkulující tekutiny. Určitou nevýhodou podávání diuretik je hyperaktivace systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAA), což snižuje antihypertenzní efekt. K léčbě hypertenze užíváme nižší dávky thiazidů, které mají jen malý negativní metabolický efekt. Nutno však zdůraznit, že i tyto malé dávky mohou vést k depleci draslíku. Proto je výhodná

kombinace s diuretiky šetřícími kalium (amilorid a spironolakton), s ACE-I či sartany.

Výhodou diuretik je jejich dobrá snášenlivost, dostatečný průkaz o zlepšení prognózy léčených hyperteniků obecné populace (ALLHAT aj.) i starších nemocných se systolickou hypertenzí (SHEP aj.)^{3/}. Tato fakta, spolu s nízkou cenou, je předurčují k užití do kombinací antihypertenzní léčby. Zde je předností možnost výhodné komedikace se všemi ostatními antihypertenzivy. Nevýhodou thiazidů je selhání natriuretického a diuretického účinku při renální nedostatečnosti. Při kreatininemii nad 140 mmol/l proto volíme i při léčbě hypertenze opakovaně podávaný (tj. ve dvou až třech denních dávkách) furosemid.

Inhibitory ACE a blokátoři receptorů AT₁ mají obdobný mechanismus účinku - inhibují aktivitu systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAA). Jeho hyperaktivace je často spojena s vývojem hypertenze, a tak jeho blokáda patří mezi základní léčebné přístupy. Na úrovni uvolnění reninu zasahujeme β -blokátoři, v registračním řízení jsou již specifické blokátoři reninu (např. aliskiren). O krok níže, tj. konverzi angiotenzinu I na angiotenzin II (AI, AII) brzdíme inhibitory enzymu konvertujícího angiotenzin, neboli *inhibitory ACE*, a konečně v periférii můžeme zablokovat aktivaci receptorů pro angiotenzin II typu 1 pomocí *blokátořů AT₁*, neboli *sartanů*^{4/}.

Mechanismus účinku ACE-I a sartanů je komplexní: klesá periferní cévní rezistence, dochází ke specifické dilataci vas efferens (čímž klesá intraglomerulární tlak), snižuje se uvolňování aldosteronu a antidiuretického hormonu, což spolu s potlačením pocitu žízně zamezuje retenci sodíku i vody. Vedle přímého účinku, tj. blokády konverze AI na AII, působí specificky ACE-I též zamezením degradace bradykininu. Bradykinin je důležitý působe upravující endotelální dysfunkci a mající vlastní diuretický, natriuretický a vasodilatační efekt. U sartanů, které významně neovlivňují hladinu bradykininu, je farmakodynamický efekt ochuzen a shoduje se tak pouze s přímým účinkem ACE-I. Výhodou sartanů je absence vlivu na zpomalení degradace neuropeptidů, které při vyšší koncentraci mohou vyvolat kašlací reflex, sartany jsou tak lépe snášeny.

Inhibitory ACE je výhodné rozdělit podle délky účinku, na základě sledování prognózy je pravděpodobné, že dlouhodobě působící ACE-I (zejm. ramipril a perindopril) mají příznivější efekt na prognózu nemocných (Quebecká analýza). Ke krátkodobě působícím řadíme kaptopril, ke střednědobým cilazapril, delapril, enalapril, fosinopril, imidapril, lisinopril, moxipril a chinapril (quinaprilum). Dlouhodobé jsou perindopril, ramipril, spirapril a trandolapril. Rovněž u sartanů hrají úlohu rozdíly v délce účinku: losartan má relativně krátkodobý efekt, proto musí být podáván vždy ve dvou denních dávkách! Střední dobu účinku mají eprosartan a valsartan, nejdelší pak irbesartan, kandesartan a telmisartan. Při porovnání jednotlivých sartanů nelze najít významnější rozdíly v antihypertenzním účinku^{4/}. Vzhledem k tomu, že v současné době je u nás dostupný losartan a telmisartan, je vhodné je krátce porovnat. Oba léky mají srovnatelnou cenu. Losartan má nevýhodu krátkého účinku, v druhé polovině 24hodinového intervalu je již efekt minimální, naproti tomu telmisartan dobře pokryje při jedné denní dávce celý interval. Výhodou losartanu je dostatek příznivých prognostických klinických studií, u telmisartanu je prognostická studie před dokončením. Významným přínosem telmisartanu by mohl být specifický účinek na potlačení insulinorezistence (stimulací PPAR γ).

Bezpečnostní profil obou skupin je velmi dobrý, výskyt angioedému při léčbě ACE-I je vzácný, při léčbě sartany dokonce raritní. Tolerance sartanů je výborná, nejlepší ze všech antihypertenziv. Při užívání inhibitorů ACE se často setkáváme s kašlem, který vede k vysazení léčby asi u 5-10 % nemocných.

V incidenci navození kašle není rozdíl mezi jednotlivými inhibitory. Kontraindikací obou skupin je gravidita, hyperkalémie, oboustranná stenóza renálních tepen a jejich intolerance. Léčba hypertenze patří k tradičním indikacím jak ACE-I, tak sartanů. Vzhledem k velmi příznivému dopadu léčby na ovlivnění prognózy nemocných s různými projevy aterosklerotického postižení (HOPE, PROGRES, EUROPA aj.) s diabetem (zejména s diabetickou nefropatií – studie RENAAL, IRMA, IDNT aj.) či s hypertrofií levé srdeční komory (LIFE), by blokáda systému renin–angiotenzin neměla chybět v žádné kombinaci a v těchto situacích by měla být užita přednostně^{3/}.

Inhibitory ACE či sartany je výhodné podávat zejména s diuretiky a s BKK. Výhodnost kombinace s diuretiky je dána sklonem k hyperkalémii při inhibici systému RAA, thiazidová diuretika svým kaliuretickým účinkem na hyperkalémii působí příznivě. Na druhé straně přidání ACE-I či sartanu k thiazidovému diuretiku snižuje riziko hypokalémie a eliminuje nežádoucí efekt aktivace systému RAA, se kterým se při poklesu intravaskulárního objemu zákonitě setkáváme. Pro preferenci kombinace ACE-I s blokátory kalciového kanálu svědčí přesvědčivé výsledky studie ACSOT-BPLA, kombinace amlodipinu s perindoprilem vedla k významnému snížení mortalitně/morbidityních ukazatelů proti thiazidovému diuretiku s β -blokátorem^{3/}. Největší efekt byl pozorován na pokles KV úmrtnosti (24 %), iktu (23 %) a nového výskytu diabetu (32 %). Prakticky důležitou otázkou je kombinace ACE-I se sartany, doporučené postupy ji připouští. Jaká jsou však fakta? Rozsáhlá metaanalýza 14 randomizovaných studií sledujících efekt monoterapie a kombinace ACE-I se sartany však dokumentovala pouze malý přínos této duální léčby na vlastní pokles tlaku^{5/}. Významně však byla redukována proteinurie při diabetické i nediabetické nefropatii^{2/}.

Blokátory kalciového kanálu jsou heterogenní skupinou farmak. Společným mechanismem účinku BKK je vazba na kalciový kanál typu L v sarkolemě či sarkoplazmatickém retikulu kardiomyocytu, v sinusovém uzlu, převodním systému a v buňkách hladké svaloviny cévní stěny. Svou vazbou na jednotlivé struktury se BKK vzájemně liší. Farmakodynamický efekt *dihydropyridinových* BKK (amlodipin, barnidipin, felodipin, isradipin, lacidipin, lercanidipin, nifedipin, nimodipin, nisoldipin, nitrendipin a nilvadipin) je omezen na vasodilataci na úrovni konduktivní i rezistenční části tepenného řečiště. Druhý typ, *non-dihydropyridiny* (verapamil a v menší míře i diltiazem) mají díky vazbě na kardiomyocyty též účinek negativně inotropní (snížení kontraktility), chronotropní (zpomalení tvorby vzruchu v sinusovém uzlu) a dromotropní (zpomalení vedení vzruchu). Efekt na buňky převodního systému umožňuje jejich užití též jako antiarytmik, naopak kardiodepresivní účinek přísně kontraindikuje jejich podání při srdeční nedostatečnosti.

Z farmakokinetických vlastností je klinicky důležitá zejména rychlost nástupu (t_{max}) a doba trvání účinku ($t_{1/2}$). Při příliš rychlém navození vasodilatace dojde k poklesu tlaku a k nežádoucí aktivaci sympatoadrenálního systému. Vyplavení katecholaminů nejen sníží výsledný antihypertenzní efekt, ale pravděpodobně je tato reakce zodpovědná za zhoršení prognózy nemocných léčených krátkodobým nifedipinem. Podobně příliš krátká doba účinku vede k oslabení či vymizení efektu před podáním další dávky, což vede k opakované sympatoadrenální aktivaci. Proto dáváme přednost déle působícím BKK s *pomalým nástupem* účinku a s *dlouhým efektem*. Zejména výhodný je z tohoto pohledu amlodipin (t_{max} je 6-12 hod, $t_{1/2}$ je 35-50 hod), event. obdobně pomalý nástup účinku, ale kratší efekt mají též barnidipin, lacidipin či lercanidipin (t_{max} je 6-12 hod, $t_{1/2}$ je 6-10 hod)^{4/}.

Všechny BKK (s výjimkou nimodipinu) jsou schváleny k léčbě hypertenze, patří do skupiny antihypertenziv první řady. Léčebně se uplatňuje vasodilatace v rezistenční části řečiště (arterioly). V léčbě hypertenze jsou zvláště výhodné dlouhodobě působící BKK. Není přímých dokladů, že by kterýkoliv přípravek s dostatečně dlouhým účinkem, s výjimkou nifedipinu a isradipinu v neretardované podobě, měl v rámci skupiny příznivější dopad na mortalitu či morbiditu. Při srovnání s ostatními skupinami má amlodipin (užitý ve studii ASCOT převážně v kombinaci s perindoprilem) dokumentován výraznější pokles kardiovaskulárních příhod a mortality ve srovnání s diuretikem v kombinaci s β -blokátorem^{3/}. Blokátory kalciového kanálu je možno užít do kombinace se všemi ostatními antihypertenzivy, pouze verapamil a diltiazem kombinujeme s β -blokátory pro riziko převodních poruch jen opatrně a spíše jen výjimečně. Riziko blokad je vyšší zejména při kombinaci verapamilu s lipofilními blokátory, jako je metoprolol^{6/}.

Posledním představitelem základní řady jsou **β -blokátory**. Mechanismem jejich účinku je inhibice adrenergických receptorů β , u kardioselektivních receptorů β_1 a u neselektivních β_1 i β_2 . Receptory β_1 v myokardu stimulují srdeční frekvenci, zrychlují vedení vzruchu a zvyšují kontraktilitu, v ledvinách stimulují vyplavení reninu. Receptory β_2 v hladké svalovině bronchů a cév navodí relaxaci. *Kardioselektivní* blokátory (atenolol, betaxolol, bisoprolol, metoprolol či esmolol) pak zpomalují srdeční frekvenci i vedení vzruchu v převodním systému a snižují kontraktilitu myokardu, v ledvinách inhibují uvolnění reninu, což má rozhodující vliv na antihypertenzní účinek. *Neselektivní* blokátory (např. metipranolol) navíc navodí broncho- a vasokonstrikci a neselektivní blokádou lipolytických receptorů β_3 mají nežádoucí metabolický efekt. Pro výběr β -blokátoru mají význam, vedle afinity k receptorům β_1 či β_2 (tj. stupně selektivity) a délky účinku, též jeho přidatné vlastnosti vedoucí k *vasodilataci*. Některé β -blokátory mohou, vedle převládající blokády, též receptory β mírně stimulovat (v důsledku ISA), což snižuje terapeutickou odpověď.

Pro účinek a metabolismus jsou též důležité chemicko-fyzikální vlastnosti, rozeznáváme lipofilní a hydrofilní blokátory. *Lipofilní* molekuly pronikají snáze do CNS, což může vést občas k nespavosti, k depresi a poruchám sexuální aktivity. Celá skupina lipofilních blokátorů (zejména však metoprolol, nebivolol a karvedilol) jsou metabolizovány v játrech oxidázou CYP2D6. Díky polymorfismu tohoto enzymu se setkáváme s velmi proměnlivou hladinou těchto léků, v populaci máme vedle sebe ultrarychlé, rychlé, střední a pomalé metabolizátory^{6/}. Frekvence jednotlivých skupin v populaci se pohybuje v procentech až v desítkách procent, interindividuální rozdíly v plazmatických hladinách i v délce účinku jsou u lipofilních blokátorů až desetinásobné. Díky této klinicky významné variabilitě hladin i délky působení bychom proto v praxi měli upravovat dávku podle jednoduchého ukazatele účinku, tj. podle srdeční frekvence, optimální hodnoty pro rozhodující většinu nemocných jsou v rozmezí mezi 50-65 tepů/min. Naopak u hydrofilních β -blokátorů (atenolol, bisoprolol a betaxolol), jejichž metabolismus je nezávislý na cytochromovém systému a jsou vylučovány ledvinami, jsou rozdíly nevýznamné. Rozdíly v klinickém účinku mezi oběma skupinami při správném dávkování prokázány nebyly^{7/}.

Při výběru β -blokátoru má zásadní význam též *délka účinku*. Dlouhodobě účinné (betaxolol, bisoprolol či metoprolol v retardované podobě ZOK) mají výhodu nejen v možnosti podávat je v jedné denní dávce, ale zajistí dostatečný účinek v době sympatikotonie v ranních hodinách, tedy i v době maxima výskytu koronárních příhod. Nutno důrazně připomenout nevhodnost užívat k profylaxi neretardované formy metoprololu či jiných krátkodobě účinných blokátorů.

Betaxolol a bisoprolol jsou výrazně kardioselektivní hydrofilní blokátory, výhodou je dlouhý biologický poločas (15-20, resp. 10-11 hod). Metoprolol je kardioselektivní blokátor, výrazně lipofilní bez ISA, v neretardované podobě má u většiny populace kratší biologický poločas (3 hod), proto nutno trvat na užití retardovaných forem, díky rozdílům v metabolismu je vhodné titrovat dávku. I když farmakokinetické ukazatele nejsou optimální, výhodou je jednoznačně prokázaný efekt v řadě kardiologických indikací. Atenolol je středně kardioselektivní, výrazně hydrofilní bez ISA, se středně dlouhou dobou účinku ($t_{1/2}$ 6-9 hod), která nezaručuje účinek po celých 24 hodin, a proto jej podáváme vždy 2x denně. Celiprolol je kardioselektivní hydrofilní blokátor s ISA, má středně dlouhý biologický poločas (6-8 hodin), proto preferujeme i zde podávání dvakrát denně. Předností je jeho vasodilatační účinek, který vyplývá ze stimulace receptorů β_2 , pro indifferenční či dokonce mírně bronchodilatační efekt je výhodný k betalyticke léčbě u nemocných s bronchiální obstrukcí. Karvedilol je mírně kardioselektivní blokátor se středně dlouhým efektem ($t_{1/2}$ je 6-8 hod) a s významným vasodilatačním účinkem

daným α -lytickým efektem. V indikaci léčby hypertenze není hrazen z veřejného pojištění.

Antihypertenziva druhé řady jsou reprezentována centrálními sympatolytiky a vasodilatancií působícími přímo na stěnu cévní. Jejich místo je v kombinaci s antihypertenzivy základními. Navození vasodilatace u *centrálních sympatolytik* je dáno snížením periferní aktivity sympatiky po stimulaci centrálních receptorů α_2 (methyldopa) či centrálních imidazolinových receptorů (rilmenidin, moxonidin). Stimulace obou typů receptorů má srovnatelný antihypertenzní účinek, nicméně aktivace imidazolinových receptorů je provázena nižším výskytem nežádoucích účinků (sedace) a nehrozí riziko rebound fenoménu. Nelze je však podat nemocným se srdečním selháním. Přímá *periferní vasodilatacia* (endralazin, dihydralazin, minoxidil) působí blíž neurčeným způsobem přímo arteriolodilataci s výrazným poklesem periferní rezistence. Tento pokles bývá bohužel provázen reflexní tachykardií, zvýšením metabolických nároků myokardu a poklesem koronární perfuze. Proto by mělo být pravidlem vždy kombinovat přímá vasodilatacia s β -blokátory.

Dokončení v příštím čísle FI

SÚKL UPOZORŇUJE NA KONTRAINDIKACE U PŘÍPRAVKU ACOMPLIA

Státní ústav pro kontrolu léčiv upozorňuje na kontraindikace, interakce a nežádoucí účinky u léčivého přípravku Acomplia (rimonabant), držitele rozhodnutí o registraci firmy Sanofi – Aventis.

Evropská léková agentura (EMA) vydala dne 19.7.2007 prohlášení upozorňující na kontraindikace, uvedené i v SPC tohoto přípravku, u pacientů s depresí nebo u pacientů s nasazenou antidepresivní léčbou. Existuje zde totiž riziko vedlejších účinků, viz výťah z SPC.

Výťah z SPC:

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obezita je stav, který může být spojen s depresí nebo jinou psychickou poruchou. U pacientů, kterým byl podáván rimonabant 20 mg, byly hlášeny depresivní poruchy (viz bod 4.8).

Podávání rimonabantu u pacientů s nekontrolovaným závažným psychickým onemocněním, např. s těžkou depresí, by nemělo být zahájeno. V prvé řadě musí být zahájena léčba tohoto onemocnění a jakmile je psychiatrické onemocnění pod kontrolou, může být zvažována léčba rimonabantem.

Vzhledem k tomu, že jsou k dispozici jenom omezené údaje o podávání rimonabantu v kombinaci s antidepresivní terapií, není u těchto pacientů podávání rimonabantu doporučeno.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Rimonabant je *in vitro* metabolizován prostřednictvím CYP3A a ami-

dohydrolázou (zejména jaterní).

Současné podávání inhibitorů CYP3A4 povede ke zvýšení expozice rimonabantem. Předpokládá se, že současné podávání induktorů CYP3A4 povede ke snížení expozice rimonabantem.

Možné účinky jiných léčivých přípravků na rimonabant:

Současné podávání ketokonazolu (silného CYP3A4 inhibitoru) zvyšuje AUC rimonabantu o 104 % (95% předpovědní interval: 40 % - 197 %). Podobné zvýšení expozice se očekává při současném podání s jinými silnými inhibitory CYP3A4. Proto je nutná opatrnost při současném podávání rimonabantu a silných inhibitorů CYP3A4 (např. ketokonazolu, itraconazolu, ritonaviru, telitromycinu, klaritromycinu, nefazodonu).

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastější nežádoucí účinky, které vedly k přerušení léčby byly: nauzea, poruchy nálady s příznaky deprese, depresivní poruchy, úzkost a závratě.

Depresivní poruchy byly hlášeny u 3,2 % obězních pacientů nebo u pacientů s nadváhou s přidruženými rizikovými faktory, kteří byli léčeni rimonabantem 20 mg. Tyto poruchy byly většinou mírné nebo středně těžké a ve všech případech došlo k jejich úplnému vymizení po vysazení rimonabantu nebo po odpovídající terapii a nevykazovaly žádné odlišné znaky ve srovnání s pacienty v kontrolních skupinách.

Postup, jakým jsou naše články připravovány: témata navržená redakční radou jsou zpracovávána vybranými odborníky z oboru a procházejí recenzí a event. dopracováním oponenty a redakční radou. Autor má možnost vlastního kritického pohledu, ale články reprezentují i názor redakční rady. Nadále proto nebudeme autory uvádět, v posledním čísle každého ročníku však naleznete souhrnné poděkování všem, kteří pro nás články do příslušného ročníku napsali. Podobně pracují i ostatní nezávislé lékové bulletiny (např. britský DTB), sdružené v Mezinárodní společnosti lékových bulletinů (ISDB), jejímž řádným členem jsou Farmakoterapeutické informace od roku 1996.

Farmakoterapeutické informace jsou vydávány Státním ústavem pro kontrolu léčiv s podporou Nadace prof. Skarmitzla a distribuovány jako příloha Věstníku SÚKL a časopisu ČLK zdarma nebo na objednávku za uhrazení poštovního (100,- Kč).

Materiál publikovaný ve FI nemůže být používán pro žádnou formu reklamy, prodeje nebo publicity, ani nesmí být reprodukován bez svolení.

Šéfredaktor: MUDr. Marie Alušíková, CSc.

Odborní redaktori: MUDr. Jana Mladá, MUDr. Martina Kotulková

Výkonný redaktor: RNDr. Blanka Pospíšilová, CSc.

Redakční rada: Doc. MUDr. Š. Alušík, CSc., IPVZ; Doc. MUDr. J. Fanta, DrSc., FNKV; Prof. MUDr. Z. Fendrich, CSc., FaFUK; MUDr. J. Haber, CSc., VFN; RNDr. J. Kramlová, lékárna FN Motol; MUDr. J. Lyer, Sante; MUDr. B. Seifert, praktický lékař; MUDr. H. Skalická, CSc., soukromý kardiolog; Doc. MUDr. T. Vaněk, CSc., FNKV; MUDr. J. Zicha, DTC, Praha 4; Prof. MUDr. J. Živný, DrSc., VFN.

Poradní sbor: Doc. MUDr. A. Hahn, CSc., FNKV; Doc. MUDr. K. Hynek, CSc., VFN; MUDr. M. Jirásková, CSc., VFN; Doc. MUDr. F. Perlík, CSc., VFN; Doc. MUDr. E. Růžičková, CSc., VFN; Prof. MUDr. J. Švihovec, DrSc., 2. LF UK; Doc. MUDr. P. Vavřík, CSc., VFN; MUDr. V. Vomáčka, FTN.

Náklad 52.000 výtisků

Korespondenci zasílejte na adresu: Redakce FI, Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

Na internetu naleznete FI na domovské stránce SÚKL (www.sukl.cz).



ISSN 1211 - 0647
MK ČR E 7101