

VETERINÁRNÍ A FARMACEUTICKÁ UNIVERZITA BRNO

FARMACEUTICKÁ FAKULTA

ÚSTAV APLIKOVANÉ FARMACIE



PSYCHOSOCIÁLNÍ INTERAKCE FARMACEUT - LÉKAŘ – PACIENT

VYPRACOVÁNÍ KLINICKÝCH KAUZUISTIK – ANTIHYPERTENZIVA

Diplomová práce

Brno 2016

Radka Schreierová

Vedoucí diplomové práce

PharmDr. Dana Mazánková, Ph.D.

ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

Jméno a příjmení: **Radka SCHREIEROVÁ**
Osobní číslo: **F11158**
Studijní program: **M5206 farmacie**
Studijní obor: **farmacie**

Název tématu: **Psychosociální interakce farmaceut-lékař-pacient -
vypracování klinických kazuistik antihypertenziva**

Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

Seznámení se s problematikou a vypracování metodiky práce. Sumarizace teoretických literárních podkladů ke zpracovávanému tématu, získání dat, provedení vlastního průzkumu, statistické vyhodnocení dat a prezentace výsledků a závěrů diplomové práce. Průběžné konzultace s vedoucím diplomové práce.

Seznam vhodné literatury:

Dosavadní odborné práce ke zpracovávanému tématu, tištěné a elektronické informační zdroje (monografie, odborné články, aktuálně platná legislativa), průběžné sledování literárních zdrojů se vztahem k problematice. Lincová D.: Základní a aplikovaná farmakologie. Galén, 2007., Vlček J.: Klinická farmacie I. Grada, 2009., Vlček J.: Klinická farmacie II. Grada, 2014., Dýma S.: Prevence kardiovaskulárních onemocnění. SVL ČLS JEP, 2013., Karen I.: Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze. SVL ČLS JEP, 2008., Cífková R.: Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze verze 2012.

Vedoucí diplomové práce: **PharmDr. Dana Mazánková, Ph.D.**
Ústav aplikované farmacie

Datum zadání diplomové práce: **21. března 2014**
Termín odevzdání diplomové práce: **20. dubna 2016**

.....
Diplomant

.....
Přednosta ústavu

V Brně dne 21. března 2013

.....
Děkan
Farmaceutické fakulty
Veterinární a farmaceutické univerzity Brno
Palackého 1/3
612 42 Brno

ANOTACE:

Spolupráce lékaře, farmaceuta a pacienta je při farmakoterapii velice důležitá a často klíčová pro efektivní a bezpečnou léčbu pacienta. Dá se říci, že největší roli hraje při terapii polymorbidních pacientů, kteří jsou nuceni užívat velké množství léků. Tito pacienti mají také ve většině případů diagnózu arteriální hypertenze, která patří spolu s aterosklerózou k nejčastějším onemocněním kardiovaskulárního systému. Arteriální hypertenze je chronické kardiovaskulární onemocnění s vysokou prevalencí v průmyslově vyspělých zemích, a pokud není léčena, může vyústit ve vážné kardiovaskulární degenerativní změny. Diplomová práce je složena z teoretické části, která se zabývá definicí hypertenze, její klasifikací, diagnostikou a farmakoterapií. V praktické části bylo zpracováno 5 klinických kazuistik, které řeší možné problémové situace v rámci antihypertenzní léčby: interakce mezi antihypertenzivy, problematiku léčby hypertenze v přítomnosti dalších závažných onemocnění, léčbu hypertenze v graviditě a laktaci.

ANNOTATION:

The collaboration between a doctor, patient and pharmacist is essential during pharmacotherapy and it is often crucial for an effective and safe treatment of any patient. It can be said, that this collaboration is most important during the therapy of comorbid patients that are forced to use large amounts of medicine. These patients are often diagnosed with hypertension. Together with atherosclerosis, these diseases are the most common cardiovascular diseases. Hypertension is chronic cardiovascular disease with high occurrence in developed countries, and if not treated, the disease may result in serious cardiovascular degenerative changes. This dissertation is composed of a theoretical part, in which hypertension is defined together with its classification, diagnostics and pharmacotherapy, and an applied part, where five clinical case interpretations are processed. These case interpretations deal with interactions among anti-hypertensive drugs: interactions among anti-hypertensive drugs, the problems of hypertension treatment when there are other serious diseases present, hypertension treatment in pregnancy and lactation.

KLÍČOVÁ SLOVA:

hypertenze, diagnostika hypertenze, farmakoterapie hypertenze, klinická kazuistika, léková interakce

KEY WORDS:

hypertension, hypertension diagnostics, hypertension pharmacotherapy, clinical case interpretation, medicinal drug interactions

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci vypracovala samostatně s použitím pramenů uvedených v seznamu literatury.

Radka Schreierová

Brno, 2016

.....

PODĚKOVÁNÍ:

Tímto bych ráda poděkovala vedoucí mé diplomové práce PharmDr. Daně Mazánkové, PhD., za odborné vedení, konzultace při zpracovávání klinických kazuistik a cenné rady při psaní této práce.

OBSAH:

1. ÚVOD A CÍL	9
2. TEORETICKÁ ČÁST	11
2.1 Definice, epidemiologie, rozdělení, prognóza arteriální hypertenze	12
2.1.1 Definice arteriální hypertenze	12
2.1.2 Epidemiologie arteriální hypertenze.....	12
2.1.3 Rozdělení arteriální hypertenze	13
2.1.4 Prognóza arteriální hypertenze	16
2.2 Diagnostika arteriální hypertenze	16
2.2.1 Měření krevního tlaku	16
2.2.2 Anamnéza	18
2.3 Strategie léčby a farmakoterapie arteriální hypertenze.....	18
2.3.1 Strategie léčby	18
2.3.2 Hypertenzní krize a její léčba	19
2.3.3 Dlouhodobá léčba arteriální hypertenze	20
2.3.4 Léčba arteriální hypertenze v těhotenství.....	21
2.3.5 Léčba arteriální hypertenze u dětí	21
2.3.6 Shrnutí farmakoterapie arteriální hypertenze	22
2.3.7 Indikace a kontraindikace antihypertenziv	29
2.3.8 Režimová opatření v rámci léčby hypertenze – nefarmakologická terapie...	30
2.3.9 Prevence hypertenze	30
3. METODICKÁ ČÁST	31
3.1 Zdroje klinických kazuistik	32
3.2 Obsah klinických kazuistik - lékové problémy řešené v rámci kazuistik.....	32
3.3 Struktura klinických kazuistik	33

3.4	Zhodnocení klinických kazuistik - hodnocení závažnosti interakcí	34
4.	PRAKTICKÁ ČÁST	35
4.1	KAZUISTIKA č. 1: Pacient se srdeční arytmii a předimenzovanou antihypertenzní terapií. Vhodnost užívání NSAID u tohoto pacienta.	36
4.2	KAZUISTIKA č. 2: Diabetická pacientka nevhodně léčená betablokátory.	43
4.3	KAZUISTIKA č. 3: Pacient léčený antidepresivy ze skupiny SSRI a jejich interakce s metabolismem metoprololu prostřednictvím CYP 2D6.	53
4.4	KAZUISTIKA č. 4: Léčba epileptického pacienta. Interakce karbamazepinu s amlodipinem a bisoprololem. Pacient s hyperkalémií.	60
4.5	KAZUISTIKA č. 5: Léčba těhotné pacientky s hypertenzí a následná léčba hypertenze po porodu a v období kojení.	70
5.	ZÁVĚR	75
6.	PŘÍLOHY	78
7.	SEZNAM ZKRATEK	84
8.	LITERATURA	87
9.	SOUHRN	94
10.	SUMMARY	97

1. ÚVOD A CÍL

Arteriální hypertenze je v současnosti velmi rozšířenou civilizační chorobou, která postihla celosvětově již miliardu lidí. Arteriální hypertenze může vést k rozvoji ICHS (ischemické choroby srdeční) a CMP (cévní mozkové příhody). Je odhadováno, že na následky arteriální hypertenze ročně umírá 9 miliónů lidí. Tato čísla však nemusí být tak vysoká, vhodnou prevencí je možné arteriální hypertenzi předejít. Zrádnost tohoto onemocnění spočívá v tom, že zřídka pacient pociťuje symptomy. Z tohoto důvodu je důležité zvyšovat povědomí veřejnosti o zákeřnosti tohoto onemocnění a o důležitosti prevence.¹

Arteriální hypertenze se dle příčiny vzniku onemocnění dělí na primární (esenciální) hypertenzi a sekundární (symptomatickou) hypertenzi. Primární hypertenze se vyskytuje u 90 % hypertoniků a její vyvolávací příčina není přesně známá. Rizikovými faktory pro její vznik jsou věk, pohlaví, kouření, hodnoty celkového cholesterolu a poměr celkového cholesterolu k HDL (high density lipoprotein, vysokodenzitní lipoprotein) - cholesterolu.²
³ Sekundární hypertenze je důsledkem jiného patologického stavu. Mezi příčiny sekundární hypertenze patří endokrinologické poruchy, renální onemocnění, koarktace aorty, neurogenní příčiny a syndrom obstrukční spánkové apnoe. Může být také způsobena užíváním některých léčiv.²

V současnosti se opouští od monoterapie arteriální hypertenze z důvodu její neúčinnosti ve většině případů. Přechází se k užívání dvojkombinací a někdy dokonce trojkombinací antihypertenzních léčiv. Tyto fixní kombinace umožňují snížení dávky antihypertenziv a tím snížení projevů nežádoucích účinků. Tento koncept terapie také zvyšuje compliance pacienta a tedy i účinnost terapie.⁴

Cílem této diplomové práce je zpracování klinických kazuistik, které budou sloužit jako podklady pro výuku předmětu Psychosociální interakce farmaceut – lékař – pacient. Snahou bylo poukázat na vybrané problémy při léčbě arteriální hypertenze. Důležitý je výběr správného antihypertenziva u pacientů s dalšími závažnými onemocněními a výběr vhodné kombinace antihypertenziv. Zmíněna je také léčba hypertenze v období těhotenství a kojení.

Dalším cílem bylo v rámci vytvořených klinických kazuistik zpracování informací, které by v lékárně farmaceutem měly být pacientovi předány, aby jeho terapie byla co nejefektivnější a nejbezpečnější.

2. TEORETICKÁ ČÁST

2.1 Definice, epidemiologie, rozdělení, prognóza arteriální hypertenze

2.1.1 Definice arteriální hypertenze

Dle WHO (World Health Organization, Světová zdravotnická organizace) se jedná o arteriální hypertenzi, pokud nejméně u 2 ze 3 měření prováděných u lékaře je TK (krevní tlak) v různou dobu nad hodnotou 140/90 mm Hg. U pacientů trpících arteriální hypertenzí je větší pravděpodobnost výskytu ICHS, CMP, srdečního a renálního selhání, ischemické choroby dolních končetin a fibrilace síní. Je také rizikovým faktorem rozvoje aterosklerózy.^{2, 5}

Tabulka č. 1: Klasifikace TK podle měření v ordinaci³

Kategorie	Systolický tlak (mm Hg)	Diastolický tlak (mm Hg)
Optimální	< 120	< 80
Normální	120 – 129	80 – 84
Vysoký normální	130 – 139	85 – 89
Hypertenze 1. stupně (mírná)	140 – 159	90 – 99
Hypertenze 2. stupně (středně závažná)	160 – 179	100 – 109
Hypertenze 3. stupně (závažná)	≥ 180	≥ 110
Izolovaná systolická hypertenze	≥ 140	< 90

Jestliže pacient může být zařazen do více kategorií, řadíme ho do vyšší z nich. Závažnost izolované systolické hypertenze určujeme podle výše STK (systolický tlak krevní). Za rezistentní považujeme takovou hypertenzi, u níž nelze dosáhnout snížení TK pod 140/90 mm Hg ani při použití trojkombinace antihypertenziv obsahující diuretikum.³

2.1.2 Epidemiologie arteriální hypertenze

Arteriální hypertenze je chronické onemocnění, které se ve velké míře vykytuje v průmyslově vyspělých zemích. Prevalence hypertenze je ve věku 25 – 64 let asi 40 % u osob starších je to až 60 %. Diagnostikovaných je asi jen ¾ nemocných, přičemž dosažení cílových hodnot se podaří jen ve 30 % případů. Již miliarda lidí je postižena arteriální hypertenzí a každoročně umírá na její následky 9 miliónů lidí na celém světě.^{1, 2, 3}

2.1.3 Rozdělení arteriální hypertenze

Na základě etiologie klasifikujeme arteriální hypertenzi do dvou skupin. Primární (esenciální) hypertenzí trpí asi 90 % hypertoniků, je způsobena souborem více faktorů a její příčina nelze jednoznačně určit. Naproti tomu sekundární (symptomatickou) hypertenzí trpí jen asi 10 % nemocných a je pouze manifestací jiného patologického stavu.^{2, 5}

I. Primární hypertenze

Rizikovými faktory pro vznik arteriální hypertenze jsou věk, obezita, vliv zevního prostředí, geneticky podmíněné faktory, narušení vnitřních regulačních mechanismů a pohlaví (u mužů se primární hypertenze vyskytuje více než u žen). Dalším významným faktorem je také strava a s ní související energetická bilance. Všechny formy primární arteriální hypertenze, s výjimkou izolované pružnickové hypertenze, která je důsledkem aterosklerózy aorty, jsou způsobeny poruchou ledvinových funkcí.^{2, 5, 6, 7}

Obezita patří k hlavním rizikovým faktorům. Hypertenzí trpí 15 – 35 % obézních pacientů a jen 8 – 10 % neobézních pacientů. Při obezitě můžeme často pozorovat rozvinutí tzv. metabolického syndromu. Dalším klíčovým faktorem při rozvoji arteriální hypertenze je aktivita autonomního nervového systému, který má vliv i na endokrinní a metabolické funkce a tedy i hypothalamo-hypofyzární osu a RAAS (renin-angiotenzin aldosteronový systém). Spouštěcím faktorem pro aktivaci sympatického nervového systému může být psychický a fyzický stres, ať už způsobený povoláním či povahovými rysy. Častý familiární výskyt arteriální hypertenze ukazuje význam geneticky podmíněných faktorů, dědičnost je však polygenní a s malou expresivitou genů a proto je k manifestaci onemocnění potřebná i řada vnějších podnětů, např. spotřeba soli, tu přijímáme v 10 – 15g dávkách na den a ledviny asi jedné čtvrtiny populace se s takovou dávkou nedovedou vypořádat. Dále nedostačující příjem draslíku, vápníku a hořčíku, konzumace alkoholu nad 60 - 80 g denně (u 60 – 80 % alkoholiků se vyskytuje hypertenze) a kouření, které zvyšuje riziko kardiovaskulárních onemocnění. Věk má také významný vliv na zvýšení rizika vzniku onemocnění. S rostoucím věkem klesá pružnost cévní stěny.^{5, 6, 8}

II. Sekundární hypertenze

Sekundární hypertenze je pouze symptomem primárního onemocnění a lze ji léčit kauzálně. Kvůli možnému nevratnému poškození musí být léčba zahájena co nejdříve. Sekundární hypertenzí trpí asi 10 % pacientů.^{2, 5, 8}

Renální hypertenze

Je nejčastější typ sekundární hypertenze. Příčinou může být např. stenóza aorty nebo renální arterie, arteriol a kapilár, způsobených např. glomerulonefritidou či aterosklerózou. Tyto příčiny způsobují uvolňování reninu a následný vznik angiotenzinu II, který způsobuje vazokonstrikci, uvolnění aldosteronu a tedy zadržování Na^+ a extracelulární tekutiny. Další příčiny renální hypertenze mohou být insuficience ledvin, těhotenská nefropatie, diabetická nefropatie, reninom, cystické ledviny nebo obstrukce vývodných cest močových. Na rozdíl od primární hypertenze má renální hypertenze rychlejší průběh. Jsou charakteristické časté změny renálních funkcí (pokles glomerulární filtrace, vyšší koncentrace dusíkatých katabolitů v krvi) a proteinurie.^{5, 8, 9}

Endokrinní hypertenze

Endokrinní hypertenze je způsobena nadprodukcí některého z vasokonstrikčních působků. Postihuje okolo 1 – 2 % všech hypertoniků a lze ji diagnostikovat dle charakteristických laboratorních a klinických příznaků. Je zapříčiněna např. nadprodukcí kortizolu zapříčiněnou nadprodukcí ACTH (adrenokortikotropního hormonu), která může mít neurogenní příčinu nebo může být následkem nádoru hypofýzy. Nadprodukce kortizolu způsobuje Cushingův syndrom, nadprodukce aldosteronu způsobuje Connův syndrom nadprodukce katecholaminů (adrenalinu a noradrenalinu) má za následek sympatoadrenální hyperfunkci a tedy vznik feochromocytomu. Vliv má také porucha funkce štítné žlázy a hypertyreóza i hypothyreóza nebo zvýšená produkce růstového hormonu.^{5, 8}

Neurogenní hypertenze

Aktivaci sympatiku a tedy zvýšení tlaku krve může způsobit také encefalitida, krvácení do mozku, edém mozku, vaskulární komprese prodloužené míchy a intrakraniální tumor.^{8, 10}

Koarktace aorty

Koarktace aorty je výjimečně se vyskytující vrozené zúžení aorty po odstupu hlavních větví aortálního oblouku. Projevuje se zvýšeným krevním tlakem v horní části těla. Typický je tlakový rozdíl v horních a dolních končetinách.⁵

Iatrogenní hypertenze

Iatrogenní hypertenze je hypertenze způsobená léky, hlavně po podávání imunosupresiv, glukokortikoidů, hormonální antikoncepce, NSAID (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, nesteroidní antiflogistika), sympatomimetiky nebo drogami (např. kokain).^{3,5}

Hypertenze vyvolaná syndromem obstrukční spánkové apnoe

Až 40 % pacientů s rezistentní primární arteriální hypertenzí má nediagnostikovaný syndrom OSA (obstrukční spánkové apnoe). OSA je definována jako výskyt zástav dechu ve spánku, při nichž přetrvává dechové úsilí, trvají nejméně 10 sekund a opakují se více než 5krát za hodinu. OSA je považována za možnou z příčin sekundární hypertenze, noční hypertenze a farmakorezistentní hypertenze.¹¹

Hypertenze v těhotenství a dětském věku

Hypertenze v těhotenství se manifestuje u 5 – 10 % všech těhotenství. Je to hlavní příčina morbidity a mortality matek, plodů a novorozenců ve vyspělých zemích. Preexistující hypertenze je přítomna již před začátkem těhotenství, objevuje se do 20. týdne nebo přetrvává déle než 6 týdnů po porodu (asi 1 – 5 % případů), je u ní možný výskyt proteinurie. Gestační hypertenze se manifestuje po 20. týdnu těhotenství nebo do 24 hodin po porodu a je prognosticky neškodná. Ve druhé polovině těhotenství se může objevit preeklampsie neboli gestační hypertenze s proteinurií, příčina je neznámá. Faktory zvyšující její výskyt jsou vícečetná těhotenství, výskyt v rodinné anamnéze a u předchozích těhotenství, onemocnění trofoblastu, preexistující hypertenze, DM (diabetes mellitus) a onemocnění ledvin či pojivové tkáně. Způsobuje poškození ledvin, placenty, jater, mozku a jiných orgánů. Je jednou z nejběžnějších důvodů úmrtí matky a předčasných porodů ve vyspělých zemích. Dále se vyskytuje preeklampsie superponovaná na preexistující hypertenzi (asi 12 % případů).^{12,13}

Hypertenze u dětí je definována jako výše krevního tlaku ≥ 95 . percentilu daného pohlaví, věk a výšku. Stejně jako u dospělých se vyskytuje hypertenze primární a sekundární. Sekundární může být způsobena endokrinním působením, kardiálním, renovaskulárním, renoparenchýálním a jiným.¹⁴

2.1.4 Prognóza arteriální hypertenze

Prognóza se odvíjí od více faktorů: výše TK (důležitá je dosažená cílová hodnota při léčení), výskytu kardiovaskulárních rizik jako je ateroskleróza, subklinické orgánové poškození a dalších onemocnění pacienta. Při hodnocení kardiovaskulárního rizika v rámci primární prevence jsou nápomocné tabulky SCORE, které nám pomáhají určit riziko kardiovaskulárních příhod. Je v nich zohledněna hodnota cholesterolu, případně poměru celkového a HDL-cholesterolu, pohlaví, věk, výše systolického TK a kouření. Závažná je již hodnota nad 5 %, která předpovídá úmrtí z důvodu kardiovaskulárních komplikací do 10 let.^{2, 3, 15} Tabulky SCORE viz příloha č. 1.

2.2 Diagnostika arteriální hypertenze

2.2.1 Měření krevního tlaku

Měření krevního tlaku v ordinaci

Při správném měření krevního tlaku je důležité, aby byl pacient alespoň 10 minut před měřením v klidu. Pacient musí sedět a paži mít opřenou o podložku v úrovni srdce. Při vstupní prohlídce se TK měří na obou pažích. Při následujících měřeních vždy na paži, na které byl tlak vyšší. Měření se provádí 3krát a průměrují se druhá dvě měření. Při opakovaném měření je nutné uvolnit manžetu na 1 - 2 minuty. Důležitým faktorem při měření je také výběr správně velikosti manžety. Nejpresnější je rtuťový tonometr. Nejmenší přesností se vyznačují digitální tonometry s manžetami na prst nebo zápěstí.^{3, 8, 16}

Osoby trpící hypertenzí a současně DM a starší osoby by se měly podrobit i měření tlaku ve stoje z důvodu možného výskytu ortostatické hypotenze, které se provádí po 1 minutě stání ve vzpřímené poloze.^{3, 17}

Hodnoty krevního tlaku naměřené v ordinaci jsou obvykle vyšší než hodnoty naměřené v domácím prostředí. Přístroje použité k měření musí být každoročně kalibrovány.^{3, 18}

Měření krevního tlaku v lékárně

Ke včasné detekci arteriální hypertenze může přispět i role lékárníka. Tato detekce je však pouze orientační a diagnostika tohoto onemocnění je v rukou lékaře. Podmínky měření viz předchozí odstavec. Měříme STK a DTK (diastolický tlak krevní). STK je maximální

hodnota tlaku, která nastává během vypuzovací fáze. DTK je hodnota tlaku během izovolumické kontrakce, kdy je aortální chlopeč uzavřena.^{8, 19}

Tabulka č. 2: Interpretace měření TK v lékárně¹⁹

Hodnota naměřeného TK (mm Hg)	Intervence
STK < 120 nebo DTK < 75	TK je optimální. Není potřeba žádná intervence. Měření by se mělo opakovat po 2 – 5 letech, starší 75 let každý rok.
STK 120 – 130 nebo DTK 75 - 85	TK je normální, ale měl by být přeměřen za rok.
STK 130 – 139 nebo DTK 85 - 89	Vysoký normální TK. Měření by se mělo opakovat za několik měsíců. Vhodné provést poradenství o zdravém životním stylu.
STK 140 – 199 nebo DTK 90 - 109	TK je pravděpodobně zvýšený. Klient by měl v nejbližší době navštívit lékaře. Vhodné provést poradenství o zdravém životním stylu.
STK 200 – 219 nebo DTK 110 - 119	Vysoký TK. Klient nesmí tyto hodnoty ignorovat, a co nejdříve by měl navštívit lékaře.
STK > 220 nebo DTK > 120	Lékař nebo záchranná služba musí ihned přeměřit TK.

Měření krevního tlaku v domácích podmínkách

Před zahájením selfmonitoringu by měly být pacientovi podány instrukce, jak tlak správně měřit, a to i v psané podobě a následně by si pacient měl měření vyzkoušet pod odborným dohledem.¹⁸

Tlak je doporučeno měřit 2x denně, ráno a večer, vsedě po uklidnění, optimálně 7 dní před klinickou kontrolou. V domácím prostředí jsou hodnoty vyšší než 135/85 mm Hg pokládány za zvýšené. Domácí diagnostika je důležitá a může odhalit syndrom bílého pláště, kdy jsou zvýšené hodnoty naměřeny pouze v ordinaci či lékárně nebo maskovanou hypertenzi, při které jsou hodnoty naměřené v ordinaci v normě na rozdíl od domácího měření.^{3, 17}

Ambulantní měření krevního tlaku

V určitých situacích je doporučeno ambulantní měření TK po dobu 24 hodin, a to v případě rezistence k léčbě, podezření na výskyt hypotenze u starších osob a nemocných trpících DM, podezření na těhotenskou hypertenzi a preeklampsii, variabilitu TK, podezření na syndrom bílého pláště a chybění nočního poklesu TK. Běžný 24hodinový průměr je

<130/80 mm Hg, přes den je to < 135/85 mm Hg a v noci < 120/70 mm Hg. V současné době může toto měření provádět i praktický lékař.^{2, 17}

Nejedná se o kontinuální zaznamenávání TK, ale o opakovaná měření v průběhu 24 hodin v daných intervalech. Používají se oscilometrické a auskultační přístroje.²⁰

2.2.2 Anamnéza

Osobní anamnéza by měla obsahovat dobu, kdy byla hypertenze diagnostikována poprvé, naměřené hodnoty krevního tlaku aktuální i z minulosti a také veškerou vyzkoušenou medikaci. U žen je důležité zjistit, zda trpěly hypertenzí v těhotenství. Zjišťuje se také historie kardiovaskulárních onemocnění a z toho vyplývající kardiovaskulární riziko pro pacienta. V potaz by se mělo brát také užívání nikotinu a znaky dyslipidémie. Významným rizikovým faktorem je předčasný výskyt arteriální hypertenze nebo jiných kardiovaskulárních onemocnění v rodině, tedy genetická predispozice.¹⁸

2.3 Strategie léčby a farmakoterapie arteriální hypertenze

2.3.1 Strategie léčby

Klíčovými faktory při určování farmakoterapie jsou výše krevního tlaku, celkového kardiovaskulárního rizika a stupeň poškození orgánů (srdce, mozek, ledviny).¹⁶

V případě, že je hodnota STK vyšší než 180 mm Hg nebo DTK vyšší než 110 mm Hg, je nutné farmakologickou léčbu nasadit ihned bez ohledu na kardiovaskulární riziko či výskyt poškození cílových orgánů. Je-li hodnota STK vyšší než 160-179 mm Hg nebo DTK 100-109 mm Hg je nutné s léčbou začít do 1 měsíce. V případě dalších onemocnění okamžitě.³

Tabulka č. 3: Algoritmus zahajování farmakologické léčby u hypertenze³

TK $\geq$ 180/110 mm Hg	Léčba ihned
TK 160-179/110-109 mm Hg opakovaně	Léčbu zahájit do 1 měsíce nebo léčbu zahájit ihned při přítomnosti (či již podezření na přítomnost) • subklinického orgánového poškození • manifestního kardiovaskulárního či renálního onemocnění • DM • metabolického syndromu • SCORE $\geq$ 5%
TK 140-159/90-99 mm Hg opakovaně	Léčbu zahájit do 1 měsíce u • subklinického orgánového poškození • manifestního kardiovaskulárního či renálního onemocnění • DM • metabolického syndromu • SCORE $\geq$ 5% V ostatních situacích lze s farmakoterapií vyčkat po dobu 3 měsíců • v případě trvalého $>$TK 140/90 mm Hg zahájit farmakologickou léčbu
TK 130-139/85-89 mm Hg opakovaně	Zahájit léčbu ve specifických situacích (starší nemocní ve věku nad 65 let, kteří nemají závažnou komorbiditu)

Ačkoliv léčba arteriální hypertenze není symptomatická (hypertenze nezpůsobuje bolest a v počátečních stádiích ani neovlivňuje kvalitu života), je velmi důležitá pro prognózu pacientů.⁵

U pacientů rezistentních na léčbu a pacientů, u kterých se vyskytují příznaky sekundární hypertenze, by lékař měl vzít v úvahu, že se jedná o sekundární hypertenzi. Následné odhalení příčiny je klíčové k úplnému uzdravení nebo k lepšímu zvládnání nemoci.²¹

2.3.2 Hypertenzní krize a její léčba

Hypertenzní krize je rychlé a prudké zvýšení TK, přičemž hodnota STK je nad 220 mm Hg a DTK nad 120 mm Hg. Způsobuje akutní poškození funkce či struktury orgánů. Hypertenzní krizi dělíme na dva typy, a to emergentní, kdy dochází k poškození mozku, kardiovaskulárního aparátu, očních cév nebo ledvin a je to život ohrožující stav. Dále typ urgentní projevující se bolestí na hrudi, dušností, bolestí hlavy, epistaxí, slabostí a psychomotorickou agitovaností. Důvodem vzniku hypertenzní krize je nejčastěji nedostatečná léčba již diagnostikované hypertenze, přerušení terapie hypertenze nebo projev nového onemocnění například vznik feochromocytomu, zúžení renální tepny a těhotenská toxikóza. Dalšími příčinami mohou být prudký vzestup periferní rezistence a systémová vazokonstrikce vzniklá aktivací systému RAAS, sympatoadrenálního systému (rebound fenomén po náhlém vysazení klonidinu či methyldopy), interakcí inhibitorů

monoaminoxidázy s potravinami obsahující velké množství tyraminu, srdečním selháním, postižení centrální nervové soustavy vzniklé traumatem, krvácením, nádorem, ischemií či operací. Biochemickým markerem hypertenzní krize je zvýšení hladiny troponinu I nad hodnoty, kterých dosahuje při akutním infarktu myokardu.^{5, 22, 23, 24}

Léčba by měla být zahájena okamžitě aplikací iACE (inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu) s rychlým nástupem účinku (captopril, enalapril), kličkových diuretik (furosemid) nebo nitrátu (nitroglycerin) a pacient musí být neprodleně převezen do nemocnice, kde je podávána parenterální léčba. V prvních hodinách je doporučeno tlak snižovat maximálně o 20 – 25 % nebo až po hodnoty 150 - 160/100 - 110 mm Hg. Náhlý pokles by mohl hlavně u starších pacientů způsobit špatné prokrvení orgánů, akutní renální selhání, ischemické srdeční a mozkové příhody. Při emergentní hypertenzní krizi je nutné s léčbou začít okamžitě, pacient musí být hospitalizován na jednotce intenzivní péče a je léčen i. v. (intravenózně) aplikovanými léky s rychlým nástupem účinku a krátkým biologickým poločasem. Ideální je zavedení centrálního katetru. V případě urgentní hypertenzní krize se zvyšují dávky p. o. (perorální) medikace, pokud pacient nereaguje, tak se přechází k i. v. léčbě.^{5, 23}

2.3.3 Dlouhodobá léčba arteriální hypertenze

U mladých pacientů, pacientů trpících onemocněním ledvin, DM, manifestní aterosklerózou nebo pacientů po CMP, u kterých je tlak zvýšen po dlouhou dobu a neohrožuje je na životě, se TK snižuje postupně až k doporučovaným hodnotám, tj. 120-130/80-85 mm Hg, u starších pacientů $\leq$ 140/90 mm Hg. Dobrý vliv na snižování mortality má léčba všech typů hypertenzí. Lékem volby jsou BB (beta-blokátory), thiazidová diuretika, iACE, AT₁-blokátory a CaB (blokátory kalciového kanálu). Při selhávání ledvin nebo hypokalémii lze použít kalium šetřící diuretika. Je možné použití kombinací těchto antihypertenziv spolu s dalšími antihypertenzivy, a to alfa₁-blokátory a spasmolytiky působícími centrálně. Přímá vazodilatancia se používají málo. Při volení medikace se musí brát ohled také na metabolické, hemodynamické a renální funkce, na které jednotlivé skupiny léčiv mohou mít vliv. Volíme především dlouhodobě (24 hod) působící antihypertenziva.^{3, 5}

Léčbu hypertenze zahajujeme monoterapií nebo dvojkombinací. Monoterapie je však úspěšná jen ve 30 % případů. Jestliže je počáteční hodnota TK 160 a/nebo 100 mm Hg a větší nebo pokud chceme dosáhnout hodnot 130/80 mm Hg volíme dvojkombinaci nebo

fixní kombinaci při zahájení terapie. Výhoda fixních kombinací je ve zlepšení compliance pacienta. Medikace se upravuje nejdříve za 4 - 6 týdnů.³

2.3.4 Léčba arteriální hypertenze v těhotenství

U těhotných pacientek by měla léčba probíhat pod dohledem odborníka. V rámci nefarmakologické léčby se doporučuje klid na lůžku, omezení činností a pravidelné prohlídky. Omezení konzumace soli a snižování hmotnosti nejsou v těhotenství doporučovány. Dále není doporučeno, aby hmotnostní přírůstek u obézních pacientek byl vyšší než 6,8 kg. Nefarmakologická léčba je možná u pacientek s tlakem 140 - 150/90 - 99 mm Hg.³

Při hypertenzi v graviditě je podávána methyldopa a nifedipin, příp. labetalol (i. v.). Methyldopa je lékem 1. volby u hypertenze v těhotenství, která není zvlášť závažná. CaB jsou bezpečné po celou dobu těhotenství, ale nesmí se podávat s magnesium sulfátem, kvůli potenciaci účinku. BB (atenolol, metoprolol) by se měly používat až v pozdních fázích gravidity. Diuretika jsou povolena s výjimkou preeklampsie, pokud byla užívána již před otěhotněním, ale pouze v malých dávkách. Během těhotenství se nasazují jen v případě oligurie. AT₁-blokátory a iACE jsou kontraindikovány. Jako prevence eklampsie může být indikován magnesium sulfát. Jediná možnost léčby preeklampsie je vyvolání porodu. V případě hypertenzní krize na konci těhotenství je lékem volby nitroprusid sodný, nesmí se podávat dlouhodobě. U preeklampsie s výskytem plicního edému je lékem volby nitroglycerin.^{3, 13}

2.3.5 Léčba arteriální hypertenze u dětí

U malých dětí je nejčastější sekundární hypertenze, naopak u dospívajících se zvyšuje frekvence výskytu esenciální hypertenze. Cílem léčby je dosáhnout tlaku menšího než je 90. percentil a u dětí s renálním poškozením menšího než 75. percentil. V případě výskytu proteinurie dokonce 50. percentil. Nefarmakologická léčba zahrnuje úpravu váhy, fyzickou aktivitu, omezení příjmu soli a dostatečné množství ovoce, zeleniny a nízkotučných mléčných produktů v potravě. Z léčiv je možno použít iACE, AT₁-blokátory, CaB, BB i diuretika.¹⁴

2.3.6 Shrnutí farmakoterapie arteriální hypertenze

Diuretika

Diuretika se v léčbě hypertenze užívají kvůli schopnosti zvrátit retenci sodíku a snížení volumu. Patří mezi antihypertenziva první volby. Diuretika jsou používána jak pro monoterapii u mírné hypertenze starších pacientů, tak v kombinacích, kdy potencují účinek ostatních antihypertenziv. Jako účinné kombinace se jeví kombinace s iACE, CaB a AT1-blokátory. Osvědčená je také kombinace indapamidu s perindoprilem, která je výhodná hlavně pro pacienty s DM. Účinek se projeví až po několika týdnech podávání, výjimkou jsou kličková diuretika, která mají rychlý účinek.^{5, 25, 26}

Nejčastěji používanou skupinou jsou thiazidová diuretika. Bylo prokázáno, že užívání těchto diuretik vede ke snížení výskytu CMP a kardiovaskulárních příhod. Tato diuretika mají mírnější, ale dlouhodobý efekt. Thiazidy nelze použít u pacientů s poruchou funkce ledvin a vysokými koncentracemi reninu. Někdy při jejich používání může být nutná suplementace draslíku nebo kombinace s diuretiky šetřícími draslík. Dále negativně ovlivňují metabolismus lipidů, tento negativní účinek však do roka vymizí. Může se vyskytnout inzulinová rezistence a zvýšení koncentrace kyseliny močové. Mezi thiazidová diuretika patří hydrochlorthiazid a chlortalidon. Novějšími thiazidovými diuretiky jsou indapamid a metipamid, které neovlivňují metabolismus lipidů a glykémii a mohou tak být použity i u pacientů s DM. Nemají významný natriuretický efekt a působí mírně vazodilatačně.^{5, 25, 27}

Kličková diuretika se mohou použít i u pacientů se zhoršenými ledvinnými funkcemi. Používají se hlavně při hypertenzní krizi, akutním levostranném selhání a edémech. Působí mohutným, ale krátkodobým efektem. Dlouhodobé užívání významně stimuluje aktivitu reninu. Do této skupiny patří furosemid, torasemid a bumetanid.^{5, 25, 27}

Amilorid a spironolakton patří mezi diuretika šetřící draslík. Tato diuretika nepatří mezi základní antihypertenziva a používají se jen v kombinaci s thiazidovými diuretiky. Draslík šetřící diuretika inhibují reabsorpci sodíku, která vede k retenci draslíku. Mají velmi slabý diuretický účinek.^{5, 27}

Tabulka č. 4: Přehled současně nejčastěji užívaných diuretik²⁷

Léková skupina	Účinná látka	Obvyklé dávkování	Léková forma
Thiazidy	hydrochlorthiazid	1x12,5-25 mg	tablety
Sulfonamidy	indapamid	1x1,25-2,5 mg	kapsle, tablety
	metipamid	1x1,25-2,5 mg	tablety
Klíčková diuretika	furosemid	1-3x20-250 mg (max. 1000 mg/den)	tablety
Kalium šetřící diuretika	Amilorid (v kombinaci s hydrochlorthiazidem)	1x5-10 mg (dávka amiloridu)	tablety
	spironolakton	1x12,5-50 mg (25-150 mg/den)	kapsle, tablety

Beta-adrenergní blokátory

K léčbě hypertenze jsou používány hlavně beta-1-blokátory, které jsou kardioselektivní. Hlavní indikací při léčbě hypertenze je hypertenze se zvýšenou sympatomimetickou aktivitou a hypertenze v graviditě. BB mají také řadu kontraindikací jako je srdeční nedostatečnost, astma bronchiale, chronická obstrukční plicní nemoc, bradyarytmie a poruchy srdečního rytmu. Po zhodnocení jejich kontraindikací jsou BB vhodné pro léčbu všech věkových skupin. Jejich výhodou je také kardioprotektivní efekt využívaný u pacientů po ICHS. Časté jsou také lékové interakce, proto se musí dávka titrovat. Nástup účinku je pozvolný, plně nastoupí až v rámci několika týdnů. Další skupinou látek patřící mezi BB jsou BB s VSA (vnitřní sympatomimetická aktivita), které jsou parciálními agonisty na beta-1-receptorech, což zabraňuje vzniku bradykardie a je možno o jejich použití uvažovat i u astma bronchiale či chronické obstrukční plicní nemoci. BB dále dělíme na hydrofilní (atenolol, betaxolol, bisoprolol, esmolol, acebutolol a celiprolol), ty nejsou téměř metabolizovány a jsou vylučovány ledvinami, a lipofilní (metoprolol, metipranolol, bopindolol a nebivolol), u kterých probíhá presystémová eliminace v játrech a prostup přes HEB (hematoencefalitickou bariéru) a je pro ně tedy typické centrální působení, kterým mohou vyvolat nežádoucí účinky jako deprese, insomnie a sexuální dysfunkce.^{5, 25, 27}

Smíšené alfa a beta-adrenergní blokátory

Labetalol je neselektivní beta-blokátor a selektivní alfa-1-blokátor s částečnou VSA. Má významný vazodilatační účinek a snižuje periferní cévní rezistenci a tedy krevní tlak bez významného ovlivnění srdečního výdeje a frekvence. Dále také zamezuje neuronálnímu příjmu noradrenalinu. Je preskripčně omezen a používán jen při hypertenzní krizi, závažné

hypertenze u těhotných žen a řízené hypotenze při chirurgických zákrocích. Při užívání labetalolu se objevuje ortostatická hypotenze gastrointestinální potíže, erektilní dysfunkce a výjimečně bronchospasmus.^{25, 27}

Carvediol je látkou lipofilního charakteru, je neselektivním beta-blokátorem a selektivním alfa-1-blokátorem, blokuje kalciové kanály a má antioxidační působení.^{25, 27}

Tabulka č. 5: Současně neužívanější betablokátory^{27, 28}

Léková skupina	Účinná látka	Obvyklé dávkování	Léková forma
Selektivní bez VSA	atenolol	1-2x 50-100 mg	tablety
	betaxolol	1x 10-20 mg	tablety
	bisoprolol	1x 5-10 mg	tablety
	metoprolol	1-2x 100-200 mg	tablety
		ZOK: 1x 25-200 mg	
		SR: 1x 100-200 mg	
Selektivní s VSA	acebutolol	1-2x 400mg	tablety
S alfa i beta účinkem	carvediol	2x 12,5-25 mg	tablety
	labetalol	bolusová dávka, po snížení TK na požadovanou hodnotu 2x 100 mg	injekce, tablety
Selektivní s vazodilatačním úč.	celiprolol	1x 200-400 mg	tablety
	nebivolol	1x 5-10 mg	tablety

Alfa₁-adrenergní blokátory

Účinek alfa₁-adrenergních blokátorů je zprostředkován periferní vazodilatací. Do této skupiny patří doxazosin, tamsulosin, prazosin, metazosin a terazosin. Nejsou to antihypertenziva první volby. Typická je pro ně vazba na plazmatické bílkoviny (cca 97 %). Při podávání prvních dávek se vyskytuje fenomén první dávky – ortostatická hypotenze, z tohoto důvodu se léčba zahajuje malou dávkou před spaním. Alfa₁-adrenergní blokátory jsou preskripčně omezeny. Z nežádoucích účinků můžeme jmenovat retenci tekutin (kontraindikace při srdečním selhání). Dále se nesmějí podávat těhotným ženám.^{5, 25, 27}

Inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu

Inhibitory ACE jsou bezpečná a účinná antihypertenziva, jejichž mechanismem účinku je inhibice peptidyldipeptidhydrolázy neboli angiotenzin konvertujícího enzymu. Tento enzym není selektivní a to je důvodem pro vznik nežádoucích účinků jako je suchý kašel a angioneurotický edém. Dalšími možnými nežádoucími účinky jsou hypotenze, hyperkalémie, gastrointestinální obtíže, alergické reakce a poruchy hlasu. Pro jejich vliv na koncentraci draslíku je vhodná kombinace s thiazidovými diuretiky. Mají velmi příznivý vliv na prognózu nemocného včetně diabetických pacientů, protože nemají žádné metabolické účinky a mají kardioprotektivní, vazoprotektivní a nefroprotektivní účinek. Používají se k léčbě všech typů hypertenze kromě hypertenze v těhotenství.^{25, 27}

Tabulka č. 6: Inhibitory ACE²⁷

Léková skupina	Účinná látka	Obvyklé dávkování	Léková forma
Inhibitory ACE	captopril	3x 12,5-50 mg	tablety
	cialzapril	1x 0,5-2,5 mg	tablety
	enalapril	2x 5-20 mg	tablety
	fosinopril	1x 10-20 mg	tablety
	imidapril	1x 5-10 mg	tablety
	lisinopril	1x 20-80 mg	tablety
	perindopril erbumin	1x 4-8 mg	tablety
	perindoril arginin	1x 5-10 mg	tablety
	quinapril	1-2x 5-20 mg	tablety
	ramipril	1x 2,5-10 mg	kapsle, tablety
	spirapril	1x 6 mg	tablety
	trandolapril	1x 2-4 mg	kapsle

AT₁-blokátory

Tyto léčiva jsou antagonisté angiotenzinu II na AT₁-receptorech. Vyznačují se přímým vazokonstrikčním účinkem a stimulací vylučování noradrenalinu a aldosteronu. Díky svému působení, až na cílových receptorech, se u nich nevyskytují nežádoucí účinky jako angioedém a suchý kašel. Účinek se dostaví až za 4-6 týdnů. Používají se jak v monoterapii, tak v kombinační léčbě. Jsou kontraindikovány v těhotenství.^{5, 25}

Tabulka č. 7: AT₁-blokátory²⁷

Léková skupina	Účinná látka	Obvyklé dávkování	Léková forma
AT ₁ blokátory	azilsartan	1x 40 mg	tablety
	candesartan	1x 8-32 mg	tablety
	eprosartan	1x 600 mg	tablety
	irbesartan	1x 150-300 mg	tablety
	losartan	1-2x 50-100 mg	tablety
	olmesartan	1x 10-20 mg	tablety
	telmisartan	1x 40-80 mg	tablety
	valsartan	1x 80-160 mg	tablety

Centrálně působící látky

Mezi tyto látky patří agonisté alfa₂-adrenergických a imidazolinových I₁-receptorů, jejichž místem účinku je vazomotorické centrum v prodloužené míše. Methyldopa, clonidin, rilmenidin a moxonidin způsobují dilataci arteriol i venul, mohou tedy způsobit ortostatickou hypotenzi. Methyldopa působí příznivě na glomerulární filtraci a průtok krve ledvinami a tudíž je vhodná pro pacienty s renální insuficiencí. Je také lékem 1. volby v těhotenství a u astmatiků trpících hypertenzí. Má krátký biologický poločas, a proto je nutné častější dávkování. Clonidin, který působí jako agonista alfa₂-receptorů v centrálním nervovém systému, se používá u mírně až středně těžké hypertenze, ale není lékem volby. Použití clonidinu je vždy spojeno s použitím diuretik, kvůli zadržování sodíku a vody. Lze jej kombinovat také s BB a vazodilatancii a je také vhodný při renální insuficienci. V terapii lze použít také rilmenidin a moxonidin, které jsou selektivními agonisty imidazolinových I₁-receptorů. Kontraindikacemi pro tyto léky jsou těhotenství, kojení, závažné porušení funkce ledvin nebo jater, deprese nebo srdeční nedostatečnost. Jedním z vedlejších účinků centrálně působících látek je účinek sedativní. Urapidil je léčivo působící jak centrálně, tak periferně. Je to antihypertenzivum druhé volby s krátkým biologickým poločasem. Tyto látky jsou využívány jen pro kombinovanou terapii. Výjimku tvoří však metyldopa, která se používá v monoterapii gravidních žen.^{3, 25, 27}

Tabulka č. 8: Centrálně působící látky ²⁷

Léková skupina	Účinná látka	Obvyklé dávkování	Léková forma
Agonisté alfa ₂ -adrenergických receptorů	metildopa	1-4x250-500 mg (2000 mg/den)	tablety
Agonisté alfa-adrenergických a imidazolinových receptorů	moxonidin	1x0,2-0,6 mg	tablety
	rilmenidin	1-2x1 mg	tablety
Agonisté serotoninových a antagonisté alfa ₁ -adrenergických receptorů	urapidil	2x30-90 mg	kapsle

Blokátory kalciových kanálů

CaB jsou přímými vazodilatancií. Na rozdíl od ostatních antihypertenziv nezpůsobují retenci sodíku a vody. Tyto látky dělíme do dvou skupin, první skupinou jsou non-dihydropyridiny, zde patří verapamil a diltiazem. Jsou to inhibitory CYP 450 a mají bradykardizující účinky. Nelze je tedy kombinovat s BB, nicméně kombinace s iACE je možná. Při užívání verapamilu se může objevit zácpa. Na rozdíl od non-dihydropyridinů jsou dihydropyridiny více selektivní k cévám a působí po delší dobu (felodipin, isradipin, nitrendipin, nisoldipin, nebivaldin). Další dihydropyridinové deriváty (amlodipin, lacidipin, barnidipin, lercandipin) jsou vysoce selektivní k cévám a jejich účinek má dlouhou dobu nástupu a je dlouhodobý, proto u nich není nebezpečí aktivace sympatického nervového systému. Jsou metabolizovány CYP 450. Jsou kombinovatelné s BB i iACE, ale kombinace s diuretiky se nedoporučuje. Hlavní indikací CaB je izolovaná systolická hypertenze, hypertenze v graviditě a u starších pacientů. Nejběžnějšími nežádoucími účinky CaB jsou pak otoky na periférii a flush, které obvykle zmizí po snížení dávky. ^{5, 25}

Tabulka č. 9: Blokátory kalciových kanálů²⁷

Léková skupina	Účinná látka	Obvyklé dávkování	Léková forma
Dihydropyridiny	amlodipin	1x 5-10 mg	kapsle, tablety
	felodipin	1x 5-10 mg	tablety
	isradipin	1-2x 2,5-5 mg	kapsle, tablety
	lacidipin	1x 2-6 mg	tablety
	lercandipin	1x 10-20 mg	tablety
	nifendipin GITS, XL	1-2x 30-60 mg	tablety
	nimodipin	3x30 mg	tablety
	nitrendipin	1-2x 10-20 mg	tablety
Non-dihydropyridiny	diltiazem	2x 90-180 mg, 1x 240 mg	kapsle (SR), tablety
	verapamil	1x 40-240 (480) mg	tablety

Přímá vazodilatancia

Tyto látky se vzhledem k výskytu reflexní tachykardie nepoužívají k monoterapii hypertenze, vhodná je kombinace s BB nebo diuretiky. Do této skupiny patří dihydralazin, endralazin a minoxidil. V případě hypertenzní krize je možno pak použít látky jako isosorbid dinitrát, isosorbid mononitrát, glycerol trinitrát, pentaerithrityl tetranitrát, molsidomin, diazoxid a nitroprusid sodný.^{5, 25, 27}

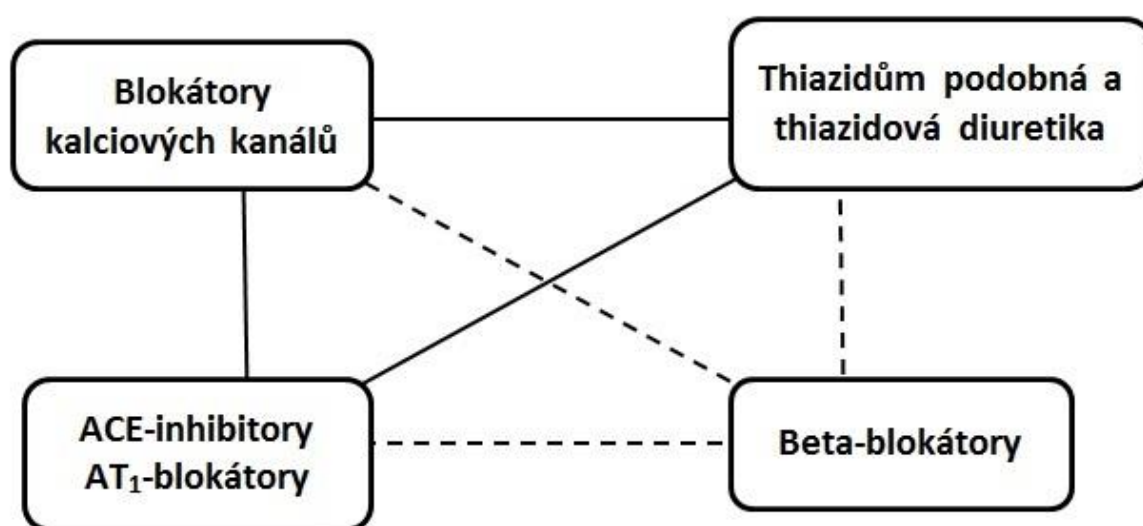
Kombinovaná terapie

Monoterapie hypertonických pacientů je v naprosté většině případů (70 %) nedostatečná a pro dosažení potřebných hodnot je nutné využít účinnější, kombinovanou terapii. Kombinace dvou účinných látek je stále v 15 - 20 % případů nedostatečná. V těchto případech přichází na řadu trojkombinace iACE, CaB a diuretikum. Na trhu je již celá řada fixních kombinací antihypertenziv, které tím, že pacient nemusí užívat více léků a užívá se jen jedna tableta denně, přispívají k lepší compliance pacienta a vzhledem k lepší účinnosti je využívána pro zvládnutí hypertenze u rizikových pacientů. Díky využití kombinace více účinných látek je možné snížit jejich dávky, a tedy i nežádoucí účinky. Pro tyto fixní kombinace jsou používány léky nejlépe s 24hodinovým biologickým poločasem pro nepřetržitou kontrolu hypertenze. Kombinovaná terapie je indikována vždy u pacientů, jejichž rozdíl cílových a současných hodnot systolického TK jsou ≥ 20 mm Hg a diastolického TK ≥ 10 mm Hg a u pacientů s cílovou hodnotou $> 130/80$ mm Hg, což jsou

pacienti s DM, metabolickým syndromem, orgánovým poškozením, trpící onemocněním kardiovaskulárním či onemocněním ledvin a nemocní se SCORE rizikem $\geq 5\%$. Účinnost kombinace diuretika s iACE, AT₁-blokátorem nebo CaB potvrzují data získaná z velkých studií. Kombinace iACE s CaB je výhodná obzvláště u rizikových pacientů s DM. AT₁-blokátory s CaB jsou dle studií také účinné, proto by se měla dávat přednost těmto kombinacím. Kombinace inhibice iACE nebo AT₁-blokátorů a thiazidových diuretik má dokonce synergický efekt. Využít lze i BB v kombinaci s thiazidovým diuretikem, ale ne u potenciálních diabetiků a pacientů s metabolickým syndromem. Existuje také kombinace amlodipinu s atorvastatinem, která je pravděpodobně také velice účinná. Nevýhodou kombinační terapie může být složitější nastavení dávkování jednotlivých účinných látek. ⁴

17, 26

Obrázek č. 1: Vhodné kombinace antihypertenziv ³



Doporučené kombinace antihypertenzních léčiv jsou naznačeny plnou čarou. Kombinace s menším aditivním účinkem, nedostatkem důkazů z provedených studií či zvýšeným rizikem nežádoucích metabolických účinků, čarou přerušovanou. ³ Přehled fixních kombinací antihypertenziv viz příloha č. 2.

2.3.7 Indikace a kontraindikace antihypertenziv

Tak jako u jiných skupin léčiv, také u antihypertenziv je indikace konkrétní látky v některých situacích vhodná a v jiných ne. Například iACE nebo AT₁-blokátory jsou doporučovány pro léčbu hypertenzních pacientů trpících DM díky jejich nefroprotektivnímu efektu. Oproti tomu BB, obzvláště ty neselektivní, se kvůli svým

negativním metabolickým účinkům a maskování příznaků hypoglykémie (palpitace, tremor, anxieta) k léčbě DM příliš nehodí.²⁹ Přehled indikací a kontraindikací viz přílohy č. 3 a 4.

2.3.8 Režimová opatření v rámci léčby hypertenze – nefarmakologická terapie

Velmi důležitou součástí léčby arteriální hypertenze jsou také režimová opatření. Jsou součástí léčby všech pacientů s hypertenzí a příznivě působí na rizikové faktory. Pozitivní vliv má i opakované poučení pacienta. Mezi tyto opatření řadíme snížení tělesné hmotnosti, zákaz kouření (dochází k aktivaci sympatického nervového systému, poškození vnitřní výstelky cév a agregaci trombocytů), fyzická aktivita, omezení příjmu alkoholu (muži 30 g/den, ženy 20 g/den), minimální používání soli (do 5 - 6 g/den), snížení příjmu nasycených tuků a zvýšení příjmu ovoce a zeleniny, vyvarování se lékům podporujícím retenci sodíku a vody, pokud je to možné (NSAID, sympatomimetika, kortikoidy, hormonální antikoncepce), důležité je také vyvarovat se stresu, který může mít negativní vliv na rozvoj kardiovaskulárních onemocnění.^{3, 5, 16, 30}

2.3.9 Prevence hypertenze

Primární prevence hypertenze se velmi podobá nefarmakologické léčbě. Nejdůležitějšími body jsou dosažení ideální hmotnosti, snížení příjmu kalorií a tuků, snížení příjmu sodíku a alkoholu, fyzická aerobní aktivita vyloučení kouření.²²

U sekundární prevence je důležité dostatečně brzy arteriální hypertenzi diagnostikovat, k čemuž značně přispívá měření tlaku při každé návštěvě lékaře, hlavně u pacientů se zvýšeným rizikem propuknutí onemocnění. Výsledky metaanalýz dosvědčují, že účinná léčba signifikantně snižuje kardiovaskulární (o 16 %) a cerebrovaskulární (až 42 %) mortalitu.²²

3. METODICKÁ ČÁST

Teoretická část této diplomové práce se zabývá problematikou arteriální hypertenze, jejími projevy, diagnostikou, prognózou a léčbou jak farmakologickou, tak nefarmakologickou dle aktuálních doporučení. Podrobněji jsou rozepsány kapitoly týkající se jednotlivých léčiv. Obsahuje také části týkající se léčby dětských pacientů a pacientek v období těhotenství a kojení.

Praktickou část tvoří pět vytvořených klinických kazuistik pacientů s hypertenzí, ve kterých jsou řešeny lékové interakce, různé lékové problémy a na závěr návrh řešení kazuistiky. Tyto kazuistiky budou sloužit jako studijní materiál pro předmět *Psychosociální interakce farmaceut – lékař – pacient*.

3.1 Zdroje klinických kazuistik

K zajištění potřebných zadání kazuistik bylo čerpáno z následujících zdrojů:

- recepty, které si pacient přišel vyzvednout do lékárny (Lékárna Dr. Max v Opavě)
 - Kazuistika č. 1
- medikace pacientů získaná z receptů pacientů při jejich návštěvě lékárny, medikace pacientů získaná z podkladů farmakoterapeutických konzilií zaslaných do lékárny (Nemocniční lékárna Slezské nemocnice v Opavě).
 - Kazuistiky č. 2, 3, 4, 5

3.2 Obsah klinických kazuistik - lékové problémy řešené v rámci kazuistik

Všechny zpracované kazuistiky se týkají léčby pacientů, jimž jsou podávána antihypertenziva. Jednotlivé kazuistiky se zabývají těmito lékovými problémy:

- kazuistika č. 1 - zaměřená na pacienta se srdeční arytmií s předimenzovanou antihypertenzní terapií a současné užívání volně prodejných NSAID.
- kazuistika č. 2 - zaměřená na pacientku trpící onemocněním diabetes mellitus a nevhodně léčená betablokatory
- kazuistika č. 3 - zaměřená na hypertenzního pacienta léčeného metoprololem, který je zároveň léčen inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) a vzájemnou interakci těchto léčiv
- kazuistika č. 4 - zaměřená na epileptického pacienta trpícího hyperkalemií a na interakce karbamazepinu s amlodipinem a bisoprololem

- kazuistika č. 5 - zaměřená na léčbu hypertenze těhotným pacientek a následnou terapii při kojení

3.3 Struktura klinických kazuistik

Při řešení klinických kazuistik č. 1, 2, 3 a 4 byla k prezentaci informací použita jednotná struktura, která je následující:

- **pacient** - stručná charakteristika pacienta, diagnóza pacienta (je-li dostupná), případně popis jeho zdravotního problému
- **užívané léky** - medikace pacienta, včetně síly jednotlivých léků a jejich dávkování
- **charakteristika užívaných léků** - jejich účinná látka, zařazení do farmakoterapeutické skupiny a uvedení doporučeného denního dávkování
 - tyto informace byly čerpány z webových stránek Státního ústavu pro kontrolu léčiv, z dokumentu SPC (summary of product characteristics, souhrn údajů o přípravku) příslušného léčiva. Vzhledem k množství léčiv zmíněných v rámci zpracovaných kazuistik, je tento zdroj v *Seznamu literatury* uveden v jednotné citaci pod číslem 28.
- **kontrola dávkování dle informací z SPC** - shrnutí informací o dávkování získaných z SPC jednotlivých přípravků a jejich zhodnocení
- **nalezené interakce** - vyjmenované informace o jednotlivých interakcích mezi léčivy, které pacient užívá. Jsou zmíněny pouze interakce závažnosti X, D a C, které jsou klinicky významné
- **zhodnocení nalezených interakcí** - shrnutí dostupných informací o interakcích a jejich zhodnocení
- **závěr** - závěrečné zhodnocení lékových interakcí a doporučení pro další léčbu pacienta
- **informace, které by lékárník měl pacientovi při výdeji zdůraznit** - informace, které jsou pro pacienta nezbytné a zajišťují správnou compliance pacienta s léčbou a účinnost terapie

Kazuistika č. 5 řeší dotaz na léčbu u těhotných pacientek a kojících matek, a proto je její struktura odlišná. Skládá se ze tří kapitol: léčba hypertenze v těhotenství, hypertenze během porodu a léčba hypertenze při kojení.

3.4 Zhodnocení klinických kazuistik - hodnocení závažnosti interakcí

Pro vyhledávání a hodnocení závažnosti interakcí byl použit program Lexicomp³¹, který dělí interakce do pěti kategorií A, B, C, D a X. Vzhledem k tomu, že interakce řadící se do kategorií A a B nemají klinický význam, nebudu se jimi v této práci zabývat. U kazuistik jsou tedy zmíněny pouze interakce závažnosti X, D a C, které jsou klinicky významné.

V následující tabulce je uveden popis každé kategorie rizik interakcí a případné opatření, které by mělo být přijato:³²

Tabulka č. 10: Kategorie rizik interakcí³²

Kategorie rizika	Doporučené opatření	Popis závažnosti interakce
A	Bez interakce	Dostupná data neukázala ani farmakodynamickou, ani farmakokinetickou interakci mezi danými látkami.
B	Není potřeba zasáhnout	Dostupná data ukazují, že dané látky mezi sebou mohou interagovat, ale je buď málo, nebo nejsou žádné důkazy o vzájemných klinicky významných interakcích vyplývajících z jejich současného užívání.
C	Monitorovat terapii	Data ukazují, že dané látky mezi sebou mohou interagovat na klinicky významné úrovni. Benefity současného užívání těchto látek obvykle převažují nad rizikem. Měl by být prováděn monitoring případných nežádoucích účinků. U některých pacientů může být potřeba úprava dávkování.
D	Upravit režim	Data ukazují, že tyto látky na sebe mohou významně klinicky působit. Nutné je posoudit, zda benefity této kombinace převažují nad rizikem pro konkrétního pacienta. Musí být přijata konkrétní opatření, aby byly využity benefity nebo minimalizována toxicita v důsledku současného užívání těchto látek. Tato opatření mohou zahrnovat intenzivní monitorování, empirické změny dávkování nebo výběr alternativních přípravků.
X	Vyhnout se kombinaci	Data ukazují, že tyto látky spolu mohou interagovat v klinicky významném měřítku. Riziko současného užívání obvykle převažuje nad benefity. Tyto látky jsou obecně považovány za kontraindikované.

Dále je každá interakce doplněna o údaj o závažnosti následků, pokud není léčba upravena.³²

- Malé - interakci můžeme považovat za přípustnou u většiny pacientů, není důvod pro lékařskou intervenci
- Střední - je nutná lékařská intervence, ale následky nesplňují kritéria pro kategorii závažné
- Závažné - následky interakce mohou vyústit v úmrtí, hospitalizaci, trvalé následky nebo selhání terapie

4. PRAKTICKÁ ČÁST

4.1 KAZUISTIKA č. 1: Pacient se srdeční arytmii a předimenzovanou antihypertenzní terapií. Vhodnost užívání NSAID u tohoto pacienta.

Pacient: muž, 82 let

Pacient si přišel do lékárny vyzvednout recepty od svého praktického lékaře. Stěžuje si na bolesti kyčle a rád by si koupil Ibalgin 400.

Naskenované recepty, se kterými pacient přišel do lékárny - viz příloha č. 5.

Užívané léky:

Sedacoron 200 mg	1 - 0 - 0
Prenessa 4 mg	1 - 0 - ½
Godasal 100 mg	0 - 1 - 0
Milurit 100 mg	1 - 0 - 1
Furon 40 mg	1 - ½ - 0
Kalium Chloratum 500 mg	1 - 0 - 0
Zocor 20 mg	0 - 0 - 1
Betaloc ZOK 25 mg	1 - 0 - ½

Charakteristika užívaných léků: ²⁸

SEDACORON POR TBL NOB 50X200MG (1 - 0 - 0)

- účinná látka: amiodaron-hydrochlorid
- farmakoterapeutická skupina: antiarytmikum III. třídy
- doporučené denní dávkování: v prvních 8 - 10 dnech 600 mg denně. Udržovací dávka je individuální, obvykle 100 - 400 mg amiodaronu denně. Je možné jej podávat i obden, a to 200 nebo 100 mg amiodaronu. Amiodaron má protrahovaný účinek, takže je možné jej užívat jen 2 dny v týdnu (terapeutická okénka). Tablety mohou být drceny, půleny nebo užívány celé, a to buď v jednorázově ve stejnou denní dobu, nebo až třech denních dávkách nezávisle na jídle.

PRENESSA POR TBL NOB 90X4MG (1 - 0 - ½)

- účinná látka: perindopril-erbumin
- farmakoterapeutická skupina: ACE inhibitor

- doporučené denní dávkování: individuální, dle profilu pacienta. Doporučená denní dávka je jednou denně ráno 4 mg perindoprilu. U pacientů se silně aktivovaným RAAS a těch, kteří užívají diuretika, se doporučuje úvodní dávka 2 mg. U starších pacientů je úvodní dávka taktéž 2 mg, kterou je možno po měsíci užívání zvýšit na 4 mg nebo 8 mg. Musí se však brát ohled na funkci ledvin. Tablety by se měly užívat jednou denně ráno před jídlem.

GODASAL POR TBL NOB 100MG (0 - 1 - 0)

- účinná látka: kyselina acetylsalicylová, glycin
- farmakoterapeutická skupina: antitrombotikum
- doporučené denní dávkování: 1 tableta 1x denně. Přípravek je určen k dlouhodobému podávání. Měl by se užívat po jídle a dostatečně zapít. Tablety je možné polknout celé, rozkousat nebo nechat rozpustit v ústech a zapít dostatečným množstvím tekutiny.

MILURIT POR TBL NOB 50X100MG (1 - 0 - 1)

- účinná látka: alopurinol
- farmakoterapeutická skupina: antiuratikum
- doporučené denní dávkování: počáteční dávka je obvykle 100 mg jednou denně. Udržovací dávka je pak 200 - 600 mg denně, může být však zvýšena až na 800 mg za den. Pokud je denní dávka vyšší než 300 mg, je nutné ji rozdělit do 2 - 4 dávek. U starších pacientů jsou podávány co nejnižší klinicky účinné dávky a musí se brát v potaz možné snížení funkce jater a ledvin. Alopurinol by se měl užívat po jídle a zapít dostatečným množstvím tekutiny.

FURON POR TBL NOB 50X40MG (1 - ½- 0)

- účinná látka: furosemid
- farmakoterapeutická skupina: diuretikum s vysokým účinkem
- doporučené denní dávkování: při hypertenzi je obvyklá dávka 20 - 40 mg furosemidu 1x denně. Při léčbě edémových stavů může však být iniciální dávka 20 - 80 mg a ta může být zvýšena až na 40 - 120 mg denně. Při těžkém edematózním stavu to může být až 600 mg.

KALIUM CHLORATUM POR TBL ENT 100X500MG (1 - 0 - 0)

- účinná látka: chlorid draselný
- farmakoterapeutická skupina: minerální doplněk
- doporučené denní dávkování: dávkování je individuální dle množství kalia v séru. Pro dospělé je obvyklá dávka 2-3x denně 1-2 tablety. Celé tablety se užívají během jídla nebo po jídle se sklenicí vody.

ZOCOR POR TBL FLM 28X20MG (0 - 0 - 1)

- účinná látka: simvastatin
- farmakoterapeutická skupina: inhibitory HMG-CoA reductázy
- doporučené denní dávkování: 5 - 80 mg/den v jedné dávce na večer.

BETALOC ZOK POR TBL PRO 28X25MG (1 - 0 - ½)

- účinná látka: metoprolol-sukcinát
- farmakoterapeutická skupina: betablokátor selektivní
- doporučené denní dávkování: metoprolol ve formě ZOK se užívá jednorázově nejlépe ráno před jídlem nebo během jídla a to celá nebo rozpůlená tableta. Nesmějí se drtit ani kousat. Je nutné tabletu zapít vodou.

Kontrola dávkování dle informací z SPC:

Dle SPC je běžné dávkování perindoprilu jedna tableta 1x denně, pokud ale tato dávka nepostačuje, potom by dávkování 1 - 0 - ½ mohlo být tolerováno. Metoprolol v ZOK formě je na rozdíl od perindoprilu ve formě potahovaných tablet s postupným uvolňováním obsahující mikropelety, které se uvolňují po dobu 20 hodin a působí po dobu 24 hodin, a proto je dávkování 1 - 0 - ½ neopodstatněné. U ostatních léčiv je dávkování dle SPC optimální.

Nalezené interakce: ³¹

Interakce na úrovni D:

- ALOPURINOL x PERINDOPRIL
 - závažnost interakce: závažná
 - iACE mohou zesílit potenciál pro alergickou nebo hypersenzitivní reakci na alopurinol. Pokud je nutné, aby pacient na iACE užíval i alopurinol, musí

být alespoň prvních pět týdnů sledován. Mechanismus této interakce je neznámý.

○ METOPROLOL x AMIODARON

- závažnost interakce: závažná
- amiodaron je inhibitor CYP 2D6 a může zvýšit sérovou koncentraci metoprololu. Pokud je nutné použít tuto kombinaci, musí být pacient kontrolován (srdeční činnost). Může se vyskytnout bradykardie a projevit nežádoucí účinky metoprololu. Většinou je potřebná redukce dávky metoprololu.

○ SIMVASTATIN x AMIODARON

- závažnost interakce: závažná
- amiodaron může zpomalit metabolismus inhibitoru HMG-CoA reductázy prostřednictvím CYP 3A4 a CYP 2C6. Je doporučeno použít inhibitor HMG-CoA reductázy, který neinteraguje s amiodaronem (pitavastatin, pravastatin - nejsou dostupné na českém trhu) nebo monitorovat známky toxicity (zvýšení jaterních testů, bolesti svalů, výskyt rhabdomyolýzy).³³

Interakce na úrovni C:

○ ALOPURINOL x FUROSEMID

- závažnost interakce: střední
- kličková diuretika mohou podpořit nepříznivý/toxický efekt alopurinolu a zvýšit jeho sérovou koncentraci. Této kombinaci je vhodné se vyhnout, pokud je však nutné tato dvě léčiva kombinovat, je nutný monitoring hypersenzitivity způsobené alopurinolem (vyrážka, horečka, eozinofilie) a dalších nepříznivých efektů. Pravděpodobným mechanismem účinku je oslabení renální eliminace a tím hromadění aktivního metabolitu alopurinolu - oxypurinolu.

○ AMIODARON x FUROSEMID

- závažnost interakce: střední
- aditivní efekt kombinace těchto dvou léčiv může vést ke klinicky významné hypotenzi. Pacient by měl být monitorován, případně je nutná úprava dávky.

- AMIODARON x PERINDOPRIL
 - závažnost interakce: střední
 - viz popsaná interakce amiodaron x furosemid
- FUROSEMID x KYSELINA ACETYLSALICYLOVÁ
 - závažnost: střední
 - salicyláty mohou snížit účinek kličkových diuretik, u nízkých dávek používaných pro kardiovaskulární protekci je tento efekt zanedbatelný. Kličková diuretika mohou zvýšit sérovou koncentraci salicylátů. U pacienta by mělo být kontrolováno, zda nevykazuje projevy salicylátové toxicity. Interakce probíhá na úrovni proximálního tubulu.
- PERINDOPRIL x KYSELINA ACETYLSALICYLOVÁ
 - závažnost interakce: střední
 - salicyláty mohou podpořit nefrotoxický efekt iACE a snížit jejich terapeutický efekt. Při této kombinaci je doporučeno kontrolovat funkci ledvin.
- PERINDOPRIL x FUROSEMID
 - závažnost interakce: střední
 - kličková diuretika mohou prohloubit hypotenzní efekt iACE a také nefrotoxicitu. Pro možný hypotenzní efekt a nefrotoxicitu by měl být pacient monitorován. Současné užívání NSAID může způsobit až renální selhání.
- CHLORID DRASELNÝ x PERINDOPRIL
 - závažnost interakce: střední
 - chlorid draselný podporuje hyperkalemický efekt iACE. Nutné monitorovat hladinu draslíku v séru.

Zhodnocení nalezených interakcí:

Nejvíce interakcí je způsobeno kombinací léčiv s amiodaronem. Prostřednictvím CYP 2D6 zvyšuje účinek metoprololu. Prostřednictvím CYP 3A4 a CYP 2C6 může amiodaron ovlivnit metabolismus simvastatinu a zapříčinit jeho toxické působení. Simvastatin tak může způsobovat svalovou toxicitu a to myopatii až rhabdomyolýzu.³³ Současným užíváním amiodaronu, furosemidu a perindoprilu může být potencován antihypertenzní účinek a následně docházet k hypotenzi.

Furosemid a perindopril v kombinaci s alopurinolem může působit hypersenzitivním efektem a projevy toxicity (vaskulitida, toxická epidermální nekrolýza, suprese kostní dřeně, závažné případy hypersenzitivity ³⁴), díky hromadění aktivního metabolitu oxypurinolu. Z tohoto důvodu by měl být pacient sledován, hlavně v prvních týdnech terapie.

Kombinace chloridu draselného a perindoprilu může způsobit hyperkalémii, ale při současném užívání furosemidu a kontrole množství draslíku v séru by tato kombinace léčiv neměla způsobit problém.

Kombinace ASA (acetylsalicylic acid, kyselina acetylsalicylová) s furosemidem a perindoprilem taky není optimální, kvůli možnému riziku rozvoje toxicity způsobené zvýšenou koncentrací salicylátů v séru nebo zvýšení rizika nefrotoxického působení iACE.

Závěr kazuistiky:

Vzhledem k současným hodnotám TK (125/70 mm Hg) tohoto pacienta je zřejmé, že léčba hypertenze je překalibrována. Doporučila bych pacientovi konzultaci s jeho lékařem ohledně možného vyřazení jednoho z antihypertenziv.

Dále bych doporučila monitorování draslíku v krevním séru z důvodu užívání furosemidu, iACE a chloridu draselného.

Kombinace iACE s ASA může zvýšit riziko nefrotoxicity, nicméně při užívané dávce 100 mg denně ASA by tento efekt měl být zanedbatelný. To samé platí pro interakci ASA a furosemidu.

Simvastatin vykazuje s amiodaronem interakci závažnosti D. Klinicky nejzávažnější interakce se objevuje u kombinace amiodaronu se simvastatinem nebo amiodaronu s lovastatinem. Proto by měla být užívána maximální dávka 20 mg simvastatinu/den. Atorvastatin je CYP 3A4 metabolizován z menší části, takže interakce amiodaronu a atorvastatinu je méně klinicky závažná. Pokud je nutné indikovat vyšší dávku, je vhodné převést pacienta na jiné statiny např.: rosuvastatin a fluvastatin, jejichž interakce s amiodaronem jsou méně klinicky závažné. ³³ Existují také statiny, které s amiodaronem neinteragují (pitavastatin, pravastatin), ty však momentálně nejsou dostupné na českém trhu. ³¹ Proto by bylo vhodné pacienta sledovat pro možnou svalovou toxicitu, vyzkoušet,

zda by nižší dávka než 20 mg/den byla dostačující nebo zvolit jiný statin s menším potenciálem pro interakce (rosuvastatin nebo fluvastatin).

Informace, které by lékárník měl pacientovi při výdeji zdůraznit:²⁸

Z důvodu užívání ASA, možného nefrotoxického působení kombinace iACE s NSAID a možné korelace s účinkem furosemidu bych doporučila neužívat žádné další NSAID (například v rámci volného prodeje pacientovi). K léčbě bolesti a zvýšené teploty jsou u tohoto pacienta vhodnější užít léčiva obsahující jiné účinné látky, jako například paracetamol.

Pacient by měl dodržovat stanovené dávkování všech užívaných léčiv. Dle informací z SPC jednotlivých přípravků bych navrhla užívat amiodaron, perindopril, furosemid a metoprolol ráno před jídlem a draslík pak po jídle.

Po obědě pak užít kyselinou acetylsalicylovou s druhou dávkou furosemidu.

Večerní dávka obsahuje perindopril a metoprolol, ty je dle SPC vhodné užívat před jídlem a simvastatin a alopurinol může pacient užít po jídle.

Dále bych pacientovi zdůraznila, že vzhledem k tomu, že užívá simvastatin, měl by se vyhnout větší konzumaci grapefruitů a grapefruitových šťáv. Grapefruitová šťáva je inhibitorem CYP 3A4 a tím zpomaluje metabolismus simvastatinu a zvyšuje riziko projevu nežádoucích účinků simvastatinu. Bylo zjištěno, že podobné účinky má i pomelo či sevilský pomeranč, dle studií in vitro také karambola a džusy z černé moruše, divokých hroznů, granátového jablka a černých malin.^{33, 35}

Nežádoucím účinkem perindoprilu může být neproduktivní kašel, který je důsledkem nahromadění bradykininu.²⁵ Proto bych pacienta upozornila, že v případě výskytu tohoto nežádoucího účinku by se měl obrátit na svého lékaře.

4.2 KAZUISTIKA č. 2: Diabetická pacientka nevhodně léčená betablokátory.

Pacient:

Pacientka navštívila nemocniční interní ambulanci z důvodu pocitů opilosti, únavy a zchvácení. Lékař pacientku vyšetřil, naměřil tlak 182/72 mm Hg (přístrojem Omron s pažní manžetou) a hodnotu tepové frekvence 48 tepů za minutu. Pacientka má v anamnéze uvedenou sníženou funkci ledvin. Medikaci této pacientky lékař následně zaslal klinickému farmaceutovi ke zhodnocení terapie. Kromě praktického lékaře navštěvuje pacientka také diabetologa a internistu.

Užívané léky:

Stacyl 100 mg	0 - 1 - 0
Ascorutin	1 - 1 - 1
Betamed 20 mg	1 - 0 - 0
Neurontin 100 mg	1 - 1 - 1
Kapidin 10 mg	1 - 0 - 0
Piramil 5 mg	1 - 0 - 0
Simvastatin-ratiopharm 10 mg	0 - 0 - 1
Preductal MR	1 - 0 - 0
Siofor 500 mg	0 - 0 - 1
Lantus SoloSTAR	28 jednotek ráno

Charakteristika užívaných léků: ²⁸

STACYL 100 MG POT TBL ENT 60X100MG (0 - 1 - 0)

- účinná látka: kyselina acetylsalicylová
- farmakoterapeutická skupina: antitrombotikum
- doporučené denní dávkování: obvykle se podává 100 mg denně. Nemá být překročena dávka 300 mg. Tablety je nutno zapít dostatečným množstvím tekutiny. Nesmí se drtit ani žvýkat.

ASCORUTIN POR TBL FLM 50 (1 - 1 - 1)

- účinná látka: kyselina askorbová, trihydrát rutosidu
- farmakoterapeutická skupina: látky stabilizující kapiláry, bioflavonoidy

- doporučené denní dávkování: dospělí obvykle užívají 1-2 tablety 3x denně. V těžkých případech 5-8 tablet denně. Preventivně se Ascorutin doporučuje podávat jeden týden. Tablety se užívají celé a zapíjejí se sklenicí vody, nezávisle na jídle.

BETAMED 20 MG POR TBL FLM 30X20MG (1 - 0 - 0)

- účinná látka: betaxolol-hydrochlorid
- farmakoterapeutická skupina: selektivní betablokátor
- doporučené denní dávkování: obvykle se dává jednou denně 20 mg nezávisle na jídle.

NEURONTIN 100 MG POR CPS DUR 100X100MG (1 - 1 - 1)

- účinná látka: gabapentin
- farmakoterapeutická skupina: jiné antiepileptikum
- doporučené denní dávkování: maximální dávka při léčbě neuropatické bolesti je 3600 mg/den. U pacientů se sníženou funkcí ledvin může být podávána dávka od 150 do 3600 mg/den v závislosti na clearance kreatininu konkrétního pacienta. Tableta se polyká vcelku nezávisle na jídle a zapíjí se dostatečným množstvím tekutiny.

KAPIDIN 10 MG POR TBL FLM 100X10MG (1 - 0 - 0)

- účinná látka: lercanidipin-hydrochlorid
- farmakoterapeutická skupina: selektivní blokátor kalciových kanálů s převážně vaskulárním účinkem
- doporučené denní dávkování: doporučená dávka je 10 mg jednou denně, v případě potřeby může být zvýšena na 20 mg. Tablety se musí užívat alespoň 15 minut před jídlem.

PIRAMIL 5 MG POR TBL NOB 30X5MG (1 - 0 - 0)

- účinná látka: ramipril
- farmakoterapeutická skupina: ACE inhibitor
- doporučené denní dávkování: maximální dávka ramiprilu je 10 mg. Celé tableta se užívá jednou denně ve stejnou denní dobu nezávisle na jídle.

SIMVASTATIN-RATIOPHARM 10 MG POR TBL FLM 30X10MG (0 - 0 - 1)

- účinná látka: simvastatin
- farmakoterapeutická skupina: inhibitor HMG-CoA reduktázy
- doporučené denní dávkování: dává se 5 - 80 mg/den v jedné dávce na večer.

PREDUCTAL MR POR TBL RET 60X30MG (1 - 0 - 0)

- účinná látka: trimetazidin-dihydrochlorid
- farmakoterapeutická skupina: jiné kardiakum
- doporučené denní dávkování: obvyklá dávka je jedna tableta 2x denně v průběhu jídla. U pacientů s poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30-60 ml/min) se podává jedna tableta během snídani.

SIOFOR 500 POR TBL FLM 60X500MG (0 - 0 - 1)

- účinná látka: metformin-hydrochlorid
- farmakoterapeutická skupina: antidiabetikum, biguanid
- doporučené denní dávkování: obvyklá dávka pro metformin v kombinaci s inzulinem je 1 tableta 2-3x denně v průběhu jídla nebo po jídle a dávka inzulinu se upraví podle naměřené hladiny glukózy v krvi. U starších lidí se sníženou funkcí ledvin musí být dávkování přizpůsobeno.

LANTUS SOLOSTAR 100 JENDOTEK/ML SDR INJ SOL 5X3ML

- účinná látka: insulin glargin
- farmakoterapeutická skupina: léčivo k terapii diabetu, inzulin a analog dlouze působící, k injekční aplikaci
- doporučené denní dávkování: podává se jednou denně, vždy ve stejnou denní dobu. Podává se subkutánně do břišní stěny, do deltového svalu nebo do stehna. Je nutné střídát místo vpichu. Dávkovací režim by měl být upraven individuálně. Může být kombinován s perorálními antidiabetiky.

Kontrola dávkování dle informací z SPC:

Vzhledem k tomu, že pacientka má sníženou funkci ledvin, je snížená dávka gabapentinu a trimetazidinu oproti obvyklé dávce optimální. Dále je sníženo i dávkování metforminu, a

to vzhledem k naměřené hladině glukózy v krvi. ASA, betaxolol, lercanidipin, ramipril, simvastatin a *Ascorutin* jsou dávkovány v souladu s příslušnými SPC.

Nalezené interakce:³¹

Interakce na úrovni D:

- SIMVASTATIN x LERCANIDIPIN
 - závažnost interakce: střední
 - lercanidipin může zvyšovat sérovou koncentraci simvastatinu. Tento efekt pravděpodobně není klinicky významný, proto je doporučeno užívat lercanidipin ráno a simvastatin večer, aby byla minimalizována tato interakce. Mechanismus této interakce je neznámý.

Interakce na úrovni C:

- METFORMIN x KYSELINA ACETYLSALICYLOVÁ
 - závažnost interakce: střední
 - tato interakce se projevuje jen u vyšších dávek a to více než 3 gramy/den. Salicyláty mohou zvýšit hypoglykemický efekt metforminu. Salicyláty mohou ovlivnit metabolismus glukózy několika mechanismy. Podporují sekreci inzulínu, syntézu glukózy v játrech a zvyšují senzitivitu buněk pro inzulín.
- INSULIN GLARGIN x KYSELINA ACETYLSALICYLOVÁ
 - závažnost interakce: střední
 - viz. popsání interakce metformin x kyselina acetylsalicylová
- INSULIN GLARGIN x BETAXOLOL
 - závažnost interakce: střední
 - BB mohou zvýšit hypoglykemický efekt inzulínu. Pokud se u pacienta objeví hypoglykémie, BB mohou potlačit projevy tachykardie, která je jedním z hlavních příznaků. BB také mohou prodloužit zotavení z hypoglykémie. BB také mohou inhibovat exkreci inzulínu z betabuněk pankreatu.

- INSULIN GLARGIN x METFORMIN
 - závažnost interakce: střední
 - perorální antidiabetika mohou podpořit hypoglykemický efekt insulinu. Užití této kombinace zvyšuje riziko hypoglykémie, nicméně tato kombinace je často klinicky vhodná.
- METFORMIN x RAMIPRIL
 - závažnost interakce: střední
 - iACE mohou zvýšit nepříznivý/toxický efekt metforminu, a to možné způsobení hypoglykémie nebo laktátové acidózy. Pacient by měl být pečlivě monitorován, obzvláště pokud u něj disponují ještě další faktory, které by mohly ovlivňovat hypoglykémii a laktátovou acidózu. Mechanismus této interakce je neznámý.
- RAMIPRIL x KYSELINA ACETYLSALICYLOVÁ
 - závažnost interakce: střední
 - salicyláty mohou zesílit nefrotoxický efekt iACE a snížit jejich terapeutický efekt. Pacient by měl být monitorován pro možný snížený efekt iACE a je vhodné i monitorování ledvinných funkcí. Možným mechanismem účinku této interakce je fakt, že iACE stimulují tvorbu prostaglandinů a tak působí vazodilatačně na systémové cévy a renální eferentní arterioly. Oproti tomu salicyláty inhibují syntézu prostaglandinů a tím snížit účinek iACE a také způsobit vazokonstrikci renálních aferentních cév. Tímto účinkem na ledviny může být snížena glomerulární filtrace a vzniknout poškození ledvin.

Zhodnocení nalezených interakcí:

Jedinou nalezenou interakcí s hodnocením D je interakce simvastatinu a lercanidipinu. Tuto interakci lze vyřešit úpravou dávkování a to tak, že pacient by měl lercanidipin užívat ráno a simvastatin večer.

Dalšími jsou interakce na úrovni C. ASA může přispět k hypoglykémii, ale při preventivním kardioprotektivním užívání v dávce 100 mg denně by tato interakce měla být bezvýznamná.

Také kombinace metforminu a ramiprilu může vést k rozvoji hypoglykémie a dále k rozvoji laktátové acidózy. Laktátová acidóza se projevuje dušností, nespecifickými

bolestmi břicha, nauzeou, zvracením a poruchami vědomí.³⁶ Z tohoto důvodu je vhodný pravidelný monitoring pacienta, a to monitoring hladiny cukru v krvi, popřípadě známek projevů laktátové acidózy.

Ramipril a ASA mohou působit nefrotoxicky, proto by bylo vhodné kontrolovat ledvinné funkce.

Užívání *Ascorutinu* ve vysokých dávkách může ovlivnit účinnost antikoagulační terapie ovlivněním resorpce vitamínu B12. Nedostatek vitamínu B12 může pak zapříčinit vznik megaloblastové anémie. Následkem trombocytopenie, která je jedním z příznaků megaloblastové anémie, může dojít k poruchám krevní srážlivosti.^{28, 37}

Závěr kazuistiky:

Z výše uvedených interakcí vyplývá, že u pacientky by měly být pravidelně monitorovány její ledvinné funkce.

Vzhledem k výši tlaku naměřeného v ambulanci (182/72 mm Hg) je evidentní, že z hlediska hypertenze je pacientka špatně kompenzována. U diabetických pacientů by mělo být terapií dosahováno hodnot 130/80 mm Hg, nejlépe nižších.³⁸ K léčbě hypertenze jí byly indikovány betaxolol, ramipril a lercanidipin. Účinek ramiprilu může být ovlivněn současným ASA, ale vzhledem k nízké dávce ASA by toto ovlivnění nemělo být tak výrazné. Vzhledem k tomu, že pacientka trpí také DM je indikace iACE naopak vhodná.

Pocit opilosti, únavy a zchvácení může být důsledkem špatně kompenzované hypertenze (182/72 mm Hg) a nízké tepové frekvence (48 tepů/minutu). Pokud jsou tyto pocity akutní, může se jednat o příznaky hypoglykémie.

U pacientky byla také zjištěna bradykardie. V ordinaci jí byla naměřena tepová frekvence 48 tepů/minutu, která je pravděpodobně způsobena nevhodným nasazením BB. Navíc BB nejsou lékem volby u pacientů s DM, kvůli jejich negativním metabolickým účinkům a možnému maskování některých příznaků hypoglykémie (bušení srdce, zblednutí, pocení, slabost, třes rukou, neklid a pocity úzkosti, zmatenost až bezvědomí, náhlý pocit velkého hladu³⁹).

Pacientku by bylo vhodné odeslat k lékaři, který by měl přehodnotit celkovou léčbu hypertenze této pacientky. Pokud možno vyhnout se užívání BB a nasadit u ní například fixní trojkombinaci antihypertenziv: perindopril arginin/indapamid/amlodipin. Tato

trojkombinace je vhodná pro použití u nemocných s DM z důvodu jejích neutrálních metabolických účinků.⁴⁰

Pokud by v terapii přetrval lercanidipin, tak bych doporučila neužívat jej současně se simvastatinem, ale daná léčiva užívat v různou denní dobu - lercanidipin ráno a simvastatin večer.

Dále bych přehodnotila pravidelné užívání *Ascorutinu* 3x denně z důvodu možného selhání antikoagulační terapie při vysokých dávkách (pacientka užívá 3 tbl denně). V SPC je zmíněno, že preventivní terapie trvá týden, takže bych doporučila jeho užívání jen v případě potřeby. Při dobré snášenlivosti se *Ascorutin* může podávat i dlouhodobě, při dlouhodobém užívání by pacient měl být kontrolován pro možný výskyt megaloblastové anémie.²⁸

Informace, které by lékárník měl pacientovi při výdeji zdůraznit:²⁸

Pacientka by měla dodržovat předepsaný rozpis užívání léčiv. Ráno užít tabletu *Ascorutinu*, betaxololu, gabapentinu, ramiprilu, trimetazidinu a lercanidipinu. Všechny zmíněné se mohou užívat nezávisle na jídle, tedy buď před snídaní, během snídane, nebo po snídani. Výjimku tvoří lercanidipin, který se musí užívat minimálně 15 minut před jídlem a trimetazidin, ten by se měl užívat v průběhu jídla.

V poledne potom pacientka užívá *Ascorutin*, ASA a gabapentin, tyto látky se také mohou užívat nezávisle na jídle.

Večer pacientka užívá *Ascorutin*, simvastatin a gabapentin nezávisle na jídle. Metformin je nutné užívat během večere nebo po ní.

Dále bych upozornila pacientku, že tablety *Stacylu*, *Ascorutinu* a *Neurontinu* se musí užívat vcelku.

Inzulinu glarglinu užívá pacientka 28 jednotek ráno. Je nutné jej každý den užívat ve stejnou dobu. Tento inzulin se podává subkutánně, může být aplikován do břišní stěny, do deltového svalu nebo do stehna a s každou aplikací je nutné střídat místo vpichu. Od prvního otevření lahvičky může být inzulin používán až čtyři týdny a skladován při teplotě do 25°C. Nesmí přijít do kontaktu s přímým teplem. Měl by být uchovávan v krabičce z důvodu citlivosti na světlo. Ještě nepoužité injekční lahvičky by měly být uchovávány v chladničce při teplotě od 2°C do 8°C. Vzhledem k dlouhodobému působení tohoto

inzulinu může při změně rutiny dojít k hypoglykémii. Proto by pacientka měla dodržovat následující opatření: dodržování dietního režimu, přesné dávkování a správné podávání léčiva, změnu oblasti aplikace. Hypoglykémii může také způsobit nezvyklá fyzická aktivita, nové onemocnění (zvracení, průjem), vynechání jídla, konzumace alkoholu a nekompenzované poruchy endokrinního systému. Pro pacientku je také důležitá schopnost rozpoznat příznaky hypoglykémie (bušení srdce, zblednutí, pocení, slabost, třes rukou, neklid a pocity úzkosti, zmatenost až bezvědomí, náhlý pocit velkého hladu ³⁹). Při objevení příznaků hypoglykémie většinou postačí perorální podání sacharidů. Při závažnější epizodě hypoglykémie spojené s kómatem, křečemi a neurologickou poruchou je možné podat intramuskulárně/subkutánně glukagon nebo intravenózně koncentrovanou glukózu a dlouhodobě podávat sacharidy.

V případě výskytu neproduktivního kašle, na který nezabírá medikace, navštívit lékaře. Může se jednat o nežádoucí účinek způsobený iACE.

Pacientka by také neměla užívat NSAID, pokud ano, tak jen v nižších dávkách a po omezenou dobu. Léčiva této skupiny mohou ovlivnit působení betaxololu a ramiprilu a snížit jejich antihypertenzní účinek.

Gabapentin a trimetazidin mohou ovlivňovat schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Konzumace alkoholu může mít také negativní důsledky. U lercanidipinu může alkohol zvýšit antihypertenzní působení a v kombinaci s metforminem může zvýšit riziko vzniku laktátové acidózy.

Grapefruitová šťáva inhibuje CYP 3A4 a tím může ovlivnit i sérovou koncentraci lercanidipinu a simvastatinu. Simvastatin a lercanidipin jsou substrátem CYP 3A4. Z tohoto důvodu by se pacientka měla vyhnout konzumaci ovoce, které tuto interakci může způsobovat. Grapefruit, pomelo, sevilský pomeranč, dle studií in vitro také karambola a džusy z černé moruše, divokých hroznů, granátového jablka a černých malin. ^{33, 35}

Léčba arteriální hypertenze u pacientů s diabetem mellitus:

U diabetických pacientů je léčba hypertenze obzvláště důležitá. Hypertenze se u diabetických pacientů vyskytuje 1,5-2x častěji než u nediabetických pacientů. Pokud má diabetický pacient TK nad 140/90 mm Hg, léčba by měla být neprodleně zahájena. Pokud má pacient normální vysoký TK (130-139/85-89 mm Hg) a je u něj přítomna

mikroalbuminurie, tak lze léčbu hypertenze také doporučit. Cílem terapie je dosáhnout hodnot TK 130/80 mm Hg, nejlépe nižší. Pokud nefarmakologické opatření nejsou dostatečná ke kompenzaci TK, nasazuje se farmakologická léčba, která by měla obsahovat iACE nebo AT₁-blokátor. Jejich kombinace však není doporučována, může mít za následek hlavně renální komplikace. AT₁-blokátory a iACE mají příznivý účinek na progresi diabetického poškození ledvin. Doporučováno je i ovlivnění lipidového spektra. Preventivní podávání ASA je doporučeno jen u pacientů s manifestním kardiovaskulárním onemocněním. Prostřednictvím studie UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) bylo dokonce zjištěno, že pro diabetiky má léčba hypertenze větší prospěch než ovlivňování glykémie.^{29, 38}

Velice důležitá jsou také nefarmakologická opatření. Redukce hmotnosti je výhodná jak pro léčbu hypertenze, tak DM. Dále nekouřit, pravidelná aerobní fyzická aktivita, upravení jídelníčku, minimalizace příjmu alkoholu a snížení příjmu soli.²⁹

U DM 1. typu je hypertenze nejčastěji podmíněná výskytem nefropatie. Naproti tomu u DM 2. typu je prevalence velmi vysoká (71 %) a s výskytem mikroalbuminurie stoupá (až 90 %). Vliv na výskyt hypertenze má obezita, stárnutí a snížení fyzické aktivity a pravděpodobně i hyperinzulinemie. Výskyt hypertenze u diabetiků zvyšuje riziko cévních mozkových příhod, ICHS, srdečního selhání a ischemické choroby dolních končetin.²⁹

Aby byla farmakoterapie u diabetických pacientů účinná, v naprosté většině případů musí být indikována kombinace antihypertenziv. Použití kombinace perindoprilu a indapamidu nebo kombinace benazeprilu a indapamidu se ukázalo jako prospěšné.²⁹

V případě thiazidových diuretik (hydrochlorothiazid - maximálně 25 mg, chlorthalidon) je zde malé riziko zásahu do metabolismu (hlavně lipidů a glycidů), ale jejich výhodou je potenciace účinku iACE. Nethiazidová diuretika (indapamid, metipamid) nezasahují do metabolismu glycidů ani lipidů a zachovávají si výhodné účinky.²⁹

BB jsou díky svému kardioprotektivnímu účinku používány u diabetiků s ICHS. Jsou však nevýhodné kvůli svým negativním metabolickým účinkům a u pacientů s ICHDK může dojít ke zhoršení stavu zapříčiněnému snížením periferního průtoku. Dále taky mohou maskovat projevy hypoglykémie jako palpitace, tremor, anxieta a naopak podpořit pocení. Z tohoto důvodu je v případě nutnosti užívání BB vhodné použít kardioselektivní BB.²⁹

CaB nezasahují do metabolických pochodů a jsou teda vhodnými léčivy. V kombinaci s iACE navíc podporují inzulinovou selektivitu. ²⁹

Alfablokátory jsou také výhodné pro léčbu hypertenze u diabetiků. Mají buď neutrální, nebo pozitivní metabolický účinek. ²⁹

4.3 KAZUISTIKA č. 3: Pacient léčený antidepresivy ze skupiny SSRI a jejich interakce s metabolismem metoprololu prostřednictvím CYP 2D6.

Pacient:

Tento pacient navštívil lékárnou Slezské nemocnice v Opavě a využil poskytovanou službu možnosti konzultace své farmakoterapie s lékárníkem. Lékárníkovi poskytl seznam léčiv, která v současné době užívá. Jedná se o 75letého muže, užívaná léčiva jsou předepisována ambulantním kardiologem, kterého muž pravidelně navštěvuje. V lékárně byl pacientovi také změřen krevní tlak. Výsledná hodnota byla 120/65 mm Hg.

Užívané léky:

Lozap 50	1 - 0 - 0
Betaloc ZOK 50 mg	1 - 0 - 0
Pantoprazol +pharma 20 mg	1 - 0 - 0
Clopidogrel actavis 75 mg	1 - 0 - 0
Anopyrin 100 mg	0 - 1 - 0
Purinol 100 mg	0 - 1 - 0
Mertenil 20 mg	0 - 0 - 1
Remood 20 mg	2 - 0 - 0

Charakteristika užívaných léků: ²⁸

LOZAP 50 ZENTIVA POR TBL FLM 30X50MG (1 - 0 - 0)

- účinná látka: draselná sůl losartanu
- farmakoterapeutická skupina: antagonistu angiotenzinu II
- doporučené denní dávkování: obvyklá zahajovací i udržovací dávka je 50 mg jednou denně. Dávka může být zvýšena až na 100 mg jednou denně. Tabletou zapít vodou, nezávisle na jídle.

BETALOC ZOK POR TBL PRO 28X25MG (1 - 0 - 0)

- účinná látka: metoprolol-sukcinát
- farmakoterapeutická skupina: betablokátor selektivní

- doporučená denní dávka: Betaloc ZOK se užívá jednou denně nejlépe ráno před jídlem nebo během jídla a to celá nebo rozpůlená tableta. Nesmějí se drtit ani kousat. Je nutné tabletu zapít vodou.

PANTOPRAZOL +PHARMA 20 MG POR TBL ENT 28X20MG (1 - 0 - 0)

- účinná látka: seskvihydrát sodné soli pantoprazolu
- farmakoterapeutická skupina: inhibitor protonové pumpy
- doporučená denní dávka: při prevenci gastroduodenálních vředů se užívá jedna tableta denně. Tablety se užívají celé jednu hodinu před jídlem a zapíjejí se malým množstvím vody.

CLOPIDOGREL ACTAVIS 75 MG POR TBL FLM 28X75MG (1 - 0 - 0)

- účinná látka: klopido-grel-sulfát
- farmakoterapeutická skupina: antiagregancia kromě heparinu
- doporučená denní dávka: klopido-grel se užívá jedenkrát denně v dávce 75 mg. Nezávisle na jídle.

ANOPYRIN 100 MG POR TBL NOB 3X20X100MG (0 - 1 - 0)

- účinná látka: kyselina acetylsalicylová
- farmakoterapeutická skupina: antitrombotika ze skupiny inhibitorů agregace trombocytů kromě heparinu
- doporučená denní dávka: při prevenci kardiovaskulárních onemocnění se užívá 100-300 mg anopyrinu. Tablety se užívají po jídle a zapíjí dostatečným množstvím tekutiny.

PURINOL 100 MG POR TBL NOB 100X100MG (0 - 1 - 0)

- účinná látka: alopurinol
- farmakoterapeutická skupina: léčiva potlačující tvorbu kyseliny močové
- doporučená denní dávka: minimální dávka alopurinolu je 100-200 mg denně. Maximální dávka je 800 mg/den, jen ve velmi závažných případech 900 mg/den. Tablety se polykají po jídle.

MERTENIL 20 MG POR TBL FLM 90X20MG (0 - 0 - 1)

- účinná látka: vápenatá sůl rosuvastatinu
- farmakoterapeutická skupina: inhibitor HMG-CoA reduktázy
- doporučená denní dávka: počáteční dávka při léčbě hypercholesterolemie je 5-10 mg jednou denně. Maximální dávka je 40 mg/den, ta je však určena jen pro pacienty s těžkou hypercholesterolemií a vysoký kardiovaskulárním rizikem. Rosuvastatin se může užívat kdykoliv v průběhu dne nezávisle na jídle.

REMOOD 20 MG POR TBL FLM 30X20MG (2 - 0 - 0)

- účinná látka: hemihydrát paroxetin-hydrochloridu
- farmakoterapeutická skupina: antidepresivum – selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu
- doporučená denní dávka: u depresivní poruchy je dávkování obvykle 20 mg/den. Maximální dávka je 50 mg/den. Tableta se užívá jednou denně s jídlem.

Kontrola dávkování dle informací z SPC:

Dávkování jednotlivých léčiv bylo zkontrolováno podle informací z SPC. Všechny dávky odpovídají informacím v SPC a u žádného léku není překročena doporučená denní dávka.

Nalezené interakce: ³¹

Interakce na úrovni D:

- KLOPIDOGREL x PANTOPRAZOL
 - závažnost interakce: závažná
 - pantoprazol může snižovat sérovou koncentraci aktivního metabolitu klopidoogrelu. Při současném užívání je nutné sledovat sérovou koncentraci klopidoogrelu. Pravděpodobným mechanismem této interakce je jejich společný metabolismus na CYP 2C19. Pantoprazol je substrátem CYP 2C19 a i jeho možným inhibitorem. V případě klopidoogrelu je CYP 2C19 důležitým prvkem při jeho aktivaci.
- METOPROLOL x PAROXETIN
 - závažnost interakce: závažná
 - paroxetin je inhibitorem CYP 2D6 a může zvyšovat sérovou koncentraci metoprololu. Může zvýšit terapeutický efekt metoprololu, ale také snížit

jeho kardioselektivitu. Pokud je to možné, měl by se jeden z léků zaměnit za alternativu. Jestliže je nutné zůstat u této kombinace, je nutný monitoring a případná redukce dávky metoprololu.

Interakce na úrovni C:

- KYSELINA ACETYLSALICYLOVÁ x KLOPIDOGREL
 - závažnost interakce: střední
 - kombinace těchto dvou látek může vést ke zvýšení antikoagulačního působení. Při využití této kombinace je nutná kontrola příznaků krvácení. Tato kombinace může mít pozitivní efekt na léčbu akutního koronárního syndromu, ale také je zvýšeno riziko krvácení. Dále klopidoogrel může zvýšit nežádoucí účinky salicylátů a přispět ke vzniku gastroduodenálního vředu, což je v případě vzájemné potenciace antitrombotického účinku těchto látek obzvláště nežádoucí.
- KYSELINA ACETYLSALICYLOVÁ x PAROXETIN
 - závažnost interakce: střední
 - SSRI mohou zvýšit antitrombotický efekt kyseliny acetylsalicylové, zvýšit riziko gastrointestinálního krvácení a navíc mají pravděpodobně vlastní antiagregační efekt. Pacient by měl být sledován pro zvýšené riziko krvácivosti.
- KLOPIDOGREL x PAROXETIN
 - závažnost interakce: střední
 - antiagregační účinek může být vyšší při současném užívání klopidoogrelu a paroxetinu. Pacient by měl být monitorován.
- ROSUVASTATIN x KLOPIDOGREL
 - závažnost interakce: střední
 - klopidoogrel může zvýšit sérovou koncentraci rosuvastatinu a tím zvýšit jeho toxicitu (bolest svalů, rhabdomyolýza, jaterní testy). Při současném užívání se doporučuje podávat rosuvastatin v maximální dávce 20 mg/den. Mechanismus této interakce je neznámý.
- ROSUVASTATIN x PANTOPRAZOL
 - závažnost interakce: závažná
 - pantoprazol může zvýšit sérovou koncentraci rosuvastatinu. Pacient by měl být monitorován pro výskyt nežádoucích účinků rosuvastatinu.

Zhodnocení nalezených interakcí:

U tohoto pacienta byly nalezeny dvě interakce úrovně D. Paroxetin může zvýšit sérovou koncentraci metoprololu a také snížit jeho kardioselektivitu. Oběma těmito mechanismy mohou být zvýšeny nežádoucí účinky metoprololu. Jako projev nežádoucího účinku metoprololu se může vyskytnout bradykardie, posturální poruchy, studené končetiny, palpitace, závratě, bolesti hlavy, únava, nauzea, bolest břicha, průjem, obstipace, dyspnoe při námaze a další.²⁸

Další interakcí na úrovni D je interakce mezi klopido-grelem a pantoprazolem, která způsobuje možné snížení sérové koncentrace klopido-grelu. Pacient má také nasazenou ASA a paroxetin, čímž je zesilován antiagregační účinek, takže možné snížení sérové koncentrace klopido-grelu by nemuselo být problémem.

Pantoprazol a klopido-grel zvyšují sérovou koncentraci rosuvastatinu a tím i riziko projevu jeho nežádoucích účinků. Mezi nežádoucí účinky, jejichž výskyt je při užívání rosuvastatinu možný patří například bolest hlavy, závratě, zácpa, nauzea, bolesti břicha, myalgie, astenie.²⁸

Závěr kazuistiky:

Užívání metoprololu v kombinaci s paroxetinem by mohlo zvýšit antihypertenzní účinek a snížit kardioselektivitu. Jednou z možností řešení je nasadit menší dávku metoprololu. V současné době pacient užívá *Betaloc ZOK 50 mg*, jednu tabletu denně. Doporučila bych tedy snížit dávku léčiva na 25 mg. Další variantou řešení by mohlo být zaměnění paroxetinu za jiné antidepresivum, jehož interakce s metoprololem není tak závažná, např. za escitalopram.⁴¹

Vhodně je však zvolena léková forma „ZOK (zero order kinetic)“. Přípravek *Betaloc ZOK* má specifickou lékovou formu. Tableta je vyrobena slisováním několika stovek mikropellet. Tato úprava zajišťuje rovnoměrné uvolňování účinné látky po dobu 20 hodin a tím rovnoměrnou plazmatickou koncentraci po dobu 24 hodin. Léčivo se uvolňuje kinetikou nultého řádu. Uvolňuje se tedy stále stejné množství léčiva nezávisle na počáteční koncentraci nebo na množství již uvolněné látky.^{28, 42}

Dále je pacient léčen kyselinou acetylsalicylovou, klopido-grelem a paroxetinem. Všechny tyto látky přispívají k rizikovému navyšování antiagregačního účinku, proto bych

doporučila v terapii ponechat pouze ASA a případně antidepresivum, aby se snížilo možné riziko krvácení. Vyřazením klopidoogrelu z terapie by se dalo předejít i jeho nežádoucí možné interakci s pantoprazolem. Pokud by byl klopidoogrel zachován v terapii, bylo by vhodné kontrolovat pacienta pro možné krvácení.

Interakce mezi klopidoogrelem a pantoprazolem způsobuje možné snížení sérové koncentrace klopidoogrelu, nicméně pacient má nasazenou ASA, klopidoogrel a také paroxetin, kteří zesilují antiagregační účinek.

Pantoprazol a klopidoogrel zvyšují sérovou koncentraci rosuvastatinu a tím i riziko jeho nežádoucích účinků. Z důvodu možného zvyšování sérové koncentrace rosuvastatinu bych doporučila kontrolu sérové koncentrace a případné snížení dávky. V tomto případě je vhodné ze skupiny statinů indikován právě rosuvastatin. Je z 90 % vylučován v nezměněné formě stolicí a močí a díky tomu se u něj vyskytují méně závažné interakce než u jiných statinů.³³

Informace potřebné pro správné užívání léků pacientem:²⁸

Dle rozpisu by měl pacient užívat ráno tabletu pantoprazolu hodinu před jídlem. Dále dvě tablety paroxetinu a jednu tabletu metoprololu s jídlem a po jedné tabletě losartanu a klopidoogrelu nezávisle na jídle.

V poledne pak užít tabletu kyseliny acetylsalicylové po jídle a večer tabletu rosuvastatinu.

Vzhledem k tomu, že pacient užívá losartan a klopidoogrel, měl by se pacient vyhnout užívání NSAID (např. k terapii horečky či bolesti) a užít přípravek s obsahem paracetamolu. NSAID mohou oslabit antihypertenzní účinek losartanu a může dojít ke zhoršení renálních funkcí. Mezi nežádoucí účinky NSAID patří například krvácení z GIT a vytvoření žaludečního vředu a v kombinaci s klopidoogrelem by toto krvácení mohlo být podpořeno.

Dále by se měl pacient kontrolovat, jestli nezaznamená známky krvácení. V případě podezření na krvácení by měl vyhledat svého lékaře.

Metoprolol pak může nepříznivě ovlivnit činnosti vyžadující zvýšenou pozornost, občas se může objevit závrať a únava. Proto by pacient neměl řídit auto, či obsluhovat stroje, pokud pocítí tyto příznaky.

Dlouhodobé užívání pantoprazolu může ovlivnit vstřebávání některých vitamínů a minerálů, a to konkrétně vitamínu B12, vitamínu D, kalcia a magnezia. Proto by bylo dobré tyto látky při dlouhodobém užívání pantoprazolu suplementovat.

Pacient užívá rosuvastatin k úpravě lipidového spektra, nicméně přesto musí dodržovat nefarmakologická opatření. Je doporučováno snížit příjem tuků ve stravě, hlavně podíl nasycených lipidů, a omezit příjem cholesterolu (méně než 300 mg denně). Vhodné je omezit příjem alkoholu, zvýšit tělesnou aktivitu a příjem vlákniny ve stravě (ovoce a zelenina). Pacient by měl přestat kouřit.⁴³

4.4 KAZUISTIKA č. 4: Léčba epileptického pacienta. Interakce karbamazepinu s amlodipinem a bisoprololem. Pacient s hyperkalémií.

Pacient:

Pacient, 61 let, navštívil neurologickou ambulanci Slezské nemocnice v Opavě. Z důvodu polymedikace se lékař chce poradit s klinickým farmaceutem o vhodnosti kombinace daných léčiv. Pacient trpí esenciální hypertenzí, hyperlipidemií, ICHS a sekundární epilepsií (s prokázaným výskytem mozkové atrofie). Pacient prodělal CMP v oblasti levé karotitidy před 2 lety.

Je plánovaný příjem pacienta na neurologické oddělení z důvodu recidivujících parestezií a opakované přechodné slabosti pravé horní končetiny, poruch řeči (smíšené afázie), lehké asymetrie koutků. V rámci příjmu bylo provedeno biochemické vyšetření krve a zjištěny projevy hyperkalémie. Pacientovi bylo provedeno biochemické vyšetření a byly zjištěny následující hodnoty: draslík 6,3 mmol/l, glukóza 5,4 mmol/l, celkový cholesterol 4,8 mmol/l.

Užívané léky:

Timonil 300 retard	1 - 0 - 1½
Orfiril long 500 mg	0 - 0 - 1
Orfiril long 300 mg	1 - 0 - 0
Rivocor 5 mg	1 - 0 - 0
Furon 40 mg	1 - ½ - 0
Verospiron 25 mg	1 - 0 - 2
Amprilan 10 mg	0 - 1 - ½
Agen 10 mg	0 - 1 - 1
Godasal 100 mg	0 - 1 - 0
Tezeo 40 mg	0 - 0 - 1
Zoxon 2 mg	ve 21:30
Lipanthyl	0 - 0 - 1

Charakteristika užívaných léků: ²⁸

TIMONIL 300 RETARD POR TBL PRO 60X300MG (1 - 0 - 1½)

- účinná látka: karbamazepin
- farmakoterapeutická skupina: antiepileptikum, antikonvulzivum
- doporučené denní dávkování: obvykle se denní dávka pohybuje v rozptylu 300 - 1200 mg. Maximální denní dávka by neměla být vyšší než 1600 mg. Obvykle je denní dávka rozdělena do 2 denních dávek. Tablety se polykají během jídla nebo po jídle, lze je také nechat rozpadnout ve vodě a suspenzi neprodleně vypít.

ORFIRIL LONG 500 MG POR CPS PRO 50X500MG (0 - 0 - 1)

ORFIRIL LONG 300 MG POR CPS PRO 50X300MG (1 - 0 - 0)

- účinná látka: natrium-valproát
- farmakoterapeutická skupina: antiepileptikum, kyselina valproová a její soli
- doporučené denní dávkování: dávkování je individuální. Stanovuje se vždy nejnižší ještě účinná dávka. Při monoterapii je střední udržovací dávka u dospělého pacienta 20 mg/kg tělesné hmotnosti. U kombinované terapie je potom dávka menší. Denní dávku je možné rozdělit na dvě jednotlivé dávky. Retardované minitablety se užívají nerozkousané, nezávisle na jídle a zapíjejí se dostatečným množstvím tekutiny. Tobolky je také možné vysypat.

RIVOCOR 5 MG POR TBL FLM 30X5MG (1 - 0 - 0)

- účinná látka: bisoprolol-fumarát
- farmakoterapeutická skupina: betablokátor, selektivní
- doporučené denní dávkování: obvyklá dávka je 5 - 10 mg v jedné denní dávce ráno. V případě potřeby je dávku možno zvýšit na 20 mg. Tablety se užívají nalačno nebo při jídle. Zapíjejí se dostatečným množstvím tekutiny.

FURON POR TBL NOB 50X40MG (1 - ½- 0)

- účinná látka: furosemid
- farmakoterapeutická skupina: diuretikum s vysokým účinkem
- doporučené denní dávkování: při hypertenzi je obvyklá dávka 20 - 40 mg furosemidu 1x denně. Při léčbě edémových stavů může však být iniciační dávka 20

- 80 mg a ta může být zvýšena až na 40 - 120 mg denně. Při těžkém edematózním stavu to může být až 600 mg.

VEROSPIRON 25 MG POR TBL NOB 100X25MG (1 - 0 - 2)

- účinná látka: spironolakton
- farmakoterapeutická skupina: diuretikum šetřící draslík, antagonist aldosteronu
- doporučené denní dávkování: při hypertenzi je úvodní dávka 50 - 10 mg denně. Dávka může být rozdělena až do čtyř denních dávek. Při hypokalemii způsoben diuretiky se podává 25 - 100mg spironolaktonu. Maximální denní dávka je 400 mg.

AMPRILAN 10 POR TBL NOB 90X10MG (0 - 1 - ½)

- účinná látka: ramipril
- farmakoterapeutická skupina: inhibitor ACE
- doporučené denní dávkování: maximální dávka ramiprilu je 10 mg/den. Obvykle se podává jednou denně ve stejnou denní dobu. Užívá se nezávisle na jídle, tablety se nesmějí kousat, ani drtit.

AGEN 10 POR TBL NOB 30X10MG (0 - 1 - 1)

- účinná látka: amlodipin-besylát
- farmakoterapeutická skupina: blokátor kalciového kanálu
- doporučené denní dávkování: obvyklá dávka je 5 - 10 mg amlodipin jedenkrát denně. Nezávisle na jídle.

GODASAL POR TBL NOB 100MG (0 - 1 - 0)

- účinná látka: kyselina acetylsalicylová, glycin
- farmakoterapeutická skupina: antitrombotikum
- doporučené denní dávkování: 1 tableta 1x denně. Přípravek je určen k dlouhodobému podávání. Měl by se užívat po jídle a dostatečně zapít. Tablety je možné polknout celé, rozkousat nebo nechat rozpustit v ústech a zapít dostatečným množstvím tekutiny.

TEZEO 40 POR TBL NOB 28X40MG (0 - 0 - 1)

- účinná látka: telmisartan
- farmakoterapeutická skupina: antagonist angiotensinu II

- doporučené denní dávkování: obvyklá dávka je 40 mg/den v jedné denní dávce. Maximální dávka je 80 mg/den. Tablety se užívají nezávisle na jídle.

ZOXON 2 POR TBL NOB 30X2 MG (ve 21:30)

- účinná látka: doxazosin-mesylát
- farmakoterapeutická skupina: blokátor alfa-adrenergních receptorů
- doporučené denní dávkování: nejběžněji se užívají 2-4 mg jedenkrát denně. Maximální dávka je 16 mg na den. Tablety se užívají nalačno nebo po jídle, polykají se celé.

LIPANTHYL 267 POR CPS DUR 90X267MG (0 - 0 - 1)

- účinná látka: fenofibrát
- farmakoterapeutická skupina: přípravek snižující sérové lipidy, fibrát
- doporučené denní dávkování: doporučená dávka je 200 mg denně. Měl by být prováděn monitoring hladin lipidů v séru. Dávka může být zvýšena až na 267 mg denně. Tobolky se polykají celé během jídla.

Kontrola dávkování dle informací z SPC:

Dávkování jednotlivých léčiv bylo zkontrolováno podle informací z SPC. Pacient užívá 15 mg ramiprilu denně, nicméně maximální povolená dávka je 10 mg ramiprilu na den. To samé platí pro amlodipin. Pacient užívá 20 mg amlodipinu denně, ale dle SPC by měl užívat maximálně 10 mg denně. Dávkování ostatních léčiv je dle SPC v pořádku.

Nalezené interakce: ³¹

Interakce na úrovni D:

- AMLODIPIN x KARBAMAZEPIN
 - závažnost interakce: závažná
 - karbamazepin může zrychlit metabolismus amlodipinu. Měla by být zvážena nutnost užívání CaB. Pokud tato kombinace bude užívána, musí se brát ohled na možný snížený antihypertenzní efekt CaB. Tato interakce pravděpodobně probíhá na úrovni cytochromu P.

- BISOPROLOL x KARBAMAZEPIN
 - závažnost interakce: závažná
 - karbamazepin je silný induktor CYP 3A4, může tedy zrychlit metabolismus bisoprololu, který je substrátem CYP 3A4, a tak snížit jeho sérovou koncentraci. Měla by být zvážena úprava terapie.
- DOXAZOSIN x KARBAMAZEPIN
 - závažnost interakce: závažná
 - karbamazepin, jako silný induktor CYP 3A4, může zrychlit metabolismus doxazosinu, který je substrátem CYP 3A4. Tímto mechanismem snižuje jeho sérovou koncentraci.

Interakce na úrovni C:

- AMLODIPIN x DOXAZOSIN
 - závažnost interakce: střední
 - doxazosin může zvýšit hypotenzní účinek amlodipinu. Není jasné, jestli je tato interakce způsobena pouze aditivním efektem dvou antihypertenzních léčiv nebo, zda hraje roli i jiný mechanismus interakce. Je možné, že amlodipin má efekt i na α_1 -receptory. U pacienta by měl být kontrolován TK.
- KARBAMAZEPIN x VALPROÁT
 - závažnost interakce: střední
 - valproát může zvýšit sérovou koncentraci aktivního metabolitu karbamazepinu (epoxid). Karbamazepin může naopak snížit sérovou koncentraci valproátu. Pravděpodobný mechanismus snížení sérové koncentrace valproátu je prostřednictvím CYP 2C9 a CYP 2C19. Karbamazepin je jejich induktorem. Dále valproát může interagovat s karbamazepinem na metabolické úrovni. Může ovlivňovat epoxid hydrolázu a/nebo konjugační reakce karbamazepinu. Je nutné monitorovat sérové koncentrace. Může být nutná úprava dávky.
- DOXAZOSIN x BISOPROLOL
 - závažnost interakce: střední
 - bisoprolol může zvýšit riziko ortostatické hypotenze způsobené doxazosinem. Vhodnější by bylo místo doxazosinu indikovat tamsulosin, u

kterého je menší pravděpodobnost ortostatické hypotenze. TK pacientky musí být monitorovány.

○ FUROSEMID x KYSELINA ACETYLSALICYLOVÁ

- závažnost: střední
- salicyláty mohou snížit účinek kličkových diuretik, u nízkých dávek používaných pro kardiovaskulární protekci je tento efekt zanedbatelný. Kličková diuretika mohou zvýšit sérovou koncentraci salicylátů. U pacienta by mělo být kontrolováno, zda nevykazuje projevy salicylátové toxicity. Interakce probíhá na úrovni proximálního tubulu.

○ VALPROÁT x KYSELINA ACETYLSALICYLOVÁ

- závažnost: střední
- ASA může zvyšovat sérovou koncentraci valproátu. Pacient by měl být monitorován pro zvýšený efekt/toxicitu valproátu.

○ RAMIPRIL x KYSELINA ACETYLSALICYLOVÁ

- závažnost: střední
- salicyláty mohou zesílit nefrotoxický efekt iACE a snížit jejich terapeutický efekt. Pacient by měl být monitorován pro možný snížený efekt iACE a je vhodné i monitorování ledvinných funkcí. Možným mechanismem účinku této interakce je fakt, že iACE stimulují tvorbu prostaglandinů a tak působí vazodilatačně na systémové cévy a renální eferentní arterioly. Oproti tomu salicyláty inhibují syntézu prostaglandinů a tím snížit účinek iACE a také způsobit vazokonstrikci renálních aferentních cév. Tímto účinkem na ledviny může být snížena glomerulární filtrace a vzniknout poškození ledvin.

○ RAMIPRIL x FUROSEMID

- závažnost: střední
- kličková diuretika mohou prohloubit hypotenzní efekt iACE a také nefrotoxicitu. Pro možný hypotenzní efekt a nefrotoxicitu by měl být pacient monitorován. Současné užívání NSAID může způsobit až renální selhání.

○ RAMIPRIL x SPIRONOLAKTON

- závažnost: střední
- kalium šetřící diuretika mohou zvýšit hyperkalemický efekt iACE. Měla by být kontrolována sérová koncentrace draslíku.

Zhodnocení nalezených interakcí:

V rámci medikace tohoto pacienta byly nalezeny tři kazuistiky úrovně D. Jedná se o interakce karbamazepinu s amlodipinem, bisoprololem a doxazosinem. Amlodipin interaguje s karbamazepinem pravděpodobně na úrovni cytochromu P. Bisoprolol a doxazosin pak na úrovni CYP 3A4. Na základě zmíněných interakcí karbamazepin zrychluje metabolismus těchto tří látek.

Nicméně dávkování amlodipinu (20 mg denně) je naddimenzováno (doporučená dávka je 10 mg denně) – pacient je zřejmě nastaven na jaterní indukci amlodipinu karbamazepinem a tím pádem i na toleranci vyšší dávky amlodipinu.

Karbamazepin také může snižovat sérové koncentrace valproátu. Tato interakce odehrává na úrovni CYP 2C9 a CYP 2C19. Naopak valproát může zvyšovat sérové koncentrace karbamazepinu také prostřednictvím dalších metabolických pochodů. Z tohoto důvodu je vhodné kontrolovat sérové koncentrace těchto látek.

Doxazosin také interaguje s amlodipinem a bisoprololem. V kombinaci s amlodipinem může doxazosin zvýšit riziko hypotenze a s bisoprololem riziko ortostatické hypotenze. Kvůli riziku ortostatické hypotenze by mělo být zváženo, zda by nebylo výhodnější zaměnit doxazosin za tamsulosin, u kterého je menší pravděpodobnost výskytu ortostatické hypotenze.³¹

ASA interaguje s furosemidem, valproátem a ramiprilem. V kombinaci s furosemidem může snížit jeho diuretický účinek a furosemid může zvýšit sérovou koncentraci ASA a zvýšit výskyt jejich nežádoucích účinků. Mezi nežádoucí účinky ASA patří dyspepsie, gastrointestinální a abdominální bolest, vzácněji pak záněty a vředy gastrointestinálního traktu a krvácení, může být také zodpovědná za snížení funkce ledvin.²⁸ ASA pak může zvýšit sérovou koncentraci valproátu a zvýšit způsobit intoxikaci (sedace až kóma, svalová slabost, hyporeflexie až areflexie, ojediněle se může objevit hypotenze, mióza, oběhové a dechové poruchy, mozkový edém, metabolická acidóza, hypernatrémie a hypokalcémie²⁸). ASA také může zvýšit nefrotoxický efekt ramiprilu a snížit jeho terapeutický efekt.

Onemocnění dolního i horního gastrointestinálního traktu často doprovázené známkami a symptomy, jako jsou dyspepsie, gastrointestinální a abdominální bolest; vzácně se vyskytují zánět gastrointestinálního traktu, gastrointestinální vředy; ve velmi vzácných

případech může dojít ke krvácení gastrointestinálních vředů a perforaci, které jsou doprovázeny odpovídajícími laboratorními nálezy a klinickými projevy.

Furosemid může způsobit zvýšení hypotenzního efektu ramiprilu a jeho nefrotoxicitu. Spironolakton také interaguje s ramiprilem a může zvýšit jeho hyperkalemický efekt. Telmisartan také může přispět k rozvoji hyperkalémie.

Závěr kazuistiky:

Vzhledem k velkému počtu potencionálních interakcí karmazepinu (amlodipin, bisoprolol, doxazosin, valproát), by bylo vhodné kontrolovat také sérové koncentrace tohoto léku. Karbamazepin může snížit sérovou koncentraci valproátu, proto by měly být kontrolovány sérové koncentrace i tohoto léčiva a případně upravit jeho dávkování.

Interakce ASA s furosemidem, valproátem a ramiprilem je střední závažnosti, nicméně vzhledem k nízké kardioprotektivní dávce (100 mg ASA denně) je tato interakce malého významu. Nicméně už bych nedoporučovala pacientovi užívat další NSAID, z důvodu další potenciace těchto interakcí.

Pacient by měl být pravidelně monitorován, a to jeho hladiny draslíku - z důvodu současného užívání spironolaktonu, telmisartanu a ramiprilu, které mají hyperkalemický účinek. Pacient má v medikaci indikován furosemid, který má opačný, hypokalemický efekt. Nicméně dle laboratorních výsledků je koncentrace draslíku v krvi zvýšená (6,3 mmol/l) a pacient tedy trpí hyperkalémií. Při hladinách nad 6,5 mmol/l je doporučeno pacienta hospitalizovat, monitorovat srdeční rytmus a okamžitě zahájit léčbu. Hyperkalemie se projevuje hlavně změnami na EKG (elektrokardiogram) a to hroznatými vlnami T, oploštěním až vymizením vln P, prodloužením PQ intervalu, progresivním rozšiřováním komplexu QRS, idioventrikulárním rytmem a komorovou fibrilací nebo asystolií.⁴⁴ Z těchto projevů je zřejmé, že hyperkalémie je velice vážný zdravotní stav a zvýšená hladina draslíku u tohoto pacienta by měla být okamžitě řešena. Jedním z možných řešení by bylo vyřazení spironolaktonu, kalium šetřícího diuretika, z medikace.

Další možností k vyřešení hyperkalémie je vyřazení telmisartanu nebo ramiprilu z terapie. Oba mají hyperkalemický potenciál a navíc jejich kombinace není doporučena. Kombinací AT₁-blokátoru a iACE se zvyšuje riziko hyperkalémie, poškození ledvin a hypotenze ve srovnání s užíváním těchto léků samostatně. Dle provedených studií riziko této kombinace převažuje nad prospěchem z ní.⁴⁵

Dále by u pacienta měla být monitorována funkce ledvin vzhledem k možné potenciaci nefrotoxického účinku kombinace ASA s ramipilem.

Informace potřebné pro správné užívání léků pacientem: ²⁸

Dle současného rozpisu léčiv by pacient měl užívat ráno tabletu karbamazepinu během jídla nebo po jídle, tabletu bisoprololu nalačno nebo během jídla a tabletu valproátu (300 mg), furosemidu a spironolaktonu nezávisle na jídle.

V poledne má pak pacient předepsáno užívání jedné tablety ramiprilu a amlodipinu a půlky tablety furosemidu nezávisle na jídle. ASA jednu tabletu po jídle.

Na večer pacient bere nezávisle na jídle dvě tablety spironolaktonu, půl tablety ramiprilu, jednu tabletu amlodipinu, valproátu (500 mg) a telmisartanu nezávisle na jídle. Dále během jídla fenofibrát a karbamazepin. Doxazosin pak ve 21:30 nalačno nebo po jídle.

Při obtížích s polykáním tablet pacient může tabletu karbamazepinu nechat rozpadnout ve vodě a okamžitě vypít. Tobolku valproátu může také vysypat, ale nesmí rozkousat vysypané minitablety, aby nenarušil postupné uvolňování léčiva. Tablety ramiprilu se také nemohou kousat nebo drtit. Vcelku by se měly užívat i tobolky fenofibrátu a tablety doxazosinu.

Pacient by neměl řídit, obsluhovat stroje a provozovat jiné činnosti, které vyžadují zvýšenou pozornost. Při užívání karbamazepinu se mohou vyskytnout centrálně-nervové nežádoucí účinky (závratě, malátnost, únava, ataxie, diplopie, poruchy akomodace a rozmazané vidění) na začátku léčby a následně může zpomalit reakční schopnosti. Alkohol tyto nežádoucí účinky prohlubuje. Toto omezení platí také pro valproát, se kterým by se také neměl požívat alkohol. Bisoprolol, amlodipin a spironolakton mohou mít také negativní vliv na pozornost, obzvláště na počátku léčby.

Při užívání fenofibrátu a ASA také není doporučeno konzumovat alkohol. Kombinace fenofibrátu s alkoholem může zvýšit svalovou toxicitu fenofibrátu (myopatie a rhabdomyolýza). Kombinace ASA s alkoholem pak může mít negativní vliv na gastrointestinální sliznici a zvýšit krvácivost.

Dále by pacient při užívání amlodipinu a karbamazepinu neměl konzumovat grapefruity, pomelo, sevilský pomeranč, karambolu a džusy z černé moruše, divokých hroznů, granátového jablka a černých malin, z důvodu interakce v rámci CYP 3A4. Více viz popis

interakce u kazuistiky č. 1. Naopak snížení plazmatické koncentrace karbamazepinu může způsobit užívání třezalky tečkované.

Karbamazepin může také způsobit fotosenzitivitu, proto by se měl pacient účinně chránit před slunečním zářením v průběhu užívání tohoto léčiva.

Karbamazepin by se neměl z medikace vyřadit náhle. V některých případech může vysazení z terapie trvat i měsíce a musí probíhat pod dohledem lékaře. Rychlé vysazení může vyvolat záchvaty z vysazení. V případě, že pacient užívá více antiepileptik, vysazují se postupně po jednom.⁴⁶

Pokud by se u pacienta objevil neproduktivní kašel nereagující na léčbu, pak by pacient měl navštívit svého lékaře. Může to být projev nežádoucího účinku ramiprilu.

4.5 KAZUISTIKA č. 5: Léčba těhotné pacientky s hypertenzí a následná léčba hypertenze po porodu a v období kojení.

Lékařka z dětského nemocničního oddělení se obrací na nemocniční lékárnu s dotazem ohledně správné antihypertenzní léčby kojících matek. V těhotenství jsou ženy často léčeny methyldopou, která je ovšem nevhodná při kojení. Lékařka se ptá, jak správně postupovat při léčbě hypertenzní pacientky po porodu, po dobu kojení dítěte.

Vypracované odpovědi v rámci zadání kazuistiky č. 5:

I. Léčba hypertenze v těhotenství

Hypertenze je vážnou komplikací v těhotenství. Hypertenze se vyskytuje v 5 - 10 % případech těhotenství. Je hlavní příčinou fetální, novorozenecké a mateřské morbidity a mortality v civilizovaných zemích. Přítomnost hypertenze v těhotenství zvyšuje riziko abrupce placenty, vzniku cévních mozkových příhod, orgánového selhání a diseminované intravaskulární koagulace. Nebezpečí pro plod představuje možné zapříčinění intrauterinní retardace, nezralost nebo odumření plodu. Při hodnotách krevního tlaku 160/110 mm Hg a vyšších je riziko prenatální mortality až 20x vyšší. U pacientek, u kterých se objevila hypertenze v těhotenství, je vyšší riziko rozvoje hypertenze i v dalším těhotenství. Podle Evropské společnosti pro hypertenzi trpí těhotná pacientka hypertenzí, jestliže hodnoty jejího krevního tlaku jsou 140/90 mm Hg a vyšší. Pokud těhotenství probíhá fyziologicky, dokonce u těhotné pacientky TK klesá. Diastolický o 8 - 15 mm Hg a systolický o 4 - 6 mm Hg. Hypertenzi v těhotenství může způsobovat poškození endotelu, hormonální vlivy a následná endoteliální dysfunkce provázená nadprodukcí presorických látek (endotelin), cytotoxických a mitogenních faktorů a nedostatečná produkce vasodilatačních působků. Při měření krevního tlaku musí být brán ohled i na polohu, ve které je pacientce TK měřen. V poloze na levém boku je TK nejnižší, protože je nejmenší tlak na pažní tepnu a zvětšená děloha nejméně stlačuje dolní dutou žílu. Vsedě a vzpřímené poloze je tlak nejvyšší. Vleže na zádech pak dosahuje středních hodnot.^{47, 48}

Hypertenze v těhotenství je klasifikována podle období jejího vyskytnutí. Preexistující hypertenze se projevuje již před otěhotněním pacientky nebo do 20. týdne těhotenství. Po 20. týdnu je u preexistující hypertenze možné ještě další zvýšení TK a přítomnost proteinu v moči. V tomto případě se pak jedná o naroubovanou gestační hypertenzi s proteinurií na preexistující hypertenzi. Gestační hypertenze vzniká až v průběhu těhotenství a typickým

je špatné prokrvení řady orgánů. Většinou pak odezní do 42 dnů po porodu. Gestační hypertenze s významnou proteinurií a multisystémovým postižením se nazývá preeklampsie. Mezi další příznaky preeklampsie patří bolest hlavy, poruchy vidění, bolesti břicha na pravé straně, hyperurikémie a zvýšení kreatininu. Jedinou účinnou léčebnou strategií je porod.^{47, 48}

Při hodnotách krevního tlaku 140 - 150/90 - 99 mm Hg je třeba zvážit nefarmakologickou léčbu, avšak snížení příjmu soli a redukce hmotnosti se nedoporučuje. U obézních pacientek by váhový přírůstek během celého těhotenství neměl přesáhnout 6,8 kg. Pacientka by měla být monitorována, měla by omezit aktivity a mít klid na lůžku v poloze na levém boku, nesmí kouřit a pít alkohol. V případě hodnot 170/110 mm Hg a vyšších je nutná hospitalizace těhotné. Pokud pacientka trpí těžkou gestační hypertenzí s proteinurií a dalšími závažnými příznaky, pak je nutné vyvolání porodu.^{47, 48}

K prevenci gestační hypertenze jsou podávány malé dávky **ASA** 60 - 80 mg/den. ASA acetyluje cyklooxygenázu a tak snižuje tvorbu tromboxanu A₂ a PGI₂. Nepoměr jejich placentární produkce je dle studií in vitro důvodem pro vznik gestační hypertenze. Toto opatření není doporučováno u těhotných, u kterých nejsou přítomny rizikové faktory pro rozvoj preeklampsie. Vysoce rizikovými faktory jsou hypertenze v předchozím těhotenství, chronické onemocnění ledvin, autoimunitní onemocnění s antifosfolipidovým syndromem, těhotné s diabetem mellitus 1. a 2. typu a preexistující hypertenzí. Střední riziko potom představuje první těhotenství, věk nad 40 let, více než 10letý interval mezi těhotenstvími, BMI ≥ 35 kg/m² v počátku těhotenství, genetická predispozice, vícečetné těhotenství. ASA by měla být podávána od 12. týdne těhotenství do porodu.^{18, 47, 48}

Jestliže pacientka trpí hypertenzí již před těhotenstvím, mělo by se pokračovat v současné léčbě. Výjimku tvoří iACE a AT₁-blokátory, které jsou v těhotenství kontraindikovány. V případě, že pacientka netrpí závažnou hypertenzí léky volby jsou **methyldopa**, **labetalol**, CaB a BB, přičemž CaB nesmí být podávány s magnesium sulfátem kvůli riziku hypotenze. Jediný CaB testovaný na těhotných ženách je **nifedipin**. Z BB je možné použít **atenolol** a **metoprolol**, jsou bezpečné a účinné v pozdější fázi těhotenství. Jsou to léky druhé volby. AT₁-blokátory a iACE nejsou doporučovány v prvním trimestru a v druhém a třetím trimestru jsou kontraindikovány (působí fetotoxicky - snížení renálních funkcí, oligohydramnion, opoždění osifikace lebky a neonatálně toxicky - renální selhání, hypotenzi, hyperkalémii). Údajů o užívání AT₁-blokátorů není tolik, jako u iACE, ale platí

pro ně stejná opatření. Stejně jako iACE má žena trpící onemocněním DM, z jejichž užívání prospěch až do těhotenství. Po početí by měly léky těchto skupiny být zaměněny za vhodnější alternativu. Diuretika jsou indikována v přítomnosti oligurie. Intravenózně podávaný **magnesium sulfát** je potom doporučován pro prevenci eklampsie a léčbu křečí, pokud by nebyl účinný, používá se i. v. podaný **benzodiazepin**. V případě hypertenzní krize je lékem volby **nitroprusid sodný**. Ten se však nesmí podávat dlouhodobě, vzhledem k případům otravy plodu kyanidem. **Nitroglycerin** je lékem volby u preeklampsie provázené edémem plic.^{47, 49}

Obecně placentou může projít kterákoliv látka, která je podána matce. Při průchodu placentou může být tato látka zničena, změněna nebo její molekulová hmotnost či nízká rozpustnost v lipidech jí v prostupu zabrání. Látky o nízké molekulové hmotnosti putují placentou pomocí difúze na základě koncentračního gradientu.⁵⁰

II. Hypertenze během porodu

Po porodu se TK obvykle sníží, ale v následujících pěti dnech významně stoupá. Z důvodu možného vzniku laktační psychózy, není methyldopa vhodným léčivem. Pokud u pacientky nebylo zjištěno, zda má preexistující nebo gestační hypertenzi, je důležité sledovat vývoj hypertenze po porodu. Gestační hypertenze na rozdíl od preexistující hypertenze vymizí do 42 dní po porodu.⁴⁸

III. Léčba hypertenze při kojení

Rozhodnutí o tom, zda by matka měla kojit při užívání léků je individuální a je nutné zhodnotit poměr rizika dané medikace a přínosu kojení pro kojence. Kojení je výhodné jak pro matku, tak kojence. Kojící ženy mají vyšší hladinu oxytocinu a to vede k rychlejší poporodní regeneraci organismu ženy, lepší remineralizaci kostí, nižší výskyt fraktur v postmenopauze. Dlouhodobé kojení může mít také pozitivní vliv na výskyt rakoviny prsů a vaječníků. Pro dítě mateřské mléko poskytuje kompletní výživu v prvních šesti měsících života, obsahuje imunoaktivní látky, růstové faktory, má ochranný vliv před syndromem náhlého dětského úmrtí, DM 1. typu, Crohnovou chorobou, ulcerózní kolitidou a dalšími chorobami a může mít i vliv na rozvoj kognitivních funkcí dítěte.⁵¹

Při posuzování rizikovosti léku pro kojení jsou důležité farmakokinetické faktory. Důležitá je biologická dostupnost. Například léky, které se nevstřebávají z trávicího traktu, nebudou kojence výrazně ovlivňovat. Léky, které je nutno podávat nalačno se s mlékem budou

vstřebávat málo. Důležité je taky, za jak dlouho dojde k maximálním plazmatickým koncentracím. V mateřském mléce jsou tyto koncentrace krátce po této době. Matka by dítě neměla krmit právě v této době. Výhodné jsou léky, které se podávají jednou denně, a matka je může užívat po posledním večerním kojení. Údaj o poločas eliminace je také klíčový. Čím delší je poločas eliminace, tím větší pravděpodobnost kumulace léčiva v organismu kojence. Glomerulární filtrace u kojenců dozrává až 2. - 3. měsíci věku a tubulární sekrece až po 7. - 8. měsíci. Léčiva vylučovaná převážně ledvinami, by se měla užívat s velkou opatrností, kvůli riziku kumulace. Další důležitými vlastnostmi léku jsou vlastnosti fyzikálně chemické. Přestup do mateřského mléka ovlivňuje velikost molekuly, nízká vazba na plazmatické bílkoviny, lipofilita a nízký stupeň ionizace. Existují také léčiva, která ovlivňují tvorbu mléka. Z antihypertenziv je to methyldopa, která tvorbu mléka zvyšuje, ale není doporučena pro léčbu hypertenze kojících patientek. Diuretika na druhou stranu tvorbu mléka snižují. Informace z SPC jsou ale pouze orientační, protože farmakokinetika kojence je odlišná od dospělého člověka. Záleží také na povaze NÚ daného léčiva. Například zažívací potíže jako nežádoucí účinek jsou pro kojence mnohem méně závažné než poruchy krevního obrazu nebo třeba arytmie.^{51, 52}

Každé antihypertenzivum prostupuje do mateřského mléka. Většina se vyskytuje u kojence ve velmi nízkých koncentracích, naproti tomu **BB** (kromě propranololu) a **nifendipin** ve velmi vysokých, podobných jako v plazmě matky. Pokud je matka již během těhotenství залечена BB, nemusí být vysazeny, ale je nutná kontrola případné bradykardie novorozence.^{3, 52}

O užívání iACE v průběhu kojení existuje málo údajů, ale žádné údaje nepotvrzují kontraindikaci iACE v průběhu kojení. Přestupují jen málo do mateřského mléka a u kojených dětí nebyly nikdy pozorovány nežádoucí účinky. Příjem kojeným dítětem byl 0,014 % do 1,6 % přepočten na hmotnost dítěte. Tyto údaje jsou dostupné hlavně pro **kaptopril**, **enalapril**, **benazepril** a **chinapril**. Podávání lisinoprilu, perindoprilu, cilazaprilu, fosinoprilu, trandolaprilu, spiraprilu, moexiprilu a imidaprilu dle SPC není doporučeno z důvodu nedostupnosti jakýchkoliv údajů a lékař by měl indikovat léky s lépe doloženým bezpečnostním profilem.⁴⁹

Stejně jako v případě iACE, tak u AT₁-blokátorů neexistují údaje o kontraindikaci v průběhu kojení. V mléce kojících potkanů byly detekovány všechny látky z této skupiny léčiv, ale údaje pro lidi nejsou dostupné. Vzhledem k farmakokinetickým vlastnostem lze

řící, že vzhledem k malé biologické dostupnosti při p. o. podání a vysoké vazbě na plazmatické bílkoviny AT₁-blokátory teoreticky prostupují do mateřského mléka v malém množství. Tyto informace jsou platné hlavně pro **losartan**, **kandesartan** a **olmesartan**.⁴⁹

Thiazidová diuretika mohou být použita v průběhu kojení, nicméně lékař musí mít na paměti, že diuretika snižují tvorbu mateřského mléka.^{50, 52}

5. ZÁVĚR

Cílem této práce bylo zpracovat pět klinických kazuistik zaměřených na problematiku léčby arteriální hypertenze. Tyto kazuistiky budou sloužit jako výukový materiál pro předmět Psychosociální interakce farmaceut – lékař – pacient.

V kazuistice č. 1 byla zpracována problematika pacienta, který si přišel vyzvednout recepty od svého praktického lékaře. Tento pacient trpí srdeční arytmií a arteriální hypertenzí a jeho antihypertenzní terapie je předimenzovaná. Dále byla zpracována problematika kombinace NSAID a antihypertenzní terapie. Současné užívání kyseliny acetylsalicylové s furosemidem a perindoprilem může vést ke zvýšení sérové koncentrace kyseliny acetylsalicylové a naopak kyselina acetylsalicylová může zvýšit nefrotoxické působení perindoprilu a furosemidu.

Druhá kazuistika byla zaměřena na pacientku trpící DM, která má pocity opilosti, únavy a zchvácení. Tyto pocity mohou být způsobeny buď přítomností hypoglykémie, nebo by příčinou mohla být nevhodná indikace betablokátorů, a tím způsobené bradykardie u této pacientky. Betablokátory nejsou vhodné pro použití u pacientů s onemocněním diabetes mellitus z důvodu jejich negativních metabolických účinků.

Kazuistika č. 3 se zabývá depresivním pacientem. Tento pacient užívá paroxetin, SSRI antihypertenzivum, které interaguje s metabolismem metoprololu prostřednictvím CYP 2D6.

Tématem 4. kazuistiky je epileptický pacient a ukazuje, že terapie arteriální hypertenze může být u takového pacienta složitá vzhledem k množství interakcí antiepileptik. Tato kazuistika se konkrétně zabývá hlavně interakcí karbamazepinu s amlodipinem a bisoprololem. Dalším problémem u tohoto pacienta je hyperkalemie, která může být závažnou komplikací, způsobená nevhodnou kombinací antihypertenziv.

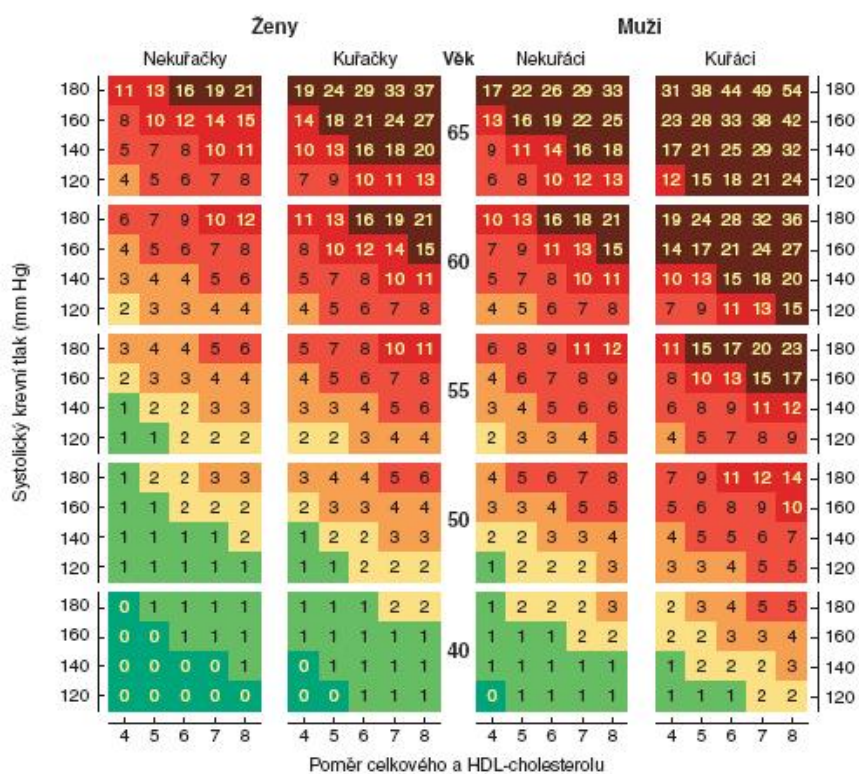
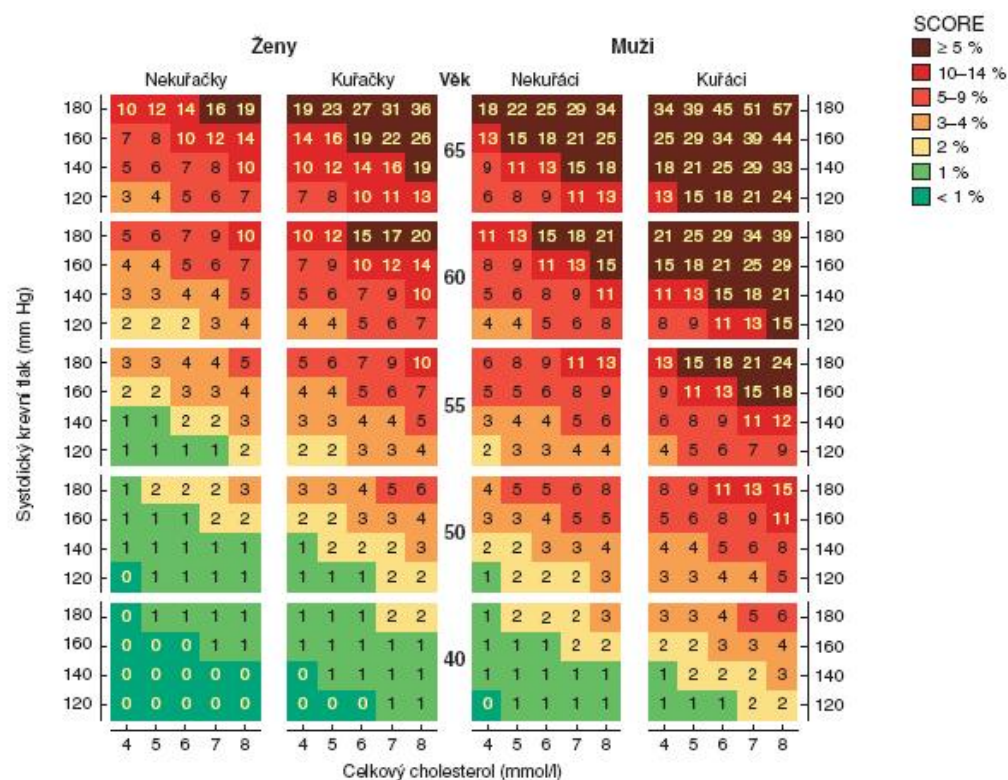
V 5. kazuistice je řešena farmakoterapie arteriální hypertenze v těhotenství, arteriální hypertenze během porodu a farmakoterapie arteriální hypertenze při kojení.

U každé kazuistiky byly zpracovány informace, které by měl lékárník předat pacientovi při návštěvě lékárny. Tyto informace zahrnují dávkování, jeho závislost na příjmu potravy, interakce s potravinami, či volně prodejnými léky a další důležité informace potřebné pro správné užívání léků.

Je nutné si uvědomit, že je pro správnou účinnost farmakoterapie nutná spolupráce lékaře, farmaceuta, ale také pacienta. Pacient se řídí hlavně instrukcemi lékaře, nicméně poskytnout důležité doplňující informace o způsobu užívání léčiva, významných nežádoucích účincích a interakcích užívaných léčiv je úlohou lékárníka. Spolupráce pacienta je klíčová pro úspěšnou terapii.

6. PŘÍLOHY

Příloha č. 1: Tabulky SCORE pro českou populaci¹⁵



Příloha č. 2: Fixní kombinace antihypertenziv^{4, 27}

Léková skupina	Účinná látka	Obvyklé dávkování	Léková forma
ACE inhibitor + diuretikum	perindopril + indapamid	1x 2/0,625-4/1,25 mg 1x 5/1,25 a 10/2,5 mg	tablety
	ramipril + hydrochlorothiazid	1x 2,5-5/12,5-25 mg	tablety
	lisinopril + hydrochlorothiazid	1x 10-20/12,5-25 mg	tablety
	quinapril + hydrochlorothiazid	1x 10-20/12,5 mg	tablety
	cilazapril + hydrochlorothiazid	1x 5/12,5 mg	tablety
	fosinopril + hydrochlorothiazid	1x 20/12,5 mg	tablety
	enalapril + hydrochlorothiazid	1x 10/12,5-25 mg	tablety
Sartan + diuretikum	telmisartan + hydrochlorothiazid	1x 40-80/12,5-25 mg	tablety
	losartan + hydrochlorothiazid	1-2x 50-100/12,5-25 mg	tablety
	eprosartan + hydrochlorothiazid	1x 600/12,5 mg	tablety
	irbesartan + hydrochlorothiazid	1x 150-300/12,5-25 mg	tablety
	candesartan + hydrochlorothiazid	1x 16/12,5 mg	tablety
	olmesartan + hydrochlorothiazid	1x 20/12,5-25 mg	tablety
	valsartan + hydrochlorothiazid	1x 80-160/12,5-25 mg	tablety
ACE inhibitor + CaB	enalapril + lercanidipin	1x 10-20/10 mg	tablety
	lisinopril + amlodipin	1x 10-20/5-10 mg	tablety
	perindopril + amlodipin	1x 5-10/5-10 mg	tablety
	ramipril + felodipin	1x 2,5/2,5,5/5 mg	tablety
	trandolapril + verapamil	1x 180/2, 240/4 mg	tablety
Sartan + CaB	telmisartan + amlodipin	1x 40-80/5-10 mg	tablety
BB + CaB	bisoprolol + amlodipin	1x 5-10/5-10	tablety
thiazidové + kalium šetřící diuretikum	hydrochlorothiazid + amilorid	25-50/2,5-5 mg	
	chlortalidon + amilorid	25/2,5 mg	
ACE inhibitor + diuretikum + CaB	perindopril + indapamid + amlodipin	1x 5-10/1,25-2,5/5-10 mg	tablety

Příloha č. 3: Použití základních skupin antihypertenziv – indikace a kontraindikace³

Skupina antihypertenzi v	Indikace: vhodné typy hypertenze a konkomitantní stavy podporující jejich užití	Kontraindikace	
		Absolutní	Relativní
ACE-inhibitory	Všechny typy hypertenze s výjimkou hypertenze v těhotenství Diabetická a nediabetická nefropatie Hypertrofie levé srdeční komory Systolická dysfunkce levé komory Městnavé srdeční selhání Stav po infarktu myokardu Zvážit u fibrilace síní	Těhotenství Hyperkalemie Bilaterální stenóza renálních tepen Angioneurotický edém v anamnéze	Ženy ve fertilním věku bez účinné antikoncepce
Blokátory AT₁-receptorů	Všechny typy hypertenze s výjimkou hypertenze v těhotenství Diabetická a nediabetická nefropatie Hypertrofie levé srdeční komory Systolická dysfunkce levé komory Městnavé srdeční selhání Stav po infarktu myokardu Zvážit u fibrilace síní Kašel při užívání inhibitorů ACE	Těhotenství Hyperkalemie Bilaterální stenóza renálních tepen	Ženy ve fertilním věku bez účinné antikoncepce
Blokátory kalciových kanálů dihydropyridi nového typu	Všechny typy hypertenze, zvláště: - hypertenze ve stáří - izolovaná systolická hypertenze - hypertenze v těhotenství Angina pectoris Ischemická choroba dolních končetin Aterosklerotické postižení karotid Tepenné spazmy (např. Raynaudův fenomén)		Tachyarytmie Srdeční selhání
Blokátory kalciových kanálů: verapamil, diltiazem	Stejně jako CaB dihydropyridinového typu, navíc supraventrikulární tachykardie	A-V blokáda 2. a 3. stupně a jiné závažné bradyarytmie Srdeční selhání	
Sulfonamidová nethiazidová, thiazidová diuretika	Hypertenze u starších osob Izolovaná systolická hypertenze Hypertenze u černošské populace Chronické srdeční selhání	Dna Renální insuficience	Těhotenství Porucha metabolismu glycidů (neplatí pro indapamid)
Klíčková diuretika	Hypertenze při renální insuficienci Srdeční selhání		
Antagonisté mineralokortikoidních receptorů	Rezistentní hypertenze Hypertenze při primárním hyperaldosteronizmu Chronické srdeční selhání	Renální selhání Hyperkalemie Těhotenství	Chronická obstrukční plicní nemoc Sportovci a fyzicky aktivní pacienti
Beta-blokátory	Hypertenze se známkami zvýšené sympatické aktivity, hyperkinetické cirkulace Hypertenze v těhotenství Angina pectoris Stavy po infarktu myokardu Chronické srdeční selhání s postupnou titrací dávek Tachyarytmie		

Příloha č. 4: Indikace a kontraindikace dalších antihypertenzních látek ³

Skupina antihypertenziv	Indikace: typy hypertenze a konkomitantní stavy podporující jejich užití	Kontraindikace	
		Absolutní	Relativní
Alfa-blokátory	Rezistentní hypertenze Hypertenze při feochromocytomu (spolu s beta-blokátory) Benigní hypertrofie prostaty Renální insuficience Metabolické odchylky	Ortostatická hypotenze	Srdeční selhání Těhotenství
Centrálně působící látky	Metyldopa: Hypertenze v těhotenství Ostatní centrálně působící látky: Hypertenze s psychickou tenzí Renální insuficience Metabolické odchylky		Srdeční selhání, deprese Těhotenství

Příloha č. 5: Recepty, dle kterých byla zpracována kazuistika č. 1

id ovny	RECEP	poř. č.
Údaje platné pro celý recept (výpis, pohotovost, repetatur s počtem opakování, nutná a neodkladná péče, atd.)		
Příjemní a jméno		
Číslo pojištěnce		
Bydliště (adresa)		
Diagnóza ^{a)}	Sk.	Kód
Započ. dopl.		
Úhrada		
Rp. ✓		
Gedaxon 200 x 50 g. Cf. j. V. II (du) D.S. 1.0.0 g. 14-14		
Diagnóza ^{a)}		
Sk.		
Kód		
Započ. dopl.		
Úhrada		
Rp.		
Gedaxon 4 g. a 90 g. Cf. j. V. II (du) D.S. 1.0.0 g. 1/2		
Dne:		
Razítko poskytovatele, jmenovka, podpis a telefon lékaře		
Přípravil:		
Vydal:		
Vypíše se povinně v případě zvýšené úhrady.		

Kód pojišťovny	RECEPT	poř. č.
Údaje platné pro celý recept (výpis, pohotovost, repetatur s počtem opakování, nutná a neodkladná péče, atd.)		
Příjemní a jméno		
Číslo pojištěnce		
Bydliště (adresa)		
Popl.	Diagnóza ^{a)}	Sk.
Kód		
Započ. dopl.		
Úhrada		
Rp. ✓		
Gedaxon 100 x 100 g. Cf. j. V. II (du) D.S. 1.0.0 g.		
Popl.		
Diagnóza ^{a)}		
Sk.		
Kód		
Započ. dopl.		
Úhrada		
Rp.		
Melin 50 x 100 g. Cf. j. V. II (du) D.S. 1.0.0 g.		
Dne:		
Razítko poskytovatele, jmenovka, podpis a telefon lékaře		
Přípravil:		
Vydal:		
Vypíše se povinně v případě zvýšené úhrady.		

id ovny	RECEPT	poř. č.
Údaje platné pro celý recept (výpis, pohotovost, repetatur s počtem opakování, nutná a neodkladná péče, atd.)		
Příjemní a jméno		
Číslo pojištěnce		
Bydliště (adresa)		
Diagnóza ^{a)}	Sk.	Kód
Započ. dopl.		
Úhrada		
Rp. ✓		
Furax 40 x 50 g. Cf. j. V. II (du) D.S. 1.0.0 g.		
Diagnóza ^{a)}		
Sk.		
Kód		
Započ. dopl.		
Úhrada		
Rp.		
Furax 20 x 20 g. Cf. j. V. II (du) D.S. 1.0.0 g.		
Dne:		
Razítko poskytovatele, jmenovka, podpis a telefon lékaře		
Přípravil:		
Vydal:		
Vypíše se povinně v případě zvýšené úhrady.		

Kód pojišťovny	RECEPT	poř. č.
Údaje platné pro celý recept (výpis, pohotovost, repetatur s počtem opakování, nutná a neodkladná péče, atd.)		
Příjemní a jméno		
Číslo pojištěnce		
Bydliště (adresa)		
Popl.	Diagnóza ^{a)}	Sk.
Kód		
Započ. dopl.		
Úhrada		
Rp. ✓		
Furax 40 x 50 g. Cf. j. V. II (du) D.S. 1.0.0 g.		
Popl.		
Diagnóza ^{a)}		
Sk.		
Kód		
Započ. dopl.		
Úhrada		
Rp.		
Furax 20 x 20 g. Cf. j. V. II (du) D.S. 1.0.0 g.		
Dne:		
Razítko poskytovatele, jmenovka, podpis a telefon lékaře		
Přípravil:		
Vydal:		
Vypíše se povinně v případě zvýšené úhrady.		

7. SEZNAM ZKRATEK

ACTH	adrenokortikotropní hormon
AIM	akutní infarkt myokardu
ASA	acetylsalicylic acid, kyselina acetylsalicylová
BB	beta-blokátory
CaB	blokátory kalciového kanálu
CMP	cévní mozková příhoda
DM	diabetes mellitus
DTK	diastolický tlak krevní
EKG	elektrokardiogram
HDL	high density lipoprotein, vysokodenzitní lipoprotein
HEB	hematoencefalitická bariéra
iACE	inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu
ICHS	ischemická choroba srdeční
i. v.	intravenózní
NSAID	nonsteroidal anti-inflammatory drugs, nesteroidní antiflogistika
p. o.	perorální
OSA	obstrukční spánková apnoe
RAAS	renin – angiotenzin aldosteronový systém
SPC	summary of product characteristics, souhrn údajů o přípravku
STK	systolický tlak krevní
TK	tlak krevní
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study

VSA	vnitřní sympatomimetická aktivita
WHO	World Health Organisation, Světová zdravotnická organizace
ZOK	zero order kinetic, kinetika nultého řádu

8. LITERATURA

1. Global brief on hypertension. Webové stránky WHO. [online] [2014-11-13]
Dostupné
2. Filipovský, Jan. Widimský jr., Jiří. Ceral, Jiří. Cífková, Renata. Horký, Karel. Linhart, Aleš. Monhart, Václav. Rosolová, Hana. Seidlerová, Jitka. Souček, Miroslav. Špinar, Jindřich. Vítovec, Jiří. Widimský, Jiří. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze - verze 2012. Kapitoly z kardiologie pro praktické lékaře. [online]. 2013, č. 1, 2 - 13 s. [2014-11-14] Dostupný na Medical Tribune CZ, <http://www.tribune.cz/clanek/29608-diagnosticke-a-lecebne-postupy-u-arterialni-hypertenze-verze>
3. Karen, Igor. Filipovský, Jan. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře. Arteriální hypertenze. Novelizace 2014. ISBN 978-80-86998-71-8 [online] [2015-05-18] Dostupné na: <http://www.svl.cz/files/files/Doporucene-postupy-od-2013/DP-AH-2014.pdf>
4. Souček, Miroslav. Špinar, Jindřich. Kombinovaná terapie hypertenze- fixní kombinace. Interní medicína pro praxi. [online]. 2010, č.5, 288 - 294 s. [2015-07-01] Dostupný na Interní medicína CZ <http://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2010/05/09.pdf>
5. Vlček, Jiří. Fialová, Daniela a kolektiv. Klinická farmacie I. 1. Vydání. Praha: Grada, 2012. 368 s. ISBN 978-80-247-3169-8
6. Veselý, J. Václavík, J. Tvorba a ověření e-learningového prostředí pro integraci výuky preklinických a klinických předmětů na LF a FZV UP Olomouc [online] [2015-11-06] Dostupné na: <http://pfyziollfup.upol.cz/castwiki2/?p=993>
7. Pružníková hypertenze [online] [2015-15-02] Dostupné na: <http://lekarske.slovniky.cz/lexikon-pojem/pruznikova-hypertenze-1>
8. Silbernagl, S. Lang, F. Atlas patofyziologie člověka. 1. vyd. Praha: Grada, 2001. 416 s. ISBN 978-80-247-3555-9
9. Widimský jr., Jiří. Sekundární hypertenze: stručný přehled a nejčastější formy . Kapitoly z kardiologie pro praktické lékaře. [online]. 2012, č. 3, 89 - 93 s. [2015-12-06] Dostupný na Medical Tribune CZ, <http://www.tribune.cz/clanek/27952-sekundarni-hypertenze-strucny-prehled-a-nejcastejsi-formy>
10. Zelinka, Tomáš. Sekundární hypertenze. Interní medicína pro praxi. [online] 2009, č. 7 a 8, 336 -339 s. [2015-08-02] Dostupný na Interní medicína CZ <http://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2009/07/07.pdf>

11. Hobzová, Milada. Syndrom obstrukční spánkové apnoe. Interní medicína pro praxi. [online]. 2010, č. 3, 148 - 151 s. [2014-11-17] Dostupný na Interní medicína CZ <http://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2010/03/08.pdf>
12. Janků, Petr. Hypertenze v těhotenství. Interní medicína pro praxi. [online]. 2007, č. 2, 91 - 95 s. [2014-12-06] Dostupný na Interní medicína CZ <http://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2007/02/09.pdf>
13. Cífková, Renata. Léčba hypertenze v těhotenství. Remedia. [online] 2007, č. 3, 258 - 262 s. [2015-24-08] Dostupné na: <http://www.remédia.cz/Clanky/Farmakoterapie/Lecba-hypertenze-v-tehotenstvi/6-L-hO.magarticle.aspx>
14. Seeman, Tomáš. Hypertenze u dětí a dospívajících. Pediatrie pro praxi. [online] 2012, č. 4, 275-277 s. [2015-24-08] Dostupné na: <http://www.pediatriepropraxi.cz/pdfs/ped/2012/04/18.pdf>
15. Tabulky SCORE. Dostupné na: <http://www.vasesrdce.cz/kardiovaskularni-rizika/prevence-kardiovaskularnich-onemocneni-v-dospelim-veku>
16. Kautzner, Josef. Arteriální hypertenze. Institut klinické a experimentální medicíny, Klinika kardiologie. [online] [2015-05-18] Dostupné na: <http://www.ikem-kardiologie.cz/cs/pro-pacienty/co-u-nas-lecime/arterialni-hypertenze/>
17. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze – verze 2012. Česká společnost pro hypertenzi. [online] [2015-08-02] Dostupné na: <http://www.hypertension.cz/sqlcache/csh-casopis-hypertenze-2012-3-dp-nezabezpecena.pdf>
18. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension 2013 [online] [2015-27-06] Dostupné na: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/ehj/34/28/2159.full.pdf>
19. Tluchořová, Drahomíra. Doporučený postup – pacient s hypertenzí. [online] Vydáno 25. 6. 2010 [2014-11-17] Dostupné na: <http://www.lekarnici.cz/Pro-verejnost/PORADENSTVI---KONZULTACE/PORADENSTVI---KONZULTACE/Pacient-s-hypertenzi.aspx>
20. Herber, Otto. Ambulantní monitorování krevního tlaku. Kapitoly z kardiologie pro praktické lékaře. [online]. 2014, č. 1, 8 - 12 s. [2015-15-02] Dostupný na Medical Tribune CZ, <http://www.tribune.cz/clanek/32425>

21. Zelinka, Tomáš. Diagnostika a léčba sekundární hypertenze. Interní medicína pro praxi. [online]. 2008, č.9 , 426 - 427 s. [2014-27-06] Dostupný na Interní medicína CZ <http://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2008/09/13.pdf>
22. Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze – verze 2007, Česká společnost pro hypertenzi. [online] [2015-28-06] Dostupné na: [http://www.kardio-cz.cz/data/upload/Doporučení_diagnostických_a_lečebných_postup_u_arteriální_hypertenze - verze 2007.pdf](http://www.kardio-cz.cz/data/upload/Doporučení_diagnostických_a_lečebných_postup_u_arteriální_hypertenze_-_verze_2007.pdf)
23. Janota, T. Widimský, J. Hypertenzní krize, emergentní a urgentní hypertenzní stavy – současný stav poznání a doporučení pro péči o tyto stavy. Časopis Intervenční a akutní kardiologie [online]. 2010, č. 4, 198 - 202 s. [2015-16-08] Dostupné na: <http://www.iakardiologie.cz/pdfs/kar/2010/04/07.pdf>
24. Horký, Karel. Hypertenzní krize: emergentní a urgentní stavy. Medicína po promoci. [online]. 2005, č. 10, 63 - 66 s. [2015-16-08] Dostupný na Medical Tribune CZ, <http://www.tribune.cz/clanek/8144-hypertenzni-krize-emergentni-a-urgentni-stavy>
25. Lincová, Dagmar. Farghali, Hassan. et al. Základní a aplikovaná farmakologie. 2. Vydání. Praha: Galén, 2007. 672 s. ISBN 978-80-7262-373-0
26. Monhart, Václav. Diuretika v léčbě hypertenze. Kapitoly z kardiologie pro praktické lékaře. [online]. 2014, č. 2 [2015-05-01] Dostupný na Medical Tribune CZ, <http://www.tribune.cz/clanek/33115-diuretika-v-lecbe-hypertenze>
27. Slíva, Jiří. Müller Závalová, Veronika. Patočková, Jitka. Moderní farmakoterapie pro první linii. 1. Vyd. Praha: Axonite CZ, 2015. 214s. ISBN 978-80-88046-00-4
28. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Dostupné z: www.sukl.cz
29. Cífková, Renata. Farmakoterapie arteriální hypertenze u pacientů s diabetes mellitus 2. typu. Remedia [online] 2012, č. 1, 14 - 20 s. [2015-24-08] Dostupné na: <http://www.remédia.cz/Clanky/Farmakoterapie/Farmakoterapie-arterialni-hypertenze-u-pacientu-s-diabetes-mellitus-2-typu/6-L-1e4.magarticle.aspx>
30. Rosolová, H. Nefarmakologická léčba arteriální hypertenze. Kardiologická revue - Interní medicína. [online] 2006, č. 1 - 2, 44-46 s. [2015-05-18] Dostupné na: http://www.kardiologickarevue.cz/kardiologicka-revue-clanek?id=1786&confirm_rules=1
31. Klinická databáze Lexicomp [2015-18-12]

32. Lexi-Interact Data Fields, Vysvětlivky k databázi Lexicomp. Dostupné na: <http://webstore.lexi.com/Information/Product-Information/Lexi-Interact-Fields>
33. Doseděl, M., Vlček, J., Malý, J. Lékové interakce statinů, jejich klinická závažnost a management. Remedia. [online] 2011, č. 5, 392 - 397 s. [2016-15-02] Dostupné na: <http://www.remédia.cz/Okruhy-temat/Farmakologie/Lekove-interakce-statinu-jejich-klinicka-zavaznost-a-management/8-10-1ao.magarticle.aspx>
34. Suchý, D. Základní fakta o hyperurikémii a dně. Praktické lékařství [online] 2011, č. 6, 259 - 260 s. [2016-20-03] Dostupné na: <http://www.praktickelekarenstvi.cz/pdfs/lek/2011/06/04.pdf>
35. Kousalová, L. Baranová, J. Anzenbacher, P. Lékové interakce na úrovni CYP 450 - Část I. Interakce na úrovni CYP 3A4. Klinická farmakologie a farmacie. [online] 2003, č.17, 151 - 157 s. [2016-15-02] <http://www.klinickafarmakologie.cz/pdfs/far/2003/03/06.pdf>
36. Svačina, Štěpán. Laktátová acidóza. Medicabaze.cz [online] [2016-17-02] Dostupné na: http://www.medicabaze.cz/index.php?&sec=term_detail&termId=544&tname=Lakt%C3%A1tov%C3%A
37. Kačková, A. Anémie - diagnostika a léčba. Via practica [online] 2005, č.3, 141 - 144 s. [2016-25-03] Dostupné na: <http://www.solen.sk/pdf/Kackova.pdf>
38. Bouček, Petr. Hypertenze u nemocných s diabetem 2. typu - aktuální přístup k diagnostice a terapii. Interní medicína pro praxi. [online] 2012, č. 2, 64 - 68 s. [2016-08-02] Dostupný na: <http://solen.cz/pdfs/int/2012/02/05.pdf>
39. Špitálníková, Sylvie. Hypoglykémie a její příznaky. Příloha: Pacientské listy 17/2010. [online] [2016-27-02]. Dostupné na: <http://zdravi.e15.cz/clanek/priloha-pacientske-listy/hypoglykemie-a-jeji-priznaky-454963>
40. Řiháček, Ivan. Jak s fixní trojkombinací perindopril arginin/indapamid/amlodipin v klinické praxi? Practicus. [online] 2015, č. 2, 8 - 10 s. [2016-25-02] Dostupný na: <http://web.practicus.eu/sites/cz/Documents/Practicus-2015-02/08-Jak-s-fixni-trojkombinaci-perindopril.pdf>
41. Drug interactions checker. [online] [2016-01-03]. Dostupné na: [http://www.drugs.com/interactions-check.php?drug_list=1013-0,1615-0&types\[\]=major&types\[\]=minor&types\[\]=moderate&types\[\]=food&types\[\]=therapeutic_duplication&professional=1](http://www.drugs.com/interactions-check.php?drug_list=1013-0,1615-0&types[]=major&types[]=minor&types[]=moderate&types[]=food&types[]=therapeutic_duplication&professional=1)

42. Vetchý, D. Rabišková, M. Švarcová, M. Sýkora, T. Häring, A. Porovnání vybraných perorálních originálních a generických léků používaných v kardiologii na základě disoluční studie. Klinická farmakologie a farmacie. [online] 2005, č. 19, 84 - 88 s. [2016-03-03] Dostupný na: <http://www.klinickafarmakologie.cz/pdfs/far/2005/02/02.pdf>
43. Kvapil, Milan. Současné možnosti farmakologické léčby hyperlipidémie u diabetes mellitus 2. typu. [online] 2004, č. 4, 324 - 331 s. [2016-13-03] Dostupný na: <http://www.remedia.cz/Clanky/Farmakoterapie/Soucasne-moznosti-farmakologicke-lecby-hyperlipidemie-u-diabetes-mellitus-2-typu/6-L-cy.magarticle.aspx>
44. Češka, R. et kol. Hyperkalémie. Medicabaze.cz [online] [2016-19-03] Dostupné na: http://medicabaze.cz/index.php?sec=term_detail&categId=33&cname=Vnit%C5%99n%C3%AD+I%C3%A9ka%C5%99stv%C3%AD&pgn=270&termId=3250&tname=Hyperkal%C3%A9mie&h=empty#jump
45. Léčivé přípravky ovlivňující renin-angiotensinový systém - kombinace není doporučena. SÚKL, oddělení farmakovigilance. [online] [2016-21-03] Dostupné na: <http://www.sukl.cz/lecive-pripravky-ovlivnujici-renin-angiotensinovy-system>
46. Slíva J., Votava M. Antiepileptika. Medicabaze.cz [online] [2016-19-03] Dostupné na: http://www.medicabaze.cz/index.php?sec=term_detail&categId=34&cname=Farmakologie&termId=3329&tname=Antiepileptika&h=empty#jump
47. Cífková, Renata. Léčba hypertenze v těhotenství. Remedia. [online] 2007, č. 3, 258 - 262 s. [2015-18-12] Dostupné na: <http://www.remedia.cz/Clanky/Farmakoterapie/Lecba-hypertenze-v-tehotenstvi/6-L-hO.magarticle.aspx>
48. Hrčková, Yvona. Šarapatková, Hana. Hypertenze v těhotenství. Interní medicína pro praxi. [online] 2013, č. 5, 191 - 193 s. [2016-18-02] Dostupný na Interní medicína CZ <http://www.medicinapropraxi.cz/pdfs/med/2013/05/05.pdf>
49. ACE inhibitory a antagonisté angiotenzinu II (sartany) - používání během těhotenství a kojení. SÚKL, oddělení farmakovigilance. [online] [2016-18-02] Dostupné na: <http://www.sukl.cz/ace-inhibitory-a-antagoniste-angiotensinu-ii-sartany>

50. Briggs, G. Freeman, R. Yaffe, S. Drugs in Pregnancy and lactation. 6. vyd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Publishers, 2001, 1728 s. ISBN 9781608317080. Dostupné na: <http://www.medicalcity-iq.net/medlib/Drugs%20in%20Pregnacy%20and%20Lactation%206ed.pdf>
51. Jirsová, E. Farmakoterapie při kojení. Interní medicína pro praxi, [online] 2006, č. 4, 198 - 200 s. [2016-18-02] Dostupný na Interní medicína CZ <http://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2006/04/09.pdf>
52. Nožinová, Eva. Doporučený postup léky v těhotenství a při kojení. Česká lékárnická komora. [online] 2010, Dostupné na: https://www.lekarnici.cz/getattachment/Pro-verejnost/PORADENSTVI---KONZULTACE/PORADENSTVI---KONZULTACE/Doporuceny-postup---Leky-v-tehotenstvi-a-pri-kojen/DP_tehotenstvi_V1-1.pdf.aspx

9. SOUHRN

Úvod: Arteriální hypertenze je v současnosti velmi rozšířenou civilizační chorobou, která postihla celosvětově již miliardu lidí. Arteriální hypertenze může vést k rozvoji ICHS (ischemické choroby srdeční) a CMP (cévní mozkové příhodě). Je odhadováno, že na následky arteriální hypertenze ročně umírá 9 miliónů lidí. Tato čísla však nemusí být tak vysoká, vhodnou prevencí je možné arteriální hypertenzi předejít. Zrádnost tohoto onemocnění spočívá v tom, že zřídka pacient pociťuje symptomy. Z tohoto důvodu je důležité zvyšovat povědomí veřejnosti o zákeřnosti tohoto onemocnění a důležitosti prevence.¹ Aortální hypertenze se dle příčiny vzniku onemocnění dělí na primární (esenciální) hypertenzi a sekundární (symptomatickou) hypertenzi. Primární hypertenze se vyskytuje u 90 % pacientů trpících hypertenzí a její vyvolávací příčina není přesně zjištěná. Rizikovými faktory pro její vznik jsou věk, pohlaví, kouření, hodnoty celkového cholesterolu a poměr celkového cholesterolu k HDL-cholesterolu.^{3, 6} Sekundární hypertenze je důsledkem jiného patologického stavu. Mezi příčiny sekundární hypertenze patří endokrinní poruchy, renální onemocnění, koarktace aorty, neurogení příčiny a syndrom obstrukční spánkové apnoe. Může být také způsobena užíváním některých léčiv.³ V současnosti se opouští od monoterapie arteriální hypertenze z důvodu její neúčinnosti ve většině případů. Přechází se k užívání dvojkombinací a někdy dokonce trojkombinací antihypertenzních léčiv. Tyto fixní kombinace umožňují snížení dávky antihypertenziv a tím snížení projevů nežádoucích účinků. Tento koncept terapie také zvyšuje compliance pacienta a tedy i účinnost terapie.²⁴

Cíl: Cílem této diplomové práce je zpracování klinických kazuistik, které budou sloužit jako podklady pro výuku předmětu Psychosociální interakce farmaceut – lékař – pacient. Snahou bylo poukázat na vybrané problémy při léčbě hypertenze. Zmíněna je také léčba hypertenze v období těhotenství a kojení. Dalším cílem bylo zpracování informací, které by v lékárně měly být pacientovi předány, aby jeho terapie byla co nejefektivnější a nejbezpečnější.

Metodika: Bylo vypracováno 5 kazuistik - kazuistiky č. 1, 2, 3 a 4 mají jednotnou strukturu. Obsahují charakteristiku pacienta, jeho medikaci, charakteristiku jednotlivých léčiv, zhodnocení dávkování, popis interakcí mezi jednotlivými léčivy, zhodnocení interakcí, závěr kazuistiky a informace, které by měly být zdůrazněny pacientovi. Lékové interakce byly vyhledávány v aplikaci Lexicomp. Pátá kazuistika je zpracována formou rešerše. Zdrojem pro zadání klinických kazuistik jsou recepty, které si přišel pacient

vyzvednout do lékárny a farmaceutická konzilia zaslaná do Lékárny Slezské nemocnice v Opavě.

Výsledky: Při psaní této diplomové práce bylo snahou poukázat na některé lékové problémy, které se mohou vyskytnout při léčbě arteriální hypertenze. První kazuistika se zaměřuje na pacienta s předimenzovanou terapií a nevhodnost kombinace antihypertenziv s NSAID. Druhá kazuistika je poukazuje na léčbu hypertenze u diabetických pacientů a nevhodnost použití betablokátorů u těchto pacientů. Třetí kazuistika na depresivního pacienta a interakci paroxetinu s metoprololem prostřednictvím CYP 2D6. Čtvrtá kazuistika poukazuje na problematiku léčby epileptického pacienta, interakce karbamazepinu s amlodipinem a bisoprololem a na hyperkalemii, jako možný závažný nežádoucí účinek při užívání antihypertenziv. Poslední, pátá kazuistika, poukazuje na problematiku léčby těhotných pacientek, na průběh hypertenze během porodu a na léčbu hypertenze během kojení. Každá kazuistika obsahuje také informace, které by měly být předány pacientovi v lékárně.

Závěr: Cílem této diplomové práce bylo zpracování klinických kazuistik, které budou sloužit jako podklady pro výuku předmětu Psychosociální interakce farmaceut – lékař – pacient. Dalším cílem bylo vypracování informací, které by měly být sděleny pacientovi v lékárně. Výsledkem je pět zpracovaných klinických kazuistik, které poukazují na vybrané problémy, které mohou nastat při terapii hypertenze. Byly také zpracovány výše zmíněné informace, které by měly být sděleny lékárníkem pacientovi.

10. SUMMARY

Introduction: Arterial hypertension is a widely spread civilizational disease these days, as it has affected around one billion people all around the world. Arterial hypertension can lead to a development of the ischaemic heart disease and the cerebrovascular accident. It is estimated, that around nine million people die every year due to the consequences of arterial hypertension. However, these numbers do not need to be that high, with the right precautions, the arterial hypertension can be prevented. This disease is treacherous, because a patient rarely feels any symptoms. For that reason, it is important to raise the public awareness about this disease and the importance of its prevention. 1 Arterial hypertension can be divided according to the cause of its origin into a primary (essential) hypertension, and secondary (symptomatic) hypertension. Primary hypertension occurs in 90% of cases and its cause of origin is not exactly discoverable. Risk factors for its origin are age, gender, smoking, total cholesterol values, and the ratio of total cholesterol to the HDL-cholesterol. 3, 6 Secondary hypertension is a consequence of another pathologic condition. Endocrinology malfunctions, kidney diseases, coarctation of the aorta, neurogenic causes, and the obstructive sleep apnea syndrome are causing secondary hypertension. It can also be caused by usage of certain medications. 3 Today, monotherapy of arterial hypertension is becoming obsolete because in most cases, it is ineffective. The trend is to use double-combination and sometimes even triple-combination of anti-hypertension drugs. These fixed combinations allow for the dosage of anti-hypertension drugs to be lowered and thus mitigate side effects. This concept of therapy is increasing patient compliance and therefore the effectivity of a therapy.²⁴

Objective: The objective of this dissertation is the processing of clinical case interpretations that will serve as a basis for an education of the subject psychosocial interactions pharmacist – doctor – patient. The effort was to point out selected problems during a hypertension treatment. Treatment of hypertension in pregnancy and lactation is also mentioned. Another objective was to process information that should be given to any patient in a pharmacy, for his or her therapy were the most effective and the safest.

Methodology: Five clinical case interpretations were processed - clinical case interpretations 1, 2, 3 and 4 have the same structure. They contain the same patient characteristics, his or her medication and its characteristics, dosage evaluation, description of interactions among particular drugs and its evaluation, clinical case interpretation conclusion, and information that should be emphasized to the patient. Drug interactions were searched for in the Lexicomp application. Fifth clinical case interpretation is

processed in research form. Prescriptions that a patient came to collect, and pharmaceutical consultations sent to the pharmacy of the Silesian hospital in Opava were used as a source for the clinical case interpretations.

Results: During the writing of this dissertation, there was effort to point out some medication issues that can arise during a treatment of arterial hypertension. First clinical case interpretation is focused on a patient with excessive therapy and the inappropriateness of combination of anti-hypertension drugs together with NSAID. Second one points out hypertension treatment with diabetic patients and the inconvenience of using beta-blockers among these patients. Third one is focused on a patient suffering from depression and the interaction between paroxetine with metoprolol via CYP 2D6. Fourth clinical case interpretation refers to the issue of treatment of a patient suffering from epilepsy, interactions between carbamazepine and amlodipine, and hyperkalemia as a possible serious side effect when using anti-hypertension drugs. Finally, fifth clinical case interpretation focuses on the issue of a pregnant patient hypertension treatment, the development of hypertension during birth and the hypertension therapy during lactation. Every clinical case interpretation also contains information that should be given to a patient in a pharmacy.

Conclusion: The objective of this dissertation was to process clinical case interpretations that will serve as a basis for an education of the subject psychosocial interactions pharmacist – doctor – patient. Another objective was to develop information that should be given to a patient in a pharmacy. The result is five processed clinical case interpretations, that point out some issues that can arise from the hypertension treatment. Information mentioned earlier was also processed as they should be told to a patient by a pharmacist.