

Farmakoterapie kardiovaskulárních chorob u populace v České republice

PRÁZNOVCOVÁ L.

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta Hradec Králové, Katedra sociální a klinické farmacie

Došlo 6. ledna 2009 / Přijato 20. ledna 2009

SOUHRN

Farmakoterapie kardiovaskulárních chorob u populace v České republice

Frekvenční analýzou léčiv dle ATC klasifikace bylo zjištěno, že 48,5 % do analýzy zahrnutých léčivých přípravků tvoří léčiva ze skupiny C – léčiva ovlivňující kardiovaskulární systém. Nejvíce léčivých přípravků bylo předepsáno osobám ve věkové skupině 61 let a více. Potvrzuje se tak statistické údaje, že výskyt kardiovaskulárních onemocnění stoupá s věkem. Pouze 8,7 % pacientů, jímž byla předepsána léčiva ze skupiny C, užívalo monoterapii. Nejvíce používaných látek bylo ze skupiny beta-blokátorů. Používají se v terapii hypertenze, ICHS, arytmii, srdečního selhání a kardiomyopatií. Příznivě ovlivňují kardiovaskulární mortalitu a morbiditu. Kombinovanou terapii užívalo 91,3% pacientů. Nejvíce byla předepisována kombinace tří účinných látek této skupiny. Kombinovaná terapie umožňuje snížení dávek jednotlivých účinných látek oproti monoterapii, kdyby se použila dávka maximální a zvýšilo by se riziko výskytu nežádoucích účinků. Farmakoterapie kardiovaskulárních chorob by měla být zvolena individuálně pro každého pacienta dle závažnosti choroby a přidružených chorob.

Klíčová slova: farmakoterapie – kardiovaskulární choroby – monoterapie – kombinovaná terapie

Čes. a slov. Farm., 2009; 58, 28–34

SUMMARY

Pharmacotherapy of cardiovascular diseases in the population of the Czech Republic

On the basis of frequency analysis under ATC classification, 48.5% of included pharmaceuticals were found to belong to group C, i.e., agents with an impact on the cardiovascular system. The largest number of pharmaceuticals was prescribed to persons of the age group of 61 years of age and over. It confirms the statistic data saying that cardiovascular diseases increase with age. Only 8.7% of patients to whom group C pharmaceuticals were prescribed used monotherapy. The most widely employed pharmaceuticals were beta-blockers, which are used in the therapy of hypertension, ICD, arrhythmia, coronary insufficiency, and cardiomyopathia. They have a positive impact on cardiovascular mortality and morbidity. 91.3% of patients used combination therapy. The largest number of prescribed pharmaceuticals was a combination of 3 active substances of this group. Combination therapy makes it possible to decrease the doses of each active substance in contrast to monotherapy, where the maximal doses are used, thus increasing the risk of side effects. Pharmacotherapy of cardiovascular disease should be in relation to a concrete patient and his or her other diseases.

Key words: pharmacotherapy – cardiovascular diseases – monotherapy – combination therapy

Čes. a slov. Farm., 2009; 58, 28–34

Má

Adresa pro korespondenci:

PharmDr. Lenka Práznovcová, Ph.D.
Katedra sociální a klinické farmacie FaF UK
Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové
e-mail: lenka.praznovcova@faf.cuni.cz

Úvod

Kardiovaskulární onemocnění

Kardiovaskulární onemocnění (KVO) jsou hlavní příčinou úmrtí ve většině průmyslově vyspělých zemí, jako jsou USA, Kanada, Austrálie, ale i Evropa, kde na ně ročně zemřou více než 4 miliony osob. Zhruba polovina úmrtí na nemoci oběhové soustavy je v evropských zemích způsobena ischemickou chorobou srdeční a přibližně v jedné třetině případů je příčinou úmrtí cévní mozková příhoda. Podíl KVO na celkové úmrtnosti je nižší v zemích Evropské unie (EU) než v zemích ostatních. Existují i výrazné regionální rozdíly. Nejnižší úmrtnost na KVO je v zemích kolem Středozemního moře (Francie, Itálie, Španělsko, Portugalsko, bývalá Jugoslávie a Řecko). Nejvyšší úmrtnost na KVO mají v současné době země bývalého východního bloku. V České republice (ČR) jsou nemoci oběhové soustavy rovněž hlavní příčinou úmrtí. Z celkového počtu zemřelých 104 441 osob v roce 2006, zemřelo na KVO 52 560 osob, což stanoví 50,3 % všech úmrtí. Nejčastěji se jednalo u obou pohlaví o chronickou ischemickou chorobu srdce, akutní infarkt myokardu, aterosklerózu a cévní mozkovou příhodu. Obecně lze říci, že ženy častěji trpí na nemoci oběhové soustavy než muži. V roce 2006 zemřelo na tyto nemoci 28 750 žen a 23 810 mužů. Počet úmrtí na kardiovaskulární onemocnění souvisí s věkem. Největší jejich zastoupení je u nejstarších osob, kdežto v nejnižších věkových skupinách se nemoci oběhové soustavy podílejí na úmrtí pouze nepatrně. Jak vyplývá ze statistických údajů za rok 2006, po 45. roce převažují ve struktuře příčin smrti novotvary, i když zastoupení KVO roste. Po dosažení maximálního podílu na celkovém počtu úmrtí ve věkové skupině 55–69 let se v dalších věkových skupinách podíl novotvarů na celkovém počtu úmrtí snižuje a začínají převažovat nemoci oběhové soustavy. Jejich zastoupení s věkem roste a v nejvyšší věkové kategorii osob starších 95 let dosahuoval podíl kardiovaskulárních onemocnění 75 %^{1,2)}.

Farmakoterapie ICHS

Cílem farmakoterapie je snížení mortality a morbidity, zlepšení kvality života a snížení potřeby chirurgické léčby. Farmakoterapii se vždy kombinuje s nefarmakologickými opatřeními (zákaz kouření, redukce váhy, dostatek pohybu, dietní opatření apod.). V primární prevenci se podávají léky, které zabraňují rozvoji aterosklerózy, která je hlavní příčinou ICHS, jako jsou hypolipidemika a antiagregační látky pro snížení rizika vzniku trombózy. V sekundární prevenci je k dispozici celá řada léků³⁾.

Nitráty

Nitráty působí dilataci stenotických koronárních artérií. Mechanismus účinku spočívá v tom, že organické nitráty dodávají molekulu oxidu dusnatého (NO), který se váže na receptory buněk hladkého svalu cévní stěny. Dochází k aktivaci guanylátcyklasy a následnému zvýšení obsahu cyklického guanosinmonofosfátu (cGMP), který omezuje přístup vápníku do aktinomyozinového komplexu hladké

Tab. 1. Přehled nitrátů

Generický název	obchodní název
glycerol trinitrát	NITROGLYCERIN, NIT-RET, NITROMINT
isosorbid mononitrat	MONO MACK DEPOT, MONOTAB SR, SORBIMON
isosorbid dinitrát	ISOPELET, ISOKET, CARDIKET RETARD

svalové buňky cévní stěny a dochází k vazodilataci. Nitráty vedou k symptomatické úlevě, jejich příznivé ovlivnění mortality však nebylo prokázáno (studie GISSI 3, ISIS-4). Nitráty jsou nejčastěji používané léky v léčbě anginy pectoris jak při akutní bolesti, tak i v profylaxi záхватů ischemie. Jejich časté užívání vede ke ztrátě účinku v důsledku vývoje tolerance. Lze tomu zabránit vynescháním nitrátů na dobu 10–12 hodin (obvykle přes noc). V tomto období lze podat molsidomin (CORVATON, MOLSIHEXAL), na který prakticky nevzniká tolerance. Strukturou není nitrát, ale konečný účinek je shodný s nitráty⁴⁾ (tab. 1).

Blokátory kalciiových kanálů

Blokátory kalciiových kanálů (BKK, antagonisté vápníku) jsou látky, které specificky inhibují průnik Ca^{2+} do buněk srdečního svalu, buněk převodního systému a buněk hladkého svalstva cévní stěny. Výsledkem tohoto působení je snížení stažlivosti, zpomalení šíření vztoku a vazodilatace⁵⁾. BKK jsou velmi heterogenní skupinou léků. Dihydropyridinové přípravky mají vysokou cévní selektivitu, dominuje u nich účinek vazodilatační, kardiodepresivní účinky jsou klinicky zanedbatelné. Léčebně se využívají v léčbě hypertenze a anginy pectoris, včetně vazospastické. U verapamisu dominují účinky na myokard a na převodní systém, které vedou ke snížení kontraktility a zpomalení srdeční frekvence. Proto byl dříve užíván hlavně jako antiarytmikum při léčbě supraventrikulárních tachyarytmii. Dnes je ceněn i jako účinné antihypertenzivum a jeho antianginózní účinky jsou srovnatelné s β -blokátory. Diltiazem má oba účinky, vazodilatační i kardiodepresivní, zhruba v rovnováze⁴⁾ (tab. 2).

β -blokátory

β -blokátory zůstávají stále jednou ze základních skupin léků u všech forem ICHS s výjimkou vazospastické AP, u které mohou vyvolat nebo zesilovat koronární spazmy. Kromě léčby ICHS jsou též nepostradatelnými léky u hypertenze, arytmii, kardiomyopatií a též chronického srdečního selhání. Ve všech výše uvedených indikacích, na základě mnoha studií, prokázaly snížení mortality i morbidity. Většina léčebných účinků je dána blokádou β_1 -receptorů („kardioselektivita“), naopak větší počet specifických vedlejších účinků je dán blokádou β_2 -receptorů. Jejich antianginózní účinek je založen na snížení spotřeby kyslíku v myokardu při negativně inotropním a negativně chronotropním působení. Zvyšují fibrilační práh při akutní ischemii myokardu a mají antiarytmický účinek. Ukončení léč-

Tab. 2. Přehled blokátorů kalciových kanálů

Typ	generický název	frekvence dávek a denní dávka	obchodní název
dihydropyridiny	nifedipin – ret.	1–2x 30–40 mg	CORDIPIN XL, NIFECARD XL
	isradipin	2x 2,5, ret. 1x 5 mg	LOMIR, LOMIR SRO
	nitrendipin	1x 10–40 mg	LUSOPRESS
	felodipin	1x 5–10 mg	PLENDIL ER, PRESID
	lacidipin	1x 4–8 mg	LACIPIIL
	amlodipin	1x 5–10 mg	ZOREM, AGEN, ORCAL
	barnidipin	1x 10–20 mg	VASEXTEN
benzotiazepiny	diltiazem – ret.	2x 90–180 mg nebo 1x 240 mg	DIACORDIN SR
fenylalkylaminy	verapamil – ret.	1x 240 mg	VEROGALID ER, VERAPAMIL AL

ret. – retardovaný

Tab. 3. Přehled β -blokátorů

Typ	generický název	frekvence dávek a denní dávka	obchodní název
neselektivní bez ISA kardioselektivní bez ISA	metipranolol	2–3x 5–20 mg	TRIMEPRANOL
	betaxolol	1x 10–20 mg	LOKREN, BETAXA
	bisoprolol	1x 5–10 mg	CONCOR
	atenolol	1x 50–100 mg	TENORMIN, ATENOLOL AL
	metoprolol	2x 50–100 mg, ret. 1x 100–200 mg	BETALOC, VASOCARDIN SR
neselektivní s ISA	pindolol	1x 5–30 mg	APO-PINDOL
	bopindolol	1x 1 mg	SANDONORM
kardioselektivní s ISA	acebutolol	1x 200–400 mg	SECTRAL, ACECOR
	celiprolol	1x 100–200 mg	TENOLOC

ISA – vnitřní sympathomimeticá aktivita, ret. – retardovaný

by β -blokátoru nesmí být náhlé, musí se vysazovat postupně během několika dnů, jinak hrozí vznik akutního infarktu při náhlém vzestupu spotřeby kyslíku v myokardu. β -blokátoru dělíme na selektivní, blokující především β_1 -receptory, a neselektivní (např. metipranol, propranolol), které blokují nejen receptory β_1 , ale i β_2 , a proto mají také účinky bronchokonstrikční a metabolické. Důležitou roli hraje také vnitřní sympathomimeticá aktivita (ISA). β -blokátoru s ISA mohou způsobit po navázání na β -receptor jeho strukturální změnu analogickou změně vyvolané agonisty. Nemají tak výrazný bradykardizující účinek, mají však zřetelně menší (nebo žádný) vliv na mortalitu nemocných po prodělaném IM, proto se pro sekundární prevenci nedoporučují. Novější β -blokátoru s jen mírně vyjádřenou ISA (z neselektivních bopindolol, ze selektivních acebutolol a celiprolol) však mají kardioprotektivní účinek zachován (tab. 3).

Inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu

Angiotensin II (složka renin-angiotensinového systému) se významnou měrou podílí na patofiziologii nejrůznějších kardiovaskulárních onemocnění, především hypertenze, remodelaci myokardu při srdečním infarktu, chronického srdečního selhání a v neposlední řadě i na rozvoji aterosklerózy. Inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACEI) inhibují angiotensin konvertující enzym, a tím zabrání přeměně angiotensinu I na angiotensin II. Součas-

ně inhibice angiotensin konvertujícího enzymu zabírá nejprvu vazodilatační kininu, hlavně bradykininu, který zvyšuje tvorbu prostacyklinu, stimuluje produkci oxidu dusnatého v endotelu, inhibuje agregaci destiček a jejich adhezivitu. Snižuje stimulaci výdeje aldosteronu kůrou nadledvin. Výsledky nedávno ukončených klinických studií HOPE s ramiprilom a EUROPA s perindoprilom ukazují, že z chronického preventivního podávání ACEI profitují všichni nemocní s manifestní ICHS. Proto by měl ACEI dostávat každý nemocný po prodělaném IM, pokud ovšem nemá kontraindikace a lék dobře toleruje⁴⁾ (tab. 4).

Blokátor receptoru pro angiotensin II

Jsou známy dva typy receptorů pro angiotensin II, receptor AT₁ a AT₂. Blokátor receptoru pro angiotensin (sartany) antagonizuje AT₁-receptor, který zprostředkovává většinu klinicky známých účinků angiotensinu II. Navíc při blokádě AT₁-receptoru množství angiotensinu II v plazmě stoupá, výše se pravděpodobně na AT₂-receptor. Jeho stimulace má právě opačné účinky než stimulace AT₁-receptoru, tj., zprostředkovává vazodilataci a brzdí buněčný růst. Na rozdíl od ACEI nedochází k inhibici kinázy a hromadění kininů, především bradykininu, který je obviňován z nejčastějšího nežádoucího účinku ACEI, a to dráždivého kaše.

Sartany jsou indikovány v léčbě hypertenze a nemocným po IM většinou tehdy, pokud pacient netoleruje ACEI pro suchý kašel (tab. 5).

Tab. 4. Přehled inhibitorů ACEI

Generický název	frekvence dávek a denní dávka	obchodní název
enalapril	2× 5–20 mg	ENAP, ENALAPRIL
quinapril	2× 5–10 mg	ACCUPRO
lisinopril	1× 5–20 mg	DAPRIL, DIROTTON
perindopril	1× 4 mg	PRESTARUM
trandolapril	1× 2 mg	GOTPEN
spirapril	1× 6 mg	RENPRESS
ramipril	2× 2,5–5 mg	RAMIL, TRITACE
captopril	3× 25–50 mg	TENSIOMIN

Tab. 5 Přehled sartanů

Generický název	denní dávka	obchodní název
losartan	50–100 mg	LOZAP, LORISTA
valsartan	80–160 mg	DIOVAN
telmisartan	40–80 mg	MICARDIS
candesartan	8–32 mg	ATACAND
irbesartan	150–300 mg	APROVEL

Antiagregacní a antikoagulační léčba

Zabránit vzniku trombotického uzávěru tepny je možné protidištěckou či antikoagulační léčbou. Nejužívanějším lékem s antiagregacním účinkem je kyselina acetylsalicylová (ANOPYRIN) v obvyklém dávkování 1× denně 100 mg p.o. Antiagregacní účinek je dán irreverzibilní blokádou cyklooxygenázy-1, klíčového enzymu v syntéze tromboxanu A₂, který je nezbytný k aktivaci krevních destiček. Podání kyseliny acetylsalicylové (ASA) je indikováno u všech nemocných s ICHS, s výjimkou případu její nesnášenlivosti. Dlouhodobá léčba výrazně snižuje riziko reinfarktu nebo úmrtí. Alternativním antiagreganciem kyseliny acetylsalicylové je clopidogrel (PLAVIX) v dávce 1× denně 75 mg. Je blokátorem destičkových receptorů ADP. Má méně nežádoucích účinků a podle výsledků velké studie CAPRIE snižuje výskyt aterotrombotických komplikací bez ohledu na jejich lokalizaci asi o 9 % více než kyselina acetylsalicylová. Avšak vzhledem k jeho vysoké ceně je preskripcie omezena na specialisty. U nemocných po zavedení koronárního stentu je doporučována jako prvá volba kombinace clopidogrelu s ASA v prevenci okluze ošetřené koronární tepny. Použití jiných léků (indobufen, dipyradomil) nemá opodstatnění. Antikoagulační léky (warfarin, trombinové inhibitory) se kombinují s kyselinou acetylsalicylovou u vysoce rizikových nemocných. Léčba warfarenem však s sebou nese nutnost pravidelného monitorování a i při lege artis vedené léčbě se vyskytují krvácivé komplikace⁴⁾.

Trombolytika (fibrinolytika)

Trombolytika jsou látky, které aktivací plazminogenu umožňují rozpouštění krevních sraženin. Uplatnění nachází v léčbě trombóz a akutního IM, kdy rozpouštějí krevní sraženinu, která vedla k upcání některé koronární tepny.

Ze zástupců lze zmínit streptokinasu, urokinasu, tkáňový aktivátor plazminogenu (t-PA), alteplasu, anistreplasu, saruplasu aj.

Hypolipidemika

Nesprávné hodnoty cholesterolu se pokládají za známky vyššího koronárního rizika. Dosáhnout vhodných hodnot režimovým opatřením, které je však vždy nezbytné, je v mnoha případech nemožné a je třeba zahájit hypolipide-mickou léčbu. Přednost v léčbě se dává statinům, u kterých preventivní studie prokázaly, že při dlouhodobém podávání výrazně snižují koronární i celkovou mortalitu a rovněž snižují nutnost revaskularizačních výkonů. Podobné důkazy u fibrátů zatím chybějí, ale i přesto jsou u řady nemocných indikovány. Statiny blokují reduktázu HMG-CoA (3-hydroxy-3-methylglutarylkoenzym A). Dochází tak ke snížení syntézy cholesterolu a indukcí tvorby buněčných receptorů, které vychytávají cholesterol. Fibráty působí jako agonisté nitrojaderných receptorů, tzv. PPAR. Ve výsledku fibráty snižují hladiny celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu a triglyceridů, HDL-cholesterol se zvyšuje. Nový přístup představují látky, které selektivně inhibují absorpci cholesterolu ve střevě. Prvním lékem této skupiny je ezetimib. Je sice účinný i v monoterapii, ale jeho hlavní význam je v kombinační léčbě se statiny nebo fibráty⁴⁾ (tab. 6, 7).

Ostatní léky

Trimetazidin (PREDUCTAL, PREDUCTAL MR) patří do skupiny metabolických modulátorů (také inhibitory 3-KAT). Jeho antianginózní účinky jsou podmíněny ovlivněním metabolismu kardiomyocytů – při ischémii přesunuje výrobu ATP od na kyslík náročnější β-oxidace mastných kyselin ke glykolýze, která je na spotřebu kyslíku šetrnější. U nemocných s AP snižuje výskyt anginózních záхватů

Tab. 6. Přehled statinů

Generický název	denní dávka	obchodní název
lovastatin	20–40 mg	MEVACOR
simvastatin	20–40 mg	SIMGAL, SIMVACARD, VASILIP
pravastatin	20–40 mg	LIPOSTAT
fluvastatin	40–80 mg	LESCOL
atorvastatin	10–40 mg	SORTIS, ATORIS, TULIP, TORVACARD
rosuvastatin	10–20 mg	CRESTOR

Tab. 7. Přehled fibrátů

Generický název	denní dávka	obchodní název
feno-fibrát	160–267 mg	LIPANTHYL, APO-FENO, LIPIREX
ciprofibrát	100 mg	LIPANOR
bezafibrát	400–600 mg	REGADRIN B
etofyllin clofibrát	500–1000 mg	DUOLIP FORTE

a spotřebu nitroglycerinu, zvyšuje toleranci zátěže a anginózní práh. Je vhodný především pro kombinační léčbu u nemocných, u kterých nejsou potíže uspokojivě kontrolovány monoterapií. Kombinovat ho lze s β -blokátory, blokátory kalciových kanálů i nitráty.

Ivabradin (PROCOROLAN) je zástupcem nové skupiny léků, tzv. bradinů (také blokátorů proudu If). Tyto látky selektivně zpomalují spontánní depolarizaci buněk sinuso-vého uzlu a zpomalují srdeční frekvenci. Jeho místo v léčbě AP je jako alternativa k β -blokátorům u nemocných se sinusovým rytmem, kteří mají k betablokátorům kontraindikace nebo je netolerují. Vzhledem k vysoké ceně je u nás jeho preskripce omezena na specialisty⁴⁾.

POKUSNÁ ČÁST

Průzkum se uskutečnil v období listopad – prosinec 2007 v Lékárně Pod podloubím v Třinci v Moravskoslezském kraji. Jednotliví respondenti byli vybráni náhodně z pacientů, kteří přišli do lékárny s lékařským předpisem. Celkový počet respondentů byl 150, 98 žen a 52 mužů. Údaje, které pacienti neposkythli, jako výrobce, ATC skupina nebo účinná látka léčivého přípravku, byly doplněny z databáze AISLP, která zahrnuje všechny registrované léčivé přípravky. ATC systém (anatomicko-terapeuticko-chemický systém) umožňuje třídění léčiv na základě nejčastěji užívané indikace podle chemických a terapeutických vlastností a podle toho, jaký anatomický systém ovlivňují. Přiřazuje každé léčivé látkce kód, který má pět úrovní⁴⁾.

Všechny výpočty v tabulkách byly provedeny v programu Microsoft Excel, procentuální hodnoty byly zaokrouhleny na jedno desetinné místo. Při hodnocení léků předepsaných lékařem pacientovi byly podrobněji analyzovány léky C skupiny ATC klasifikace, tedy léky určené pro léčbu kardiovaskulárního systému. Bylo zjištěno, jaký podíl do analýzy zahrnutých přípravků tvořila léčiva této ATC skupiny a jakým věkovým skupinám pacientů byly nejčastěji předepisovány. Dále jsou uvedeny již konkrétní účinné látky C skupiny použité v monoterapii nebo kombinované terapii. Monoterapii se rozumí léčba jedním léčivým přípravkem obsahujícím jednu účinnou látku. V kombinované terapii může být použito více léčivých přípravků nebo pouze jeden přípravek obsahující dvě a více účinných látek (tzv. kombinovaný přípravek). V této práci jsou uvedeny kombinace látek v rámci samotné C skupiny ATC klasifikace. Kombinovaný přípravek je v tabulkách vyznačen tak, že pod jednou skupinou C se nachází více účinných látek.

VÝSLEDKY A DISKUZE

U kardiovaskulární preskripce byla provedena frekvenční analýza skupiny C ATC klasifikace.

Jak vyplývá z tabulky 8, frekvenční analýza těchto léků dosahovala až 48,5 % ze všech předepsaných léků. Nejvíce léčivých přípravků C skupiny bylo předepsáno osobám

Tab. 8. Počet léčivých přípravků v jednotlivých skupinách ATC klasifikace, které byly předepsány dotazovaným osobám

ATC	ženy		muži		celkem	
	počet	%	počet	%	počet	%
A	74	15,7	35	15,3	109	15,6
B	43	9,1	28	12,2	71	10,2
C	222	47,2	117	51,1	339	48,5
D	9	1,9	4	1,7	13	1,9
G	5	1,1	0	0,0	5	0,7
H	12	2,6	0	0,0	12	1,7
J	5	1,1	2	0,9	7	1,0
L	1	0,2	0	0,0	1	0,1
M	26	5,5	15	6,6	41	5,9
N	51	10,9	18	7,9	69	9,9
P	0	0,0	0	0,0	0	0,0
R	20	4,3	10	4,4	30	4,3
S	2	0,4	0	0,0	2	0,3
V	0	0,0	0	0,0	0	0,0

Tab. 9. Frekvenční analýza monoterapie účinnými látkami skupiny C (dle ATC klasifikace)

ATC	účinná látka	DD	trvale		užívání dlouhodobě	krátkodobě
			trvale	dlouhodobě		
C02	rilménidin	1x 1 mg	–	–	–	1
C04	pentoxifyllin	2x 400 mg	–	1	–	–
C05	troxerutin	2x 300 mg	–	1	–	–
C07	acebutolol	1x 200 mg	–	1	–	–
	atenolol	1x 50 mg	–	1	–	–
	betaxolol	1x 10 mg	–	1	–	–
	metoprolol	1x 25 mg	–	1	–	–
C08	amlodipin	1x 5 mg	–	1	–	–
C10	simvastatin	1x 20 mg	–	2	–	–

Tab. 10. Frekvenční analýza osob, kterým byla ve sledovaném období předepsána kombinovaná terapie přípravky ze skupiny C (dle ATC klasifikace)

Kombinace	počet osob	podíl (%)
2 účinné látky	20	19,0
3 účinné látky	39	37,1
4 účinné látky	22	21,0
5 účinné látky	13	12,4
6 účinné látky	6	5,7
7 účinné látky	3	2,9
8 účinné látky	1	1,0
9 účinné látky	1	1,0

ve věkové skupině 61 let a více. Potvrzuje se takto statistické údaje, že výskyt kardiovaskulárních onemocnění stoupá s věkem⁴⁾.

Pouze 8,7 % pacientů, jimž byla předepsána léčiva ze skupiny C, užívalo monoterapii. Nejvíce látek použitých právě v monoterapii bylo ze skupiny β -blokátorů. Používají se v terapii hypertenze, ICHS (s výjimkou variantní angií pectoris), arytmii, srdečního selhání a kardiomyopatií. Příznivě ovlivňují kardiovaskulární mortalitu a morbiditu. Zajímavostí je, že v monoterapii byl předepsán i přípravek s obsahem rilménidinu, léku používaného v terapii hypertenze. Je to agonista imidazolinových receptorů v kardiovaskulárních řídících centrech prodloužené míchy. Toto

Tab. 11. Přehled kombinací tří účinných látek skupiny C (dle ATC klasifikace)

ATC/účinná látka	DD	ATC/účinná látka	DD	ATC/účinná látka	DD
C01 propafenon	2x 300 mg	C03 amilorid	1x 2,5 mg	hydrochlorothiazid	1x 2,5 mg
C01 isosorbid mononitrát	1x 50 mg	C03 amilorid	1x 5 mg	hydrochlorothiazid	1x 50 mg
C01 digoxin	1x 0,125 mg	C03 furosemid	1x 20 mg	C03 spironolacton	2x 25 mg
C01 isosorbid mononitrát	1x 50 mg	C03 spironolacton	2x 25 mg	C04 pentoxifyllin	2x 400 mg
C01 isosorbid mononitrát	1x 50 mg	C05 rutosid	2x 20 mg	ac. ascorbicum	2x 100 mg
C01 isosorbid mononitrát	2x 20 mg	C05 troxerutin	2x 300 mg	C10 fenofibrát	1x 200 mg
C01 propafenon	3x 150 mg	C08 amlodipin	1x 5 mg	C09 perindopril	1x 5 mg
C01 isosorbid mononitrát	1x 50 mg	C09 perindopril	1x 4 mg	C10 fenofibrát	1x 200 mg
C02 rilmenidin	1x 1 mg	C09 telmisartan	1x 40 mg	hydrochlorotiazid	1x 6,25 mg
C03 furosemid	1x 20 mg	C03 spironolacton	2x 25 mg	C07 metoprolol	3x 25 mg
C03 spironolacton	2x 25 mg	C05 rutosid	1x 20 mg	ac. ascorbicum	1x 100 mg
C03 indapamid	1x 2,5 mg	C05 tribenosid	2x 400 mg	C07 betaxolol	1x 10 mg
C05 rutosid	1x 20 mg	ac. ascorbicum	1x 100 mg	C07 betaxolol	1x 10 mg
C05 heparinoid troxerutin	lokálně dlp 2x 300 mg	C07 betaxolol betaxolol	1x 10 mg 1x 10 mg	C09 perindopril perindopril	1x 5 mg 1x 4 mg
C05 tribenosid	1x 400 mg	C07 celiprolol	1x 200 mg	C10 atorvastatin	1x 20 mg
C05 diosmin	3x 450 mg	hesperidin	3x 50 mg	C09 trandolapril	1x 2 mg
C05 rutosid	2x20 mg	ac. ascorbicum	2x100 mg	C10 simvastatin	1x5 mg
C07 atenolol betaxolol betaxolol betaxolol betaxolol bisoprolol	2x 50 mg 1x 5 mg 1x 5 mg 1x 5 mg 1x 20 mg 1x 1,25 mg	C08 nitrendipin felodipin amlodipin amlodipin amlodipin amlodipin	1x 20 mg 1x 5 mg 1x 5 mg 1x 5 mg 1x 5 mg 1x 2,5 mg	C09 flosinopril perindopril trandolapril perindopril spirapril losartan	1x 20 mg 1x 4 mg 1x 2 mg 2x 4 mg 1x 6 mg 2x 50 mg
C07 bisoprolol	1x 10 mg	C09 losartan	1x 50 mg	hydrochlorothiazid	1x 12,5 mg
C07 betaxolol	1x 5 mg	C09 perindopril	1x 4 mg	indapamid	1x 1,25 mg
C07 atenolol betaxolol betaxolol	2x 25 mg 1x 10 mg 1x 10 mg	C09 perindopril perindopril ramipril	1x 4 mg 1x 2 mg 1x 5 mg	C10 fenofibrát atorvastatin atorvastatin	1x 267 mg 1x 10 mg 1x 10 mg
C08 isradipin	1x 5 mg	C09 spirapril	1x 6 mg	C10 fenofibrát	1x 267 mg
C09 perindopril	1x 4 mg	indapamid	1x 1,25 mg	C10 atorvastatin	1x 10 mg
C09 perindopril	1x 4 mg	indapamid	1x 1,25 mg	C10 atorvastatin	1x 20 mg

DD – denní dávka, dlp – dle potřeby

centrálně působící antihypertenzivum díky absenci mortalitních studií se doporučuje používat spíše v kombinační léčbě především s diuretikem, BKK nebo ACEI. Méně výhodná kombinace je s β -blokátorem⁴⁾. Přehled účinných látek je uveden v tabulce 9.

Kombinovanou terapii užívalo 91,3 % pacientů, jimž byla předepsána léčiva ze skupiny C. Z tabulky 10 vyplývá, že nejvíce se předepisovala kombinace tří účinných látek této C skupiny.

Výskyt interakcí, popřípadě kontraindikací mezi těmito látkami byl další analyzovaný okruh. Poměrně často docházelo k současnému podání **kalium šetřicího diureтика** (spironolacton, amilorid) a **inhibitoru ACE** (cilazapril, qinapril, perindopril, ramipril). Tady je potřeba zvýšené opatrnosti pro riziko vzniku hyperkalémie. ACEI snižují plazmatické hladiny aldosteronu, což vede k retenci draslíku a kalium šetřicí diureтика vedou ke snížení exkrece draslíku⁶⁾. K dalším interakcím v preskripci docházelo při kombinacích látek s digoxinem. Monitorovat plazmatické hladiny draslíku je potřeba při současném podání **digoxinu s klíčkovým nebo thiazidovým diuretikem**, kdy v důsledku hypokalémie navozené diuretikem může docházet ke zvýšení toxicity digoxinu. Naproti tomu při kombinaci **digoxinu se spironolactonem** (kalium šetřicím diuretikum) je možné zvýšení plazmatických koncentrací digoxinu. Digoxin je substrátem P-glykoproteinu a spironolacton díky inhibici tohoto P-glykoproteinu způsobuje pravděpodobně snížení non-renální exkrece digoxinu. Ke zvýšení plazmatických hladin digoxinu může dojít také při současném podávání **digoxinu a diltiazemu**. V preskripci se vyskytla i kombinace **propafenonu s metoprololem**. Metoprolol je biotransformován na CYP2D6, kdežto propafenon tento cytochrom inhibuje. Dochází tedy ke zpomalení biotransformace metoprololu a následnému zvýšení jeho hladiny v plazmě a snížení jeho celkové clearance. V tomto případě je vhodné snížit dávky metoprololu⁶⁾.

Obecně lze říci, že předepsané kombinace léků ze skupiny C dle ATC klasifikace byly použity správně, pouze v několika případech by mohlo dojít k nežádoucím účinkům vyplývajícím z interakce. Přímé kontraindikace se v kardiovaskulární preskripci nevyskytovaly. Dávkování jednotlivých účinných látek může být různé. Závisí na několika faktorech, například zda látka je podávána v monoterapii, nebo v kombinované terapii, závisí na typu onemocnění, na jeho závažnosti. Dobrým příkladem může být upřednostnění kombinované terapie před monoterapií v léčbě hypertenze. Kombinovaná terapie umožňuje nejen zesílení antihypertenzního účinku, ale i snížení dávek jednotlivých účinných látek oproti monoterapii, kdy by se použila dávka maximální, a zvýšilo by se riziko výskytu nežádoucích účinků. Přehled kombinací tří účinných látek skupiny C (dle klasifikace ATC) je uveden v tabulce 11.

ZÁVĚR

Farmakoterapie kardiovaskulárních chorob je v České republice srovnatelná s farmakoterapií ve vyspělých

státech. Nemoci oběhové soustavy jsou nejčastější příčinou úmrtí celosvětově včetně České republiky, i když v posledních 20 letech mají u nás klesající tendenci. O závažnosti situace nám vypovídá i kardiovaskulární preskripce, kdy téměř polovina předepsaných léčiv byla určena právě k léčbě kardiovaskulárních onemocnění.

Veliký význam v boji proti těmto nemocem má kardiovaskulární preskripce, zejména správná volba léku, ať již v monoterapii, nebo v kombinované terapii zvolena individuálně pro každého pacienta dle závažnosti jeho choroby a přidružených onemocnění. Rovněž farmaeut má nezastupitelnou roli v této terapii. Jeho úkolem je motivovat pacienta k léčbě, podat mu kvalitní a odborné informace z oblasti farmak a zdůraznit význam dobré compliance pacienta, aby léčba byla pro pacienta nejfektivnější. Je nezbytné klást důraz i na prevenci těchto chorob, která může uchránit pacienta před nepříjemnými projevy nemoci a také pozitivně ovlivňuje ekonomické aspekty, kdy se snižují náklady na léčbu nemoci oběhové soustavy. Fyzická aktivita, vhodná strava, abstinence kouření a snížení stresových situací mají blahodárný vliv jak na psychickou, tak i na fyzickou stránku člověka, kdy se snižuje riziko obezity, která je často nedílnou součástí kardiovaskulárních onemocnění.

LITERATURA

- Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR: Zemřelí 2006 [online]. Praha: Vydává Ústav zdravotnických informací a statistiky v ČR, 2007 [cit. 2007-11-19]. Dostupný z WWW: http://www.uzis.cz/download.php?ctg=10&search_name=Zem%F8el%ED%202®ion=100&kin_d=1&mn_id=5300. ISSN 1210-9967.
- Cífková, R.: Epidemiologie kardiovaskulárních onemocnění. Mimořádná příloha Postgraduální medicíny: Preventivní kardiologie 2006; 8, 6–12.
- Špinar, J., Vítověc, J. et al. Ischemická choroba srdeční [online]. c2005, poslední revize 28. 2. 2008 [cit. 2008-02-28]. Dostupný z WWW: http://www.zdravcentra.cz/cps/rde/xchg/zc/xsl/3141_1587.html.
- Feberová, R.: Diplomová práce 2008; 17–24, 34–36, 46, 49, 51–52, 54–55.
- Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR: Zemřelí 2006 [online]. Praha: Vydává Ústav zdravotnických informací a statistiky v ČR, 2007 [cit. 2007-11-19]. Dostupný z WWW: http://www.uzis.cz/download.php?ctg=10&search_name=Zem%F8el%ED%202®ion=100&kin_d=1&mn_id=5300. ISSN 1210-9967.
- Kontrolní modul lékových interakcí [program na CD-ROM]. Verze 2006 pro Windows 2000 a vyšší. Praha: Infopharm 2006.
- Automatizovaný informační systém léčivých přípravků (AISLP) [databáze online]. Praha: Zentiva 2008 [cit. 2008-04-09]. Dostupný z WWW: https://www.zdravcentra.cz/cps/rde/xchg/zc/xsl/aislp.html/papp/zc_aislp/a02dd1; Databáze léků AISLP.