

2. Přednáška: SYLABUS

Rizika podávání léčiv kardiovaskulárního systému: antihypertenziva

F1PI1 Psychosociální interakce farmaceut-lékař-pacient

2. 3. 2020

PharmDr. Bc. Dana Mazánková, Ph.D.

mazankovad@vfucz

Hypertenze

- prevalence hypertenze v ČR: **35 %**
- definice arteriální hypertenze:
**opakované zvýšení TK $\geq 140/90$ mm Hg
naměřeného minimálně u dvou po sobě jdoucích návštěv**
- jeden z nejvýznamnějších rizikových faktorů pro:
ICHS, CMP, ischemickou chorobu DK, srdeční a ledvinné selhání
ovlivnitelný rizikový faktor
- o prognóze pacienta s hypertenzí rozhoduje:
výše TK dosaženého při léčbě

Cíle antihypertenzní léčby

1. účinná antihypertenzní léčba
2. ochrana „cévního zdraví“ pacienta

- stav endotelu ovlivňují i další rizikové faktory:
 - Dyslipidemie
 - DM
 - Menopauza
 - Kouření
 - homocystein

Dělení hypertenze

- **výše TK**
- **hodnoty TK, která je zvýšena**
- **„stálosti TK“**
- **etiologie**

Definice a klasifikace krevního tlaku podle měření TK v ordinaci (v mm Hg)

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

Doporučované hodnoty TK nejnovějších poznatků

- snížit TK na cílové hodnoty u všech hypertoniků :
< 140/90 mm Hg
- u hypertoniků s vysokým KV rizikem je doporučována cílová hodnota TK:
< 130/80 mm Hg
 - hypertonici s DM:
< 140/85 mm Hg
- u nemocných nad 65 let věku:
lze tolerovat **systolický TK 140–150 mm Hg**

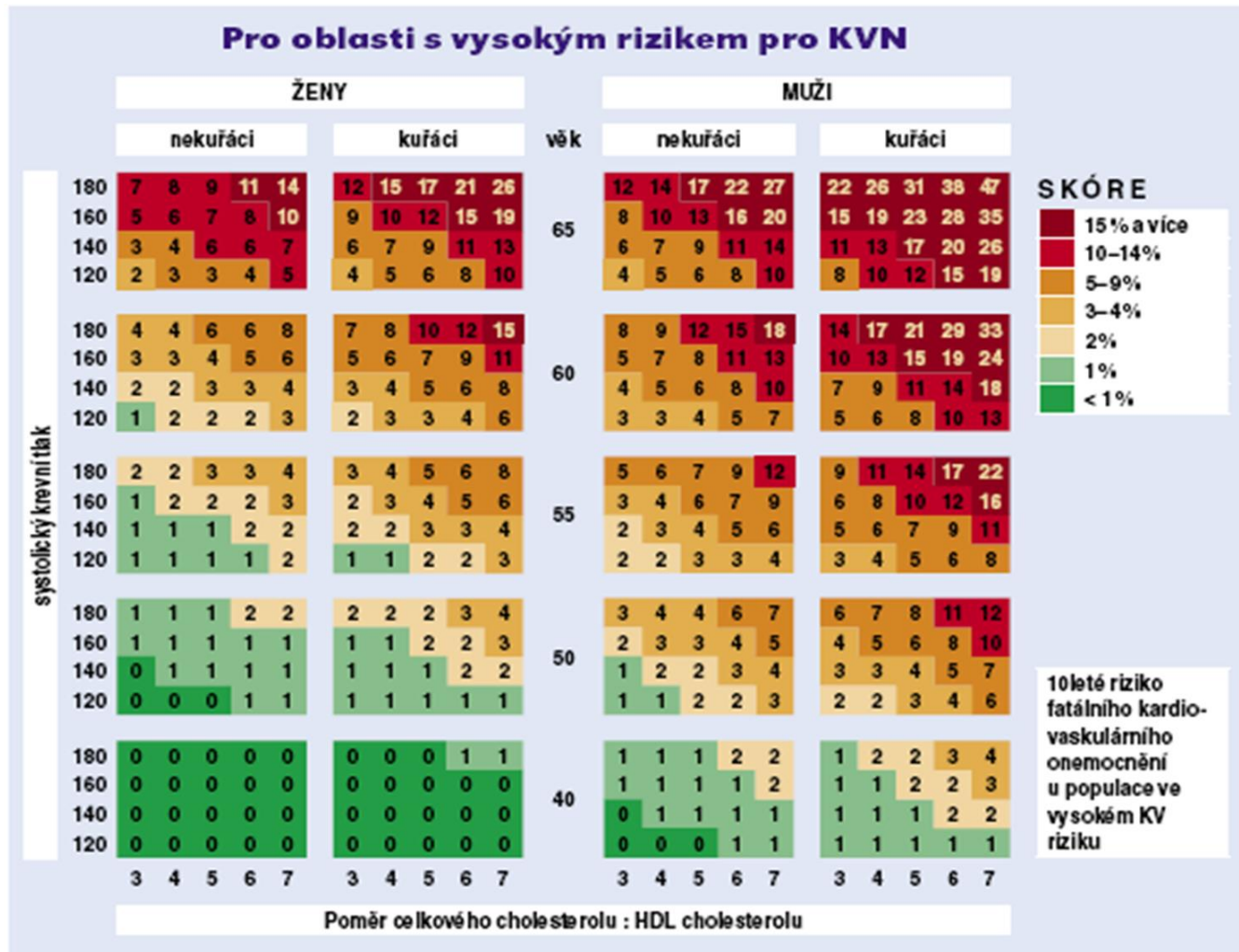
Prognóza arteriální hypertenze a stanovení celkového KVS rizika - projekt SCORE

- prognóza pacienta s hypertenzí závisí:
 1. **výši TK**
 2. **přítomnosti dalších RF aterosklerózy**
 3. **poškození cílových orgánů**
 4. **přidružených onemocněních**
- při určování celkového KV rizika postupujeme dle barevných nomogramů , vycházejících z projektu SCORE
- asymptomatických jedinců
- **vysoké riziko:** hodnota $\geq 5 \%$
- **velmi vysoké riziko:** hodnota $\geq 10 \%$
 - pacienti s prokázaným KV onemocněním
 - pacienti s prokázaným renálním onemocněním
 - diabetici (1. i 2. typu) s prokázaným orgánovým poškozením

SCORE: Desetileté riziko onemocnění na KV v české populaci

- tabulka založená na koncentraci celkového cholesterolu

- tabulka založená na poměru celkového cholesterolu : HDL cholesterolu



- vypracovává doporučené postupy pro léčbu



- léčbu hypertenze zahajujeme monoterapií (úspěšná max. ve 30 %) nebo kombinací 2 léčiv („single pills“ nebo fixní kombinací)
- cíl antihypertenzní léčby:
 - 1. snížení rizika vzniku KV příhod**
 - 2. snížení TK měřeného v ordinaci pod 140/90 mm Hg**

Základní skupiny antihypertenzních léčiv

- **ACE-inhibitory**
- **blokátoři receptorů angiotenzinu II (sartany, AT1-blokátory)**
- **blokátoři kalciových kanálů dihydropyridinového typu**
- **blokátoři kalciových kanálů – verapamil a diltiazem**
- **sulfonamidová nethiazidová a thiazidová diuretika**
- **kličková diuretika**
- **beta-blokátory**

Rezistentní hypertenze:

- **antagonisté mineralokortikoidních receptorů (spironolakton)**
- **blokátoři periferních alfa-receptorů**
- **centrálně působící látky (methyldopa)**

ACE-inhibitory

- účinek:
 - antihypertenzní
 - kardioprotektivní
 - vazoprotektivní
 - renoprotektivní efekt
 - příznivé účinky na metabolismus cukrů
- zlepšují prognózu u **vysoce rizikových nemocných s ICHS, CMP, periferní aterosklerózou, diabetiků**
- snižují riziko **nově vzniklého diabetu 2. typu**
- nejdůležitější kontraindikace: **hypertenze v těhotenství**
- nejčastější NÚ: **suchý kašel**
- monitoring koncentrací draslíku, urey a kreatininu
- pozn. **captopril**
 - krátký T_{1/2}

Blokátory receptorů angiotenzinu II (sartany, AT1-blokátory)

- indikace: viz. ACE-inhibitory
- kontraindikace: viz. ACE-inhibitory
- nejčastější NÚ:
 - **závratě**
 - **ortostatická hypotenze**
 - sartany **nevyvolávají kašel**
- monitoring koncentrací draslíku, urey a kreatininu

Blokátory kalciových kanálů

- snižují TK navozením **systemové vazodilatace**
- výhody:
 - **neovlivňují negativně metabolismus lipidů a glycidů**
 - **nevedou k bronchokonstrikci**
 - **příznivě ovlivňují průtok krve ledvinami a periferním řečištěm**
 - **během léčby nemusíme provádět žádné speciální laboratorní kontroly**
- vhodné pro léčbu **hypertenze ve stáří** a **izolované systolické hypertenze**
- **krátkodobě působící dihydropyridiny** (verapamil, diltiazem)
- **dlouhodobě působící dihydropyridiny III. gen.** (amlodipin, barnidipin, ...)
 - vysoká lipofilita
- nejčastější NÚ:
 - **perimaleolární otoky**
 - **návaly krve v obličeji (flush), závratě, cefalea**
 - **zácpa**

Diuretika

1. sulfonamidová diuretika - dle chemické struktury:

- thiazidová - např. **hydrochlorothiazid**
- nethiazidová - např. **indapamid, chlortalidon**
- účinek:
 - v ledvinách
 - **vazodilatační účinek**
- indikace:
 - **hypertenze u starších osob**
 - **kombinační léčba**
- nejčastější NÚ:
 - **hypokalémie, hyperurikémie a hyponatrémie**
 - silně závislé na dávce
 - dlouhodobého hledisko: **negativní účinek na metabolismus glycidů**

2. kličková diuretika

- indikace:
 - jako antihypertenziva pouze při **významně snížené glomerulární filtraci:**
léčba **hypertenze provázené závažným městnavým srdečním selháním**
- **furosemid**

Beta-blokátory (blokátory β -adrenergních receptorů)

- nevýhoda: **vyšší výskyt NU a menší ovlivnění rizika CMP**
- nejčastější NÚ:
 - **poruchy rytmu**
 - **bradykardie**
 - **bronchospasmy**
 - **celková únava, slabost, pocit chladu v končetinách**
 - **muži středního věku někdy udávají snížení potence**
 - **zhoršení dechu**
 - **deprese, poruchy spánku**
 - **dlouhodobého hledisko: negativní ovlivnění lipidového a glycidového metabolismu**

- preference vysoce kardioselektivních BB s dlouhým T1/2
 - př. **betaxolol, bisoprolol, acebutol**
 - vs. **metoprolol** (3-4 hod)
- velmi vhodné i BB s vazodilatačním účinkem
 - **carvedilol, nebivolol**
- indikace:
 - zejména **kombinační léčba**
 - hypertonici často trpí **ICHS**
 - hypertenze spojená s **chronickým srdečním selháním**
 - lze i **monoterapie**
 - hypertonici s **vysokou aktivitou sympatiku**
 - **hypertonici s anxiózními stavy, palpitace**

Použití dvojkombinací /fixních kombinací antihypertenziv

- **ACE-inhibitor / AT₁-inhibitor + blokátor kalciových kanálů**
 - vhodné u hypertenze s vysokým KV rizikem
 - **ACE-inhibitor / AT₁-inhibitor + sulfonamidové nethiazidové / thiazidové diuretikum**
 - hypertenze starších osob
 - stavy po CMP – **indapamid**
 - hypertenze u DM 2. typu, nefropatie
 - **Diuretikum + blokátor kalciového kanálu**
-

- **ACE-inhibitor + AT₁-inhibitor**
- **ACE-inhibitor / AT₁-inhibitor + beta-blokátor**
- **Diuretikum + beta-blokátor**
- **Verapamil / diltiazem + beta-blokátor**

Použití trojkombinací /fixních kombinací antihypertenziv

- výhodnost **kombinování látek z různých tříd** oproti zvyšování dávek jednoho antihypertenzního léku
- součástí má být vždy diuretikum
 - **ACE - inhibitor / AT₁-inhibitor + blokátor kalciového kanálu + diuretikum**
- kombinace s hypolipidemikem:
 - **ACE - inhibitor + dihydropyridinový blokátor kalciového kanálu + statin**
perindopril + amlodipin + atorvastatin
 - častá koexistence hypertenze a dyslipidemie

Přídavná léčba u antihypertenzní léčby - protidestičková (antiagregační) léčba

kyselina acetylsalicylová - v dávkách kolem 100 mg denně

- indikace:
 - pacienti s již **prodělanou** kardiovaskulární příhodou
 - pacienti s **významným snížením renálních funkcí**
 - u ostatních hypertoniků by měla být zvažena, pokud jsou ve **vysokém KV riziku**
- u hypertoniků v sekundární prevenci a ve vysokém KV riziku
- u hypertoniků s nízkým KV rizikem

Přídavná léčba u antihypertenzní léčby - hypolipidemická léčba

statiny

- indikace:
 - **hypertonici s desetiletým rizikem fatální kardiovaskulární příhody $\geq 5\%$** dle tabulek SCORE, pokud nefarmakologickou léčbou nebylo dosaženo cílových hodnot:
 - LDL cholesterol **$< 2,5$ mmol/l**
 - hypertonik se současně manifestní **ICHS, periferní aterosklerózou, diabetem mellitem nebo prodělanou CMP**
 - podáváme statiny tak, jak je doporučováno u příslušných onemocnění
 - cílem u těchto nemocných je dosáhnout hodnot:
 - LDL cholesterolu **$< 1,8$ mmol/l**

Léčba hypertenze u specifických skupin pacientů

Léčba hypertenze u starších osob

změny na kardiovaskulárním systému:

- **zvýšení kolagenu**
- **pokles elasticity** stěn srdečních komor
 - do cévních stěn se ukládá i **vápník** a **lipidy**
- **hypertrofie levé srdeční komory**
- **zhoršení žilních funkcí, pokles žilního tonusu**

změny na ledvinách:

- **snížení glomerulární filtrace**
- **snížení prokrvení ledvin**
- **snížení tubulární sekrece**

- TK měříme vsedě i vstoje za účelem detekce **ortostatické hypotenze**
- cílový TK geriatrických pacientů (stejně jako u mladších pacientů):
 - < **140/90 mm Hg**
 - **systolický TK 140–150 mm Hg**
- Preferovaná léčiva ze skupin:
 - **thiazidům podobná diuretika**
 - **indapamid**
 - **ACE-inhibitory /AT₁-inhibitor**
 - upřednostnit léčiva s 24 hod. působením – **ramipril, perindopril, trandolapril**
 - **dihydropyridinové blokátory kalciových kanálů**
 - **verapamil, diltiazem**

Risk management farmakoterapie u starších osob s hypertenzí

Pacienti s dlouhodobou antihypertenzní léčbou

– rutinéři

vs.

Pacienti s nově nasazenou antihypertenzní léčbou

– greenhorni

Zásady správné farmakoterapie starších pacientů:

1. používat nižší dávky (včetně dávk počáteční)
2. preference léčiv s **24hodinovým působením**
3. preference **fixních kombinací**
4. role lékárníka - používání **dávkovačů na léky**
5. role lékárníka - hlídat **duplicity léčiv**
6. role lékárníka - aktivně pátrat po **lékových interakcích**
7. role lékárníka - poradenství při **úpravě životního stylu**
6. role lékárníka - poradenství při **samoléčbě**
7. role lékárníka - **monitoring TK v lékárně**, asistence při **nácviku domácího měření TK**, správná technika měření TK !

Antihypertenzní léčiva s potvrzenou účinností nižších dávek ve stáří

Léčivo	Obvyklá doporučená dávka (mg/den)	Účinná dávka ve stáří (mg/den)
Enalapril	5	2,5
Hydrochlorothiazid	25	12,5
Kaptopril	50 – 75	12,5 (1-2x denně)
Metoprolol	100	50

Lékové interakce jednotlivých skupin antihypertenziv

Lékové interakce - diuretika

Antihypertenzivum	Interagující léčivo	Popis interakce	Opatření
Diuretika (kličková a thiazidová)	Digoxin	Vyšší toxicita digoxinu způsobená diuretiky navozenou hypokalémií	TDM draslíku
Diuretika (kličková a thiazidová)	NSAID	Snížení antihypertenzního účinku diuretik	
Furosemid	Amidoglykosidy, cis-platina	Zvýšení ototoxicity a nefrotoxicity	Pečlivé sledování NÚ
Furosemid	ASA > 650 mg	Snížení diuretického účinku furosemidu způsobené snížením jeho dostupnosti v místě účinku	Vyhnout se dávkám ASA > 650 mg
Furosemid	Léčiva prodlužující QT interval	Hypokalémie představuje rizikový faktor prodloužení QT intervalu	TDM draslíku Popř. podání K-šetřícího diuretika

Lékové interakce

- ACE-inhibitory a AT1-inhibitory

Antihypertenzivum	Interagující léčivo	Popis interakce	Opatření
ACE-inhibitory, AT1-inhibitory	Kalium-šetřící diuretika, spironolakton	Zvýšení rizika hyperkalémie	Sledovat projevy hyperkalémie
ACE-inhibitory, AT1-inhibitory	NSAID	Snížení antihypertenzního účinku ACE-inhibitorů a AT1-inhibitorů	Sledovat projevy sníženého antihypertenzního účinku
Enalapril	Allopurinol	Riziko vzniku těžké alergické reakce	Opatrnost při zahajování terapie
Losartan	Grapefruitová a pomerančová šťáva	Prodloužení biologického poločasu léčiva (inhibicí CYP 3A4)	Šťávy nedoporučit

Lékové interakce

- blokátory kalciového kanálu

Antihypertenzivum	Interagující léčivo	Popis interakce	Opatření
Felodipin, nifedipin, nitrendipin	Inhibitory, induktory CYP 3A4	Zvýšení / snížení plazmatické koncentrace BKK	Přizpůsobit dávky Resp. zvážit vysazení jednoho z léčiv
Nitrendipin	Digoxin	Zvýšení plazmatické koncentrace digoxinu	TDM digoxinu
Verapamil, diltiazem	Substráty, inhibitory, induktory CYP 3A4	Zvýšení biodostupnosti substrátů Zvýšení / snížení biodostupnosti BKK	Přizpůsobit dávky Resp. zvážit vysazení jednoho z léčiv
Verapamil, diltiazem	Digoxin	Zvýšení biodostupnosti digoxinu inhibicí P- glykoproteinu	TDM digoxinu
Verapamil, diltiazem	Karbamazepin	Zvýšení toxicity karbamazepinu a jeho plazmatických hladin	TDM karbamazepinu Resp. snížení dávek karbamazepinu

Lékové interakce - beta-blokátory

Antihypertenzivum	Interagující léčivo	Popis interakce	Opatření
beta-blokátory	I-MAO	Zvýšení hypotenzního účinku, nebo naopak hypertenzní krize	Současné podání se nedoporučuje
beta-blokátory	Inzulin, PAD	Maskování hypoglykémie	Řádný selfmonitoring glykémie
beta-blokátory	Verapamil, diltiazem, antiarytmika	Zesílení bradykardie, hypotenze	Nutné sledování srdečních funkcí a TK KI současné podání i. v. BB s verapamilem, diltiazamem
Metoprolol	Risperidon, flouxetin, paroxetin Celecoxib	Zvýšení účinku metoprololu interakcí na CYP 2D6	Sledování NÚ metoprololu (hypotenze, bradykardie, dušnost, ...)
Karvedilol	Digoxin	Karvedilolem vyvolaná inhibice P-glykoproteinu, zvýšení účinku digoxinu	TDM digoxinu Popř. redukce dávky digoxinu o 25 %
Celiprolol	Grapefruitová a pomerančová šťáva	Prodloužení biologického poločasu léčiva (inhibicí CYP 3A4)	Šťávy nedoporučit

Lékové interakce antihypertenziv s potravou

Antihypertenzivum	Potrava	Popis interakce	Opatření
Diuretika: - furosemid	Potrava obecně	Snížení vstřebávání antihypertenziv	Při užití léčiva je nutný časový odstup od potravy - podávat na lačno, tj. min. 1 hod před jídlem nebo 2 (až 3) hod po jídle
ACE-inhibitory: - perindopril, kaptopril, imidapril, moexipril			
Beta-blokátor: - celiprolol			
Methyldopa			
ACE-inhibitory K-šetřící diuretika (spironolakton)	Potrava bohatá na draslík - ryby, rajčata, meruňky, pomeranče, brambory, banány, mrkev, grapefruit	Zvýšení rizika hyperkalémie a následných arytmií, může jít až o život ohrožující stav	Omezit tento typ potravy Monitoring draslíku
Antihypertenziva obecně	Potrava bohatá na sodík - slaná jídla, lékořice, konzervované potraviny	Zvýšení TK a antagonizace th. účinku antihypertenziv	Omezit tento typ potravy
Celiprolol Losartan	Grapefruitová šťáva	Prodloužení biologického poločasu léčiva	Šťávy nedoporučit

Děkuji za pozornost!