

Liečba hypertenzie blokátormi receptorov pre angiotenzín II a orgánová ochrana

prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc.¹, doc. MUDr. Martin Wawruch, CSc.², doc. MUDr. Ľudovít Gašpar, CSc.¹, MUDr. Peter Minárik¹

¹ II. interná klinika LFUK a FNSP Bratislava

² Farmakologický ústav LFUK Bratislava

Antihypertenzívny účinok oboch v súčasnosti najpoužívanejších skupín liečiv ovplyvňujúcich renín-angiotenzín-aldosterónový systém (ACE-inhibítorov a AT-1 antagonistov) bol dostatočne preukázaný v minulosti. Obe skupiny liekov si tak našli svoje pevné postavenie v klinickej farmakoterapii. Okrem ich antihypertenzívneho účinku máme v súčasnosti dostatok dokladov o ich orgánovej ochrane (kardioprotekcii, nefroprotekcii, vaskuloprotekcii i oddialení manifestácie nového diabetu mellitus 2. typu pri ich použití v liečbe). Máme však už aj niektoré doklady o orgánovej ochrane i ďalšieho cieľového orgánu – mozgu. V skupine blokátorov receptorov pre angiotenzín II existujú však rozdiely aj v liečbe z pohľadu na plné terapeutické pokrytie počas celého dávkovacieho obdobia, rozdiely sú vo veľkosti použitých liečebných dávok, ale aj v dokázaných možnostiach pri orgánovej ochrane. Avšak pre svoju mimoriadnu dobrú znášateľnosť (profil vedľajších účinkov liečby je porovnateľný s placebom) sa táto skupina liečiv plne zaradila do liečebného arzenálu z hľadiska dlhodobej liečby vysoko rizikových pacientov s ochoreniami kardiovaskulárneho systému (1, 2).

Kľúčové slová: blokátory renín-angiotenzín-aldosterónového systému, orgánová ochrana, liečba.

Angiotensin II receptor blockers in antihypertensive therapy and organoprotection

Antihypertensive effects of both groups of drugs affecting the renin-angiotensin-aldosterone system (ACE-inhibitors and AT-1 antagonists) have been satisfactorily described in the past history. Both groups of drugs have a definite place in the clinical pharmacotherapy. Besides their antihypertensive properties we have at present enough evidence about their organoprotection (cardioprotection, nephroprotection, vasculoprotection and also prevention of new onset of type 2 diabetes mellitus in using them in therapy). There is also some evidence of organoprotection of other target organ – brain. Among the group of angiotensin II receptor blockers also differences from the point of view of full therapeutic coverage over the dosing interval, amount of used therapeutic dosages, but also of described organ protection effects. However as for their excellent tolerability (profile of side-effects is comparable to placebo) they are widely used as the therapeutic agents for high-risk patients with cardiovascular diseases (1, 2).

Key words: blockade of renin-angiotensin-aldosterone system, organoprotection, therapy.

Via pract., 2009, 6 (9): 338–341

Úvod

Angiotenzín II je jednou z najdôležitejších **peptidových látok renín-angiotenzín-aldosterónového systému**, ktorý hrá jednu z kľúčových úloh v homeostáze vody, sodíka a krvného tlaku a má aj podstatnú úlohu v patogenéze mnohých kardiovaskulárnych ochorení (3).

Viacere ukončené klinické štúdie presvedčivo ukázali, že **blokátory AT-1 receptorov** sú rovnako **vysoko účinné liečivá** a sú alternatívou liečby ACE-inhibítormi v sledovaných skupinách vysokorizikových pacientov s kardiovaskulárnym ochorením. U rizikových pacientov s hypertenziou významne znižujú riziko výskytu mozgovcovej príhody, kardiovaskulárnych príhod i kardiovaskulárnej mortality. **Výhodou liečby** je:

- špecifická blokáda AT-1 receptora;
- vysoký T/P pomer (nad 0,6), umožňujúci dávkovanie jedenkrát denne;
- dobrá tolerancia (profil vedľajších nežiaducich účinkov porovnateľný s placebom),
- metabolická neutrálnosť liečby, bez prítomných významných liekových interakcií;

- možnosť bezpečnej liečby komorbidít;
- dokázaná orgánová ochrana (4).

V tejto súvislosti v našich podmienkach existuje viacero publikovaných prác *in extenso*. Keďže súčasné obdobie je charakterizované tzv. medicínou dôkazov (ktorá je aj podkladom ku tvorbe súčasných platných svetových i národných odporúčaní), je potrebné v krátkosti sa zastaviť u faktov, ktoré sú skutočne dokázané v randomizovaných klinických štúdiách.

Ochrana orgánov

V oblasti ochrany **orgánov u vysokorizikového pacienta s kardiovaskulárnym ochorením** máme k dispozícii v medicíne dôkazov výsledky z viacerých už publikovaných randomizovaných štúdií. V poslednom období k nim pribudla ešte jedna vôbec z najväčších štúdií realizovaných v oblasti hypertenzie: ONTARGET/TRANSCEND. Nedávno publikovaná štúdia **ONTARGET** (*Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) preukázala rovnakú účinnosť predstavi-

teľov oboch sledovaných skupín blokátorov renín-angiotenzín-aldosterónového systému: ramiprilu a telmisartánu (5). Štúdia svojím priebehom nadviazala na veľmi známu štúdiu **HOPE** s ramiprilom (*The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators*) (6). V sekundárnej prevencii rizikového pacienta s hypertenziou sú obe uvedené liečivá porovnateľné. Ich liečebná kombinácia však priniesla vyšší výskyt vedľajších nežiaducich účinkov, zvlášť zo strany renálnych funkcií.

Orgánová ochrana – obličky

Nefroprotekcía bola dokázaná u pacientov s diabetickou nefropatiou v štúdiu **RENAAL** (*Reduction of Endpoints in Non-insulin dependent diabetes mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan*). Losartán preukázal významnú renoprotekciiu, nezávislú od svojho hypotenzívneho efektu. V štúdiu **IDNT** (*Irbesartan type II Diabetic Nephropathy Trial*), pacienti s hypertenziou a diabetom 2. typu boli liečení irbesartánom, amlodipínom, alebo placebom (v

štandardnej liečbe). Všetky tri spôsoby viedli ku dostatočnému zníženiu krvného tlaku. Podobne, ako tomu bolo v uvedenej štúdií RENAAL s losartánom, aj v štúdií IDNT irbesartán preukázal svoju významnú renoprotekciu, ktorá bola nezávislá od samotného zníženia krvného tlaku. Spomenutá štúdia bola súčasťou väčšieho programu **PRIME** s irbesartánom: (*Program for Irbesartan Mortality and morbidity Evaluations*), do ktorého zapadla ešte aj štúdia **IRMA II** (*Irbesartan MicroAlbuminuria type II diabetes mellitus in hypertensive patients*) (7). Irbesartán bol významne účinnejší, (zvlášť vo vyšších dávkach: 300 mg oproti 150 mg), než amlodipín, ako bola konvenčná antihypertenzívna liečba. Nefroprotekcia sa preukázala ako v počiatočných štádiách (progresia mikroalbuminúrie), tak i v neskorších štádiách (spomalenie progresie proteínúrie) u pacientov s diabetickou nefropatiou. Vzájomná kombinácia ACE-inhibítora trandolaprilu a AT-1 blokátora losartánu bola v nefroprotekciu ešte efektívnejšia, ako liečba samotnými liečivami, ako ukázala aj štúdia **COOPERATE** (8). Obe liečebné stratégie významne ovplyvnili a znížili proteinúriu, avšak kombinovaná liečba bola významne účinnejšia. V tejto súvislosti sa ukázalo, že liečba trandolaprilom bola u sledovaných pacientov bezpečná pre jeho duálne vylučovanie. Výsledky nemožno pripočítať iba hypotenzívnemu efektu, lebo poklesy tlaku boli vo všetkých troch ramenách porovnateľné. V oblasti nefroprotekcie sa však ukázali byť rozdiely v liečbe hypertenzie v jej sekundárnej prevencii (štúdie ONTARGET oproti COOPERATE).

Orgánová ochrana – srdce

Ďalší okruh orgánovej ochrany predstavuje **oblasť hypertrofiie ľavej komory srdca**. V súčasnosti sa považuje za **samostatný rizikový faktor** pre následnú **kardiovaskulárnu mortalitu**.

Významnou a prelomovou štúdiou bola štúdia **LIFE** (*Losartan Intervention For Endpoint reduction*) (9). Všetky sledované ukazovatele preukázali výhody liečby losartánom oproti betablokátoru atenololu, napriek tomu, že obe sledované liečivá rovnako znížili hodnoty krvného tlaku. Združený ukazovateľ (úmrtie na kardiovaskulárne príčiny, infarkt myokardu a mozgo-cievna príhoda) znížil losartán oproti atenololu vo významnej miere ($p = 0,021$). Liečba losartánom viedla tiež ku 25 % zníženiu výskytu novovzniknutého diabetes mellitus. Zníženie výskytu hypertrofiie ľavej komory (Cornell voltážne kritériá a Sokolow-Lyonov index na EKG) sa dosiahlo iba liečbou losartánom ($p = 0,0001$) (9).

Štúdia **VALUE** (*VALsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation*) sa koncepciou podobala spomenutej štúdií LIFE. Namiesto pacientov s hypertrofiou ľavej komory srdca sa vybrali pacienti s viacerými rizikovými faktormi v stredných vekových skupinách. Liečba valsartánom bola v porovnaní s amlodipínom efektívnejšia v účinnej kontrole krvného tlaku a v ovplyvnení morbidity (10).

Orgánová ochrana – sietnica

Liečbou AT-1 blokátorom je možné čiastočne ovplyvniť aj progresiu diabetickej proliferatívnej retinopatie a spomaliť tak rozvoj úplnej slepoty, ako preukázala štúdia **DIRECT** (*The Diabetic Retinopathy Candesartan Trials*). Diabetická retinopatia je svojim významom veľmi závažné ochorenie. Podstatným spôsobom zhoršuje kvalitu života pacientov s diabetes mellitus. Vedie ku slepote až u 60 % pacientov s diabetom 2. typu a u 40 % s diabetom 1. typu. Retinopatia sa vyskytuje až u 70 – 100 % pacientov s týmito základným ochorením (12).

Orgánová ochrana – kognitívne funkcie

Orgánová ochrana mozgu vo vzťahu ku **kognitívnym funkciám** bola sledovaná v štúdií **SCOPE** (*Study on Cognition and Prognosis in the Elderly*), ktorá sa zamerala na vplyv liečby kandesartánom u starších pacientov s miernou hypertenziou aj na kognitívne funkcie (MMSE skóre > 24) (13). Liečba viedla ku 10,9 % poklesu relatívneho rizika závažných kardiovaskulárnych príhod, 27,8 % poklesu nefatálnej mozgo-cievnej príhody a všetkých mozgo-cievnych príhod o 23,6 %, pri zachovaní kognitívnych funkcií v oboch sledovaných liečebných skupinách. Výsledky nezáviseli na dosiahnutom poklese krvného tlaku.

Nedávno boli zverejnené výsledky observačnej štúdie, ktorá sa zamerala na vzťah medzi kontrolou krvného tlaku, zvlášť systolického tlaku, a kognitívnymi funkciami u pacientov s hypertenziou. Sledovaný AT-1 blokátor bol eprosartán. V staršej vekovej populácii predstavuje pokles kognitívnych funkcií značný liečebný problém, ktorý je z hľadiska ďalšej prognózy takéhoto pacienta veľmi významný. Je spojený so zmenami v cievnej stene pri starnutí a jej zníženou schopnosťou rozťažiteľnosti. Pacienti s hypertenziou však môžu profitovať z akéhokoľvek zníženia krvného tlaku a výhodné je použiť také antihypertenzívum, ktoré má dlhý polčas účinku a chráni pacienta aj v skorých raňajších hodinách (znižuje riziko výskytu náhlejšej mozgo-cievnej prí-

hody liečbou hypertenzie). V sledovanej veľkej kohorte (25 745 pacientov s hypertenziou vo veku nad 50 rokov) so sledovaním kognitívnych funkcií pomocou MMSE boli pacienti liečení dávkou 600 mg eprosartánu denne (v monoterapii, alebo v kombinovanej liečbe) tak, aby sa dosiahli cieľové hodnoty krvného tlaku (14). Ukázalo sa, že pri polročnej liečbe eprosartánom sa v dôsledku zníženia systolického krvného tlaku kognitívne funkcie nielen zachovali, ale i mierne zlepšili. Liečba bola bezpečná a veľmi dobre tolerovaná, ako to je v celej skupine AT-1 blokátorov. Má to veľký význam z hľadiska potrieb dlhodobej perzistencie liečby u staršieho pacienta s hypertenziou.

Zaujímavé výsledky prinieslo sledovanie dvoch AT-1 blokátorov (eprosartánu a valsartánu) z hľadiska hemodynamických zmien (cirkulácia na predlaktí farebnou dopplerovskou ultrazvukovou metódou) u hypertonikov počas izometrického a mentálneho stresu. Bolo sledovaných 36 pacientov randomizovaných na liečbu v dvoch ramenách: 600 mg eprosartánu a 160 mg valsartánu denne. Oba liečebné postupy viedli k významnému poklesu krvného tlaku a periférnej cievnej rezistencie počas oboch testov. Eprosartán viedol ku väčšiemu poklesu rezistencie počas testu s hangripom než valsartán. Obe látky zlepšili mikrocirkuláciu krvného toku, pričom eprosartán kontroloval tok krvi počas handgripu lepšie než valsartán (15).

Pri sledovaní orgánovej ochrany u starších pacientov s hypertenziou je potrebné zamerať sa aj na dva ukazovatele, ktoré sa ukázali ako významné z hľadiska ďalšej prognózy: systolický krvný tlak a pulzný tlak. So spomínaným starnutím dochádza vplyvom zmien na cievnom systéme ku strate kolagénu, ktorý nahrádza fibrózne tkanivo. Cieva sa stáva rigidnejšou, menej rozťažiteľnou a následkom tohto stavu je postupný vzostup systolického a pokles diastolického krvného tlaku (stav sa klasifikuje ako izolovaná systolická hypertenzia – ISH). Táto sa ukázala byť závažným nezávislým rizikovým faktorom z hľadiska morbidity a mortality pre starších pacientov (16,17,18).

V medicíne dôkazov máme ešte výsledky štúdií **ETAPA I a II**, liečených AT-1 blokátorom eprosartánom (19,20). Ukázal sa ako účinný a dobre tolerovaný (iba 1 % pacientov hlásilo nežiaduci účinok) aj v skupine starých pacientov nad 70 rokov s prítomnou ISH (20). Významnejší vplyv na orgánovú ochranu bol pri liečbe eprosartánom oproti starším hypotenzívam (napr. atenolol). Efekt je veľmi pravdepodobne sprostredkovaný cez ovplyvnenie centrálného

tlaku v aorte. V poslednom období sa ukázalo tento ukazovateľ pri sledovaní jednotlivých tried antihypertenzív ako najprediktívnejší.

Veterans Administrative Centrum v Los Angeles uskutočnilo v 55 centrách v USA a 3 centrách v Kanade sledovanie u 706 pacientov s miernou a stredne ťažkou hypertenziou, ktoré hodnotilo účinnosť liečby monoterapiou eprosartánom 400 – 600 mg denne a kombinovanou liečbou s hydrochlorotiazidom počas sledovaného obdobia dvoch rokov terapie. Obe liečebné možnosti sa ukázali byť bezpečné a účinné pri dlhodobej kontrole krvného tlaku v širokom spektre pacientov s hypertenziou (21). V patogenéze týchto stavov hrá dôležitú úlohu dysregulácia systémov renín-angiotenzín-aldosterón (jeho kľúčový činiteľ angiotenzín II) a sympatikový nervový systém. Systémy sú vzájomne prepojené a navzájom sa ovplyvňujú (22). Ich duálnym ovplyvnením je možné dosiahnuť synergický účinok, keďže eprosartán významne ovplyvnil ako neurohormonálnu aktivitu, tak aj globálne riziko kardiovaskulárnych komplikácií u pacientov s vysokým pridaným rizikom (23).

Vysoká aktivita systémov RAAS a SNS je kľúčovým faktorom v patogenéze nielen hypertenzie, ale i chronického obličkového ochorenia (kardiorenálny syndróm). Na oboch úrovniach v regulácii za patofyziologických stavov je možné výhodne použiť ako ACE-inhibítory, tak i AT-1 blokátory. Je to zvlášť výhodné aj z hľadiska ochrany cieľových orgánov u vysoko rizikových pacientov s kardiovaskulárnym ochorením (24). Kardiorenálny syndróm sa v poslednom čase ukázal byť významným patofyziologickým stavom. Chronické obličkové postihnutie je totiž dnes známym markerom zvýšenej kardiovaskulárnej morbidita a mortality a títo pacienti zomierajú viac na kardiovaskulárne príčiny, než na zhoršenie základného obličkového ochorenia.

Orgánová ochrana – náhla mozgovocievna príhoda

Napokon je ešte potrebné zastaviť sa pri ďalšom dôležitom okruhu orgánovej ochrany mozgu v súvislosti s náhlou mozgovocievnuou príhodou. Jedným z najväčších benefitov liečby hypertenzie je významné zníženie rizika primárnej náhlej mozgovocievnej príhody, ktoré dosiahla v RCT až 35 – 40% (24). V medicíne dôkazov je však údajov o orgánovej ochrane mozgu, v porovnaní so srdcom a obličkami, podstatne menej.

Okrem už vyššie spomenutej štúdie SCOPE sa uskutočnila ešte jedna významná štúdia

PROGRESS, ktorá spadala do oblasti sekundárnej prevencie mozgovocievnej príhody s ACE-inhibítorm (perindopril) a diuretikom (indapamid). Liečba viedla ku 28 % zníženiu tohto primárneho ukazovateľa oproti konvenčnej liečbe (25). Viac randomizovaných klinických štúdií v tomto kontexte sekundárnej prevencie (okrem štúdie ACCESS) (26) sa neurobilo. Realizovala sa ešte štúdia **MOSES** (*The Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared With Nitrendipine for Secondary Prevention*) (27). Zahrnula pacientov, ktorých lieči internista, všeobecný lekár a nemocničný praktík (v Nemecku a Rakúsku). Sledovala 1405 pacientov s anamnézou prekonania mozgovocievnej príhody, alebo tranzitórnej ischemickej príhody. Pacienti boli randomizovaní do dvoch ramien liečby: eprosartán 600 mg denne a nitrendipín 10 mg denne. Antihypertenzívna liečba bola rovnako efektívna v oboch sledovaných ramenách a bola potvrdená i ambulantnými monitorovaniami krvného tlaku. Liečba bola účinná už po troch mesiacoch liečby, kedy viac ako tri štvrtiny pacientov na monoterapii dosiahli požadované cieľové hodnoty podľa platných odporúčaní. Cieľové hodnoty pri liečbe monoterapiou sa dosiahlo u 34,4 a 33,1 % pacientov. Kombinovanú liečbu potrebovalo 65,6 a 66,9 % pacientov v uvedených liečebných ramenách (30). Fakt, že ku normalizácii tlaku (verifikovanej aj holterovskou technikou) došlo u takého vysokého počtu pacientov, bolo prekvapením. Pretože napríklad už vo vyššie uvedených štúdiách LIFE to bolo iba 49 a 46 % a vo VALUE iba 58 a 64 %. Napriek porovnateľnému zníženiu krvného tlaku v oboch ramenách liečba eprosartánom oproti nitrendipínu bola významne efektívnejšia (21 % pokles relatívneho rizika celkovej mortality, kardiovaskulárnych a cerebrovaskulárnych príhod a 25 % pokles relatívneho rizika opakovanej mozgovocievnej príhody). Tieto výsledky sú štatisticky významné. Významné rozdiely sa našli aj u podskupiny pacientov s diabetes mellitus, u ktorých liečba eprosartánom viedla k lepšej kontrole krvného tlaku ako pri liečbe antagonistom kalcia nitrendipínom (28, 29).

Poslednou dôležitou štúdiou, ktorá sledovala orgánovú ochranu mozgu bola štúdia **PRoFESS** (*Prevention Regime For Effectively Avoiding Second Stroke*) s telmisartánom a dvoma porovnávanými druhmi antiagregačnej liečby (kyselina acetylsalicylová s dipyridamolom oproti klopidogrelu) (30). Bola to zatiaľ najväčšia štúdia, ktorá zahrnula do sledovania až 20 332 pacientov po prekonanej mozgovocievnej príhode. Telmisartán v tejto štúdií nepreukázal štatisticky významný vplyv na primárny sledo-

vaný cieľ (čo bola rekurentná cievná mozgová príhoda). Avšak na ovplyvnenie takého cieľa, je obdobie 2,5 roka veľmi krátke. Ale už po 6-mesiacnej liečbe telmisartánom sa začali sledované kumulatívne krivky významne rozdeľovať. To isté bolo vidieť i pri sledovaní druhotného (kompozitného) cieľa: smrť z cievnych príčin, infarkt myokardu, cievná mozgová príhoda a novovzniknuté, alebo zhoršené srdcové zlyhanie (30). Tieto výsledky poukazujú na potrebu dlhšieho obdobia liečby potrebnej na ovplyvnenie systému RAAS cieľovou liečbou.

Literatúra

1. Weber M. Angiotensin II receptor blockers and cardiovascular outcomes: the evidence now and in the future. *JRAAS* 2001; 2 (Suppl2): S12–S16.
2. Dukát A. Renín-angiotenzínový systém – súčasnosť a budúcnosť. *JAMA-CS*, výber 2000; 8 (Suppl3):1–2.
3. Stroth U, Unger T. The renin-angiotensin system and its receptors. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999;33 (Suppl1):S21–S28.
4. Burnier M, Brunner HR. Angiotensin II receptor antagonists. *The Lancet* 2000; 355: 637–645.
5. Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events. The ONTARGET Investigators. *NEJM* 2008; 358: 1547–1559.
6. Yusuf S, Sleight P, Pogue J et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 42: 145–153.
7. Rodby RA, Rohde RD, Clarke WR et al. The Irbesartan type II Diabetic Nephropathy Trial. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15: 487–497.
8. Nakao N, Yoshimura A, Morita H et al. Combination treatment of angiotensin II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 117–124.
9. Dahlof B, Devereux R, de Faire U et al. The Losartan Intervention For Endpoint reduction (LIFE) in Hypertension study. *Am J Hypertens* 1997; 10: 705–713.
10. Mann J, Julius S. The Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation (VALUE) trial of cardiovascular events in hypertension. *Blood Pressure* 1998; 7: 176–183.
12. The Diabetic Retinopathy Candesartan Trials (DIRECT) Programme. *JRAAS* 2002; 3: 255–261.
13. Hansson L, Lithell H, Skoog I et al. Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *Blood Pressure* 1999; 8:177–183.
14. Hanon O, Berrou JP, Negre-Pages L et al. Effects of hypertension therapy based on eprosartan on systolic arterial blood pressure and cognitive function: primary results of the Observational Study on Cognitive function And Systolic Blood Pressure Reduction open-label study. *J Hypertension* 2008; 26: 1642–1650.
15. Arosio E, De Marchi S, Prior M et al. Haemodynamic effects of eprosartan and valsartan in hypertensive patients during isometric and mental stress. *J Hypertension* 2005; 23: 1923v1927.
16. Benetos AS, Rudnicki A, Safar M et al. Pulse pressure and cardiovascular mortality in normotensive and hypertensive subjects. *Hypertension* 1998; 32: 560–564.
17. Franklin S, Khan SA, Wong ND et al. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Heart Study. *Circulation* 1999; 100: 354–360.
18. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1991; 265: 3255–3264.

19. Staessen JA, Fagard R, Thijs L et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997; 350:757–764.

20. Hedner T, Himmelmann A. For the Eprosartan Multinational Study Group. The efficacy and tolerance of one and two daily doses of eprosartan in essential hypertension. *J Hypertension* 1999; 17: 129–136.

21. De la Sierra A, Munoz A, Arcos E et al.: Effect of eprosartan on Pulse Pressure and Blood Pressure Components in Patients with Isolated Systolic Hypertension. *Blood Pressure* 2004;13 (Suppl2): 5–10.

22. De la Sierra A, Munoz A, Arcos E et al. Effect of treatment with eprosartan on pulse pressure. Response predicting factors. *Hypertension* 2003; 20: 223–229.

23. Dhakam Z, McEniery CM, Cockcroft JR et al. Atenolol and Eprosartan: Differential Effects on Central Blood Pres-

sure and Aortic Pulse Wave Velocity. *Amer J Hypertension* 2006;19: 214–219.

24. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 2003; 289: 2560–2572.

25. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood pressure lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033–1041.

26. Schrader J, Luders S, Kulschewski A et al. Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors Study Group. The ACCESS study. *Stroke* 2003; 34:1699–1703.

27. Luders S. Principal Results of a Prospective Randomised Controlled Study: Morbidity and Mortality after Stroke-Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention (MOSES). *JRAAS* 2005; 6 (Suppl 1): S1–S3.

28. Strauss SE, Majumdar SR, McAlister FA. New evidence for stroke prevention. *JAMA* 2002; 288: 1388–1395.

29. Schrader J, Hammersen F, Luders S et al. Morbidity and Mortality After Stroke in Patients with Diabetes – Subgroup Analysis from the MOSES Study. *J Clin Basic Cardiol* 2006; 9 (Suppl 1): 2–5.

30. Yusuf S, Drener HC, Sacco RL. PROFESS Study Group. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2008; 359: 1225–1237.

prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc.
I. interná klinika LFUK a FNsP Bratislava
Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava
andrej.dukat@faneba.sk



Kalium chloratum Biomedica

100 x 500 mg,
obalené tablety

Výdaj lieku je viazaný na
lekársky predpis a je hradený
z prostriedkov verejného
zdravotného poistenia.



Osvedčený liek opäť v lekárňach

Skrátené SPC Kalium chloratum Biomedica

Názov lieku: KALIUM CHLORATUM BIOMEDICA 100x500mg, obalené tablety

Terapeutické indikácie: Predchádzanie a liečba nedostatku draslíka pri zvýšených stratách draslíka močom, vrátane iatrogénne indukovaných: polyurická fáza renálnej insuficiencie, forsírovaná diuréza, podávanie kaliuretických diuretík najmä v kombinácii s digitalisovými glykosidmi, pri dlhodobej liečbe vysokými dávkami kortikosteroidov, primárny a sekundárny hyperaldosteronizmus, katabolické stavy. Predchádzanie a liečba nedostatku draslíka spôsobených stratami draslíka v tráviacom trakte: znížený prísun draslíka potravou, dávanie a hnačky, dlhodobé podávanie preháňadiel, odsávanie žalúdočného obsahu. Nedostatočný prísun draslíka potravou, prechodné hladovanie, nevhodné redukčné diéty a pod. Hypokaliémia pri presunoch kálie z extracelulárnej tekutiny do intracelulárneho priestoru: hypochloremická alkalóza, neuromuskulárna dysfunkcia (svalová slabosť, parestézia, periodická familiárna hypokaliemická alebo normokaliemická obma). Na udržanie optimálnej koncentrácie draslíka v sére u pacientov s kardiálnym ochorením (poruchy srdcového rytmu) a rizikom cievej mozgovej príhody, pri hypertenzii. Liek môže byť podávaný dospelým aj deťom od 6 rokov.

Dávkovanie a spôsob podávania:

Dávkovanie je individuálne podľa hladiny kálie v plazme. Jedna tableta odpovedá 6,75 mmol draslíka.

Dospelí užívajú obvykle 2–3krát denne 1–2 tablety, deti od 6 do 15 rokov 1–2krát denne 1 tabletu.

Spôsob podávania: *Tablety sa užívajú počas jedla alebo po jedle, prehltajú sa celé, nerozhryzené a zapíjajú sa väčším množstvom vody.* Zvláštnu pozornosť je treba venovať pacientom s renálnou dysfunkciou vzhľadom k riziku vzniku hyperkaliémie. Pri dlhodobej liečbe hypokaliémie je vhodná pravidelná kontrola hladiny kálie v plazme.

Kontraindikácie:

Známa precitlivosť na niektorú zložku lieku.
Poškodenie sliznice tráviaceho traktu (erózie a ulcerácie). Hyperkaliémia a všetky stavy vrátane iatrogénne vyvolaných, ktoré ju môžu spôsobiť, predovšetkým veľký pokles renálnych funkcií (najmä akútna renálna insuficiencia v anurickej fáze, oligurická fáza chronickej renálnej insuficiencie), insuficiencia nadobličiek (neliečená Addisonova choroba), ochorenia sprevádzané nadmernou deštrukciou tkanív (trauma, crush-syndrom, popálenie, hemolýza, chemoterapia), gastrointestinálne obštrukcie a iné poruchy pasáže (znížená motilita GIT), systémová acidóza (napr. diabetická), akútna dehydratácia, súčasná liečba s diuretikami, ktoré zadržávajú v organizme draslík, ACE inhibítormi, nesteroidnými anti-flogistikami, niektorými beta-blokátormi. Liek sa nepodáva deťom do 6 rokov.

Nežiaduce účinky:

Precitlivosť na ktorúkoľvek zložku lieku.
Dráždenie sliznice tráviaceho ústrojenstva, prejavujúce sa nauzeou, vracaním, flatulenciou a bolesťami brucha. V ojedinelých prípadoch môže dôjsť až ku krvácaniu a ulcerácii, preto pri súčasnom podávaní iných ulcerogénov možnosť aditívneho ulcerogénneho účinku. Hyperkaliémia sa môže vyvinúť najmä v prípade obmedzenej renálnej funkcie a pri nadmernom prívode draslíka. Liek sa musí podávať veľmi opatrne pri súčasnej terapii liekmi, ktoré zvyšujú hladinu draslíka v plazme.

Dátum poslednej revízie textu: december 2005

Pred predpísaním lieku si prečítajte SPC. Podrobné informácie o lieku sú dostupné u výrobcu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii: BIOMEDICA, spol. s r. o., Pekařská 8, 155 00 Praha 5, ČR.