

Univerzita Karlova v Praze
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie

Sledování spotřeby β -blokátorů v letech 2002-2004

rigorózní práce

Vedoucí diplomové práce: Pharm.Dr. Marie Vopřálová, CSc.

Vypracovala: Mgr. Nad'á Dostálová

Hradec Králové, 2005

Prohlašuji, že jsem rigorózní práci vypracovala samostatně a že jsem použila pouze uvedenou literaturu.

Ráda bych tímto poděkovala PharmDr. Marii Vopršalové, CSc. za odborné vedení a cenné rady při vypracování této rigorózní práce.

Obsah	4
1. Úvod	8
2. Teoretická část	10
2.1. Obecná charakteristika β-blokátorů	11
2.1.1. β -receptory a přenos signálu.....	13
2.1.2. Účinky β -blokátorů na kardiovaskulární systém.....	14
2.1.3. Nežádoucí účinky β -blokátorů.....	15
2.1.4. Kontraindikace.....	16
2.1.5. Interakce.....	16
2.1.6. Terapeutické použití β -blokátorů v terapii kardiovaskulárních onemocnění.....	17
2.1.7. Další terapeutické použití β -blokátorů.....	19
2.1.8. Terapeutické použití β -blokátorů u diabetiků.....	19
2.2. Acebutolol	21
2.2.1. Obecná charakteristika.....	21
2.2.2. Farmakokinetické vlastnosti.....	22
2.2.3. Hlavní indikace.....	22
2.2.4. Nežádoucí účinky a míra závažnosti obecných nežádoucích účinků β - blokátorů.....	22
2.2.5. Dávkování.....	23
2.3. Atenolol	24
2.3.1. Obecná charakteristika.....	24
2.3.2. Farmakokinetické vlastnosti.....	24
2.3.3. Farmakodynamické vlastnosti.....	24
2.3.4. Hlavní indikace.....	25
2.3.5. Nežádoucí účinky a míra závažnosti obecných nežádoucích účinků β - blokátorů.....	26
2.3.6. Dávkování.....	26
2.4. Betaxolol	27
2.4.1. Obecná charakteristika.....	27
2.4.2. Farmakokinetické vlastnosti.....	27
2.4.3. Farmakodynamické vlastnosti.....	28
2.4.4. Hlavní indikace.....	29

2.4.5. Nežádoucí účinky a míra závažnosti obecných nežádoucích účinků β - blokátorů.....	29
2.4.6. Dávkování.....	31
2.5. Bisoprolol.....	31
2.5.1. Obecná charakteristika.....	31
2.5.2. Farmakokinetické vlastnosti.....	31
2.5.3. Hlavní indikace.....	31
2.5.4. Nežádoucí účinky a míra závažnosti obecných nežádoucích účinků β - blokátorů.....	32
2.5.5. Dávkování.....	33
2.6. Bopindolol.....	33
2.6.1. Obecná charakteristika.....	33
2.6.2. Farmakokinetické vlastnosti.....	33
2.6.3. Hlavní indikace.....	34
2.6.4. Nežádoucí účinky a míra závažnosti obecných nežádoucích účinků β - blokátorů.....	34
2.6.5. Dávkování.....	35
2.7. Karvedilol.....	35
2.7.1. Obecná charakteristika.....	35
2.7.2. Farmakokinetika.....	35
2.7.3. Farmakodynamika.....	36
2.7.4. Hlavní indikace.....	37
2.7.5. Nežádoucí účinky a míra závažnosti obecných nežádoucích účinků β - blokátorů.....	38
2.7.6. Dávkování.....	38
2.8. Celiprolol.....	38
2.8.1. Obecná charakteristika.....	39
2.8.2. Farmakokinetické vlastnosti.....	40
2.8.3. Hlavní indikace.....	40
2.8.4. Nežádoucí účinky a míra závažnosti obecných nežádoucích účinků β - blokátorů.....	40
2.8.5. Dávkování.....	41

2.9. Metipranolol	41
2.9.1. Obecná charakteristika.....	41
2.9.2. Farmakokinetické vlastnosti.....	42
2.9.3. Hlavní indikace.....	42
2.9.4. Nežádoucí účinky a míra závažnosti obecných nežádoucích účinků β - blokátorů.....	43
2.9.5. Dávkování.....	43
2.10. Metoprolol	44
2.10.1. Obecná charakteristika.....	44
2.10.2. Farmakokinetické vlastnosti.....	45
2.11.3. Hlavní indikace.....	46
2.11.4. Nežádoucí účinky a míra závažnosti obecných nežádoucích účinků β - blokátorů.....	46
2.11.5. Dávkování.....	47
2.11. Pindolol	47
2.11.1. Obecná charakteristika.....	47
2.11.2. Farmakokinetické vlastnosti.....	48
2.11.3. Hlavní indikace.....	48
2.11.4. Nežádoucí účinky a míra závažnosti obecných nežádoucích účinků β - blokátorů.....	49
2.11.5. Dávkování.....	49
2.12. Sotalol	49
2.12.1. Obecná charakteristika.....	49
2.12.2. Farmakokinetické vlastnosti.....	50
2.12.3. Hlavní indikace.....	50
2.12.4. Nežádoucí účinky a míra závažnosti obecných nežádoucích účinků β - blokátorů.....	51
2.12.5. Dávkování.....	51
3. Experimentální část	52
3.1. Studie spotřeby léčiv	53
3.2. Typy studií spotřeby léčiv	53
3.3. Jednotky spotřeby léčiv	54
3.4. ATC systém (Anatomical Therapeutic Chemical)	54

3.5. Systém DDD (Defined Daily Dose)	55
3.6. Metodika	55
3.6.1. Informační zdroje.....	56
3.6.2. Sledovaná data.....	56
3.6.3. Použitá metoda.....	56
3.6.4. Způsob vyhodnocení.....	56
4. Výsledky	59
5. Diskuze	70
6. Závěr	74
7. Literatura	76

1. Úvod

V dnešní době se kardiovaskulární choroby ve vysoké míře podílí na úmrtnosti obyvatelstva ve vyspělých zemích.

Jako dobrá prevence těchto onemocnění se ukázala vhodná úprava životního stylu. V souvislosti s tímto je potřeba myslet také na předcházení rizikových faktorů jako je například kouření, obezita, špatné stravovací návyky, nedostatek pohybu a stres. Riziko vzniku kardiovaskulární choroby vzrůstá zejména u osob, u kterých se objevuje více rizikových faktorů současně. Příznivé ovlivnění těchto faktorů může také významně napomoci v léčbě již vzniklého onemocnění.

Díky vysoké úrovni vědeckého výzkumu máme dnes k dispozici široké spektrum léčiv vhodných pro farmakoterapii kardiovaskulárních chorob. Jednou ze skupin léčiv běžně užívaných v terapii jsou také blokátory β -adrenergických receptorů nebo-li β -blokátory. Ač dříve byly β -blokátory zejména u srdečního selhání přísně kontraindikovány, nyní se řadí k léčivům první volby u mnohých kardiovaskulárních onemocnění.

Jednotlivé β -blokátory se ve svých vlastnostech mohou podstatně lišit. Proto je nutné pro pacienty, u kterých byla indikována terapie β -blokátory, zvolit individuální přístup a vybrat nejvhodnější léčivo s ohledem na zdravotní stav pacienta a potenciální vznik vedlejších účinků léčby. Značnou pozornost je nezbytné věnovat zejména pacientům s diabetem a astmatem a rozhodnout, zda převažuje prospěšnost terapie před případnými riziky. Proto je důležité volit léčivo na základě nejnovějších poznatků, díky kterým se preskripce jednotlivých léčiv neustále vyvíjí.

Cílem této práce bylo zjistit trendy preskripce na recepty v oblasti β -blokátorů ve farmakoterapii kardiovaskulárních onemocnění v letech 2002-2004. Studie byla prováděna v lékárně základního typu se spádovou oblastí cca 10 000 obyvatel.

2. Teoretická část

2.1. OBECNÁ CHARAKTERISTIKA β -BLOKÁTORŮ

β -sympatolytika (β -adrenergní blokátory, β -adrenolytika) kompetitivně antagonistizují účinky sympatické nervové stimulace a sympatomimetik na β -adrenergních zakončeních. (1)

Rozlišujeme β -sympatolytika selektivní a β -sympatolytika neselektivní, která antagonistizují β_1 i β_2 receptory. Následkem neselektivního působení dochází k bronchokonstričním a metabolickým účinkům. Pro terapeutické využití jsou významné kardioselektivní β_1 -blokátory. (1, 2)

Některé β -blokátory se vyznačují tzv. vnitřní sympatomimetickou aktivitou (intrinsic sympathomimetic activity - ISA). Tito parciální agonisté snižují tepovou frekvenci v klidu a srdeční výdej méně než β -blokátory bez ISA, při zátěži se jejich působení neliší. Částečná stimulace receptorů je pravděpodobně vhodná u pacientů s arteriální hypertenzí. Výhodou je nepřítomnost rebound fenoménu. Mají zřetelně menší nebo žádný vliv na mortalitu nemocných po prodělaném infarktu myokardu, proto se pro sekundární prevenci nedoporučují. Novější β -blokátory s jen mírně vyjádřenou ISA (např. bopindolol, acebutolol, celiprolol) však mají kardioprotektivní účinek zachován. Parciální agonistická aktivita je zodpovědná za stimulaci CNS v noci a to má za následek poruchy spánku. (2, 3)

	s ISA	bez ISA
kardioselektivní	acebutolol celiprolol	atenolol metoprolol bisoprolol betaxolol
neselektivní	pindolol bopindolol	metipranolol propranolol timolol sotalol

Tab. 1: Rozdělení β -blokátorů podle kardioselektivity a vnitřní sympatomimetické aktivity (ISA)

Některé β -blokátory se vyznačují membrány stabilizujícím účinkem (membrane-stabilizing activity – MSA). Tento stabilizující účinek na akční potenciál srdečních

buněk se však projevuje pouze v 50 až 100násobně vyšších koncentracích než jsou terapeutické hladiny. Uplatňuje se pouze při intoxikaci β -blokátory. (2, 3)

Nověji se β -blokátory rozdělují do tří generací. Neselektivní β -blokátory se označují jako první generace, selektivní β_1 -blokátory jako druhá generace. Mezi β -blokátory třetí generace se řadí selektivní nebo neselektivní β -blokátory s vazodilatační aktivitou. (4)

Lipofilita

Kardioselektivní β -blokátory mají být jako skupina spíše hydrofilní povahy. Přesto hydrofilita není nezbytný faktor pro vyjádření kardioselektivity. Podobně neselektivní β -blokátory jsou zpravidla lipofilní, ale lipofilita není nezbytná pro projev neselektivity. Kardioselektivní a hydrofilní β -blokátory mají ve srovnání s neselektivními lipofilními β -blokátory několik předností, které se dají výhodně využít v určitých klinických indikacích. (5)

U lipofilních β -blokátorů se ukázalo, že na rozdíl od hydrofilních β -blokátorů lehce přechází přes hematoencefalickou membránu. Předpokládá se, že zde by se mohla nacházet klinická souvislost k relativnímu výskytu vedlejších účinků na CNS. (6)

Farmakokinetické vlastnosti β -blokátorů					
název léčiva	ISA	lipofilita	biologický poločas eliminace (h)	vylučování	vazba na proteiny (%)
acebutolol	++	0	8-13	ledviny, játra	15
atenolol	-	0	6-7	ledviny	10
betaxolol	-	++	14-22	ledviny, játra	50
bisoprolol	-	+	9-12	ledviny, játra	30
bopindolol	+		3-10	ledviny	65
karvedilol	-	+	6	játra	95
celiprolol	+	0/+	6-8	ledviny	
metipranolol	-	++	4-6	játra	
metoprolol	-	+	3-7	játra	12
pindolol	+++	+	4	ledviny, játra	55
sotalol	-	0	7-18	ledviny	5

Tab. 2: Farmakokinetické vlastnosti β -blokátorů (3)

Objevil se předpoklad, že lipofilní β -blokátory mohou mít odlišný efekt na mortalitu než nelipofilní β -blokátory. Napětí vagu, které je spojováno s mortalitou, může stoupnout, pokud jsou podávány β -blokátory prostupující do CNS. Účinky lipofilních β -blokátorů na tonus vagu, jež byly zaznamenány, souvisely s poklesem ve výskytu ventrikulární fibrilace. Avšak při srovnávání mortality u pacientů, kterým byl podáván lipofilní metoprolol, s těmi užívající hydrofilní atenolol, se neprojevil žádný rozdíl. (7)

2.1.1. β -receptory a přenos signálu

β_1 -receptory se nachází převážně v myokardu, dále v GIT, ledvinách a buňkách tukové tkáně. Výskyt β_2 -receptorů se soustřeďuje převážně na stěny bronchů a hladkou svalovinu cév a dělohy. Asi 20 % β_2 -receptorů se vyskytuje v myokardu – v síních v okolí sinoatriálního uzlu a podél koronárních arterií. (3)

β -receptor umístěný na cytoplazmatické membráně je nedílnou součástí adenylátcyklázového systému. Aktivace systému má za následek β -stimulaci, zprostředkování „otevření“ kalciových kanálů, a tím pozitivně inotropní účinky. Také zvyšuje zpětné vychytávání cytozolického kalcia do sarkoplazmatického retikula, zvyšuje činnost buněk v sinusovém uzlu a urychluje vedení vzruchu v síních, atrioventrikulárního uzlu a Purkyňových vlákních. Podporuje též růst a hypertrofii buněk myokardu. (3) Oba podtypy β -adrenergických receptorů v srdci aktivují adenylátcyklázu přes G protein ve stimulační konfiguraci G_s . Takto se spouští přeměna ATP na cAMP. α_1 -adenosinové receptory a M_2 muskarinové receptory aktivují inhibiční formu G proteinu G_i , která inhibuje adenylátcyklázu, a tak antagonizují β -adrenergní systém a snižují hladiny cAMP. (8)

Pokud jsou β -receptory dlouhodobě stimulovány, dochází ke snížení β -adrenergní odpovědi k tzv. down-regulaci. Jedná se o protektivní mechanismus při zvýšené hladině cAMP jako sekundárního posla a kalciových iontů jako posla terciárního. Selektivní down-regulace β_1 -receptorů v důsledku trvale zvýšené hladiny noradrenalinu je projevem fyziologické zpětné vazby regulace činnosti β -receptorů. V klinické praxi down-regulace vzniká po dlouhodobé terapii β -agonisty a při chronickém srdečním selhání. (3, 9)

Naopak v důsledku dlouhodobé blokády β -receptorů, což je právě při terapii β -blokátory, se počet receptorů zvyšuje. Proto je velmi důležité po dlouhodobé terapii dávky β -blokátorů snižovat postupně, aby nedošlo ke vzniku rebound fenoménu. Při náhlém přerušení terapie se zvýšená denzita receptorů projeví hyperreakcí a to i při fyziologické adrenergní stimulaci. Následkem toho dochází ke zhoršení anginózních obtíží, vzniku infarktu myokardu či k hypertenzní krizi. (3) Rebound fenomén se neobjevuje u β -blokátorů s ISA a podle některých zpráv i u jiných β -blokátorů s delším plazmatickým poločasem. (2)

2.1.2. Účinky β -blokátorů na kardiovaskulární systém

Účinky β -blokátorů se nejvýrazněji projevují právě v kardiovaskulárním systému. Zpomalují tepovou frekvenci, snižují kontraktilitu myokardu, a to jak v klidu, tak při zátěži. Snižují vodivost převodního systému. Antagonizují tedy pozitivně inotropní, chronotropní, dromotropní a batmotropní účinky. Při poklesu tepové frekvence se prodlužuje diastola a zlepšuje plnění koronárních cév, zvláště v úsecích postižených aterosklerózou. (1, 3)

β -blokátory snižují spotřebu kyslíku myokardem a jeho zatížení pomocí přesouvání využití živin myokardem od oxidace volných mastných kyselin ke zvýšené glukózové oxidaci. (10, 11)

Značný význam má vliv β -blokátorů na srdeční rytmus a srdeční automacii. Ačkoli hlavní roli v regulaci srdeční frekvence mají β_1 -receptory, byl prokázán také podíl β_2 -receptorů na těchto účincích. β -blokátory způsobují pokles sinusové rychlosti, snižují spontánní rychlost depolarizace ektopických center, zpomalují vedení v srdečních síních a v atrioventrikulárním uzlu a prodlužují funkční refrakterní fázi atrioventrikulárního uzlu. (12)

Jednou z předností β -blokátorů je, že snižují pouze patologicky zvýšený tlak při hypertenzi, ale nesnižují normální krevní tlak. Nevyvolávají posturální hypotenzi, protože neblokuje vazokonstriční α_1 -receptory. Pravděpodobně blokuje i presynaptické β -receptory. (1) Snižují patrně i aktivitu renin-angiotenzinového systému a uvolňování reninu z juxtaglomerulárního aparátu ledvin. Také ovlivňují citlivost baroreceptorů a snižují žilní návrat a plazmatický objem. (3)

β -blokátory ovlivňují i aterogenezi a trombogenezi. Předpokládá se, že snižují tvorbu fibrinogenu a aktivaci plazminogenu a zvyšují syntézu PGI₂. (3) Stabilizují aterosklerotické pláty a zmenšují riziko jejich ruptury. (11) Zpomalením tepové frekvence a poklesem krevního tlaku se snižuje aterosklerotické poškození cév v oblasti vystavené zvýšenému tlaku a turbulentnímu proudění. (3)

β -blokátory snižují základní i stimulovanou produkci endotelinu-1. Tento protein se vyznačuje silným vazokonstrikčním účinkem a u mnoha závažných srdečních onemocnění byly zaznamenány jeho zvýšené hladiny v plazmě. (13)

Rozdílně se projevuje terapie β -blokátory u pacientů s kachexií a bez kachexie. Po šestiměsíční terapii se u pacientů s kachexií ve srovnání s nekachektickými pacienty objevil větší přírůstek na váze, vyšší plazmatické hladiny leptinu a výraznější snížení plazmatických koncentrací noradrenalinu, zatímco změny v srdeční frekvenci se signifikantně nelišily. (14)

2.1.3. Nežádoucí účinky β -blokátorů

Neselektivní β -blokátory mohou u astmatiků a nemocných s chronickou obstrukční pulmonální chorobou s astmatem vyvolat astmatický záchvat. Podávání kardioselektivních β_1 -blokátorů představuje pouze o něco menší riziko vzhledem k vysoké hyperreaktivitě bronchů při astmatu. (1, 2)

U diabetiků léčených inzulínem mohou neselektivní β -blokátory maskovat příznaky hypoglykemie. Mírné zvýšení plazmatických hladin cholesterolu a triacylglycerolů obvykle nebývá významné. (2)

Následkem blokady β_2 -receptorů dochází k nedostatečnému prokrvení dolních končetin a tím k pocitu chladných končetin a možnému zhoršení poruch periferního prokrvení. (1)

U pacientů se srdeční nedostatečností způsobenou zvýšeným tonem sympatiku β -blokátory blokují pozitivně inotropní a pozitivně chronotropní působení sympatiku, ale protože stimulace α_1 -receptorů přetrvává a vyvolává vazokonstrikci, může podávání β -blokátorů vést k srdeční insuficienci. (1)

Snížení srdeční frekvence na 50-60/min je žádoucí, protože zlepšuje perfuzi koronárních tepen. Bradykardie pod 50/min však může vést k závažným poruchám vedení vzruchu (síňokomorové bloky, zhoršení funkce levé komory). (1, 2)

Lipofilní β -blokátory mohou vyvolat poruchy spánku a některých případech i deprese. Hlavně na počátku léčby si pacienti mohou stěžovat na únavu a slabost, ale ty zpravidla během několika týdnů odezní. (2, 15)

K dalším nežádoucím účinkům β -blokátorů se řadí hypotenze, závratě, svalové slabosti, parestezie, suchost v ústech a nauzea. (2)

Bylo prokázáno, že v prvních měsících po zahájení léčby β -blokátory se u pacientů projeví nárůstání váhy, které však už následně nepokračuje. (16)

2.1.4. Kontraindikace

- asthma bronchiale (15)
- sinusová bradykardie s tepovou frekvencí pod 50 tepů za minutu
- atrioventrikulární blok II. a III. stupně
- závažná sinoatriální blokáda, akutní srdeční selhání, hypotenze
- vazospastická angina pectoris
- u feochromocytomu v monoterapii (nezbytně současně podávat α -blokátory) (3)

2.1.5. Interakce

- **Snížení antihypertenzního účinku** – nesteroidní antiflogistika, rifampicin, fenobarbital (indukce jaterních biotransformačních enzymů) (2, 12)
- **Zvýšení antihypertenzního účinku** – všechny další antihypertenzní látky, cimetidin, chinidin, fenylpropanolamin, efedrin, adrenalin
- **Potenciace bradykardie a negativně inotropního efektu** – digoxin, verapamil, diltiazem
- **Maskování hypoglykemie** – inzulin
- **Zesílení neuromuskulární blokády** – tubokurarin
- **Potenciace deprese** – centrálně působící hypotenziva (metyldopa, klonidin, guanfacin), reserpin
- Zvýšení sérových hladin teofylinu, lidokainu a chlorpromazinu v důsledku snížení jaterní clearance (2)

2.1.6. Terapeutické použití β -blokátorů v terapii kardiovaskulárních onemocnění

Hypertenze

V léčbě hypertenze se β -blokátory společně s diuretiky řadí mezi léky první volby. (3) Výhoda β -blokátorů se projevuje zejména v tom, že snižují pouze patologicky zvýšený krevní tlak, zatímco při normálním krevním tlaku k dalšímu poklesu nedochází. (12).

Podle některých autorů však terapie β -blokátory není zcela optimální, protože β -blokátory jsou méně účinné u pacientů s převážně systolickou hypertenzí díky jejich negativnímu chronotropnímu účinku. Každé snížení srdečního rytmu může být kompenzováno zvýšeným systolickým objemem, takže systolický tlak se bude zvyšovat nebo se omezí jeho snižování a zhorší se pokles diastolického tlaku. (17)

Mechanismus hypotenzního působení β -blokátorů není dosud přesně znám. (1) Pravděpodobně zahrnuje více mechanismů (2):

- snížení minutového srdečního výdeje
- snížení periferní cévní rezistence
- inhibice reninu
- vliv na centrální nervový systém
- snížení žilního návratu a plazmatického volumu
- změna citlivosti baroreceptorů
- blokáda presynaptických β -receptorů – snížení uvolňování noradrenalinu

Arytmie

β -blokátory patří do druhé třídy antiarytmik. Zpomalují převod na komory u fibrilace a flutteru síní, neúčinkují však při jejich konverzi na sinusový rytmus. Používají se také při terapii symptomatické sinusové tachykardie, v některých případech i u komorových extrasystol. (3)

Výhodné je podávat β -blokátory pacientům s tyreotoxikózou, kdy zabraňují tachykardii. Příznivě se jejich účinek projeví také při vysoké hladině katecholaminů jako například při feochromocytomu, časně fázi IM, úzkosti, anestezii, pooperačních stavech a zátěži. (1, 3)

Bylo prokázáno, že terapie β -blokátory snižuje až o třetinu úmrtí následkem arytmií nebo náhlého zastavení srdce. (18)

Angina pectoris

β -blokátory se používají k léčbě stabilní i nestabilní anginy pectoris. (1) Zvláště v ranní hodinách snižují vzestup tepové frekvence a TK, které mohou spouštět němou ischemií. (3)

Pokud nejsou známy kontraindikace, β -blokátory by měly být považovány za zahajující terapeutika stabilní anginy pectoris u všech pacientů včetně starších pacientů a těch, kteří prodělali infarkt nebo revaskularizaci. (19)

Infarkt myokardu

Podávání β -blokátorů během časné fáze akutního infarktu myokardu a jejich následné dlouhodobé podávání může snížit mortalitu o 25 %. (12)

Po prodělání infarktu myokardu se jako následná nejčastější příčina náhlé smrti projevuje arytmie a to nejčastěji ventrikulární fibrilace. Jednoznačně se prokázalo, že β -blokátory snižují výskyt náhlé smrti. (20)

Kernis *et al.* prokázali, že u pacientů s prodělaným infarktem myokardu, kteří se úspěšně podrobili primárnímu perkutánnímu koronárnímu zákroku, β -blokátory snížily mortalitu v následujících šesti měsících. Jako největší přínos se projevily u pacientů s nízkou ejekční frakcí nebo u pacientů se zákrokem provedeným u více cév. (21)

Srdeční selhání

Ačkoliv původně β -blokátory byly u srdečního selhání absolutně kontraindikovány, dnes je jednoznačně prokázán jejich pozitivní účinek. β -blokátory snižují morbiditu a hlavně mortalitu nemocných se srdečním selháním. (1, 3) β -blokátory snižují celkovou i srdeční mortalitu, význam přínosu je stejný jak pro pacienty s ischemickou chorobou srdeční, tak i pro pacienty, kteří touto chorobou netrpí. Přitom β -blokátory s vazodilatačním účinkem mají větší účinek na celkovou mortalitu než β -blokátory bez vazodilatační aktivity. (22)

Podáváme-li β -blokátory dlouhodobě, brání jednak zhoršování srdečních funkcí a rozvoji přestavby myokardu, dále zlepšují srdeční výkon a také mohou zvrátit hypertrofii myokardu. (23)

Příznivý účinek je důsledkem zejména ochrany myokardu před toxickými účinky katecholaminů, v antiarytmickém a antiischemickém působení, ve zvýšení senzitivity β -receptorů, prokrvení subendokardu a ve snížení aktivace neurohumorálních systémů působících vazokonstričně (renin-angiotenzinový systém). (1, 3)

Výsledky studií srovnávající výskyt náhlé smrti u pacientů léčených β -blokátory nasvědčují, že příznivý efekt této terapie spočívá spíše v předcházení či zpomalování progresu chronického srdečního selhání než v uplatňování primárního antiarytmického účinku. (24)

Vzhledem k jednoznačně prokázanému snížení mortality a výskytu náhlé smrti by pacienti se srdečním selháním měli užívat β -blokátory ve všech fázích nemoci. (25)

2.1.7. Další terapeutické použití β -blokátorů

Glaukom

Některé β -blokátory (např. betaxolol a karvedilol) mají neuroprotektivní účinek a zároveň vykazují hypotenzní působení na oči. (4) Snížením produkce nitrokomorové vody dochází ke snížení nitroočního tlaku. Zároveň však β -blokátory výrazně neovlivňují schopnost akomodace a velikost zornic. (3)

Thyreotoxikóza

Hlavním mechanismem působení β -blokátorů u hypertyreózy je antagonizace účinků katecholaminů zprostředkovaných β -adrenergní stimulací. β -blokátory jsou účinné v léčbě mnoha stavů způsobených nadměrnou činností štítné žlázy. Při monoterapii β -blokátory pacienti pocítují signifikantní symptomatickou úlevu. (26)

Prevence migrény

Předpokládá se, že účinek je způsoben bloádou vazodilatačního působení katecholaminů. (1)

2.1.8. Terapeutické použití β -blokátorů u diabetiků

β -blokátory sice teoreticky mohou snižovat glykogenolýzu vyvolanou katecholaminy a tím u diabetiků prodloužit trvání hypoglykémie a zároveň maskovat

tachykardii (20, 27), což je charakteristický znak hypoglykémie, přesto by se měl zvážit poměr rizika k nepřehlédnutelnému prospěchu terapie β -blokátory u diabetiků. (20) Naproti tomu pocení jako další symptom hypoglykémie může být dokonce zvýrazněno. (28)

U diabetiků s chronickým srdečním selháním se ukazuje, že mají přínos z terapie β -blokátory, ačkoliv je o něco nižší než u pacientů bez diabetu. To může být způsobeno tím, že se jako poměrně běžná komplikace diabetu objevuje vegetativní neuropatie a s tím související snížená koncentrace noradrenalinu v plazmě. Zároveň s tímto jevem diabetici s chronickým srdečním selháním vykazují oslabenou sympatickou reakci na symptomatickou dekompenzaci srdečního selhání a mohou mít na tomto základě snížený prospěch z blokády β -adrenergního systému. (29)

Prevence a zvrát přestavby myokardu se objasňují speciální kardioprotektivní rolí β -blokátorů u diabetiků. Zvýšený tlak při plnění komor a také hyperglykémie aktivují indukci fetálních genů v myokardu. Expres těchto genů je většinou běžná pouze během fetálního života. Jejich exprese způsobí downregulaci genů pro Ca^{2+} ATPázu sarkoplazmatického retikula, která reguluje systolické a diastolické funkce myokardu a to má za následek přestavbu myokardu. β -blokáda vede ke zvrátu indukce fetálních genů, zvyšuje hladiny Ca^{2+} ATPázy, zlepšuje systolickou a diastolickou dysfunkci myokardu a způsobuje zvrát přestavby myokardu. β -blokátory tak představují výhodu oproti ACE inhibitorům, které sice vykazují prevenci přestavby myokardu, ale již ji nedokáží zvrátit. (11)

Shromážděné výsledky o časně léčbě infarktu myokardu pomocí β -blokátorů ukazují snížení mortality o 13 % u všech pacientů ve srovnání s poklesem mortality o 37 % u diabetiků. Dlouhodobé studie prokázaly snížení mortality při léčbě β -blokátory o 33 % u všech léčených pacientů a o 48 % u diabetiků. Také k dalším příhodám infarktu myokardu docházelo mnohem méně u diabetiků, kde byl zaznamenán pokles o 55 % narozdíl od 21 % u všech pacientů. (20) U diabetiků léčených β -blokátory se mortalita v roce následujícím po prodělaném infarktu myokardu pohybovala okolo 10 % v porovnání se 17 % u diabetiků neléčených β -blokátory. (30) Také podle analýzy Jonase *et al.*, která byla provedena na rozsáhlé populaci diabetiků s koronárními onemocněními, se jednoznačně prokázalo výrazné snížení mortality po dlouhodobé léčbě β -blokátory. (31)

Přínos terapie β -blokátory se zdá o něco menší pro pacienty léčené inzulínem. β -blokátory a inzulín mají stejný efekt na metabolické pochody, které mohou mít

protektivní účinek po prodělaném akutním infarktu myokardu. Snižují totiž plazmatické hladiny mastných kyselin. Během ischemie se mastné kyseliny a jejich metabolity zapojují do zhoršování stavu myokardu a to díky jejich chemické toxicitě a zvýšeným nárokům na kyslík. Jak u β -blokátorů, tak i u infúzí inzulínu a glukózy se ukázalo, že snižují plazmatické koncentrace volných mastných kyselin.. Proto je možné, že nižší prospěch z terapie β -blokátory u diabetiků léčených inzulínem může být zapříčiněn určitým stupněm překrývání mechanismů účinku. (32)

Předepisování β -blokátorů u pacientů s diabetem 2. typu je závažně nízké, přitom by β -blokátory měly být považovány za léky první volby pro všechny diabetiky s ischemickou chorobou srdeční a u diabetiků s hypertenzí v mladším a středním věku. (33) Mohou být kontraindikovány u některých velmi labilních diabetiků 1. typu. (28) U starých pacientů by společně s β -blokátory měly být předepisovány také nízké dávky diuretik. (33) Aby se však zamezilo riziku vyvolání některých vedlejších účinků, jsou pro tuto indikaci vhodnější vysoce selektivní β_1 -blokátory a ty bez membrány-stabilizujícího účinku. (34)

2.2. ACEBUTOLOL

2.2.1. Obecná charakteristika

Acebutolol je β_1 -selektivní agonista s jistou vnitřní sympatomimetickou aktivitou. (12) Projevují se u něj parciálně agonistické vlastnosti a membrány-stabilizující účinek. (35)

Díky svému relativně hydrofilnímu charakteru acebutolol neprochází přes hematoencefalickou membránu. (35)

U acebutololu je prokázán jeho příznivý efekt u pacientů po prodělaném infarktu myokardu, kteří byly následně dlouhodobě léčeni acebutololem. Terapie měla výrazný efekt na pokles mortality pacientů. (36)

Vzhledem ke své bezpečnosti a účinnosti je vhodné podávat acebutolol v terapii esenciální hypertenze. (37) Jako bezpečné a účinné léčivo se acebutolol prokázal i v prevenci arytmií následujících po koronárních operacích. (38)

Potvrzena byla účinnost a bezpečnost léčby acebutololem během gravidity bez závažnějšího ovlivnění života novorozenců v perinatálním období. (39)

2.2.2. Farmakokinetické vlastnosti

Acebutolol se velmi dobře absorbuje z trávicího traktu. (12) Maximální plazmatické hladiny dosahuje po 2-4 hodinách. (40) Po vstřebání je z velké části metabolizován na aktivní N-acetylovaný metabolit diacetolol, který zodpovídá za většinu aktivity léčiva. (12) Plazmatická koncentrace diacetololu představuje dvojnásobek koncentrace acebutololu a maxima dosahuje za 4 hodiny. Na plazmatické bílkoviny se váže acebutolol i diacetolol pouze slabě a to z 9-11 % u acebutololu a z 6-9% u diacetololu. Obě látky se z cirkulace vylučují převážně ledvinami. Poločas eliminace pro acebutolol odpovídá přibližně 3-4 hodinám a pro diacetolol 3-18 hodinám. Plazmatické hladiny, které byly sledovány v průběhu 24 hodin, dokazují, že pro dosažení dostatečné antihypertenzní účinnosti postačuje jediná dávka na celých 24 hodin. (40)

2.2.3. Hlavní indikace

- **Hypertenze**
 - esenciální a renální všech stupňů
 - v monoterapii i v kombinační terapii s jinými antihypertenzivy
- **Ischemická choroba srdeční**
 - profylaxe anginózních záchvatů
- **Poruchy srdečního rytmu**
 - supraventrikulárních – tachykardie, flutter a fibrilace síní, nodální tachykardie
 - ventrikulárních – komorové extrasystoly, komorová tachykardie (40)

2.2.4. Nežádoucí účinky a míra závažnosti obecných nežádoucích účinků β -blokátorů

Z nejčastějších nežádoucích účinků se vyskytuje astenie, chladné končetiny, bradykardie, která může být výjimečně závažná, impotence a také zažívací poruchy jako gastralgie, nauzea nebo zvracení. (40)

Méně často se může objevit zpomalení síňokomorového vedení vzruchu nebo zesílení existující atrioventrikulární blokády, srdeční insuficience, hypotenze, ortostatická hypotenze, závratě, bolesti hlavy, bronchospasmus, Raynaudův syndrom, zhoršení existující intermitentní klaudikace, rozličné kožní projevy včetně psoriaziformních kožních změn nebo exacerbace psoriázy. (40)

Pouze vzácně byl pozorován výskyt antinukleárních protilátek, který jen výjimečně doprovázely příznaky systémového lupus erythematoses. Po vysazení léčby však tyto příznaky byly reverzibilní. (40)

Jako relativně hydrofilní látka acebutolol ani jeho metabolit diacetol neprochází přes hematoencefalickou bariéru, a proto jsou sníženy výskyt a závažnost nežádoucích účinků na centrální nervový systém. (35)

Kombinace selektivity a vnitřní sympatomimetické aktivity může být zodpovědná za nízký výskyt únavy a pocitu chladných končetin ve srovnání s ostatními β -blokátory. (41)

2.2.5. Dávkování

U hypertenze se obvykle jako úvodní dávka podává 400 mg denně, nejlépe ráno v jedné dávce. Pokud se účinek dostatečně neprojeví do dvou týdnů, pak je možné dávku zvýšit a podávat acetubutolol 400 mg dvakrát denně. (40)

Při dlouhodobé léčbě poruch srdečního rytmu se jako nejvhodnější dávka jeví 400-800 mg denně. Na zahájení léčby se doporučuje 400 mg a po posouzení klinického stavu a EKG se případně může zvýšit. Maximální antiarytmický účinek se dostaví nejdříve za tři hodiny od podání. Pro kontrolu arytmií se doporučuje podávat denní dávku rozděleně do dílčích dávek. (40)

Profylaktická léčba záchvatů námahové anginy pectoris se zahajuje 400 mg a na základě klinického stavu a EKG se zvyšuje až na dávku vyhovující léčebnému účinku. Denní dávka se může podávat v jedné nebo případně ve dvou denních dávkách (400 mg ráno a eventuálně 200-400 mg večer). (40)

Při dlouhodobé léčbě po prodělaném infarktu myokardu je nejvhodnější začít terapii mezi 3. a 21. dnem po infarktu. Podává se dvakrát denně 200 mg nebo jednou denně 400 mg. (40)

U pacientů s renální insuficiencí je nezbytné řídit se hladinou clearance kreatininu. Pokud poklesne pod 50 ml/min, snižuje se dávka o 50%. Při poklesu pod 10 ml/min se dávka musí snížit o 75 %. (40)

2.3. ATENOLOL

2.3.1. Obecná charakteristika

Atenolol je β_1 -selektivní agonista bez vnitřní sympatomimetické aktivity a nezpůsobuje stabilizaci membrán. Díky svému vysoce hydrofilnímu charakteru může pronikat do mozku pouze v omezeném množství. (12)

Působí přednostně na receptory v srdci, účinek na bronchiální receptory není významný. Vyznačuje se antilipolytickým účinkem a nemá signifikantní hypoglykemický účinek. (42)

2.3.2. Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálním podání dochází k pravidelné, ale neúplné resorpci, která se pohybuje přibližně mezi 40-50 %. (40) Avšak většina absorbované dávky se dostává do systémové cirkulace. (12) Vrcholových plazmatických hladin je dosaženo za 2-4 hodiny po podání. Hladiny atenololu v krvi jsou poměrně stabilní. V játrech se významněji nemetabolizuje a více než 90 % vstřebané látky dosahuje beze změny systémové cirkulace. Plazmatický poločas se pohybuje okolo 6 hodin, ale může být prodloužen v případě závažné renální poruchy, protože k eliminaci dochází hlavně ledvinami. Rozpustnost atenololu v tucích je nízká, a proto jen obtížně proniká tkáněmi a jeho koncentrace v mozku je nízká. (40) Atenolol vykazuje pouze nevýznamnou vazbu na plazmatické bílkoviny a to méně než 5 %. (42)

2.3.3. Farmakodynamické vlastnosti

Má zřetelně větší účinek na srdeční adrenoreceptory než na receptory bronchiální nebo vaskulární. Atenolol snižuje krevní tlak hlavně zmenšením srdečního výdeje na rozdíl od neselektivních β -blokátorů, které působí snížení krevního tlaku

především poklesem periferní cévní rezistence, zatímco atenolol dosahuje svého hypotenzního účinku hlavně snížením srdeční frekvence a srdeční kontraktility. (42)

Atenolol působí také na adrenoreceptory, které regulují uvolňování reninu a metabolické odpovědi. Uvolnění reninu z ledvin se zvýší stimulací β -receptorů a je antagonizováno atenololem. Atenolol snižuje plazmatické hladiny aktivního reninu a angiotenzinu II. Potlačení uvolňování reninu má za následek snížení produkce angiotenzinu II a aldosteronu, což je klíčový faktor pro minimalizování retence tekutin. (42)

U atenololu je prokázána antilipolytická aktivita snížením hladin volných mastných kyselin. Studie sledující účinky atenololu na homeostázu glukózy u pacientů s diabetem i bez diabetu naznačují, že atenolol u lidí nemá signifikantní hypoglykemický efekt. (42)

Atenolol by neměl být používán v časných fázích těhotenství a v pozdějších by se měl podávat pouze s velkou opatrností, neboť způsobuje retardaci růstu plodu. Závažnost následků souvisí s délkou trvání léčby. (43, 44) V jiné studii byly pomocí měření srdečního výdeje ve druhém trimestru rozpoznány ženy s rizikem preeklampsie. Léčba atenololem výskyt preeklampsie snížila. Zároveň však podávání atenololu mělo za následek snížení porodní váhy narozených dětí. (45)

2.3.4. Hlavní indikace

- **Arteriální hypertenze**
 - všech stupňů v monoterapii i v kombinaci s dalšími antihypertenzivy
- **Ischemická choroba srdeční**
 - Angina pectoris
 - Akutní infarkt myokardu

Ačkoli po trombolýze následující po prodělaném infarktu myokardu atenolol zlepšuje výsledky, zdá se, že časné podání atenololu intravenózně má pouze omezený význam. Pro většinu pacientů se za nejlepší přístup považuje začít s perorálním podáním atenololu. (46)

- Sekundární prevence infarktu myokardu

➤ **Arytmie**

Při studii u pacientů s dobrou funkcí levé komory, kteří podstoupili koronární arteriální bypass, se prokázalo, že podávání atenololu 72 hodin před operací účinně snižuje výskyt supraventrikulárních arytmii následujících po této operaci. (47)

2.3.5. Nežádoucí účinky a míra závažnosti obecných nežádoucích účinků β -blokátorů

Nežádoucí účinky se ve výjimečných případech mohou objevit na počátku léčby, ale většinou se projevují pouze mírně a brzy odezní. Jedná se o nežádoucí účinky související s vlivem na centrální nervový systém jako únava, závratě, malátnost, depresivní nálady, bolesti hlav, poruchy zraku, pocení, zmatenost, halucinace, psychotické reakce, noční děsy, zvýšení snové aktivity a poruchy spánku. (40)

S farmakodynamickým účinkem souvisí též pocit chladných končetin, svalová slabost, případně v ojedinělých případech bradykardie. (40)

Nejsou vyloučeny ani alergické projevy jako vyrážka, svědění nebo zčervenání pokožky, ale k těmto reakcím dochází pouze vzácně. (40)

2.3.6. Dávkování

U hypertenze se jako nejvhodnější dávkování jeví 50-100 mg denně v jedné dávce. Plný účinek se dostavuje asi do dvou týdnů. Pokud není snížení krevního tlaku dostatečné, doporučuje se kombinace s dalšími antihypertenzivy, např. diuretiky. U starších osob většinou postačují nižší dávky. (40)

U pacientů s akutním infarktem myokardu po přijetí do 12 hodin po objevení prvních bolestí a bez kontraindikací na β -blokátory se podává atenolol nejprve injekční v dávce 5-10 mg ve velmi pomalé intravenózní injekci s následným podáním 50 mg per os asi po 15 minutách. Další dávka 50 mg atenololu má následovat za dalších 12 hodin a poté dávka 100 mg denně. Tímto způsobem se omezí velikost infarktového ložiska, výskytu komorových arytmii a dalších bolestí. Nemocným přijatým 12 hodin a více po začátku bolestí se podává 100 mg atenololu denně per os jako dlouhodobá sekundární profylaxe. (40)

U pacientů s renálním selháním se atenolol kumuluje, a proto by dávka měla být přizpůsobena pro ty pacienty, u kterých clearance kreatininu poklesne pod 35 ml/min. (12)

2.4. BETAXOLOL

2.4.1. Obecná charakteristika

Betaxolol je kardioselektivní β_1 -blokátor vyznačující se mírnou lipofilitou, nepřítomností vnitřní sympatomimetické aktivity a velmi dlouhou dobou působení. Prokázán je též farmakologicky významný vazodilatační účinek, ke kterému dochází specifickou inhibicí receptorů kalciových kanálů typu L. (48)

Výhodou betaxololu oproti ostatním β -blokátorům je právě vysoká kardioselektivita a mírný vazodilatační účinek. Vysoká a stabilní biologická dostupnost společně s abnormálně dlouhým účinkem vede k minimálnímu kolísání hladin a takto i k stabilnímu léčebnému účinku. Naopak jako nevýhoda se jeví nedostatek dokladů o příznivém prognostickém působení v indikaci léčby srdečního selhání. Proto chybí nízkodávkové lékové formy nutné k užití betaxololu v této indikaci. (48)

2.4.2. Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálním podání se rychle a úplně resorbuje. Maximální plazmatické koncentrace je dosaženo za 120 – 240 minut. (48) Betaxolol podléhá jen minimálně first-pass efektu, a proto je jeho biologická dostupnost poměrně vysoká, dosahuje 80 – 90 %. (48, 49) Díky tomu intraindividuální a interindividuální rozdíly v krevních hladinách betaxololu kolísají ve velmi malém rozmezí. Relativně nízké kolísání hladin betaxololu při vysoké biologické dostupnosti přispívá k výborné terapeutické odpovědi. Podání s jídlem ani neprodlužuje dobu nástupu účinku, ani neovlivňuje biologickou dostupnost. Na bílkoviny plazmy se váže asi z 50 %. Distribuční objem činí asi 6 l/kg. Po perorálním podání je eliminován primárně hepatální metabolizací a následnou renální exkrecí metabolitů. Podíl inaktivních metabolitů vylučovaných močí tvoří 85 % a aktivních metabolitů je pouze 15 %. (40, 48) Poločas eliminace betaxololu se pohybuje mezi 14 až 22 hodinami, což zajišťuje plnou antihypertenzivní účinnost po

celých 24 hodin po podání jedné dávky denně. (49) Přečází přes placentu a v krvi plodu je v koncentraci jen o málo nižší než v krvi matky. (40)

Pokročilé renální nebo hepatální selhání vede k mírnému zvýšení plazmatických koncentrací. Renální selhání prodloužilo plazmatický poločas na dvojnásobek. Naopak věk pacientů farmakokinetické parametry výrazně neovlivnil. (48)

2.4.3. Farmakodynamické vlastnosti

Základním účinkem betaxololu je negativně chronotropní a negativně dromotropní účinek, primárně negativně inotropní účinek.

Na převodní systém betaxolol působí v různých stupních vedení. Při elektrofyziologickém vyšetření se sinusový cyklus prodloužil v průměru o 25 %, sinoatriální vedení o 20 %, A-H interval o 11 %, atriální refrakterní perioda se prodloužila o 8 % a nodální o 21 %. (48)

Bylo zjištěno, že betaxolol se váže na vazebná místa kalciových kanálů typu L. Dochází k interakci s vazebnými místy jak 1,5-benzothiazepinu (diltiazem), tak 1,4-dihydropyridinu (nitrendipin). Tato schopnost betaxololu modulovat kalciové kanály typu L a tímto způsobem zároveň snižovat vstup vápenatých iontů do buňky může zodpovídat za účinek na cévy během léčby systémové hypertenze. Rovněž chrání neurony proti nadměrnému vtoku vápenatých iontů, který se může objevit při ischemii nebo eventuálně u glaukomu. (50) V tepenném řečišti vede blokáda β -receptorů k relativní dominanci napětí α_1 , která u většiny β -blokátorů navodí vazokonstrikci. Schopnost betaxololu interagovat s kalciovými kanály typu L však naopak vede k vazodilataci. (48)

Za fyziologických podmínek betaxolol primárně snižuje kontraktilitu myokardu svým působením na β_1 -receptory. Na druhé straně zvýšení telediastolické náplně levé komory, ke kterému dochází při poklesu srdeční frekvence, kontraktilitu stimuluje (Starlingův mechanismus). Za patologických stavů zejména při myokardiální ischemii i při selhávání levé komory, je kontraktilita potencována též zlepšením koronární perfúze (prodloužením trvání diastoly) i zlepšením metabolismu myokardu. Betaxolol totiž snižuje akumulaci laktátu při anaerobní glykolýze a působí preventivně proti vzniku acidózy. Tak je udržena energeticky výhodnější glykolýza a nedochází ke stimulaci β -oxidace mastných kyselin. Do jaké míry se uplatňuje na úpravě kontraktility

selhávajícího myokardu tzv. up-regulace β -adrenergických receptorů, není jednoznačně stanoveno. Jisté je, že správně zavedená léčba kardioselektivním β -blokátorem vede u ischemického a selhávajícího myokardu paradoxně k vzestupu ejekční frakce. V dlouhodobém pohledu na zlepšení funkce levé komory se uplatní jistě též inhibice apoptotické smrti myokardiálních myocytů. (48)

K velice významným farmakologickým účinkům betaxololu se řadí snížení očního tlaku po lokálním podání do spojivkového vaku. Studie, která sledovala mechanismus tohoto poklesu u zdravých dobrovolníků, prokázala snížení sekrece nitrooční tekutiny v řasnatém tělese v průměru o 32 %. Retinální arterioly reagují na betaxolol arteriodilatací. (48)

2.4.4. Hlavní indikace

- **Arteriální hypertenze**
 - zejména esenciální
- **Chronické formy ICHS**
 - zejména profylaxe anginy pectoris
 - nemá ischemie myokardu
 - sekundární prevence po překonané koronární příhodě
- **Glaukom (48)**

2.4.5. Nežádoucí účinky a míra závažnosti obecných nežádoucích účinků β -blokátorů

K nejčastěji se vyskytujícím účinkům patří astenie, pocit chladných končetin a poruchy zažívacího traktu. (40)

Za závažný nežádoucí účinek se též považuje bradykardie. (40) Ovšem podle některých autorů se naopak jedná o velmi žádoucí jev. Pokud se bradykardie projevuje asymptomaticky, pak může být pro pacienta výhodná až při poklesu srdeční frekvence na hodnoty 45 tepů ze minutu. (48)

Díky tomu, že výrazně převažuje blokáda β_1 -adrenergických receptorů, jsou metabolické a bronchokonstrikční účinky omezeny. Podobně vazospastické reakce se

objevují vzácně, současná přítomnost blokády kalciových kanálů typu L vede spíše k vazodilataci. (48)

Vzhledem k pouze mírnému vyjádření lipofility se nežádoucí účinky na centrální nervový systém jako deprese či poruchy spánku projevují pouze výjimečně, stejně tak jako poruchy potence. (48)

2.4.6. Dávkování

Za jednoduchý indikátor dosažení cílové dávky pro blokádu sympatické aktivity se považuje klidové srdeční frekvence v rozmezí 50-60 tepů za minutu. (48) Betaxolol podávaný jedenkrát denně v monoterapii zajišťuje efektivní kontrolu krevního tlaku po dobu 24 hodin při současné dobré snášenlivosti. (49)

V léčbě hypertenze, myokardiální ischemie nebo při podávání betaxololu v sekundární prevenci je vhodné začít terapii 10 mg v jedné denní dávce, nejlépe ráno se snídaní. Případně u osob se srdeční frekvencí pouze lehce nad 60/min i dávkou poloviční (5 mg). Podle chování srdeční frekvence, krevního tlaku či frekvence stenokardií můžeme dávku dále zvýšit na 20 mg v jedné denní dávce. Pouze výjimečně se touto dávkou nepodaří dosáhnout požadovaného účinku tj. klidové srdeční frekvence 50-60 tepů za minutu. V tomto případě je možné dávku ještě zvýšit na 40 mg denně. Za maximální dávku se považuje 80 mg denně. (40, 48) V indikaci léčby hypertenze se nedoporučuje překračovat dávku 10-20 mg denně, ale jako výhodnější se jeví přidání dalšího antihypertenziva, nejspíše diuretika. (48)

Dávkování není nutné měnit ani u pacientů se snížením ledvinových funkcí až do glomerulární filtrace 20 ml/min. U těžšího poškození i u nemocných na dialýze podáváme 10 mg/den. U pacientů s jaterní poruchou je možné dávku ponechat. (40)

2.5. BISOPROLOL

2.5.1. Obecná charakteristika

Bisoprolol je β_1 -selektivní agonista bez vnitřní sympatomimetické aktivity. (12)
Nevyznačuje se ani membrány stabilizujícím efektem. (40)

Výrazná kardioselektivita vede k příznivému omezení výskytu bronchokonstrikčních a metabolických nežádoucích účinků. (40)

3.5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálním podání se bisoprolol téměř úplně vstřebává. Zároveň málo podléhá metabolismu při prvním průchodu játry, a proto se vyznačuje vysokou biologickou dostupností a to přibližně 90 %. Ze 30 % se váže na plazmatické proteiny. Distribuční objem činí 3,5 l/kg a celková clearance je přibližně 15 l/hod. Plazmatický poločas bisoprololu je 10 – 12 hodin a díky tomu je umožněno podávání v jedné denní dávce. Bisoprolol se z těla eliminuje dvěma cestami. Prvních 50 % je z těla eliminováno játry na inaktivní metabolity a ty jsou následně vyloučeny ledvinami. Zbývajících 50 % se z těla vyloučí ledvinami v nezměněné formě. Kinetika bisoprololu je lineární a nezávislá na věku. (40)

2.5.3. Hlavní indikace

- **Hypertenze**
- **Chronická stabilní angina pectoris**

Léčba bisoprololem u pacientů po prodělaném infarktu myokardu vedla ke snížení počtu pacientů s epizodou anginózních bolestí, došlo také k redukci průměrného výskytu těchto příhod a projevila se též významným zlepšením kvality života. Účinnost léčby bisoprololem se nelišila mezi pacienty s normálním a zvýšeným tlakem. (51)

➤ **Chronické srdeční selhání**

U pacientů s chronickým srdečním selháním bisoprolol snižuje mortalitu ve všech tolerovaných dávkách. Vysazení terapie bisoprololem zvyšuje riziko mortality. (52)

Také Ouzan *et al.* prokázali, že podávání bisoprololu zapříčinilo rychlé a trvalé zlepšení pro všechny pacienty. Došlo k posunu v NYHA klasifikaci od $3,5 \pm 0,1$ před počátkem terapie k $1,4 \pm 0,1$ po podávání bisoprololu. U pacientů se závažným srdečním selháním, kteří jsou léčeni ambulantně, nízký arteriální tlak předem nevyklučuje nasazení terapie bisoprololem, protože zlepšuje stav těchto pacientů a také jejich ejekční frakci. (53)

Díky příznivým účinkům u pacientů s chronickým srdečním selháním bisoprolol předchází závažným kardiovaskulárním příhodám a může být těmto pacientům doporučen pro svůj příznivý poměr přínosu k rizikům terapie zejména při dlouhodobé léčbě. (54, 55)

➤ **Tyreotoxikóza**

Bisoprolol se jeví jako vhodný doplňkový lék při časné terapii tyreotoxikózy, kdy díky snížení hyperadrenergního stavu vede ke zlepšení kvality života pacientů. Už během prvního týdne užívání došlo ke statisticky signifikantnímu poklesu srdeční frekvence. V průběhu prvního týdne se také projevil pokles aktivity sympatiku v leže, který byl doprovázen současným zmírněním až vymizením palpitací. Ve stoje se aktivita sympatiku snížila až po prvním týdnu terapie. (56)

2.5.4. Nežádoucí účinky a míra závažnosti obecných nežádoucích účinků β -blokátorů

Často se vyskytuje pocit chladu a necitlivosti v končetinách, únava, vyčerpání, závratě, bolesti hlavy, nevolnost, zvracení, průjem nebo zácpa.

Méně často se objevuje svalová slabost a křeče, snížení tepové frekvence, poruchy atrioventrikulárního vedení, zhoršení srdečního selhání, ortostatická hypotenze, deprese, bronchospasmus u pacientů s asthma bronchiale nebo obstrukční chorobou bronchopulmonární. (40) Byly zaznamenány též poruchy spánku ve fázi REM. (57)

Vzhledem k výrazné kardioselektivitě se méně uplatní bronchokonstrikční efekt a metabolický účinek (hypertriglyceridemie a hypercholesterolemie). (40)

2.5.5. Dávkování

Na začátku terapie se doporučuje začít s co nejnižší dávkou. Obvykle se podává 5 mg jednou denně, u lehké hypertenze s diastolickým tlakem do 105 mm Hg je vhodnější zahajovací dávka 2,5 mg.

Obvyklá udržovací dávka by měla být 10 mg jednou denně. Nejvyšší doporučená denní dávka by neměla překročit 20 mg.

U pacientů s lehkou až střední poruchou ledvin nebo jater se dávkování nemusí upravovat. Ale u těžkých poruch funkce ledvin, kdy clearance kreatininu poklesne pod 20 ml/min, nemá dávka bisoprololu překročit 10 mg jednou denně, případně může být dávka rozdělena na poloviny. Podobně i u těžké poruchy funkce jater je nevyšší vhodná dávka bisoprololu 10 mg jednou denně. (40)

2.6. BOPINDOLOL

2.6.1. Obecná charakteristika

Bopindolol je vysoce účinný neselektivní β -blokátor s mírnou vlastní sympatomimetickou aktivitou. (40)

Jednou z hlavních výhod bopindololu je jeho dlouhotrvající účinek, který trvá po dobu 24 hodin, a proto je možné podávat jej v jedné denní dávce a díky tomu může zlepšovat adherenci pacientů k terapii. (58)

Je velmi dobře snášen a přínosem je také jeho příznivý efekt na rizikové faktory aterosklerózy (metabolismus glukózy a lipidů). (58) U pacientů léčených bopindololem se též prokázala snížená agregace krevních destiček ke kolagenu. (59)

2.6.2. Farmakokinetické vlastnosti

Bopindolol se po perorálním podání rychle vstřebává. Biologická dostupnost se pohybuje mezi 60-70%. Po vstřebání do organismu dochází k odštěpení esterové

skupiny a tento první metabolit je farmakologicky aktivní. Váže se na plazmatické proteiny asi ze 60-65 %, maximálních plazmatických hladin dosahuje dvě hodiny po podání. Dále se biotransformuje a 40-60 % se vylučuje ledvinami, z toho většina v podobě aktivního metabolitu. (40)

Pokles ledvinových funkcí kinetiku bopindololu výrazněji neovlivňuje, pokud clearance kreatininu neklesne pod 20 ml/min. (40)

2.6.3. Hlavní indikace

➤ **Esenciální hypertenze**

Bopindolol účinně snižuje krevní tlak a maximálního poklesu tlaku je dosaženo už během prvního měsíce terapie. (60)

Při studii zaměřené na vliv bopindololu na hodnoty krevního tlaku v průběhu 24 hodin se ukázalo, že zatímco dávka 0,5 mg projevila znatelnější účinek během denní fáze, tak dávka 1 mg působila na hodnoty krevního tlaku v průběhu denní a noční fáze stejně. Avšak cirkadiánní rytmus krevního tlaku nebyl ovlivněn. (61)

➤ **Profylaktická léčba anginy pectoris**

2.6.4. Nežádoucí účinky a míra závažnosti obecných nežádoucích účinků β -blokátorů

Nejčastěji se objevují závratě, bolesti hlavy, nauzea, zvracení, průjem a hypotenze. Pouze zřídka se mohou vyskytnout reakce z přecitlivělosti, které se projeví kožní reakcí nebo psoriatickou vyrážkou. (40)

Pouze vzácně může bopindolol vyvolat laryngospasmus a bronchospasmus. V tomto případě je nezbytné bopindolol okamžitě vysadit a zahájit příslušnou terapii. (40)

Zřídka terapie bopindololem vede k bradykardii a arytmiím, dekompenzaci srdeční insuficience nebo k poruchám spánku, depresím, poruchám potence, slabostem břicha, svalové slabosti, případně ke třesu. (40)

Vyskytly se též případy snížené produkce slz, což může být závažné pro nositele kontaktních čoček. (40)

Zvýšené pozornosti je třeba u pacientů s poruchami prokrvení dolních končetin, protože zde může přivodit zhoršení již existující poruchy prokrvení se subjektivními pocity studených nohou a paresteziemi. (40)

Nezpůsobuje poruchu glukózové tolerance a ani se během 6 měsíců neprojevila imunoreaktivní inzulínová odpověď po glukózovém zatížení. Signifikantně neovlivňuje hladiny celkového cholesterolu, VLDL a HDL. V průběhu 12 měsíců byl zaznamenán pouze slabý vzestup LDL, který se však pohyboval v rámci referenčního rozsahu. Koncentrace triglyceridů, apolipoproteinu A1 a apolipoproteinu B nebyly ovlivněny. (58, 60) Pouze koncentrace triglyceridů v plazmě byly významněji zvýšeny po 4 až 8 týdnech podávání bopindololu, ale už ne po 12 týdnech terapie. (62)

Bopindolol neovlivňuje renální a jaterní funkce, elektrolytovou rovnováhu a hematologické parametry. (58)

2.6.5. Dávkování

Počáteční dávka jak u hypertenze, tak i u anginy pectoris je 1 mg jednou denně, nejlépe ráno před snídaní. Pokud dávka není dostatečně účinná, pak je možné po třech týdnech podávat ráno 2 mg. Jestliže se nedostaví dostatečná terapeutická odpověď, nemá další zvyšování dávky význam. V tomto případě se musí přistoupit ke kombinaci s dalšími přípravky z jiné farmakologické skupiny. (40)

U hypertenze, zvláště u lehčích forem, je možné přejít k udržovací dávce 0,5 mg denně při zachování léčebného efektu. (40)

2.7. KARVEDILOL

2.7.1. Obecná charakteristika

Karvedilol současně blokuje α_1 - i β -receptory. Není však kardioselektivní a neovlivňuje neuronální příjem noradrenalinu. Blokuje kalciové kanály a má výrazné antioxidační účinky. (1)

Snižuje periferní rezistenci bez současného zvýšení srdeční frekvence (reflexní tachykardie je blokována). (1)

Karvedilol nezpůsobuje pokles srdečního výdeje ani nezhoršuje funkci levé komory, naopak v klinických studiích se prokázal jeho příznivý vliv na morbiditu a mortalitu s mírnějšími formami levostranného (stabilizovaného) chronického srdečního selhání. (1)

Účinnost se zdá být stejná u starších i mladších pacientů. (63) Klinické výsledky ukazují, že karvedilol má u starších pacientů příznivý účinek na srdeční selhání a zároveň je dobře tolerován, proto se zdá být vhodný pro terapii srdečního selhání bez ohledu na věk pacienta. (64)

Metabolismus lipidů a glukózy není karvedilolem ovlivněn. (63)

2.7.2. Farmakokinetika

Po perorálním podání se rychle vstřebává a maximální plazmatické koncentrace dosahuje za jednu až dvě hodiny. (65) Jídlo až dvojnásobně zpomaluje vstřebávání, nemění však celkové množství vstřebaného léčiva. (40) Podléhá intenzivnímu first-pass efektu, a proto se biologická dostupnost pohybuje mezi 25-35 %. (12) Na plazmatické proteiny se váže z 95 %. Vylučuje se téměř výhradně biliární exkrecí s nezanedbatelným enterohepatálním cyklem. (40) Konečný poločas odpovídá 7-10 hodinám, ale většina léčiva je vyloučena s poločasem okolo 2 hodin. (12) Díky své lipofilitě přechází do CNS. (40)

2.7.3. Farmakodynamika

Mezi přední účinky karvedilolu se řadí neselektivní β -adrenergní blokáda, vazodilatace a antioxidační aktivita. (65)

Po určité době svého působení karvedilol očividně způsobuje pokles aktivního reninu a má tendenci snižovat aktivitu ACE. Příznivý účinek karvedilolu tedy může částečně vycházet z jeho inhibičního účinku na renin-angiotenzinový systém podobně jako je tomu u ACE inhibitorů. (66)

Karvedilol snižuje oxidační stres, který je u hypertenzních pacientů zvýšený. (67) Antioxidační aktivita může zahrnovat více mechanismů (65):

- inhibici lipidové peroxidace v membránách buněk myokardu
- inhibici uvolňování O_2 z neutrofilů

- ochranu přirozeného antioxidačního systému organismu (např. vitamin E, glutathion)
- vychytávání peroxidových radikálů
- zabezpečování dalších systém ochraňujících funkcí založených na redukci volných radikálů

Ukázalo se, že u diabetických pacientů s hypertenzí karvedilol způsobuje snížení mikroalbuminurie. (68)

2.7.4. Hlavní indikace

➤ Hypertenze

Karvedilol snižuje systolický i diastolický tlak. Zvyšuje karotický průtok a zlepšuje periferní hemodynamické parametry. Shlukování erytrocytů a viskozita plazmy vlivem karvedilolu poklesly a zároveň deformovatelnost erytrocytů vzrostla. Vylepšuje také hodnoty cirkulujících destičkových agregátů. U geriatrických pacientů s esenciální hypertenzí může toto zlepšení hemoreologických parametrů přispívat k předcházení počátku a rozvoji trombózy a aterosklerózy. (69)

➤ Ischemická choroba srdeční

U pacientů s ischemickou chorobou srdeční, jejímž následkem došlo ke vzniku srdečního selhání, se díky terapii karvedilolem po dobu 12 měsíců snížil levý ventrilární objem, zvětšila se ejekční frakce levé komory a zabraňuje rozvoji dilatace levé komory. (70)

U pacientů po prodělaném infarktu myokardu s dysfunkcí levé komory má karvedilol příznivý účinek na přestavbu komory. (71)

➤ Srdeční selhání

U pacientů s mírným až středním srdečním selháním v důsledku systolické dysfunkce následkem působení karvedilolu dochází ke zlepšení funkce levé komory, které je závislé na dávce. V závislosti na dávce se též snižuje mortalita a četnost případů hospitalizace. (72)

2.7.5. Nežádoucí účinky a míra závažnosti obecných nežádoucích účinků β -blokátorů

Míra výskytu a závažnosti se liší u pacientů s chronickým srdečním selháním od pacientů s hypertenzí a ischemickou chorobou srdeční. (40)

Častěji se vyskytují bradykardie, hypotenze, únavnost ortostatická hypotenze, otoky, nauzea, průjem, zvracení, sucho v ústech, závratě, trombocytopenie. (40)

Vzácněji se může projevit atrioventrikulární blokáda, synkopa, exacerbace akutní srdeční nedostatečnosti, pocit chladných končetin, bronchokonstrikce, deprese, poruchy spánku, halucinace, poruchy akomodace, xeroftalmie, alergické kožní reakce, exacerbace psoriázy.

Frekvence výskytu nežádoucích účinků nezávisí na dávce s výjimkou závratí, poruch vidění a bradykardie. (40) Závratě se častěji vyskytují u starších pacientů 65 let ve srovnání s pacienty mladšími. (63)

Při podávání karvedilolu v dávkách 6,25 až 25 mg nebyly zaznamenány žádné signifikantní změny v hladinách celkového cholesterolu, triglyceridů a frakcí apoproteinů. (63, 73) Podobně tyto dávky ve srovnání s placebem neovlivnily ani plazmatické koncentrace glukózy. (63)

2.7.6. Dávkování

Při léčbě hypertenze se jako počáteční dávka podává 12,5 mg jednou denně po dobu prvních dvou dnů, dále 25 mg jednou denně. Postupně je možné dávku zvyšovat v intervalu minimálně dvou týdnů až do maximální dávky 50 mg denně podávané jednou nebo dvakrát denně. (40)

U ischemické choroby srdeční se doporučuje začít dávkou 12,5 mg dvakrát denně po dobu prvních dvou dnů a pak pokračovat s dávkou 25 mg dvakrát denně. V případě nutnosti lze dávkování zvyšovat v intervalu minimálně dvou týdnů až na maximální doporučenou dávku 100 mg/den rozdělenou do dvou dávek. U starších pacientů maximální dávka nesmí překročit 50 mg/den ve dvou dávkách. (40)

U chronického srdečního selhání je dávkování individuální. Pacient musí podléhat pečlivé kontrole, během které se dávka titruje až do získání žádané terapeutické odpovědi. Jako vhodná počáteční dávka se podává 3,125 mg dvakrát denně

po dobu dvou týdnů a tato dávka se v průběhu minimálně dvou týdnů zvyšuje na 6,25 mg dvakrát denně, posléze 12,5 mg dvakrát denně a následně 25 mg dvakrát denně. Maximální doporučená dávka je 25 mg dvakrát denně u pacientů s tělesnou hmotností pod 85 kg a 50 mg dvakrát denně u pacientů s tělesnou hmotností nad 85 kg. (40)

2.8. CELIPROLOL

2.8.1. Obecná charakteristika

Celiprolol je selektivní β_1 -adrenergní antagonist a se slabou agonistickou aktivitou na β_2 -receptorech. (12, 74) β_2 - stimulace receptorů myokardu zodpovídá za menší oslabení srdeční odpovědi během námahy, stejně tak jako za větší pokles afterloadu. (75)

Celiprolol nemá membrány stabilizující aktivitu a negativně inotropní efekt a vyznačuje se nízkou lipofilitou. (40)

Klinické poznatky nasvědčují, že celiprolol nevyvolává bronchokonstrikci a u astmatiků může působit mírně brochodilatačně, díky tomu stupňuje účinek bronchodilatačních léčiv. Celiprolol má také mírně prospěšný účinek na profil sérových lipidů a nezdá se, že by nepříznivě ovlivňoval metabolismus sacharidů. (76)

Projevuje se u něj vazodilatační účinek a tento efekt je více zvýrazněn spíše u menších cév než u větších cév. (77, 78)

Celiprolol způsobuje pokles tvorby superoxidového aniontu, který je zodpovědný za degeneraci oxidu dusnatého a indukci shlukování krevních destiček. Také zvyšuje aktivitu NO syntázy a snižuje agregaci krevních destiček. (79)

Celiprolol na rozdíl od jiných β -blokátorů, které snižují srdeční tep i aktivitu levé komory, funkci levé komory za klidu ani během námahy neoslabuje. (80) Léčba celiprololem nabízí ve srovnání s jinými β -blokátory i další výhody jako např. redukcí periferní cévní rezistence a zachování klidové srdeční frekvence, srdečního výdeje a renálního prokrvení. Pro své vlastnosti je proto vhodný pro pacienty s hypertenzí nebo anginou pectoris, které jsou provázeny dalšími komplikacemi. (78)

U pacientů s městnavým srdečním selháním vede terapie celiprololem k výraznému zlepšení ejekční frakce. (81)

2.8.2. Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce celiprololu závisí na dávce a roste s velikostí podané dávky. Pro dávku 100 mg se udává biologická dostupnost 30 %, pro dávku 400 mg již 70 %. Při jednorázovém podání potrava snižuje biologickou dostupnost celiprololu. Pokud se podává chronicky, pak se biologická dostupnost při podání 1 hodinu před jídlem nebo 2 hodiny po jídle neliší. (40) Biologická dostupnost je značně snížena např. také pomerančovou nebo grepovou šťávou. (82, 83) Maximální koncentrace je dosaženo asi 2-3 hodiny po podání. Při chronickém podání se ustáleného stavu dosahuje po 2-3 dnech. (40)

V játrech se celiprolol metabolizuje pouze z 1-2 % a vzniklé metabolity jsou aktivní a vyznačují se kardioselektivitou. Liší se tak od ostatních lipofilních látek, které podléhají značnému first-pass efektu. Vylučuje se močí i stolicí během 72 hodin. Po perorálním podání se prokázalo 11 % nezměněného celiprololu v moči a 84 % ve stolici. (40)

Studie u starších osob neprokázaly rozdíly ve farmakokinetických parametrech ve srovnání s mladšími. (40)

2.8.3. Hlavní indikace

- **Hypertenze**
 - všech stupňů v monoterapii i v kombinaci s jinými antihypertenzivy
 - celiprolol snižuje arteriální tlak a vaskulární rezistenci, aniž by zároveň ovlivňoval srdeční frekvenci, srdeční index nebo místní krevní průtok (84)
- **Profylaxe záchvatů anginy pectoris**

2.8.4. Nežádoucí účinky a míra závažnosti obecných nežádoucích účinků β -blokátorů

Nejčastěji se objevuje únava, bolesti hlavy, poruchy spánku, alergické kožní reakce, zhoršení psoriázy nebo výsevy psoriatiformních exantémů. (40)

U některých pacientů se mohou projevit nežádoucí účinky na úrovni gastrointestinálního traktu, např. nevolnost, zvracení, průjem nebo zvracení. Může se

těž vyskytnout svalová slabost, třes, pocit mravenčení v končetinách nebo pocit chladných končetin. (40)

Pouze vzácně dochází k atrioventrikulární blokádě, vzniku srdeční insuficience, bradykardii, palpitacím či hypotenzi. (40)

U celiprololu je vyvráceno podezření z nepříznivého ovlivnění metabolismu sacharidů, protože naopak u diabetických pacientů s hypertenzí zlepšuje sníženou vnímavost k inzulinu a glukózovou toleranci. (85)

Celiprolol příznivě působí i na skladbu jednotlivých podílů lipoproteinů a triglyceridů v krvi a u kuřáků dokonce minimalizuje dyslipidemické účinky spojené s kouřením. (86)

2.8.5. Dávkování

Obvykle se podává 200 mg denně v jedné denní dávce nejvhodněji ráno nalačno nejméně 30 minut pře jídlem nebo alespoň 2 hodiny po jídle. V závislosti na terapeutické odpovědi je možné po několika týdnech dávku upravit na 400 mg. Maximální dávka by neměla překročit 600 mg.

Pokud jsou jaterní funkce sníženy, pak se dávka celiprololu omezuje na 100 mg denně. (40)

2.9. METIPRANOLOL

2.9.1. Obecná charakteristika

Metipranolol se řadí mezi neselektivní β -blokátory bez vnitřní sympatomimetické aktivity. (1) Jedná se o původní československé léčivo. (1, 2)

Ovlivňuje akční potenciál buněk myokardu podobně jako chinidin. Snižuje srdeční frekvenci, prodlužuje atroventrikulární převod, snižuje kontraktilitu a tedy i minutový objem a krevní tlak. Redukuje potřebu kyslíku pro myokard při různém stupni zátěže, což má pozitivní vliv při dlouhodobé léčbě anginy pectoris (snížení počtu anginózních záchvatů). (40) Byla prokázána schopnost neuroprotektce vůči neuronům sítnice, kdy metipranolol vykázal silné antioxidační vlastnosti. (87, 88)

U akutního infarktu myokardu je trimepranol vhodný pro vybranou skupinu pacientů se sinusovou tachykardií a bez známek srdečního selhání, pokud je zároveň pečlivě sledován pulmonální tlak. (89)

2.9.2. Farmakokinetické vlastnosti

Po podání se z trávicí soustavy vstřebává téměř 100 % léčiva. Při prvním průchodu játry portální cestou se z velké části metabolizuje. Účinek nastupuje 20-40 minut po podání, vrcholu dosahuje za 1-2 hodiny. Na bílkoviny plazmy se váže pouze nevýznamně. Jako látka dobře rozpustná v tucích lehce proniká do buněk centrálního nervového systému. Biologický poločas se pohybuje mezi 4-6 hodinami. (40)

Při jaterní insuficienci se poločas prodlužuje, renální nedostatečnost ho neovlivňuje. Účinná látka prochází placentární bariérou a přestupuje do mateřského mléka. (40)

2.9.3. Hlavní indikace

- **Angina pectoris**
 - stabilní a nestabilní
- **Stavy po infarktu myokardu**
 - jako prevence dalších ischémie
- **Supraventrikulární a komorové tachyarytmie**
- **Hypertenze**
 - arteriální (včetně juvenilní) jako monoterapie nebo s diuretikem (především hypertenze s hypertrofií levé komory, s anginou pectoris a stavem po infarktu myokardu)
 - renovaskulární při chronické renální insuficienci
 - akcelerovaná
 - maligní (v kombinaci s dalšími antihypertenzivy)
- **Hyperkinetický syndrom**
 - primární i sekundární (pomocná léčba při tyreotoxikóze, odstranění nežádoucích účinků tyreoidálních léků při léčbě hypotyreózy, pomocná léčba při feochromocytomu po uskutečnění α_1 -blokady)

- **Hypertrofická obstrukční kardiomyopatie**
- **Neurocirkulační astenie**
- **Lithiový tremor (40)**

2.9.4. Nežádoucí účinky a míra závažnosti obecných nežádoucích účinků β -blokátorů

Metipranolol může nepříznivě ovlivnit nervový systém. U pacientů se mohou projevit závratě, únava, paresterzie, deprese anebo halucinace. Méně často se objevují křeče a poruchy spánku. (40)

Z nežádoucích účinků na kardiovaskulární systém se může jednat o bradykardie, Raynaudův syndrom, ortostatické poruchy, vzácně také arytmie nebo srdeční selhání.

Léčba metipranololem u některých pacientů vyvolává i nežádoucí účinky na gastrointestinální systém jako např. nauzeu, vomitus, sucho v ústech, průjmy či dyspepsie. (40)

Metipranolol může v některých případech způsobovat námahovou dušnost a vzácně bronchospasmus. (40)

Alergické projevy jako urtikární ekzém a psoriatiformní vyrážka se objevují pouze vzácně. (40)

Z ostatních nežádoucích účinků se může projevit zhoršení sexuální potence u mužů (vyskytuje se zřídka), tinnitus, poruchy zraku, suchost spojivek, nevýrazné zvýšení hladiny triglyceridů a cholesterolu, zastření příznaků hypoglykémie, sucho v ústech, zvýšení hmotnosti, poruchy zraku, poruchy krevetvorby a svalová slabost. (40)

2.9.5. Dávkování

Dávkování musí být přísně individuální. Vždy je nutné nalézt nejnižší účinnou dávku pomocí postupného zvyšování jednotlivých dávek. Pro zvyšování dávek je nezbytná stálá kontrola srdeční frekvence, která by neměla klesnout pod 45-50 tepů za minutu. (40)

U dospělých pacientů se u léčby hypertenze nebo profylaxe anginy pectoris začíná nejnižší účinnou dávkou podle aktuálních hodnot krevního tlaku. Celková denní

dávka obvykle bývá 5-40 mg dvakrát denně. Při prevenci dalších ischemií po akutním infarktu myokardu se podává 5 mg dvakrát až třikrát denně. (40)

Při léčbě lithiového tremoru nemá denní dávka přesáhnout 30 mg.

Léčba neurocirkulační astenie obvykle začíná dávkou 5 mg, kterou lze podle stavu pacienta zvyšovat obvykle do výše 10 mg. (40)

V profylaxi migrény jsou β -blokátory lékem první volby především u pacientů, u nichž je migrenózní záchvat iniciován stresem. Počáteční dávka je dvakrát denně 5-10 mg, obvyklá udržovací dávka 5 mg jednou až dvakrát denně. (40)

U dětí se při juvenilní hypertenzi, supraventrikulární a komorové extrasystole a paroxysmální síňové tachykardii podává 0,5-1 mg/kg hmotnosti třikrát až čtyřikrát denně. (40)

2.10. METOPROLOL

2.10.1. Obecná charakteristika

Metoprolol je β_1 -selektivní adrenergní agonista bez vnitřní sympatomimetické aktivity. (12) Vyznačuje se membrány stabilizujícím efektem. (40)

Metoprolol se jeví jako bezpečné a účinné léčivo terapie srdečního selhání, které je spojené s kardiomyopatií a koronárním arteriálním onemocněním. (90) U pacientů s idiopatickou dilatovanou kardiomyopatií terapie metoprololem zvýšila ejekční frakci a zlepšily se i další symptomy a srdeční funkce. (91) Zároveň vede k výraznému poklesu mortality. (92) Také další studie potvrdila, že u pacientů s kardiomyopatií léčba metoprololem zlepšuje výkon a využití energie myokardem a příznivě pozměňuje využití živin. Metoprolol je proto hemodynamicky a energeticky prospěšný v léčbě srdečního selhání. (93)

Studie MERIT-HF zkoumala účinky metoprololu v retardované formě u pacientů s chronickým srdečním selháním. Terapie metoprololem v retardované formě podávaným v jedné denní dávce zlepšila kvalitu života a snížila riziko náhlé smrti a úmrtí v důsledku zhoršení srdečního selhání u pacientů s mírným až závažným chronickým srdečním selháním, které vzniká následkem levokomorové systolické dysfunkce. (94)

Studie, kterou provedl Olsson *et al.*, potvrdila, že terapie metoprololem po prodělaném infarktu myokardu snižuje celkový počet úmrtí a to zejména případů náhlé smrti. Pokles mortality byl nezávislý na pohlaví, věku a kuřáckých návycích. (95)

2.10.2. Farmakokinetické vlastnosti

Metoprolol se po perorálním podání rychle a téměř kompletně vstřebává, ale biologická dostupnost je poměrně nízká, pohybuje se pouze okolo 40 %, protože metoprolol podléhá intenzivnímu first-pass efektu játrech. (12) Po opakovaném užití biologická dostupnost může dosáhnout až 70 %. Vrchol plazmatických koncentrací nastává asi za 1,5-2 hodiny po podání. V dosažených hodnotách však dochází k významným interindividuálním rozdílům. Vazba na plazmatické bílkoviny odpovídá asi 13 %. Vylučování se děje po metabolizaci v játrech na neúčinné metabolity močí. (40) Plazmatický poločas metoprololu se pohybuje mezi 3-4 hodinami. (12)

Snížení renálních funkcí neovlivňuje význačnou mírou farmakokinetické parametry a není třeba snížení dávek. Ovšem u výrazných jaterních funkcí je nezbytné zvážit snížení dávek v závislosti na stupni poruchy metabolismu. (40)

Při srovnání konvečních tablet metoprololu a tablet s řízeným uvolňováním se potvrdilo, že po pěti dnech léčby se ustálené plazmatické koncentrace metoprololu během dne lišily méně u tablet s řízeným uvolňováním než u tradičních tablet. To bylo u tablet s řízeným uvolňováním spojeno se značně menším vrcholem plazmatických koncentrací a s dosažením signifikantně vyšší plazmatické koncentrace na konci dávkového intervalu. (96)

Plazmatické hladiny metoprololu 200 mg s řízeným uvolňováním podávaným jednou denně a metoprololu 50 mg s okamžitým uvolňováním podávaným třikrát denně jsou poměrně podobné. Proto mohou pacienti bezpečně přejít z vícedávkového metoprololu 50 mg na metoprolol 200 mg s řízeným uvolňováním s dávkováním jednou denně. (97)

2.11.3. Hlavní indikace

- **Hypertenze**
- **Dlouhodobá terapie anginy pectoris**
- **Akutní infarkt myokardu**
- **Sekundární prevence ischemické choroby srdeční**
- **Tachykardie (zejména supraventrikulární)**
- **Doplňková léčba tyreotoxikózy**
- **Profylaxe migrény**
- **Terapie funkčních srdečních poruch s palpitacemi (40)**

2.11.4. Nežádoucí účinky a míra závažnosti obecných nežádoucích účinků β -blokátorů

Z nežádoucích účinků na nervový systém se může objevit únava, závratě, pouze zřídka parestezie a křeče, případně deprese, snížení bdělosti, poruchy spánku nebo děsivé sny. (40)

U kardiovaskulárního systému se může projevit bradykardie, zřídka ortostatické poruchy, zhoršení srdeční dekompenzace, edémy, arytmie, palpitace nebo Raynaudův syndrom. Ojedinele se může vyskytnout zhoršení převodních poruch nebo ischemických projevů na periférii (klaudikace, gangrény). (40)

V některých případech se objevují gastrointestinální potíže jako nauzea, zvracení, bolesti v břiše, průjmy či zácpa. Někteří pacienti mohou trpět také kožními problémy, např. urtikariálním exantémem, svěděním, psoriatiformní vyrážkou, zvýšeným pocením nebo alopecií. (40)

Může se projevit námahová dušnost a u pacientů s chronickou obstruktivní chorobou vzácně i bronchospasmus. (40)

U některých pacientů se mohou vyskytnout sexuální problémy, zhoršení potence, nárůst hmotnosti, syndrom suchých očí nebo poruchy zraku. (40)

2.11.5. Dávkování

U hypertenze se doporučuje podávat 100-200 mg denně. (40) Dávku je možné zvyšovat v týdenních intervalech, dokud není dosaženo žádané terapeutické reakce. (12) Případně se terapie může kombinovat s jinými antihypertenzivy. Maximální denní dávka je 400 mg podaných rozděleně ve dvou dílčích dávkách. (40)

U anginy pectoris a srdeční arytmie je vhodné podávat 100-200 mg denně rozděleně do dvou denních dávek. V nezbytných případech se dávka může zvýšit. (40)

Pro profylaxi migrény se obvykle podává 100-200 mg za den rozděleně ve dvou denních dávkách. (40)

Pro hypertyreózu je nejvhodnější dávka 150-200 mg denně, která se rozděluje do tří nebo čtyř denních dávek. (40)

U dětí s juvenilní hypertenzí do 12 let se zahajuje dávkou 25 mg, u starších dětí se podává 50 mg. Pokud léčba není úspěšná, přidává se diuretikum. U dětí do 12 let se nedoporučuje překročit denní dávku nad 200 mg. (40)

2.11. PINDOLOL

2.11.1. Obecná charakteristika

Pindolol patří mezi neselektivní β -blokátory s vnitřní sympatomimetickou aktivitou. (98) Díky své výrazné vnitřní sympatomimetické aktivitě nepůsobí výraznou bradykardií. (2) Pindolol blokuje presynaptické 5-HT_{1A} receptory. (99)

Podávání pindololu hypertenzním pacientům s hypertrofií levé komory zlepšuje diastolický výkon levé komory a zároveň má za následek zmenšení hypertrofie levé komory. (100)

Pindolol významně zvyšuje bazální plazmatickou koncentraci kortizolu a zároveň snižuje plazmatickou koncentraci prolaktinu a tělesnou teplotu. (101)

Pindolol u člověka urychluje klinické působení SSRI. (102) V některých případech kromě toho také účinek antidepresiv stupňuje. (103) Perez *et al.* jednoznačně prokázali, že pokud byl během terapie deprese podáván fluoxetin společně s pindololem, antidepresivní účinek se významně zvýšil. (104)

2.11.2. Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálním podání se pindolol rychle absorbuje a resorpce přesahuje 95 %. Efekt prvního průchodu játry odpovídá pouze 13 %. Biologická dostupnost pindololu je proto vysoká a blíží se 90 % podané dávky. (40, 105) Maximální plazmatické koncentrace dosahuje za dvě hodiny po podání a jeho plazmatický poločas se pohybuje okolo 3,5 hodiny. Na plazmatické proteiny se váže ze 40 %, distribuční objem odpovídá 2-3 l/kg. (40)

Pindolol se částečně metabolizuje. Hlavními metabolity jsou jeho konjugát s glukuronidem a fenolické deriváty pindololu konjugované s kyselinou sírovou a glukuronovou. 30-40 % se vylučuje nezměněno močí a 60-70 % se vylučuje jako inaktivní metabolity ledvinami a játry. (40)

Prostupuje placentární bariérou a v malém množství přechází také do mateřského mléka. (40)

Úprava dávek je nezbytná pouze při značně pokročilé poruše renálních nebo jaterních funkcí. (40)

2.11.3. Hlavní indikace

- **Arteriální hypertenze**
 - v monoterapii i v kombinaci s dalšími antihypertenzivy
- **Prevence záchvatů anginy pectoris**
- **Arytmie**
 - sinusová tachykardie
 - síňová tachykardie
 - paroxysmální supraventrikulární tachykardie
 - supraventrikulární extrasystoly
 - tachykardie u nemocných s flutterem nebo fibrilací síní (40)

2.11.4. Nežádoucí účinky a míra závažnosti obecných nežádoucích účinků β -blokátorů

Objevuje se únava, závratě, gastrointestinální obtíže, nauzea, bolesti hlavy a poruchy spánku. Tyto projevy jsou však většinou jenom mírné a přechodné, a proto se ve většině případů nepřistupuje k zastavení léčby. (40)

Pouze kožní reakce a psychické příznaky jako deprese či halucinace mohou ojediněle vyžadovat ukončení terapie. (40)

U pacientů s astmatem je pindolol velmi dobře tolerován, bronchokonstrikční účinek není větší než u placeba. (98)

2.11.5. Dávkování

U hypertenze se jako počáteční dávka podává 5 mg, podle terapeutické odpovědi se dávka může zvýšit až na 15 mg jednou denně. Pro mírnou až střední hypertenzi většinou postačuje monoterapie pindololem podávaným v jedné denní dávce. Pokud nedojde k žádané úpravě krevního tlaku, přistupuje se ke kombinaci s dalšími antihypertenzivy. (40)

Pro léčbu anginy pectoris a srdečních arytmií je vhodná dávka 10-30 mg denně, která se rozděluje do dvou nebo tří dílčích dávek. (40)

2.12. SOTALOL

2.12.1. Obecná charakteristika

Sotalol se patří mezi neselektivní β -blokátory bez vnitřní sympatomimetické aktivity. Vyznačuje se antiarytmickými účinky, řadí se mezi antiarytmika III. třídy. (1) Významně prodlužuje dobu trvání akčního potenciálu a refrakterní periody. (106)

Sotalol je složen ze dvou izomerů, *d*-sotalolu a *l*-sotalolu, z nichž každý projevuje odlišné elektrofyziologické vlastnosti. Oba enantiomery vykazují equipotentní účinky III. třídy antiarytmik, přitom *l*-isomer je zodpovědný za inhibiční účinek racemátu na β -receptorech. (107)

Terapie sotalolem se ukázala jako účinná a dobře snášená také u dětí se supraventrikulární tachykardií. (108, 109)

2.12.2. Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce sotalolu se po perorálním podání pohybuje mezi 75-90 %. Protože nepodléhá first-pass efektu, jeho biologická dostupnost odpovídá stejným hodnotám. (40) Maximální plazmatické koncentrace dosahuje za dvě až tři hodiny po podání. Neváže se na bílkoviny plazmy. (107) Distribuční objem činí 1,6-2,4 l/kg. V organismu není metabolizován, a proto se vylučuje ledvinami převážně v nezměněné formě. (40) Biologický čas odpovídá přibližně 12-16 hodinám. Jako vysoce hydrofilní látka ve významné míře neprochází hematoencefalickou bariérou, proto se u něj neprojevují nežádoucí účinky na CNS. (107)

U pacientů se silně pokročilou poruchou ledvin je nutné počítat s možným prodloužením poločasu až na 42 hodin. (40)

2.12.3. Hlavní indikace

- **Hypertenze**
 - snižuje tlak ve stoje i vleže, může se podávat v monoterapii i v kombinaci s ostatními antihypertenzivy
- **Angina pectoris**
 - snižuje četnost i intenzitu záchvatů anginy pectoris a zlepšuje námahovou toleranci nemocných, indikován je u všech stupňů anginy pectoris, včetně těžkých stavů, rezistentních na ostatní terapii, nedoporučuje se podávat jej u variantní anginy pectoris
- **Stavy po infarktu myokardu**
 - podávání sotalolu zahájené 4-15 dnů po začátku infarktu myokardu významně snižuje v období jednoho roku jak výskyt reinfarktů, tak zejména mortalitu

- **Arytmie**
 - sinusové i supraventrikulární tachykardie, síňové i komorové extrasystoly, komorové tachykardie, fibrilace a flutter síní, arytmie vyvolané nadměrnou sympatickou aktivitou, zařazen do III. třídy antiarytmik
- **Stavy úzkosti**
 - zmírňuje vegetativní příznaky úzkosti, ale má pouze minimální příznaky na psychiku
- **Hypertyreóza**
- **Esenciální třes (40)**

2.12.4. Nežádoucí účinky a míra závažnosti obecných nežádoucích účinků β -blokátorů

Sotalol se obvykle dobře snáší. Nežádoucí účinky, které by vyžadovaly přerušeni léčby, se objevují pouze výjimečně. Některé příznaky jako je dušnost, únavnost, bolesti hlavy, zvýšená teplota nebo bradykardie a hypotenze obvykle odeznívají po snížení dávky. Velmi vzácně se objevily depresivní stavy, děsivé sny a impotence. (40)

2.12.5. Dávkování

Jako počáteční dávka se podává 80 mg v jedné denní dávce, udržovací dávka se zvyšuje na 160-320 mg denně rozděleně do dvou denních dávek. (40)

U některých pacientů s refrakterními komorovými arytmiemi mohou dávky dosáhnout až 480-640 mg denně. (40)

Při nedostatečnosti ledvin je nezbytné dávky snížit podle clearance kreatininu. (40) Kvůli pozměněné činnosti ledvin by měly být dávky sotalolu sníženy též u starých pacientů. (107)

3. Experimentální část

3.1. Studie spotřeby léčiv

Spotřeba léčiv je dle WHO definována jako marketing, distribuce, předepisování a užití léků ve společnosti se speciálním zřetelem k medicínským, sociálním a ekonomickým vztahům.

Spotřeba léčiv může vyjadřovat expozici léku ve vztahu k určité populační skupině, v určitém časovém období a v určitém socioekonomickém prostředí.

Spotřebu ovlivňují farmakologické faktory např. zdravotní stav populace i faktory nefarmakologické např. socioantropologické, behaviorální a ekonomické. (110)

3.2. Typy studií spotřeby léčiv

Přehled spotřeby léčiv (druh utilization review – DUR)

Cílem studií DUR je kvantifikovat současný stav spotřeby léčiv na úrovni:

- prodeje farmaceutických výrobců
- výzkumu trhu
- předepisování v nemocnici
- medicínských databází
- dispensace v lékárně

Údaje o spotřebě léčiv uváděné buď ve vztahu k věku, pohlaví, sociální skupině, morbiditě či jiným faktorům, nebo ve vztahu k nim, mohou sloužit:

- k nalezení oblasti s nadměrnou nebo naopak nízkou spotřebou léčiv
- jako podklady orgánů ve zdravotnictví
- jako podklady pro farmaceutické firmy k formování strategie marketingu
- k evidenci některých zvláště sledovaných léků – např. opiátů
- k monitorování vlivu regulačních opatření v lékové politice (pozitivní listy, kategorizace léčiv, léky se závažnými nežádoucími účinky atd.)
- k určení prevalence onemocnění u léčiv s omezenou indikační šíří (110)

Hodnocení spotřeby léčiv (drug utilization evaluation)

Cílem studií typu DUE je současné využívání informací o výskytu určitého účinku léčiva a vztahu ke spotřebě léčiva. Velmi často je pak spotřeba léčiva užívána jako denominátor při hodnocení rizik farmakoterapie. (110)

3.3. Jednotky spotřeby léčiv

Spotřebu léčiv lze vyjádřit především pomocí ceny, hmotnosti účinné látky, počtu jednotlivých lékových forem, počtu dávek, počtu receptů, počtu nemocných užívajících léčivo a definovaných denních dávek. Nejvýhodnější je sledovat potřebu léčiv v definovaných denních dávkách (DDD). Tento postup umožňuje sledovat a srovnávat spotřebu jak v čase, tak v jednotlivých skupinách léčiv a neomezuje se jako předešlé na jednu účinnou látku, nebo na jednu lékovou formu. Aby bylo možno sledovat spotřebu v určitých skupinách, vyvíjí se vedle DDD systému anatomicko-terapeuticko-chemický klasifikační systém léčiv (ATC), který se pokouší standardně zařazovat léčiva podle jejich vlastností.

Metodologie DDD/ATC je vyvíjena WHO, která je zodpovědná za aktuální hodnoty DDD a kategorizaci léčiv dle ATC. (110)

3.4. ATC systém (Anatomical Therapeutic Chemical)

ATC systém umožňuje třídění léčiv na základě nejčastěji užívané indikace podle chemických a terapeutických vlastností a podle toho, jaký anatomický systém ovlivňují. ATC klasifikace léčiv přiřazuje každé léčivé látce kód, který má pět úrovní:

1. úroveň: hlavní anatomická skupina
2. úroveň: hlavní terapeutická skupina
3. úroveň: terapeuticko-farmakologická podskupina
4. úroveň: chemicko-terapeuticko-farmakologická podskupina
5. úroveň: podskupina chemické substance

Přidělení kódu je relativně snadné, pokud je léčivo určeno pro jednu indikaci. V takovém případě lze bez větších problémů přiřadit na každé úrovni nové chemické entitě jeden kód. Pokud je však léčivo určeno pro léčbu více diagnóz nebo ovlivňuje více anatomických oblastí, musí komise pro lékovou statistiku na základě publikovaných poznatků zvážit, ke které hlavní indikaci se přiklonit a zda bude mít léčivo jeden nebo více kódů. (110)

Nejdůležitější pravidla pro zařazení léku do ATC kódu jsou následující:

- léčivá látka, léčivé přípravky s pomocnými látkami na zvýšení stability, urychlení nebo usnadnění absorpce mají většinou pouze jeden kód dle hlavní indikace
- léčivo může mít více ATC kódů v případě, že je stejná cesta podání, ale různá dávka podle indikace nebo různá cesta podání
- kombinované léčivé přípravky mají na páté úrovni speciální sérii:
 - série 20 a 30 kombinace dvou aktivních substancí
 - série 70 kombinace s psychotropními látkami
 - série 50 ostatní kombinace

3.5. Systém DDD (Defined Daily Dose)

Definovaná denní dávka je administrativní jednotka, která je vytvářena a publikována úřadem WHO pro metodologii lékové statistiky. DDD je průměrná udržovací denní dávka pro léčivou látku užívanou v její hlavní indikaci pro dospělého (v případě, že se dávkování řídí hmotností nemocného, pak je údaj DDD uveden pro hmotnost 70 kg). Dětské dávky jsou jako DDD uváděny jen tehdy, jsou-li léky používány pouze u dětí. DDD je technická jednotka měření a nemusí odrážet aktuálně doporučené dávkování. (110)

3.6. Metodika

Úkolem této práce byl průzkum spotřeby β -blokátorů předepisovaných na recepty v Lékárně Remedia. Cílem bylo kvantifikovat stav, resp. vývoj spotřeby β -blokátorů v období od 1.1.2002 do 31.12.2004. Jedná se tedy o studii typu DUR (drug utilization review), jejíž výsledky lze vyhodnotit jako určitý signál, na jehož základě je možné generovat hypotézu případného vztahu mezi expozicí léku a výskytem určitého jevu. Proto se tento typ studie označuje také jako deskriptivní nebo signální.

3.6.1. Informační zdroje

Základním informačním zdrojem, ze kterého byla čerpana data o spotřebě, byla databáze lékárenského programu Lekis. Léčivé látky a přípravky byly vybírány pomocí databáze AISLP (Automatizovaný informační systém léčivých přípravků), Remedia Compendium a Číselníku VZP, vždy aktuálně se vztahem k danému období.

3.6.2. Sledovaná data

- ATC klasifikace
- název hlavní terapeutické skupiny, název účinné látky, název HVLP
- DDD jednotlivých léčivých látek
- počet balení HVLP předepsaných na recepty za určité časové období

3.6.3. Použitá metoda

Pro vlastní klasifikaci léků byla použita metodologie DDD/ATC.

ATC systém umožňuje určitou standardní klasifikaci léčiv s cílem využití pro sledování spotřeby.

Systém DDD umožňuje sledovat spotřebu různých skupin léčiv nebo lékových forem současně. Hodnoty DDD jednotlivých léčiv byly převzaty z AISLP.

3.6.4. Způsob vyhodnocení

Z údajů získaných z databáze Lekis byly vypočítány absolutní a relativní spotřeby léčiv v jednotlivých letech.

Absolutní spotřeba vyjadřuje celkový počet DDD spotřebovaných v daném období. Vzhledem k tomu, že analýza spotřeby byla prováděna v průběhu času (longitudinální studie), bylo nutné vypočítat také spotřebu relativní, jejíž hodnota se získala přepočtem na velikost kohorty (denominátoru). Za kohortu byla zvolena skupina léčivých přípravků, které byly v jednotlivých obdobích vydány.

Relativní spotřeba byla vyjádřena jako počet DDD/1000 vydaných přípravků za rok.

Výpočet absolutní spotřeby

1. Určení počtu předepsaných balení za určité časové období (rok)
2. Výpočet počtu DDD v jednom balení
3. Výpočet celkového počtu DDD v předepsaných baleních
4. Výpočet spotřeby za časovou jednotku

Výpočet relativní spotřeby

Hodnota relativní spotřeby se získá přepočtem na velikost kohorty-denominátoru, která může být nebo je danému léčivu exponována.

Příklad výpočtu absolutní a relativní spotřeby acebutololu v roce 2004

1. Příklad výpočtu absolutní spotřeby acebutololu v roce 2004

Název HVLP	Léková forma	Počet tbl	Síla	DDD	DDD v balení	Počet vydaných balení	Počet vydaných DDD
Acebirex	tbl	30	200	400	15	4	60,0
Acebirex	tbl	30	400	400	30	9	270,0
Apo-acebutol	tbl	30	400	400	30	190	5700,0
Apo-acebutol	tbl	100	400	400	100	8	800,0
Acecor	tbl	30	400	400	30	17	510,0
Sectral	tbl	30	400	400	30	442	13260,0
Celkem						670	20600,0

Příklad HVLP obsahujícího acebutolol – Acebirex tbl 30 x 400 mg (jedno balení Acebirexu obsahuje 1,2 g acebutololu).

1 DDD.....400 mg

x DDD.....1200 mg

x = 30,0 DDD

V jednom balení Acebirexu je obsaženo 30,0 DDD.

V roce 2004 bylo na recepty předepsáno celkem 9 balení Acebirexu, tj. 9 x 30,0 = 270,0 DDD acebutololu.

2. Výpočet relativní spotřeby acebutololu předepsaného na recepty v roce 2004.

V roce 2004 bylo na recepty vydáno celkem 6195 balení léčivých přípravků obsahujících β -blokátory a absolutní spotřeba acebutololu byla 20600,0 DDD.

20600,0 DDD.....na 6195 vydaných přípravků

x DDD.....na 1000 vydaných přípravků

x = 3325,3 DDD

V roce 2004 bylo spotřebováno 3325,3 DDD/1000 vydaných přípravků.

4. Výsledky

Tabulka č. 3 Spotřeba β -blokátorů předepsaných na recepty v letech 2002-2004

Název účinné látky	2002			2003			2004			Celkem		
	Počet DDD	% DDD	Počet DDD/1000 vydaných balení	Počet DDD	% DDD	Počet DDD/1000 vydaných balení	Počet DDD	% DDD	Počet DDD/1000 vydaných balení	Počet DDD	% DDD	Počet DDD/1000 vydaných balení
Acebutolol	25115,0	12,4	4008,1	20280,0	9,9	3269,4	20600,0	10,1	3325,3	65995,0	10,8	3536,0
Atenolol	53412,7	26,4	8524,2	49205,3	23,9	7932,5	36130,0	17,7	5832,1	138748,0	22,6	7434,0
Betaxolol	44856,0	22,1	7158,6	52430,0	25,5	8452,4	56244,0	27,5	9078,9	153530,0	25,1	8226,0
Bisoprolol	0,0	0,0	0,0	705,0	0,3	113,7	2815,0	1,4	454,4	3520,0	0,6	188,6
Bopindolol	22230,0	11,0	3547,7	15720,0	7,7	2534,3	14190,0	6,9	2290,6	52140,0	8,5	2793,6
Celiprolol	5820,0	2,9	928,8	6390,0	3,1	1030,1	7740,0	3,8	1249,4	19950,0	3,3	1068,9
Karvedilol	1425,0	0,7	227,4	945,0	0,5	152,3	2225,0	1,1	359,2	4595,0	0,8	246,2
Metipranolol	13850,0	6,8	2210,3	11500,0	5,6	1853,9	10300,0	5,0	1662,6	35650,0	5,8	1910,1
Metoprolol	33996,7	16,8	5425,6	46802,7	22,8	7545,2	53333,3	26,1	8609,1	134132,7	21,9	7186,7
Pindolol	100,0	0,1	16,0	100,0	0,1	16,1	0,0	0,0	0,0	200,0	0,0	10,7
Sotalolol	1815,0	0,9	289,7	1485,0	0,7	239,4	1165,0	0,6	188,1	4465,0	0,7	239,2
Celkem	202620,3	100,0	32336,5	205563,0	100,0	33139,3	204742,3	100,0	33049,6	612925,7	100,0	32840,0

Tab. č. 4 Absolutní spotřeba jednotlivých skupin β -blokátorů předepsaných na recepty v letech 2002-2004 (DDD)

	Rok			Celkem
	2002	2003	2004	
Neselektivní BB s ISA	22330,0	15820,0	14190,0	52340,0
Neselektivní BB bez ISA	17090,0	13930,0	13690,0	44710,0
Selektivní BB s ISA	30935,0	26670,0	28340,0	85945,0
Selektivní BB bez ISA	132265,3	149143,0	148522,3	429930,7
Celkem	202620,3	205563,0	204742,3	612925,7

Tab. č. 5 Relativní spotřeba jednotlivých skupin β -blokátorů předepsaných na recepty v letech 2002-2004 (DDD/1000 vydaných přípravků)

	Rok			Celkem
	2002	2003	2004	
Neselektivní BB s ISA	3563,7	2550,4	2290,6	8404,6
Neselektivní BB bez ISA	2727,4	2245,7	2209,8	7183,0
Selektivní BB s ISA	4937,0	4299,5	4574,7	13811,2
Selektivní BB bez ISA	21108,4	24043,7	23974,5	69126,7
Celkem	32336,5	33139,3	33049,6	98525,4

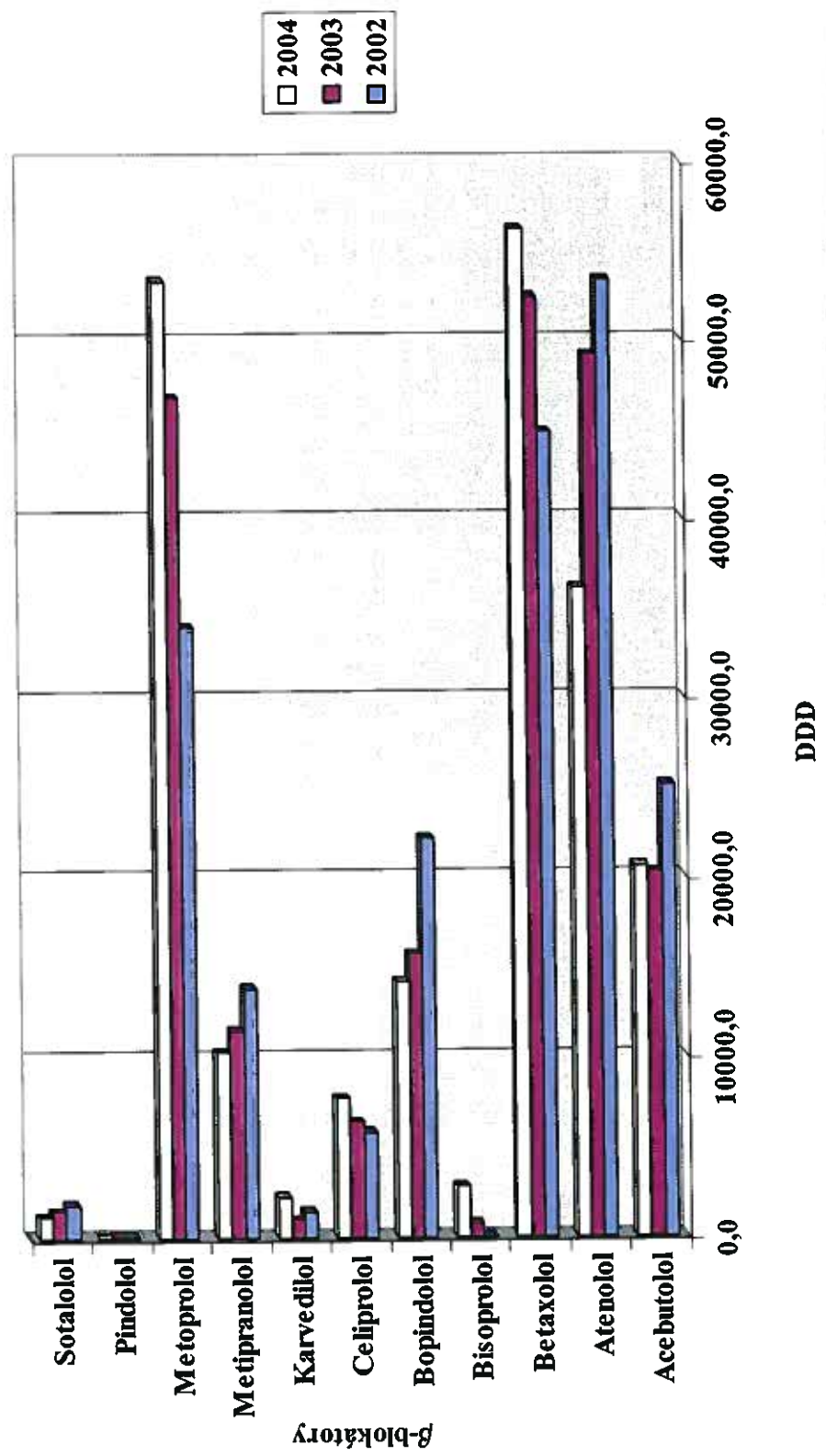
Tab. č. 6 Zastoupení jednotlivých skupin β -blokátorů předepsaných na recepty v letech 2002-2004 (%)

	Rok			Celkem
	2002	2003	2004	
Neselektivní BB s ISA	11,0	7,7	6,9	8,5
Neselektivní BB bez ISA	8,4	6,8	6,7	7,3
Selektivní BB s ISA	15,3	13,0	13,8	14,0
Selektivní BB bez ISA	65,3	72,6	72,5	70,1
Celkem	100	100	100	100

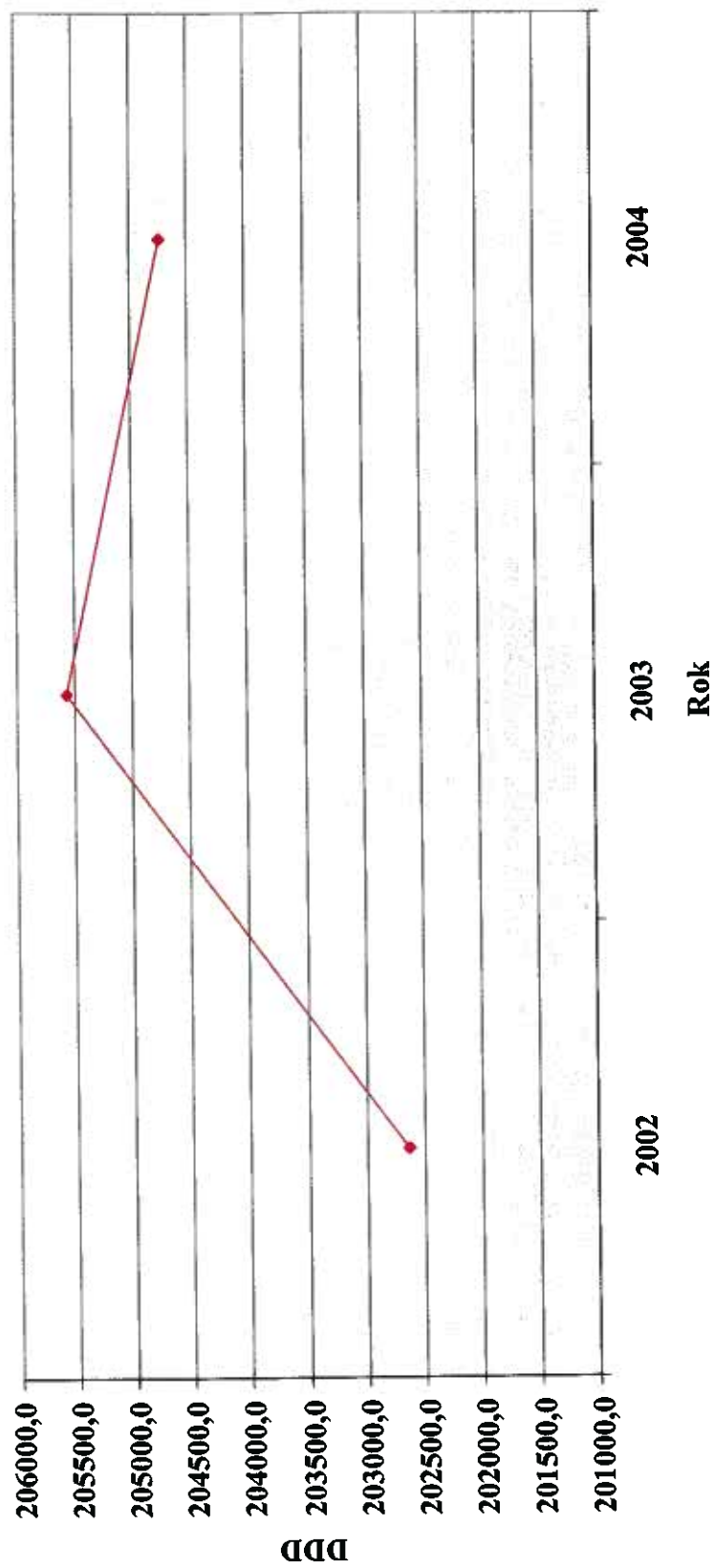
Tab. č. 7 Absolutní spotřeba klasických a retardovaných forem metoprololu v letech 2002-2004 (DDD)

Léková forma	Rok		
	2002	2003	2004
tbl	18303,3	18196,7	13246,7
tbl ret	15693,3	28606,0	40086,7

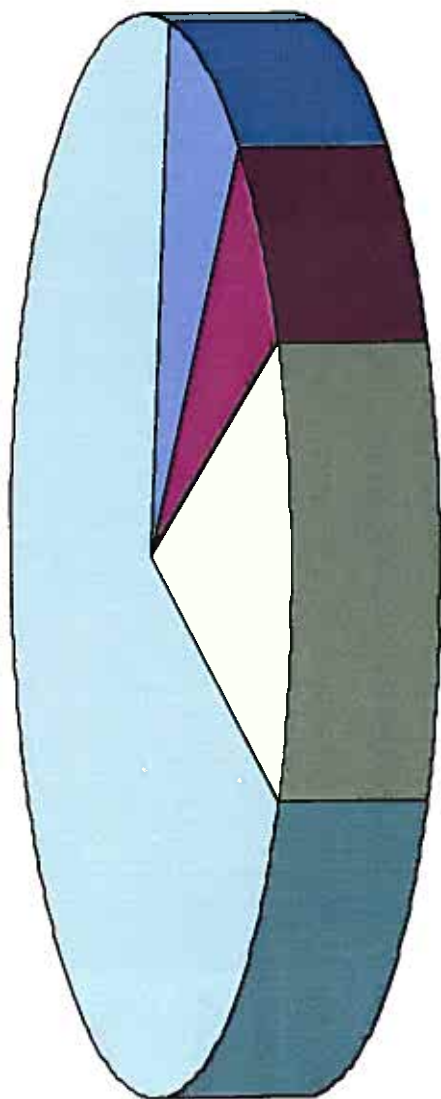
Graf č. 1 Profil preskripce β -blokátorů v letech 2002-2004 (DDD)



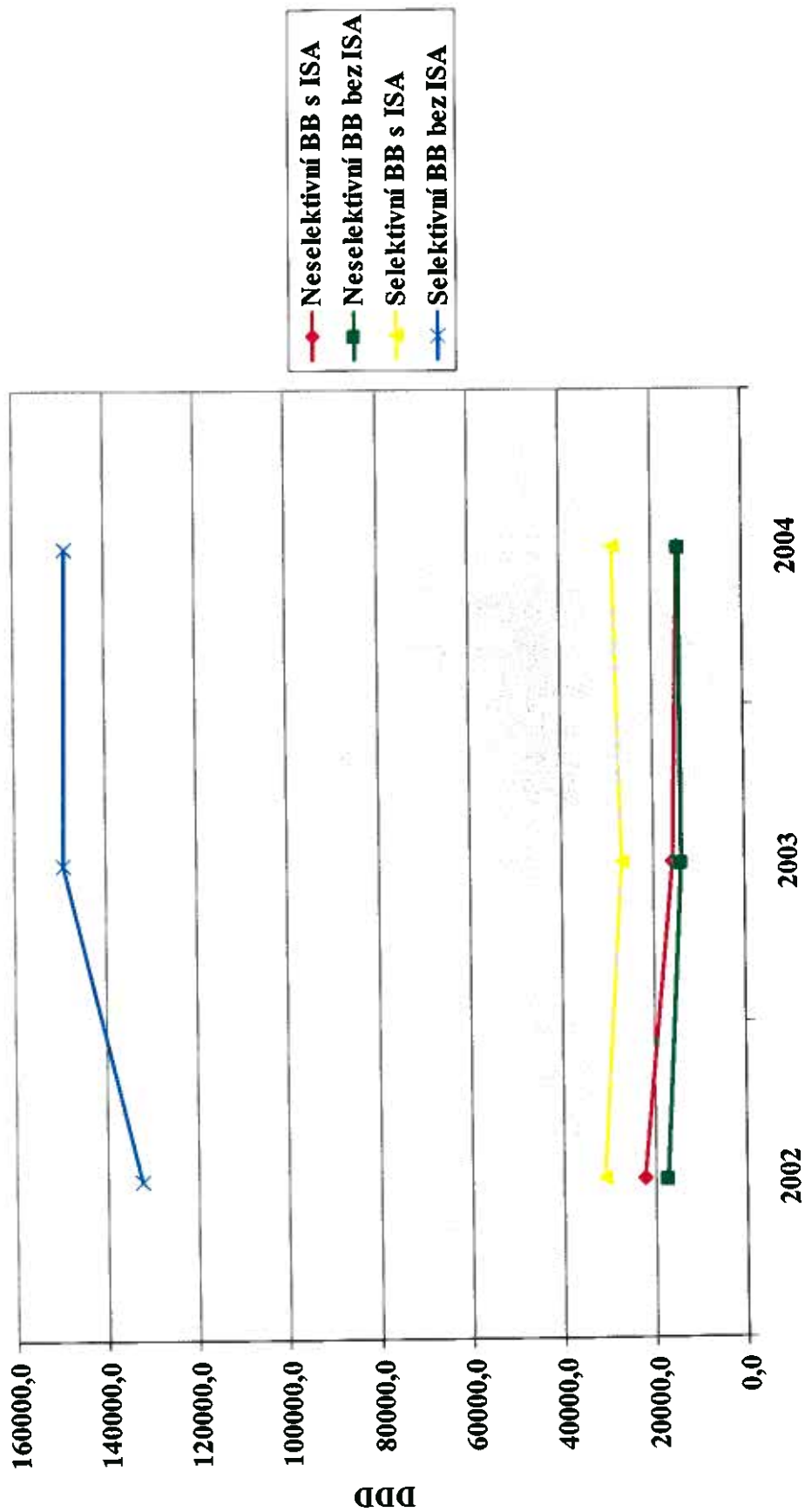
Graf č. 2 Vývoj spotřeby β -blokátorů v letech 2002-2004 (DDD)



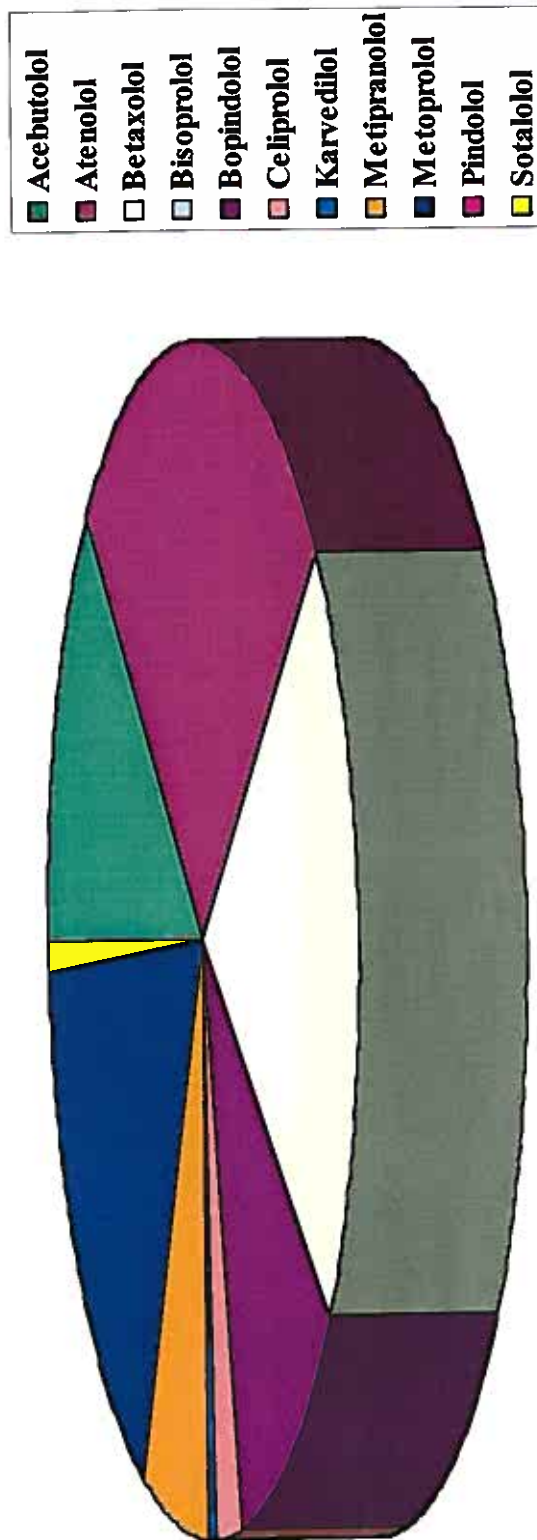
Graf č. 3 Zastoupení jednotlivých skupin β -blokátorů v letech 2002-2004 (%)



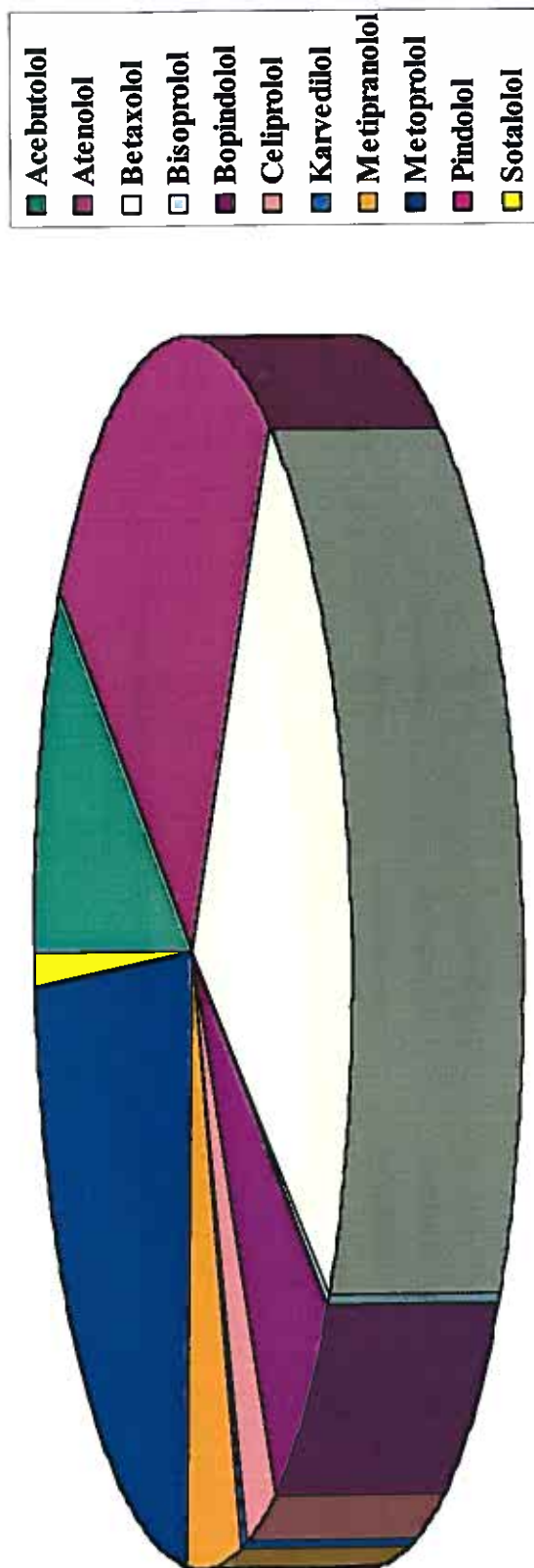
Graf č. 4 Absolutní potřeba jednotlivých skupin β -blokátorů v letech 2002-2004 (DDD)



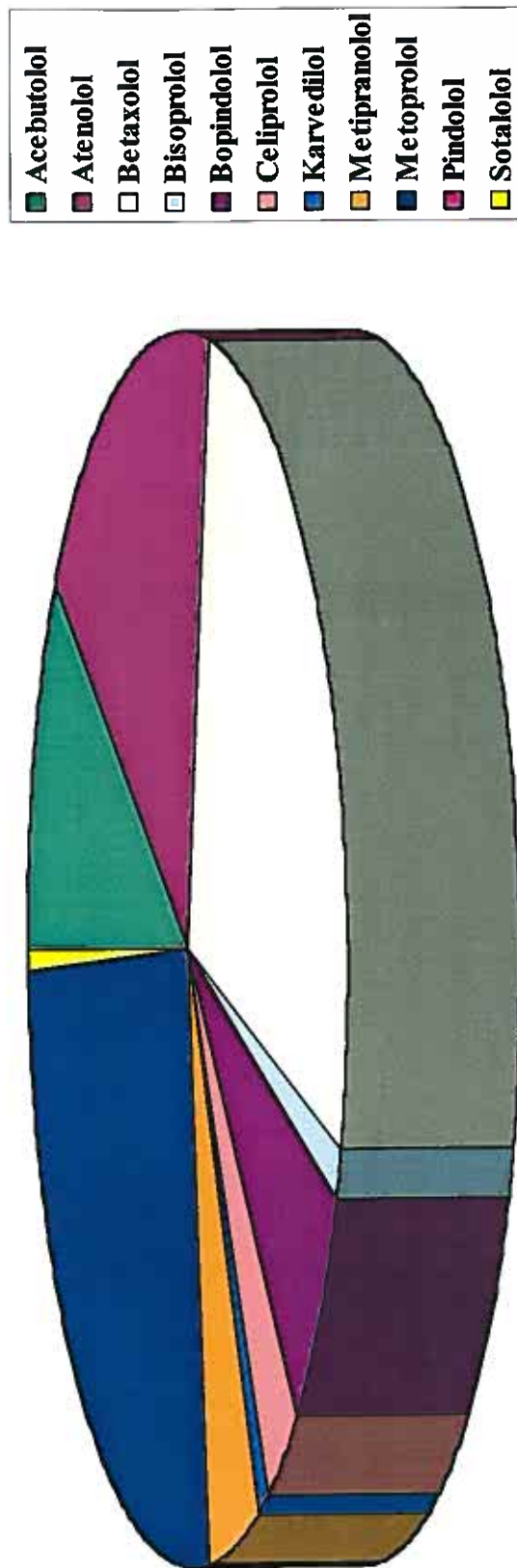
Graf č. 5 Spektrum preskripce jednotlivých β -blokátorů v roce 2002 (DDD)



Graf č. 6 Spektrum preskripcie jednotlivých β -blokátorů v roce 2003 (DDD)



Graf č. 7 Spektrum preskripcie jednotlivých β -blokátorů v roce 2004 (DDD)



5. Diskuze

Jednou z běžně užívaných skupin léčiv pro léčbu kardiovaskulárních chorob jsou β -blokátory.

β -blokátory rozlišujeme podle jejich vlivu na β_1 -receptory a β_2 -receptory na specifické a nespecifické. Nevýhodou nespecifických β -blokátorů jsou jejich metabolické a bronchokonstrikční účinky. Některé β -blokátory mají zároveň parciální agonistický účinek na β -receptory. Působí menší pokles klidové srdeční frekvence a minutového srdečního výdeje, zároveň však u nich nedochází k rebound fenoménu.

Některé β -blokátory jako např. karvedilol a betaxolol se zároveň vyznačují i vazodilatační aktivitou. V případě karvedilolu je vazodilatační účinek zprostředkován působením na α_1 -receptory, zatímco u betaxololu se jedná o specifickou inhibici receptorů kalciových kanálů typu L.

Cílem této práce bylo sledovat preskripci β -blokátorů v období let 2002-2004. Studie preskripce byla prováděna v lékárně základního typu, kam směřují převážně pacienti s recepty od obvodních lékařů, a proto lze předpokládat, že zjištěné údaje odpovídají celorepublikovému obrazu preskripce.

Ve sledovaném období tří let (2002-2004) byla absolutní spotřeba všech β -blokátorů předepsaných na recepty 612529,7 DDD a relativní spotřeba 32840,0 DDD/1000 vydaných balení. Nejvyšší preskripce byla zaznamenána v roce 2003, kdy absolutní spotřeba činila 205563,0 DDD a relativní spotřeba 33139,3 DDD/1000 vydaných balení.

Za předpokladu, že za výchozí hodnotu se bude považovat rok 2002, kdy spotřeba činila 202620,3 DDD, pak v roce 2003 vzrostla na 205563,0 DDD, což činí nárůst o 1,5 %. V roce 2004 došlo naopak k mírnému poklesu spotřeby, která tímto ve srovnání s rokem 2002 byla vyšší o 1%. Nejednalo se tedy o výrazné jevy.

Sledováno bylo 11 léčiv obsažených v 78 přípravcích, celkem bylo předepsáno 18664 balení. V roce 2002 se jednalo o 6266 balení, v roce 2003 o 6203 balení a v roce 2004 o 6195 balení.

V rámci celého sledovaného období byla skupina neselektivních β -blokátorů s ISA zastoupena 8,5 %, což odpovídá absolutní spotřebě 52340,0 DDD a relativní spotřebě 8404,6 DDD/1000 vydaných balení. Nejmenšího podílu dosáhly neselektivní β -blokátory bez ISA a to 7,3 %, jejich absolutní spotřeba činila 44710,0 DDD a relativní spotřeba 7,183 DDD/1000 vydaných balení. Selektivní β -blokátory s ISA byly zastoupeny 14 %, jejich absolutní spotřeba byla 85945,0 DDD a relativní spotřeba 13811,2 DDD/1000 vydaných balení. Nejvyšší spotřeby dosáhly selektivní β -blokátory

bez ISA s 70,1 %, což odpovídá absolutní spotřebě 429930,7 DDD a relativní spotřebě 69126,7 DDD/1000 vydaných balení.

Zatímco u neselektivních β -blokátorů s ISA byl ve sledovaném období zaznamenán pokles preskripce o 4,1 %, u neselektivních β -blokátorů bez ISA o 1,7 % a selektivních β -blokátorů s ISA o 1,4 %, naopak u selektivních β -blokátorů bez ISA došlo k výraznému nárůstu preskripce a to o 7,3 %.

Největší spotřebu v daném období vykázal betaxolol s absolutní spotřebou 153530,0 DDD a relativní spotřebou 8226,0 DDD/1000 vydaných přípravků. K léčivům s nejvyšší spotřebou se zařadil i atenolol s absolutní spotřebou 138748,0 a relativní spotřebou 7434,0 DDD/1000 vydaných balení. Vysoké spotřeby dosáhl také metoprolol, absolutní spotřeba metoprololu odpovídala 134132,7 DDD a relativní spotřeba 7186,7 DDD/1000 vydaných balení. Přibližně poloviční spotřeby těchto tří léčiv dosáhl acebutolol s absolutní spotřebou 65995,0 DDD a relativní spotřebou 3536,0 DDD/1000 vydaných přípravků. V podobných hodnotách se pohyboval také bopindolol s absolutní spotřebou 52140,0 DDD a relativní spotřebou 2793,6 DDD/1000 vydaných balení. O něco nižších hodnot dosáhl metipranolol s absolutní spotřebou 35650,0 DDD a relativní spotřebou 1910,1 DDD/1000 vydaných balení. Absolutní spotřeba celiprololu činila 19950,0 DDD a relativní spotřeba 1068,9 DDD/1000 vydaných balení. Na spodní hranici spektra patřily karvedilol, sotalol a bisoprolol, karvedilol s absolutní spotřebou 4595,0 DDD a relativní spotřebou 246,2 DDD/1000 vydaných balení, sotalol s absolutní spotřebou 4465,0 DDD a relativní spotřebou 239,2 DDD/1000 vydaných balení a bisoprolol s absolutní spotřebou 3520,0 DDD a relativní spotřebou 188,6 DDD/1000 vydaných balení. Nejmenší spotřebu vykázal pindolol, jeho absolutní spotřeba odpovídala 200,0 DDD a relativní spotřeba 10,7 DDD/1000 vydaných přípravků.

Ke změnám došlo také ve spotřebě jednotlivých β -blokátorů.

K významnému poklesu preskripce došlo u acebutololu, atenololu, bopindololu, metipranololu, pindololu a sotalolu.

Nejvýraznější pokles byl zaznamenán u bopindololu, v průběhu sledovaného období se preskripce snížila o 36,2 %. Preskripce sotalolu byla snížena o 35,8 %. Také u atenololu preskripce podstatně poklesla a to o 32,4 %. U metipranololu snížení činilo 25,6 % a u acebutololu 18,0 %. Pindolol nebyl v roce 2004 vůbec předepsán a v současné době již u nás není registrován žádný přípravek s obsahem pindololu.

Naopak nárůst preskripce byl zaznamenán u betaxololu, bisoprololu, celiprololu, karvedilolu a metoprololu.

K největšímu nárůstu v preskripci došlo u metoprololu a to o 56,9 %. Podobně u karvedilolu preskripce se zvýšila o 56,1 %. Preskripce celiprololu vzrostla o 33,0 % a betaxololu o 25,4 %. Bisoprolol nebyl v roce 2002 vůbec předepsán. Nárůst preskripce v roce 2004 ve srovnání s rokem 2003 byl o 299,3 %.

Nárůst preskripce metoprololu souvisel především se zvýšením preskripce metoprololu v retardovaných formách. Ta ve sledovaném období vzrostla o 155,4 %, zatímco preskripce neretardovaných forem se v roce 2003 ve srovnání s rokem 2002 významně nezměnila (pokles činil pouze 0,6 %) a v roce 2004 už došlo ke snížení preskripce o 27,6 %.

Ze zjištěných údajů je zřejmé, že preskripce β -blokátorů je stabilní a v terapii mají β -blokátory své nezastupitelné místo.

Patrný je odklon od skupiny neselektivních β -blokátorů a to jak s ISA, tak bez ISA. Díky svým nevýhodným vlastnostem, které vyplývají ze současného působení na β_2 -receptory, se častěji projevují výrazné nežádoucí účinky, což zvyšuje rizika terapie zejména u polymorbidních pacientů.

Výjimku tvoří karvedilol, který není kardioselektivní a zároveň blokuje i α_1 -receptory. Hlavní účinky zahrnují neselektivní β -adrenergní blokádu, vazodilataci a antioxidační aktivitu. Ačkoli v roce 2003 preskripce karvedilolu poklesla o 33,7 %, v roce 2004 ve srovnání s rokem 2002 vzrostla o 56,1 %. Zdaleka však nedosahuje výše preskripce mnohých jiných β -blokátorů. Přes výrazný nárůst preskripce, jeho podíl na celkové preskripci v roce 2004 dosáhl pouze 1,1 %.

Zřejmý je význam skupiny selektivních β -blokátorů s ISA, zejména betaxololu a metoprololu, jejichž spotřeba ve sledovaném období neustále narůstala. Díky jejich kardioselektivnímu působení na β_1 -receptory, se u nich mnohem méně projevují nežádoucí účinky běžné u selektivních β -blokátorů a tím se zvyšuje compliance pacientů. Ta je u převážné většiny β -blokátorů této skupiny vzhledem k dostatečně dlouhému poločasu účinku podpořena také dávkováním jednou denně. Výjimku tvoří pouze metoprolol, který je však dostupný též v retardované formě umožňující podávání v jedné denní dávce a v této formě se začíná také stále více prosazovat nejen kvůli lepší compliance pacientů, ale také pro své výhodnější farmakokinetické vlastnosti.

Ze získaných údajů je zřejmé, že neselektivní β -blokátory bez ISA, neselektivní β -blokátory s ISA a selektivní β -blokátory s ISA svůj význam spíše ztrácejí. Naopak význam selektivních β -blokátorů bez ISA, zejména betaxololu a metoprololu stále vzrůstá.

6. Závěr

Z výsledků studie je zřejmé, že β -blokátory mají v terapii kardiovaskulárních onemocnění nezastupitelné místo.

Celková spotřeba β -blokátorů se ve sledovaném období významně neměnila. Spotřeba neselektivních β -blokátorů bez ISA, neselektivních β -blokátorů s ISA a selektivních β -blokátorů s ISA ve sledovaném období poklesla, zatímco spotřeba selektivních β -blokátorů bez ISA významně vzrostla a v roce 2004 už tvořila 72,5 % celkové spotřeby β -blokátorů.

Nejvyšší spotřeby dosáhl betaxolol a metoprolol, jejichž preskripce ve sledovaném období neustále stoupala. Naopak nejnižší spotřebu vykázal karvedilol, sotalol, bisoprolol a pindolol.

7. Literatura

1. Lincová, D.; Farghali, H.: *Základní a aplikovaná farmakologie*, Galén, Praha 2002, s. 92 – 97
2. Marek, J. et al.: *Farmakoterapie vnitřních onemocnění*, Grada, Praha 1998, s. 33 – 34, 106 – 110, 373, 376
3. Antonová, P.: β -blokátory, *Remedia 13*, s. 125 - 131 (2003)
4. Toda, B.: Vasodilating β -adrenoceptor blockers as cardiovascular therapeutics, *Pharmacology & Therapeutics 100*, s. 215 - 234 (2003)
5. Cruickshank, J. M.: The clinical importance of cardioselectivity and lipophilicity in beta blockers, *American Heart Journal 100*, s. 160 – 178 (1980)
6. McAinsh, J.; Cruickshank, J. M.: Beta-blockers and central nervous system side effects, *Pharmacology and Therapeutics 46*, s. 163 – 197 (1990)
7. Gottlieb, S. S.; McCarter, R. J.: Comparative effects of three beta blockers (atenolol, metoprolol, and propranolol) on survival after acute myocardial infarction, *The American Journal of Cardiology 87*, s. 823 – 826 (2001)
8. Chakraborti, S.; Chakraborti, T.; Shaw, G.: β -adrenergic mechanisms in cardiac diseases: A perspective, *Cellular Signalling 12*, s. 499 – 513 (2000)
9. Ahmed, A.: Myocardial beta-1 adrenoceptor down-regulation in aging and heart failure: implications for beta-blocker use in older adults with heart failure, *European Journal of Heart Failure 5*, s. 709 – 715 (2003)
10. Podbregar, M.; Voga, G.: Effect of selective and nonselective β -blockers on resting energy production rate and total body substrate utilization in chronic heart failure, *Journal of Cardiac Failure 8*, s. 369 – 378 (2002)
11. Bell, D. S. H.: Advantages of a third-generation beta-blocker in patients with diabetes mellitus, *American Journal of Cardiology 93*, s. 49 – 52 (2004)
12. Hardman, J. G.: *The Pharmacological Uses of Therapeutics*, McGraw-Hill, New York 2001, s. 249 – 260
13. Garlichs et al.: Beta-blockers reduce the release and synthesis of endothelin-1 in human endothelial cells, *European Journal of Clinical Investigation 29*, s. 12 – 16 (1999)
14. Hryniewicz, K. et al.: Partial reversal of Cachexia by β -adrenergic receptor blocker therapy in patients with chronic heart failure, *Journal of Cardiac Failure 9*, s. 464 – 468 (2003)

15. Klein, L. et al.: Pharmacologic therapy for patients with chronic heart failure and reduced systolic function: review of trials and practical considerations, *The American Journal of Cardiology* 91, s. 18 – 40 (2003)
16. Sharma A. M. et al.: β -adrenergic receptor blockers and weight gain a systematic analysis, *Hypertension* 37, s. 250 – 254 (2001)
17. Messerli, F. H.; Grossmann, E.: β -blockers in hypertension: is carvedilol different?, *The American Journal of Cardiology* 93, s. 7 – 12 (2004)
18. Kennedy, H. L. et al.: Beta-blocker therapy in the cardiac arrhythmia suppression trial, *The American Journal of Cardiology* 74, s. 674 – 680 (1994)
19. Fihn, S. D. et al.: Guidelines for the Management of Patients with Chronic Stable Angina: Treatment, *Annals of Internal Medicine* 135, s. 616 – 632 (2001)
20. Kendall, M. J. et al.: Beta-Blockers and Sudden Cardiac Death, *Annals of Internal Medicine* 123, s. 358 – 367 (1995)
21. Kernis, S. J. et al.: Does beta-blocker therapy improve clinical outcomes of acute myocardial infarction after successful primary angioplasty?, *Journal of the American College of Cardiology* 43, s. 1173 – 1179 (2004)
22. Bonet, S. et al.: β -Adrenergic Blocking Agents in Heart Failure, *Archives of Internal Medicine* 160, s. 621 – 627 (2000)
23. Bristow, M. R.: Mechanism of Action of Beta-Blocking Agents in Heart Failure, *The American Journal of Cardiology* 80, s. 26L – 40L (1997)
24. Heidenreich, P. A.; Lee, T. T.; Massie, B. M.: Effect of Beta-Blockade on Mortality in Patients With Heart Failure: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials, *Journal of the American College of Cardiology* 30, s. 27 – 34 (1997)
25. Erdmann, E.: The management of heart failure, *Basic Research in Cardiology* 95, s. 1535 – 1542 (2000)
26. Geffner, D. L.; Hershman, J. M.: β -Adrenergic blockade for the treatment of hyperthyroidism, *The American Journal of Medicine* 93, s. 61 – 68 (1992)
27. Mills, G. A.; Horn, J. R.: β -Blockers and glucose control, *Drug Intell. Clin. Pharm.* 19, s. 246 – 251 (1985)

28. Cífková, R.: Léčba hypertenze u pacientů s diabetes mellitus ve světle posledních evropských doporučení, *Remedia 14*, s. 133 – 141 (2004)
29. Haas, S. J. et al.: Are β -blockers as efficacious in patients with diabetes mellitus as in patients without diabetes mellitus who have chronic heart failure?, *American Heart Journal 146*, s. 848 – 853 (2003)
30. Kjekshus, J. et al.: Diabetic patients and beta-blockers after acute myocardial infarction, *European Heart Journal 11*, s. 43 – 50 (1990)
31. Jonas, M. et al.: Usefulness of Beta-Blocker Therapy in Patients with Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease, *The American Journal of Cardiology 77*, s. 1273 – 1277 (1996)
32. Chen, J. et al.: Beta-blocker therapy for secondary prevention of myocardial infarction in elderly diabetic patients, *Journal of the American College of Cardiology 34*, s. 1388 – 1394 (1999)
33. Cruickshank, J. M.: Beta-Blockers and Diabetes: The Bad Guys Come Good, *Cardiovascular Drugs and Therapy 16*, s. 457 – 470 (2002)
34. Deacon, S. P.; Karunanayake, A; Barnett, D.: Acebutolol, atenolol, and propranolol and metabolic responses to acute hypoglycaemia in diabetics, *British Medical Journal 2*, s. 1255 – 1257 (1977)
35. Abernethy, D. et al.: Pharmacologic properties of acebutolol: Relationship of hydrophilicity to central nervous system penetration, *American Heart Journal 109*, s. 1120 – 1125 (1985)
36. Boissel, J. P. et al.: Efficacy of acebutolol after acute myocardial infarction (the APSI trial), *The American Journal of Cardiology 66*, s. C24 – C31 (1990)
37. Davidov, M.: Acebutolol in essential hypertension: Results of two multicenter studies against placebo and propranolol, *American Heart Journal 109*, s. 1158 - 1167 (1985)
38. Materne, P. et al.: Prevention by acebutolol of rhythm disorders following coronary bypass surgery, *International Journal of Cardiology 8*, s. 275 – 283 (1985)
39. Sirotiaková, J. et al.: Acebutolol v liečbe artériovej hypertenzie v gravidite – porovnanie s bežne užívanými antihypertenzívami, *Česká gynekologie 67*, s. 8 – 15 (2002)

40. AISLP – Automatizovaný informační systém léčivých přípravků, stav k 1.1.2005
41. De Bono, G. et al.: Acebutolol: Ten years of experience, *American Heart Journal* 109, s. 1211 – 1223 (1985)
42. Tabacova, S. A.; Kimmel, C. A.: Atenolol: pharmacokinetic/dynamic aspects of comparative developmental toxicity, *Reproductive Toxicology* 16, s. 1 – 7 (2002)
43. Lydakakis, Ch. et al.: Atenolol and fetal growth in pregnancies complicated by hypertension, *American Journal of Hypertension* 12, s. 541 – 547 (1999)
44. Butters, L.; Kennedy, S.; Rubin, P. C.: Atenolol in essential hypertension during pregnancy, *BMJ (Clinical Research Ed.)* 301, s. 587 – 589 (1990)
45. Easterling, T. R. et al.: Prevention of preeclampsia: a randomized trial of atenolol in hyperdynamic patients before onset of hypertension, *Obstetrics & Gynecology* 93, s. 725 – 733 (1999)
46. Pfisterer, M. et al.: Atenolol use and clinical outcomes after thrombolysis for acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience, *Journal of the American College of Cardiology* 32, s. 634 – 640 (1998)
47. Lamb, R. K. et al.: The use of atenolol in the prevention of supraventricular arrhythmias following coronary artery surgery, *European Heart Journal* 9, s. 32 – 36 (1988)
48. Bultas, J.: Betaxololum, *Remedia* 11, s. 77 – 84 (2001)
49. Hwang, Y. S. et al.: Betaxolol once-daily monotherapy for systemic hypertension: an open-label, uncontrolled trial, *Current Therapeutic Research* 59, s. 307 – 314 (1998)
50. Melena, J.; Wood, J. P. M.; Osborne, N. N.: Betaxolol, a β_1 -adrenoceptor antagonist, has an affinity for L-type Ca^{2+} channels, *European Journal of Pharmacology* 378, s. 317 – 322 (1999)
51. Barrios, V. et al.: The clinical benefits of bisoprolol on angina and quality of life are similar in both hypertensive and normotensive patients, *American Journal of Hypertension* 15, s. A124 (2002)
52. Simon, T. et al.: Bisoprolol dose-response relationship in patients with congestive heart failure: a subgroup analysis in the cardiac insufficiency

- bisoprolol study (CIBIS II), *European Heart Journal* 24, s. 552 – 559 (2003)
53. Ouzan, E. J. et al.: Low arterial pressure does not preclude introduction of bisoprolol in ambulatory outpatients with severe heart failure, *American Journal of Hypertension* 16, s. A89 (2003)
 54. Dubach, P. et al.: Effects of bisoprolol fumarate on left ventricular size, function, and exercise capacity in patients with heart failure: Analysis with magnetic resonance myocardial tagging, *American Heart Journal* 143, s. 676 – 683 (2002)
 55. Leizorovicz, A. et al.: Bisoprolol for the treatment of chronic heart failure: A meta-analysis on individual data of two placebo-controlled studies—CIBIS and CIBIS II, *American Heart Journal* 143, s. 301 – 307 (2002)
 56. Mudříková, T. et al.: Vplyv bisoprololu na variabilitu srdcovej činnosti u chorých s hypertyreózou, *Vnitřní Lékařství* 46, s. 87 – 91 (2000)
 57. Iranzo, A.; Santamaria, J.: Bisoprolol-induced rapid eye movement sleep behavior disorder, *The American Journal of Medicine* 107, s. 390 – 392 (1999)
 58. Vidimský, J. et al.: Bopindolol: Czechoslovak experience with a new beta blocker in the treatment of hypertension, *The American Journal of Cardiology* 67, s. B36 – B42 (1991)
 59. Pintérová, E. et al.: The effect of bopindolol on lipids and platelet aggregation, *Cor et Vasa* 30, s. 352 – 360 (1988)
 60. Fedelešová V. et al.: Bopindolol does not affect normal glucose and lipid metabolism in hypertensive patients, *Vnitřní lékařství* 35, s. 873 – 879 (1989)
 61. Favre, L.; Adamec, R.; Boxho, G.: Effect of bopindolol on the circadian blood pressure profile in essential hypertension, *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 8, s. S60 – S63 (1986)
 62. van Brummelen, P. et al.: Plasma lipid fractions during bopindolol treatment in hypertensive patients, *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 8, s. S42 – S44 (1986)
 63. Moser, M.; Frishman, W.: Results of Therapy With Carvedilol, a β -Blocker Vasodilator With Antioxidant Properties, in Hypertensive Patients, *American Journal of Hypertension* 11, s. 15S – 22S (1998)

64. Yancy, C. W.: Special considerations for carvedilol use in heart failure, *The American Journal of Cardiology* 93, s. 64 – 68 (2004)
65. Dulin, B.; Abraham, W. T.: Pharmacology of carvedilol, *The American Journal of Cardiology* 93, s. 3 – 6 (2004)
66. Solal, A. C. et al.: Beneficial effects of carvedilol on angiotensin-converting enzyme activity and renin plasma levels in patients with chronic heart failure, *European Journal of Heart Failure* 6, s. 463 – 466 (2004)
67. Yasunari, K. et al.: Effects of carvedilol on oxidative stress in polymorphonuclear and mononuclear cells in patients with essential hypertension, *The American Journal of Medicine* 116, s. 460 – 465 (2004)
68. Frishman, W. H.: Results of recent clinical trials in hypertension with newer beta-adrenergic blocking agents, *American Journal of Hypertension* 9, s. 207A (1996)
69. Nagakawa, Y. et al.: Effects of carvedilol on common carotid arterial flow, peripheral hemodynamics, and hemorheologic variables in hypertension, *European Journal Of Clinical Pharmacology* 38, s. S115 – S119 (1990)
70. Doughty, R. N. et al.: Left Ventricular Remodeling With Carvedilol in Patients With Congestive Heart Failure Due to Ischemic Heart Disease, *Journal of the American College of Cardiology* 29, s. 1060 – 1066 (1997)
71. Doughty, R. N. et al.: Effects of Carvedilol on Left Ventricular Remodeling After Acute Myocardial Infarction, *Circulation* 109, s. 201 – 206 (2004)
72. Bristow, M. R. et al.: Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. MOCHA Investigators, *Circulation* 94, s. 2807 – 2816 (1996)
73. Goto, Y. et al.: Effects of carvedilol on serum lipids in patients with essential hypertension, *Journal Of Cardiovascular Pharmacology* 18, s. S45 – S50 (1991)
74. Perrone, M. H.; Barrett, J. A.: Preclinical pharmacology of celiprolol: A cardioselective β -adrenergic antagonist and mild vasodilator *American Heart Journal* 121, s. 677 – 683 (1991)

75. Witchitz, S. et al.: Treatment of heart failure with celiprolol, a cardioselective beta blocker with beta-2 agonist vasodilatory properties, *The American Journal of Cardiology* 85, s. 1467 – 1471 (2000)
76. Milne, R. J.; Buckley, M. M.: Celiprolol. An updated review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in cardiovascular disease, *Drugs* 41, s. 941 – 969 (1991)
77. Dhein, S. et al.: Celiprolol exerts microvascular dilatation by activation of beta 2-adrenoceptors, *Naunyn-Schmiedeberg's Archives Of Pharmacology* 346, s. 27 – 31 (1992)
78. Dunn, C. J.; Spencer, C. M.: Celiprolol. An evaluation of its pharmacological properties and clinical efficacy in the management of hypertension and angina pectoris, *Drugs & Aging* 7, s. 394 – 411 (1995)
79. Mehta, J. L. et al.: Alterations in nitric oxide synthase activity, superoxide anion generation, and platelet aggregation in systemic hypertension, and effects of celiprolol, *The American Journal of Cardiology* 74, s. 901 – 905 (1994)
80. Taylor, S. H.: Celiprolol and the heart, *The American Journal of Cardiology* 61, s. 34C – 40C (1988)
81. Hennersdorf, M. G.; Perigns, Ch.; Vester, E. G.: Hemodynamic effects of celiprolol in patients with ischemic and non-ischemic cardiomyopathy, *International Journal of Cardiology* 68, s. 289 – 295 (1999)
82. Lilja, J. J.; Juntti-Patinen, L.; Neuvonen, P. J.: Orange juice substantially reduces the bioavailability of the β -adrenergic-blocking agent celiprolol, *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 75, s. 184 - 190 (2004)
83. Lilja, J. J. et al.: Itraconazole increases but grapefruit juice greatly decreases plasma concentrations of celiprolol, *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 73, s. 192 – 198 (2003)
84. Frohlich, E. D. et al.: Hemodynamic effects of celiprolol in essential hypertension, *The American Journal of Cardiology* 68, s. 509 – 514 (1991)
85. Malminiemi, K.: Association between serum lipids, glucose tolerance, and insulin sensitivity during 12 months of celiprolol treatment, *Cardiovascular Drugs and Therapy* 9, s. 295 – 304 (1995)

86. Vyssoulis, G. P. et al.: Dyslipidemic effects of cigarette smoking on beta-blocker-induced serum lipid changes in systemic hypertension, *The American Journal of Cardiology* 67, s. 987 – 922 (1991)
87. Wood, J. P. et al.: The β -adrenoceptor antagonists metipranolol and timolol are retinal neuroprotectants: comparison with betaxolol, *Experimental Eye Research* 76, s. 505 – 516 (2003)
88. Osborne, N. N.; Wood, J. P.; Chidlow, G.: Neuroprotective Properties of Certain β -Adrenoceptor Antagonists Used for the Treatment of Glaucoma, *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics* 21, s. 175 – 181 (2005)
89. Charvát, J., Hlaváček, K.: Hemodynamic effects of nitroglycerin and trimepranol in acute myocardial infarct, *Vnitřní lékařství* 38, s. 658 – 663 (1992)
90. Fisher, M. L. et al.: Beneficial effects of metoprolol in heart failure associated with coronary artery disease: a randomized trial, *Journal of the American College of Cardiology* 23, s. 943 – 950 (1994)
91. Waagstein, F. et al.: Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy, *The Lancet* 342, s. 1441 – 1446 (1993)
92. Di Lenarda, A. et al.: Long term survival effect of metoprolol in dilated cardiomyopathy, *Heart* 79, s. 337 – 344 (1998)
93. Eichhorn, E. J. et al.: Effect of metoprolol on myocardial function and energetics in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy: A randomized, double-blind, placebo-controlled study, *Journal of the American College of Cardiology* 24, s. 1310 – 1320 (1994)
94. MERIT-HF Study Group: Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure(MERIT-HF), *The Lancet* 353, s. 2001 – 2007 (1999)
95. Olsson, G. et al.: Metoprolol-induced reduction in postinfarction mortality: Pooled results from five double-blind randomized trials, *European Heart Journal* 13, s. 28 – 32 (1992)
96. Sandberg, A. et al.: Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of a new controlled-release formulation of metoprolol: A comparison with conventional tablets, *European Journal Of Clinical Pharmacology* 33, s. S9 – S14 (1988)

97. Andersson, B. et al.: Dose-related effects of metoprolol on heart rate and pharmacokinetics in heart failure, *Journal of Cardiac Failure* 7, s. 311 – 317 (2001)
98. Cannon, R. E.; Slavin, R.G.; Gonasun, L. M.: The effect on asthma of a new beta blocker, pindolol, *American Heart Journal* 104, s. 438 – 442 (1982)
99. Smeraldi, E. et al.: Sustained Antidepressant Effect of Sleep Deprivation Combined with Pindolol in Bipolar Depression, *Neuropsychopharmacology* 20, s. 380 – 385 (1999)
100. Styliadis, I. G.; Lefkos, N.: Effects of atenolol and pindolol on left ventricular structure and function in hypertensive patients, *American Journal of Hypertension* 14, s. A118 (2001)
101. Meltzer, H. Y.; Maes, M.: Effect of pindolol on hormone secretion and body temperature: partial agonist effects, *Journal Of Neural Transmission* 103, s. 77 – 88 (1996)
102. Lejeune, F.; Millan, M. J.: Pindolol excites dopaminergic and adrenergic neurons, and inhibits serotonergic neurons, by activation of 5-HT_{1A} receptors, *European Journal of Neuroscience* 12, s. 3265 – 3275 (2000)
103. Artigas, F. et al.: How does pindolol improve antidepressant action?, *Trends in Pharmacological Sciences* 22, s. 224 – 228 (2001)
104. Perez, V. et al.: Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of pindolol in combination with fluoxetine antidepressant treatment, *The Lancet* 349, s. 1594 – 1597 (1997)
105. Aellig, W. H.: Clinical pharmacology of pindolol, *American Heart Journal* 104, s. 346 – 356 (1982)
106. Anderson, J. L.; Prystowsky, E. N.: Sotalol: An important new antiarrhythmic, *American Heart Journal* 137, s. 388 – 409 (1999)
107. Kowey, P. R. et al.: Pharmacologic and Pharmacokinetic Profile of Class III Antiarrhythmic Drugs, *The American Journal of Cardiology* 80, s. 16G – 23G (1997)
108. Çeliker, A. et al.: Sotalol in treatment of pediatric cardiac arrhythmias, *Pediatrics International* 43, s. 624 - 630 (2001)
109. Tipple, M.; Sandor G.: Efficacy and safety of oral sotalol in early infancy, *Pacing Clin Electrophysiol* 14, s. 2062 – 2065 (1991)

110. Vlček, J.: Farmakoepidemiologie farmakoekonomika farmakoinformatika,
Panax, Praha 1999, s. 80