

Fixní kombinace inhibitorů angiotenzin-konvertujícího enzymu v praxi

MUDr. Filip Málek, Ph.D., MBA

Kardiovaskulární centrum, Kardiologické oddělení, Nemocnice Na Homolce, Praha

Inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACEI) mají široké indikační spektrum: používají se v léčbě arteriální hypertenze, v terapii nemocných se srdeční dysfunkcí po infarktu myokardu a v terapii chronického srdečního selhání. Výzkum ukázal širší možnosti použití těchto léků. Poznatky z klinických studií podporují význam ACEI v prevenci kardiovaskulárních příhod u pacientů s vysokým rizikem, v sekundární prevenci cévních mozkových příhod a v prevenci vaskulárních komplikací diabetes mellitus. Podle aktuálních doporučení pro léčbu arteriální hypertenze je výhodné zahajovat farmakoterapii středně závažné a závažné hypertenze dvoukombinací nízkých dávek léků. Pro svůj protektivní účinek jsou ACEI logickou volbou do kombinace. V léčbě arteriální hypertenze jsou ACEI používány ve fixní kombinaci s diuretiky a s blokátory kalciových kanálů.

Klíčová slova: inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu, fixní kombinace, diuretika, blokátory kalciových kanálů, kardiovaskulární onemocnění, hypertenze, prevence.

Angiotensin-converting enzyme inhibitors and the fixed drug combination in practice

Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) have broad indication: ACEIs are widely used in the therapy of arterial hypertension, cardiac dysfunction post myocardial infarction and in the management of chronic heart failure. Research showed other possibilities of ACEIs use. Results of large clinical trials support importance of ACEIs in the cardiovascular event prevention in high risk subjects, secondary prevention of ischemic stroke, and vascular complication in patients with diabetes mellitus. Current guidelines recommend to start medical therapy of moderate to severe arterial hypertension with low dose of drug combination. ACEIs are reasoned choice for drug combination thanks to their cardioprotective effect. ACEIs are now used for the medical therapy of arterial hypertension in the combination with diuretics and calcium channel blockers.

Key words: angiotensin-converting enzyme inhibitors, fixed combination, diuretics, calcium channel blockers, cardiovascular disease, prevention.

Interní Med. 2010; 12(9): 424–426

Úvod

ACEI jsou léky, které účinně snižují krevní tlak a brání vzniku a progresi strukturálních změn srdce a cév, které hypertenzi provázejí. Jejich efekt na přítomnost přidružených onemocnění je rovněž příznivý. ACEI snižují u hypertoniků systolický i diastolický krevní tlak. Pokles krevního tlaku je způsoben snížením periferního cévního odporu. Na rozdíl od přímých vazodilatačních látek není pokles krevního tlaku při použití ACEI provázen reflexní tachykardií ani snížením srdečního výdeje. Ve srovnání s betablokátory a diuretiky mají další výhody: příznivě ovlivňují inzulinovou rezistenci, zpomalují progresi diabetické nefropatie, zabraňují ztrátám draslíku při současné terapii diuretiky, brání vzniku srdeční dilatace, snižují mortalitu nemocných se srdečním selháním a dysfunkcí levé komory po infarktu myokardu. ACEI jsou proto léky volby u nemocných s hypertenzí a některými přidruženými onemocněními: s hypertrofií levé komory, s chronickým srdečním selháním a/nebo dysfunkcí levé komory (ejekční frakce < 40 %), s inzulin-dependentním diabetes mellitus spojeným s proteinurií a u pacientů s non-inzulin-

dependentním diabetes mellitus bez ohledu na přítomnost proteinurie. Vhodné jsou i u hypertenze rezistentní na běžnou terapii, hypertenze s chronickou renální insuficiencí, hypertenze s hyperlipoproteinemií a poruchou glukózové tolerance (1).

Inhibitory ACE v prevenci kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních příhod

ACEI mají dostatek důkazů z randomizovaných placebem kontrolovaných studií o prospěšnosti inhibice ACE u pacientů s vysokým rizikem kardiovaskulárních (KV) příhod. Jednou z prvních rozsáhlých studií, které sledovaly efekt ACEI na mortalitu a morbiditu pacientů s vysokým rizikem kardiovaskulárních příhod, byla studie HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation Study). Její výsledky byly publikovány v roce 2000 (2). Cílem studie bylo zjistit, zda podání ACEI ramiprilu u pacientů s významným rizikovým profilem a absencí tradičních indikací k terapii ACEI dokáže snížit riziko infarktu myokardu, cévní mozkové příhody a úmrtí z kardiovaskulárních příčin. Do studie bylo zařazeno více než 9000

mužů a žen starších 55 let s anamnézou ischemické choroby srdeční, cévní mozkové příhody nebo s postižením periferních tepen, anebo s diabetes mellitus a alespoň jedním z dalších kardiovaskulárních rizikových faktorů, jako jsou hypertenze, zvýšení celkového cholesterolu, nízký HDL cholesterol, kouření cigaret nebo dokumentovaná mikroalbuminurie. Vylučovacím kritériem byla klinická indikace k použití ACEI: srdeční selhání, dysfunkce levé komory s ejekční frakcí < 40 %, nekontrolovaná hypertenze nebo zřejmá nefropatie. Výsledky studie HOPE byly významné: terapie ramiprilem statisticky významně snížila riziko kombinovaného výsledku – infarktu myokardu, cévní mozkové příhody a úmrtí z kardiovaskulárních příčin. Kromě toho bylo významně sníženo riziko úmrtí z jakékoli příčiny, riziko revaskularizace, riziko srdeční zástavy, riziko srdečního selhání a riziko diabetických komplikací. Příznivý účinek ramiprilu nebyl závislý na snížení krevního tlaku.

Podobně ve studii EUROPA bylo podávání ACEI perindoprilu ve srovnání s placebem u pacientů se stabilní ischemickou chorobou srdeční bez projevů srdečního selhání spojeno

s významným snížením kombinovaného výsledku: kardiovaskulární úmrtí, nefatální infarkt myokardu, srdeční zástava (3).

Další skupinou pacientů, kteří profitovali z léčby ACEI, byli nemocní po cévní mozkové příhodě. Sekundární prevencí cévních mozkových příhod se zabývala studie PROGRESS (The perindopril protection against recurrent stroke study), jejíž výsledky byly publikovány v roce 2001 (4). Studie PROGRESS testovala hypotézu, zda použití ACEI perindoprilu, eventuálně v kombinaci s diuretikem indapamidem, sníží riziko recidivy cévní mozkové příhody jak u pacientů s hypertenzí, tak u normotenzních jedinců. Do studie bylo zařazeno více než 6000 pacientů s anamnézou prodělané cévní mozkové příhody nebo tranzitorní ischemické ataky. Pacienti byli randomizováni k léčbě perindoprilem v dávce 4 mg denně, případně v kombinaci s indapamidem, nebo k terapii placebem. Aktivní terapie ACEI perindoprilem vedla k významnému snížení rizika cévní mozkové příhody srovnatelně u hypertoniků i u normotenzních pacientů. Dopad kombinace perindoprilu s indapamidem na snížení rizika iktu byl ještě větší. Aktivní terapie vedla rovněž k významnému snížení rizika vaskulárních příhod (úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatálního infarktu myokardu a nefatální cévní mozkové příhody).

Fixní kombinace ACEI v léčbě arteriální hypertenze

Podle aktuálních doporučení pro léčbu arteriální hypertenze je výhodné zahajovat léčbu středně závažné a závažné hypertenze dvoukombinací léků (5). Použití fixní kombinace ACEI v praxi se opírá opět o vědecké důkazy. Kombinace ACEI a metabolicky neutrálního diuretika indapamidu byla použita ve studii ADVANCE (Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcome in patients with type 2 diabetes mellitus – the ADVANCE trial) (6, 7). Tato studie testovala efekt dalšího snižování krevního tlaku a intenzivní kontroly glykémie u pacientů s diabetes mellitus 2. typu. Počáteční dávka kombinace perindoprilu a indapamidu 2,0/0,625 mg byla po 3 měsících zvýšena na 4,0/1,25 mg denně a porovnána s placebem. Do studie bylo randomizováno 11 140 pacientů s DM 2. typu ve věku nad 55 let jak s hypertenzí, tak normotenzních jedinců. Podmínkou pro zařazení bylo zvýšené KV riziko založené na přítomnosti alespoň jednoho z rizikových faktorů: věk nad 65 let, anamnéza makrovaskulárního nebo mikrovaskulárního onemocnění, infarkt

Tabulka 1. Kombinace ACEI s diuretikem

ACEI	Název	Dávka ACEI mg	Název/dávka diuretika mg
ramipril	Ramil H	2,5 nebo 5	Hydrochlorothiazid 12,5 nebo 25
quinapril	Accuzide	20	Hydrochlorothiazid 12,5
	Stadapress	10 nebo 20	Hydrochlorothiazid 12,5
cilazapril	Inhibace plus	5	Hydrochlorothiazid 12,5
fosinopril	Foprin plus H	20	Hydrochlorothiazid 12,5
enalapril	Berlipiril H	10	Hydrochlorothiazid 25
	Enap H	10	Hydrochlorothiazid 12,5
perindopril	Prestarium NEO COMBI	5	Indapamid 1,25
	Prenewel	2 nebo 4	Indapamid 0,625 nebo 1,25

Tabulka 2. Kombinace ACEI s blokátorem kalciového kanálu

ACEI	Název kombinace	BKK	Dávka ACEI/BKK
ramipril	Triasyn	felodipin	2,5/2,5 nebo 5/5
trandolapril	Tarka	verapamil	180/2 nebo 240/4
perindopril	Prestance	amlodipin	5/5, 5/10, 10/5, 10/10

myokardu před více než 10 lety či jiný závažný faktor KV rizika.

Po průměrné době sledování 4,3 roku bylo významné snížení celkové a KV mortality, výskytu koronárních příhod a snížení výskytu nové mikroalbuminurie u kombinace ACEI s diuretikem při snížení krevního tlaku o 5,6/2,2 mm Hg ve srovnání s placebem.

Riziko makrovaskulárních a mikrovaskulárních komplikací bylo ve studii ADVANCE v aktivně léčené skupině sníženo velmi významně (snížení relativního rizika o 10 %, p = 0,01). Tento rozdíl byl dán především snížením rizika mikrovaskulárních komplikací. Riziko nefropatie (nová proteinurie, mikroalbuminurie, zdvojnásobení koncentrace kreatininu nebo potřeba dialýzy) bylo sníženo o 21 %, relativní riziko nové mikroalbuminurie bylo sníženo o 9 % a nové proteinurie o 30 %.

Srovnání moderní terapie hypertenze kombinací ACEI a BKK s kombinací betablokátoru (atenolol) a diuretika (bendroflumethiazid) bylo cílem studie ASCOT BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm) (8). Hlavními sledovanými výsledky studie byla celková a KV mortalita. Do studie bylo randomizováno 19 257 pacientů s arteriální hypertenzí s přítomností dalších KV rizikových faktorů. Studie byla předčasně ukončena po mediánu 5,5 roku sledování pro rozdíl ve sledovaných ukazatelích ve prospěch kombinace perindoprilu s amlodipinem. Celková mortalita byla o 11 % nižší ve prospěch kombinace ACEI + BKK, významný rozdíl byl i v KV mortalitě (snížení relativního rizika o 24 %), v riziku koronárních příhod (snížení rizika o 13 %) a v riziku cévních mozkových příhod (snížení rizika fatálních a nefatálních iktů o 23 %). Kombinace ACEI s BKK

snížila významně riziko nového diabetes mellitus (snížení relativního rizika o 30 %).

Přímé porovnání kombinace ACEI s diuretikem a ACEI s blokátorem kalciového kanálu (BKK) u nemocných s arteriální hypertenzí bylo hlavním cílem studie ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular events through COMbination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension (1, 9, 10). Studie zahrnovala více než 11 000 pacientů s arteriální hypertenzí a vysokým kardiovaskulárním rizikem. Primárním sledovaným ukazatelem byl kombinovaný výsledek závažné kardiovaskulární příhody (úmrtí z KV příčin, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozková příhoda, hospitalizace pro ischemickou chorobu srdeční, náhlá srdeční smrt, koronární revaskularizace). Studie porovnávala efekt kombinace ACEI benazeprilu v dávce 20–40 mg s hydrochlorothiazidem v dávce 12,5–25 mg s kombinací benazeprilu s BKK amlodipinem v dávce 5–10 mg denně. Studie byla předčasně ukončena pro příznivější efekt kombinace ACEI a BKK, přestože oba léčebné postupy snižovaly krevní tlak srovnatelně. Kombinace ACEI a BKK snížila významně i sekundární sledovaný výsledek: kombinace KV mortality, nefatálního infarktu myokardu a nefatální cévní mozkové příhody. Ve studii ACCOMPLISH bylo 40 % pacientů starších 70 let a 60 % zařazených mělo diabetes mellitus.

Přehled fixních kombinací ACEI s diuretiky a BKK, které jsou v současnosti dostupné v České republice, ukazují tabulky 1 a 2.

Závěr

Fixní kombinace ACEI se v klinické praxi používají především v léčbě arteriální hypertenze. Tyto kombinace využívají přednosti ACEI v pre-

venci KV příhod, v prevenci makrovaskulárních a zejména mikrovaskulárních komplikací, diabetes mellitus, v prevenci cévních mozkových příhod. Fixní kombinace jsou výhodné i u pacientů s arteriální hypertenzí a přítomností přidružených onemocnění a orgánových komplikací arteriální hypertenze. Kombinace ACEI s diuretiky jistě bude výhodná u pacientů s arteriální hypertenzí a chronickým srdečním selháním nebo u nemocných v sekundární prevenci cévních mozkových příhod (11, 12). Naproti tomu kombinace ACEI s BKK bude výhodná u jedinců s hypertenzí a vysokým rizikem diabetes mellitus, u pacientů s hypertenzí a ischemickou chorobou srdeční nebo například u nemocných s hypertenzí a chronickou obstruktivní plicní nemocí. Dopad na snížení výskytu KV příhod a KV mortality byl prokázán především pro kombinaci ACEI s BKK dihydropyridinového typu. Kombinace ACEI s BKK ze skupiny fenyalkyaminů, testovaná ve studii INVEST, nenalezla žádné rozdíly mezi kombinací trandolaprilu s verapamilem a kombinací atenololu/hydrochlorothiazidu v dopadu na KV mortalitu a morbiditu (13). Výsledky studie ASCOT tedy nelze přisuzovat vlivu lékové třídy (14).

Literatura

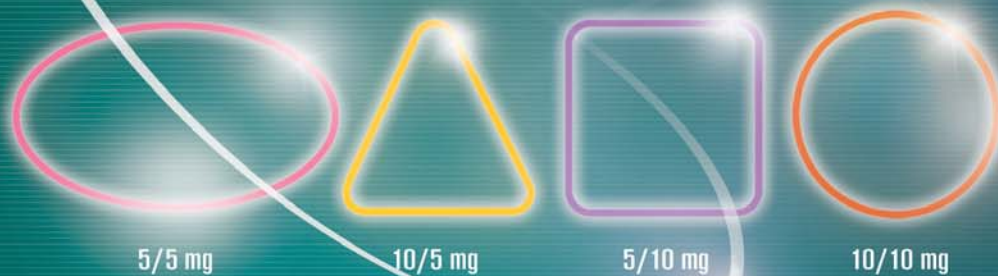
1. Souček M. Léčba hypertenze fixní kombinací – nové důkazy. *Interní Med.* 2009; 11(9): 369–375.
2. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145–153.
3. The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782–788.
4. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033–1041.
5. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertension* 2007; 25: 1105–1187.
6. Patel A and ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcome in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial). *The Lancet* 2007; 370: 829–840.
7. Filipovský J. Studie ADVANCE – významný pokrok v předcházení kardiiovaskulárním komplikacím u DM 2. typu. *Kardio Rev* 2007; 9(3): 191–192.
8. Poulter NR, Peters R, Fletcher AE, et al. Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event rates noted in Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). *Lancet* 2005; 366: 907–913.

9. Jamerson KA, Weber MA, Bakris GL, et al. For the ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus Amlodipine or Hydrochlorothiazide for Hypertension in High Risk Patients. *N Engl J Med* 2008; 359: 2417–2428.
10. Ferrari R. Optimizing the treatment of hypertension and stable coronary artery disease: clinical evidence for fixed-combination perindopril/amlodipine. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 3543–3557.
11. Vítovec J, Špinar J. Perindopril/indapamid – fixní kombinace. *Remedia* 2007; 17: 247–257.
12. De Luca N, et al. On behalf of the REASON Project investigators. Selective reduction of cardiac mass and central blood pressure on low-dose combination perindopril/indapamide in hypertensive subjects. *J Hypertens* 2004; 22: 1623–1630.
13. Pepine CJ, Handberg EM, Coper-DeHoff RM, et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The international Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2805–2816.
14. Widimský J. Kombinace inhibitoru ACE a blokátoru kalciových kanálů je optimální dvojkombinací léčby hypertenze. *Vnitř Lék* 2009; 55(2): 123–130.

MUDr. Filip Málek, Ph.D., MBA

Kardiiovaskulární centrum, Kardiologické oddělení,
Nemocnice Na Homolce
Roentgenova 2, 150 30 Praha 5
filip.malek@homolka.cz

NOVĚ
90tbl BALENÍ



5/5 mg

10/5 mg

5/10 mg

10/10 mg

PRESTANCE®

perindopril / amlodipin

PRESTANCE®
perindopril / amlodipin



Zkrácená informace o přípravku PRESTANCE®: Složení: Jedna tableta obsahuje perindopril arginin, dlouhodobě působící inhibitor ACE a amlodipin besilát, blokátor kalciového kanálu. PRESTANCE 5 mg/5 mg: jedna tableta obsahuje 3,395 mg perindoprilu, množství odpovídající 5 mg perindopril argininu a 6,935 mg amlodipin besilátu, množství odpovídající 5 mg amlodipinu. PRESTANCE 5 mg/10 mg: jedna tableta obsahuje 3,395 mg perindoprilu, množství odpovídající 5 mg perindopril argininu a 13,870 mg amlodipin besilátu, množství odpovídající 10 mg amlodipinu. PRESTANCE 10 mg/5 mg: jedna tableta obsahuje 6,790 mg perindoprilu, množství odpovídající 10 mg perindopril argininu a 6,935 mg amlodipin besilátu, množství odpovídající 5 mg amlodipinu. PRESTANCE 10 mg/10 mg: jedna tableta obsahuje 6,790 mg perindoprilu, množství odpovídající 10 mg perindopril argininu a 13,870 mg amlodipin besilátu, množství odpovídající 10 mg amlodipinu. **Léková forma:** Tableta. **Indikace:** Přípravek PRESTANCE je určen jako substituční terapie k léčbě esenciální hypertenze a/nebo k léčbě stabilní ischemické choroby srdeční u pacientů, kteří jsou již kontrolováni perindoprilem a amlodipinem, podávaným současně v téže dávce. **Dávkování a způsob podání:** Jedna tableta denně v jedné dávce, nejlépe ráno před jídlem. Fixní kombinace není vhodná pro iniciační léčbu. Je-li nutná změna dávkování, může být dávka přípravku Prestance upravena nebo lze zvážit individuální titraci s kombinací obou látek samostatně. Pacienti s renálním poškozením: přípravek není vhodný pro pacienty s clearance kreatininu < 60 ml/min. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na perindopril nebo na jiné inhibitory ACE, anamnéza angioedému, 2. a 3. trimestr těhotenství, závažná hypotenze. Hypersenzitivita na amlodipin nebo na jiné dihydropyridiny, šok, obstrukce výtokového traktu levé komory, nestabilní angina pectoris, srdeční selhání po akutním infarktu myokardu (během prvních 28 dní). Hypersenzitivita na kteroukoli pomocnou látku. **Lékové a jiné interakce:** kalium-šetřící diuretika, doplňky draslíku nebo doplňky obsahující soli draslíku, lithium, estramustin, nesteroidní antilozistika, antidiabetika, dantrolen (infúze), induktory CYP3A4, inhibitory CYP3A4, baklofen. **Těhotenství a kojení:** Přípravek by neměl být používán během prvního trimestru těhotenství a je kontraindikován během druhého a třetího trimestru těhotenství. Jeho užívání u kojících žen se nedoporučuje. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji byly pozorovány astenie, závratě, bolest hlavy, změny nálad, poruchy spánku, poruchy vidění, hučení v uších, svalové křeče, hypotenze, alergická reakce, kožní vyrážky, gastrointestinální poruchy, kašel, sucho v ústech. Může dojít ke změnám laboratorních parametrů krve. **Zvláštní upozornění:** U pacientů s renálním poškozením je třeba individuální úpravy dávky dle hodnot clearance kreatininu. Symptomatická hypotenze je vzácná, avšak může k ní dojít u pacientů s hypovolémií způsobenou např. léčbou diuretiky. Pacienti s hepatálním poškozením: přípravek má být podáván s opatrností a za sledování hladiny jaterních enzymů. U pacientů se srdečním selháním může být léčba amlodipinem spojená s častějším výskytem plicního edému, léčba má být podávána s opatrností. Použití u dětí a dospívajících se nedoporučuje. **Balení:** 30 a 90 tablet. **Uchovávání:** Uchovávejte v dobře uzavřené tubě, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Les Laboratoires Servier, 22 rue Garnier, 92200 Neuilly-sur-Seine, Francie. **Registrační číslo:** 58/203-206/08-C. **Datum poslední revize textu:** 26. 5. 2010. Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Přípravek je k dispozici v lékárnách na lékařský předpis a je částečně hrazen z veřejného zdravotního pojištění.

PRESTARIUM[®] NEO COMBI

perindoprilum argininum/indapamidum

potahované tablety



30 a 90
tablet



NORMALIZUJE KREVNI TLAK^{1,2} PRO ŠIROKÉ SPEKTRUM PACIENTŮ S HYPERTENZÍ¹

Zkrácená informace o přípravku PRESTARIUM[®] NEO Combi 5 mg/1,25 mg:

PRESTARIUM[®] NEO Combi 5 mg/1,25 mg je kombinací dlouhodobě působícího inhibitoru ACE s diuretikem. Složení: Jedna potahovaná tableta obsahuje perindoprilum argininum 5,00 mg (odpovídající 3,395 mg perindoprilu) a indapamidum 1,25 mg. **Terapeutické indikace:** Léčba esenciální hypertenze; přípravek PRESTARIUM[®] NEO Combi 5 mg/1,25 mg je indikován u pacientů, jejichž krevní tlak není adekvátně kontrolován samotným perindoprilem. **Dávkování a způsob podání:** Jedna tableta přípravku PRESTARIUM[®] NEO Combi 5 mg/1,25 mg denně v jedné dávce, nejlépe ráno a před jídlem. **U pacientů s renální insuficiencí,** kteří mají clearance kreatininu 30–60 ml/min, se doporučuje zahájení léčby vhodnou dávkou fixní kombinace. U pacientů s clearance kreatininu > 60 ml/min není nutná úprava dávkování. **U pacientů se středně těžkým poškozením jater** není nutná úprava dávkování. U těžkého poškození jater je léčba kontraindikována. **Kontraindikace:** závažná renální insuficience (clearance kreatininu < 30 ml/min), přecitlivělost na perindopril nebo jiné inhibitory ACE a na sulfonamidy, angioedém v anamnéze, 2. a 3. trimestr těhotenství, kojení, podávání dětem, hepatální encefalopatie, závažné poškození jaterních funkcí, hypokalémie. Přípravek se obvykle nedoporučuje u bilaterální stenózy renální artérie nebo jedné funkční ledviny. Přípravek není obvykle doporučován v případě zvýšení hladin draslíku. **PRESTARIUM[®] NEO Combi 5 mg/1,25 mg** by neměl být používán u dialyzovaných pacientů a pacientů s neléčeným dekompenzovaným srdečním selháním. **Varování a zvláštní opatření pro použití:** Kombinace perindoprilu a indapamidu nevylučuje možnost vzniku hypokalémie, zvláště u diabetiků nebo u pacientů s renálním selháním. Stejně jako u jiných antihypertenziv s obsahem diuretika by mělo být prováděno pravidelné sledování plazmatických hladin draslíku. Před zahájením léčby u starších pacientů by měly být vyšetřeny renální funkce a kalémie. Je nutné pravidelné sledování plazmatické hladiny sodíku, které musí být u starších pacientů a u pacientů s cirhózou častější. Sledování glykémie je nutné u nemocných s diabetem, zejména pokud jsou hladiny draslíku nízké. **Interakce:** Nedoporučuje se současné podávání s lithiem, s kalium šetřícími diuretiky a solemi draslíku, a dále s přípravky bez antiarytmického účinku prodlužující QT interval nebo způsobující torsades de pointes. **Nežádoucí účinky:** nejčastěji se vyskytující – hypokalémie (hladina draslíku < 3,4 mmol/l; zvláště u diabetiků nebo u pacientů s renálním selháním, u vysoce rizikových populací jako jsou starší a/nebo podvyživení jedinci, kteří případně užívají najednou více léků, pacienti s cirhózou, s edémem a ascitem, koronární pacienti a pacienti se srdečním selháním), zácpa, sucho v ústech, nevolnost, bolest v epigastriu, anorexie, abdominální bolest, poruchy chuti, dyspepsie, zvracení, průjem, tinitus, poruchy zraku, hypotenze ortostatická i jiná, suchý kašel, dušnost, křeče, vyrážka, svědění, makulopapulózní erupce, parestézie, bolest hlavy, asténie, pocit závratě, vertigo. **Uchovávání:** Uchovávejte v dobře uzavřené tubě, chráňte před vlhkostí. **Velikost balení:** 30 tablet, 90 tablet. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Les Laboratoires Servier, 22, rue Garnier, 92200 Neuilly-sur-Seine, Francie. Registrační číslo: 58/502/06-C. **Datum poslední revize textu:** 4. 11. 2009. Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Přípravek je k dispozici v lékárnách na lékařský předpis. Přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Literatura: 1. Souhrn údajů o přípravku Prestarium NEO Combi 5 mg/1,25 mg, poslední revize textu 4. 11. 2009. 2. Mourad JJ et al. Vasc Health and Risk Man. 2007; 3(1): 1–8.