

ISBN 978-80-7471-528-0

www.casopisvnitrnilekarstvi.cz

Vnitřní lékařství

2026
ROČNÍK 72

ČASOPIS ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI A SLOVENSKEJ INTERNISTICKEJ SPOLOČNOSTI

Indexováno v: EMBASE.Excerpta Medica | SCOPUS |
MEDLINE | Index Medicus | Bibliographia medica Českoslovaca |
Bibliographia medica Slovaca | Index Copernicus International |
Chemical Abstracts | INIS Atomindex



ČESKÁ
INTERNISTICKÁ
SPOLEČNOST



**Zaznělo na
XXXII. kongresu České internistické
společnosti ČLS JEP**

19.–22. 11. 2025,

Výstaviště Brno

Spojili jsme síly

Interní medicína pro praxi a Vnitřní lékařství pod jednou hlavičkou

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Autonomní nervový systém a kardiovaskulární léčba: zaměřeno na β -blokátory

Na základě přednášky MUDr. Marka Víchy, Ph.D., (Klinika kardiovaskulární a transplantační chirurgie Fakultní nemocnice Olomouc) zpracovala MUDr. Zuzana Zafarová

Koncem listopadu 2025 se na brněnském výstavišti uskutečnil 32. kongres České internistické společnosti. Jedna z přednášek byla věnována terapeutickému využití β -blokátorů v roce 2025.

MUDr. Vícha připomněl široké kardiologické i nekardiologické indikace této lékové třídy i dělení přípravků na základě farmakokinetiky. Poukázal na odlišnou kardioselektivitu jednotlivých molekul (nejvyšší je u nebivololu a bisoprololu) a na výhody a nevýhody lipofilních, hydrofilních a smíšených β -blokátorů. U lipofilních molekul je třeba počítat s částečnou presystémovou eliminací (first-pass effect), přestupem přes hematoencefalickou bariéru (s častějším výskytem únavy a poruch spánku, ale lepší účinností např. u migrény) a také s rizikem lékových interakcí a vysokou variabilitou dosažené sérové koncentrace, které jsou dány jejich metabolismem cestou CYP2D6. Hydrofilní β -blokátory je třeba podávat ve snížené dávce u pacientů s renální insuficiencí, zatímco redukce dávky smíšeného β -blokátoru, bisoprololu, je potřebná až u velmi pokročilých forem renální a jaterní insuficience. Aktuální diskuze o β -blokátorech se týká především podávání u pacientů po infarktu myokardu (IM) v závislosti na ejekční frakci levé komory (EFLK). U pacientů se srdečním selháním se sníženou EFLK (< 40 %) je jejich doživotí užívání jistě přínosem. Nová metaanalýza 4 studií prokázala přínos β -blokátorů také u pacientů po IM s EFLK 40–49 % v podobě významného snížení rizika složeného parametru zahrnujícího celkovou mortalitu, nový IM a vznik srdečního selhání. V dílčí analýze nebyl prokázán tento efekt u pacientů starších 75 let. Rozhodnutí o podávání β -blokátorů po IM je proto třeba individualizovat, dávku řídit podle tepové frekvence a kromě EFLK zohlednit i věk pacientů a průvodní medikaci.

Široké indikace β -blokátorů

Historie β -blokátorů je více než 60letá. První β -blokátor, propranolol, vyvinul v 60. letech 20. století britský držitel Nobelovy ceny Sir James W. Black. V současné době je známo kolem 50 indikací této lékové třídy. V kardiologii mezi ně patří (1):

- arteriální hypertenze,
- ischemická choroba srdeční,
- chronické srdeční selhání (zejm. se sníženou ejekční frakcí),
- tachyarytmie a vrozené kanálopatie,
- hypertrofická obstrukční kardiomyopatie,
- akutní aortální syndromy,
- feochromocytom,
- hyperkinetická cirkulace aj.

Další indikace zahrnují:

- thyreotoxikózu,
- profylaxi migrény,
- terapii glaukomu,
- esenciální tremor,
- portální hypertenzi a jícnové varixy,
- posttraumatickou stresovou poruchu,
- abstinenční syndrom,
- infantilní hemangiom aj.

Dělení β -blokátorů

Beta-blokátory lze rozdělit dle generací a dle kardioselektivity. Beta--receptory se v lidském organismu vyskytují jako β_1 přítomné v srdci a ledvinách, β_2 , které se nacházejí ve stěnách cév, plicích, GIT, močovém měchýři, děloze a játrech, a β_3 vyskytující se v tukové tkáni a močovém měchýři. Beta-blokátory 1. generace (propranolol, timolol, nadolol, sotalol) jsou neselektivní a mohou vyvolávat některé nežádoucí účinky způsobené bloádou β_2 a β_3 receptorů. Do 2. generace patří β_1 -selektivní blokátory acebutolol, atenolol, bisoprolol, esmolol a metoprolol. Přípravky 3. generace se dělí na neselektivní (karvedilol a labetalol), které vykazují další aktivitu v podobě α_1 -blokády, a β_1 -selektivní (bataxolol, celiprolol a nebivolol, ten zvyšuje také uvolňování NO v tkáních) (2–5).

Kardioselektivita β -blokátorů není identická. Mezi vysoce kardioselektivní patří nebivolol a bisoprolol. Kardioselektivita závisí ale i na dávce, např. metoprolol je v dávce 50 mg vysoce kardioselektivní, ale od dávky 100 mg jeho kardioselektivita výrazně klesá (6).

Dále se β -blokátory dělí podle své farmakokinetiky na lipofilní, hydrofilní a smíšené (7).

Lipofilní β -blokátory

Mezi lipofilní β -blokátory patří metoprolol, nebivolol, karvedilol a další. Tyto látky se rychle a kompletně absorbují z GIT, ale jsou me-

tabolizovány ve střevní stěně a v játrech, což je příčinou případných lékových interakcí a výrazné presystémové eliminace.

Tyto látky mají odlišnou dialyzovatelnost, např. metoprolol je dobře dialyzovatelný, zatímco karvedilol dialyzovatelný není.

Lipofilní β -blokátory procházejí hematoencefalickou bariérou, což lze využít např. při terapii migrény, třesu, akatizie, úzkosti, syndromu z odnětí, posttraumatické stresové poruchy. Znamená to ale také vyšší riziko nežádoucích účinků v podobě únavy, poruchy spánku, nočních můr či halucinací (8, 9).

Lipofilní β -blokátory jsou metabolizovány v játrech pomocí cytochromu P450 (CYP2D6). To s sebou nese riziko řady lékových interakcí, např. s amiodaronem, fluoxetinem, bupropionem, haloperidolem či imatinibem. Jejich současné podávání vede ke zvýšení hladiny lipofilních β -blokátorů.

Lipofilní β -blokátory mají také vysoký variační koeficient, tj. velký rozptyl sérové koncentrace u různých jedinců po podání stejné dávky. Podle plochy pod křivkou sérové koncentrace mají nejvyšší variační koeficient (> 40 %) sestupně: metoprolol, propranolol, karvedilol a nebivolol. Ostatní β -blokátory vykazují střední nebo nízký variační koeficient, sestupně: pindolol, nadolol, labetalol, sotalol, atenolol a bisoprolol (10, 11). U 15 % české populace byla zjištěna přítomnost genetických polymorfismů CYP2D6, které ovlivňují rychlost metabolismu lipofilních β -blokátorů (12). Po podání základní dávky lipofilního β -blokátoru může být u pomalého metabolizéra dosaženo až 6 hodin supraoptimální sérové koncentrace účinné látky a následně asi 12hodinové cílové koncentrace, zatímco u rychlého metabolizéra je optimální koncentrace dosažena pouze v prvních 3 hodinách po podání stejné dávky (Obr. 1) (13). U pomalého metabolizéra tak hrozí 5x vyšší riziko bradykardie. Potřebný je tedy individuální přístup, protože vhodná dávka lipofilních β -blokátorů může být u každého jedince odlišná.

Hydrofilní β -blokátory

Hydrofilní β -blokátory, např. acebutolol, atenolol, sotalol, jsou vylučovány prakticky v nezměněné formě ledvinami. Proto je potřebná redukce dávky při renální insuficienci. Z důvodu absence presystémové eliminace mají vyšší biologickou dostupnost. Neprocházejí hematoencefalickou bariérou a neovlivňují hladinu melatoninu. Vykazují minimální lékové interakce a lze je z organismu odstranit dialýzou (14–16).

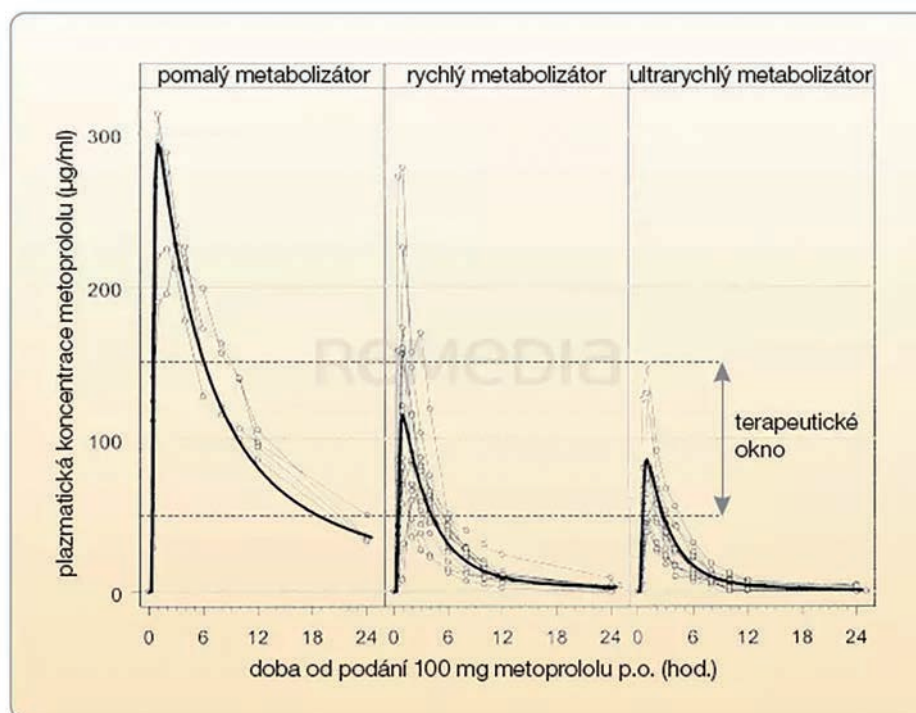
Směšené β -blokátory

Ke smíšeným β -blokátorům řadíme bisoprolol. Tento lék má duální metabolismus eliminace, je v poměru 1 : 1 vylučován játry i ledvinami, má nejnižší farmakokinetickou variabilitu a velmi nízké riziko lékových interakcí, protože je z 95% substrátem CYP3A4. Má dlouhý biologický poločas, který umožňuje dávkování 1x denně. Redukce dávky je potřebná až u velmi pokročilých forem renální a jaterní insuficience, a to eGFR < 20 ml/min nebo cirhózy ChildPugh C (17).

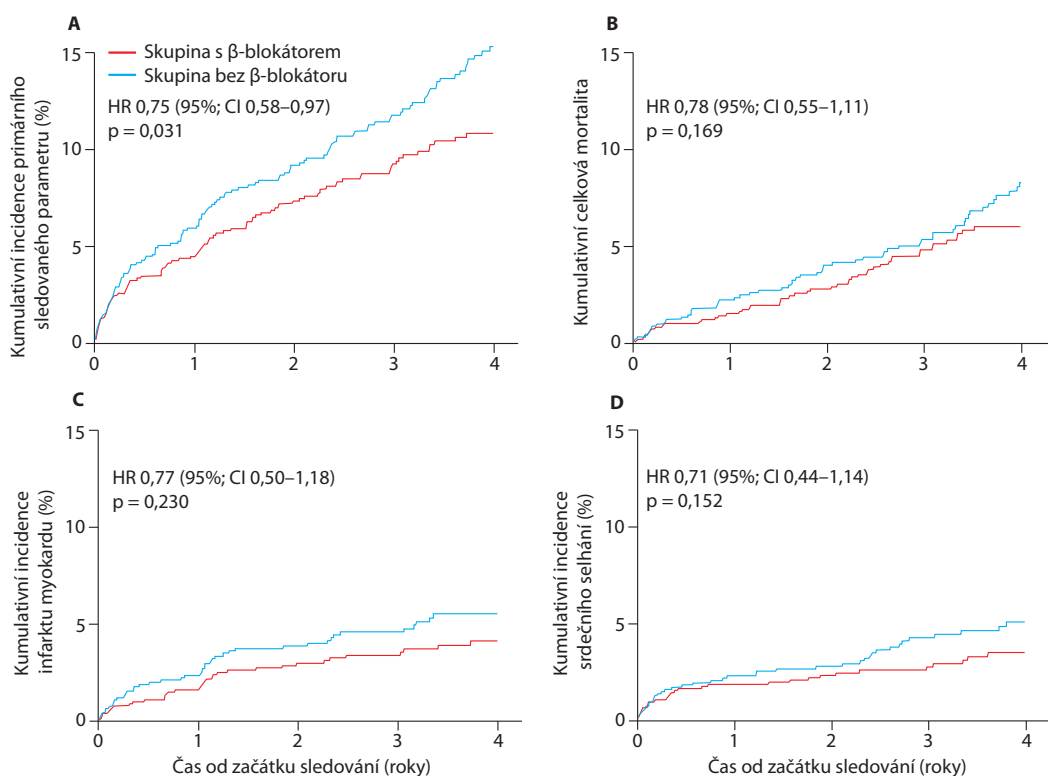
Komu podávat β -blokátory po infarktu myokardu?

Dlouhodobé podávání β -blokátorů po IM je doporučováno od 80. let 20. století na základě starších studií z éry před prováděním reperfúzí a před používáním moderní farmakoterapie. V té době měli pacienti po IM těžké srdeční selhání a velký arytmogenní substrát. Většina randomizovaných kontrolovaných studií z té doby hodnotila pacienty bez ohledu na EFLK, nebo pouze nemocné s těžce sníženou EFLK (≤ 40 %, HFrEF). U těchto nemocných je celoživotní podávání β -blokátorů stále přínosem. Dnes ovšem významnou část populace po IM (25–30 %) tvoří pacienti s EFLK 40–49 %, pro něž chybějí data. Doporučení Evropské kardiologické společnosti (ESC) pro podávání β -blokátorů u této skupiny pacientů jsou slabá (IIb) a vycházejí přede-

Obr. 1. Sérová koncentrace metoprololu po podání dávky 100 mg p. o. v závislosti na rychlosti jeho metabolismu cestou CYP2D6 (13)



Obr. 2. Výskyt složeného sledovaného parametru a jeho složek u pacientů po IM s EFLK 40–49 % v závislosti na podávání β -blokátorů v metaanalýze studií REBOOT, BETAMI, DANBLOCK, CAPITAL-RCT (18)



vším z extrapolace dat u pacientů s HFrEF. Na otázku, zda jsou β -blokátory u těchto nemocných přínosem, hledá odpověď řada probíhajících studií. Metaanalýza dosavadních výsledků (studií REBOOT, BETAMI, DANBLOCK, CAPITAL-RCT) byla publikovaná v září 2025 v časopise Lancet (18). Jejím cílem bylo ověřit účinnost a bezpečnost β -blokátorů u nemocných po IM s mírně redukovanou EF LK při absenci srdečního selhání. Složený sledovaný parametr tvořila celková mortalita, nový IM nebo srdeční selhání. Výsledky byly konzistentní napříč studiemi i zeměmi zapojenými do studií. Kumulativní incidence složeného sledovaného parametru byla významně nižší při léčbě β -blokátory (HR 0,75, 95% CI 0,58–0,97, $p = 0,031$) a všechny složky tohoto parametru vykázaly trend k nižšímu riziku při užívání β -blokátorů (Obr. 2) (17). Výskyt závažných nežádoucích účinků (AV blok II.–III. stupně) byl minimální, trend k vyššímu výskytu ischemických cévních mozkových příhod nebyl statisticky významný. Subanalýza neprokázala efekt β -blokátorů u pacientů ve věku ≥ 75 let (18).

LITERATURA

1. Mancía G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). J Hypertens. 2023;41(12):1874–2071.
2. Novák P, Dvořák M. Charakteristika a mechanismus účinku neselektivních beta-blokátorů 1. generace. Časopis farmakologie. 2018;12(2):45–52.
3. Svoboda J, Černý L, Marešová L. Selektivní beta-1 blokátory: vývoj 2. generace. Biochemie a farmakologie. 2020;15(1):27–35.
4. Kovář R, Hruška P, Novotná E, et al. Srovnání 3. generace neselektivních BB in vitro a in vivo. Farmaceutický výzkum. 2022;8(3):101–110.
5. Bílý T, Králová M. Třetí generace selektivních B1 beta-blokátorů: nové směry. Eur J Cardiol. 2023;20(5):233–240.

Při rozhodování o nasazení β -blokátoru po IM je třeba posoudit polypragmazií a otázku lékových interakcí, EFLK a věk pacienta. Nejvhodnější je podávat β -blokátory ráno, kdy je nejvyšší tonus sympatiku a nejvyšší riziko IM, naopak u pacientů s únavou jako nežádoucím účinkem této léčby je vhodnější podávání večer. Výhodné je využití fixních kombinací léků, protože po IM s časem rychle klesá adherence a fixní kombinace adherenci prokazatelně zvyšují.

Závěr

Beta-blokátory při správné indikaci snižují kardiovaskulární morbiditu a mortalitu. Jejich cílová dávka je individuální a je dána tepovou frekvencí. Klidová tepová frekvence > 80 /min je nezávislým prediktorem zvýšeného rizika vzniku diabetu, srdečního selhání, fibrilace síní a celkové mortality. Preferovány by měly být kardioselektivní a vazodilatační β -blokátory. Ne všichni pacienti po IM potřebují β -blokátory, jejich racionální podávání by mělo být vždy založeno na jasné indikaci.

6. Maack C, Tyroller S, Schnabel P, et al. Characterization of beta(1)-selectivity, adrenoceptor-G(s)-protein interaction and inverse agonism of nebivolol in human myocardium. Br J Pharmacol. 2001;132(8):1817–1826. doi:10.1038/sj.bjp.0703992.
7. Poirier L, Lavallée P, de Champlain J. Contemporary use of β -blockers: clinical relevance of subclassification. Can J Cardiol. 2014;30(6):751–759.
8. McDevitt DG. Comparison of pharmacokinetic properties of beta-adrenoceptor blocking drugs. Eur Heart J. 1987 Dec;8 Suppl M:9–14.
9. Cojocariu SA, Maștaleru A, Sascău RA, Stătescu C, Mitu F, Leon-Constantin MM. Neuropsychiatric Consequences of Lipophilic Beta-Blockers. Medicina (Kaunas). 2021 Feb 9;57(2):155.
10. Ågæsen FN, Weeke PE, Tfelt-Hansen P, Tfelt-Hansen J, for ESCAPE-NET. Pharmacokinetic variability of beta-adrenergic blocking agents used in cardiology. Pharmacol Res Perspect. 2019 Jul 12; 7(4): e00496.

11. Shin J, Hills NK, Finley PR. Combining Antidepressants with β -Blockers: Evidence of a Clinically Significant CYP2D6 Drug Interaction. *Pharmacotherapy*. 2020 Jun;40(6):507-516.
12. Buzková H, Pechandová K, Slanar O, Perlík F. Frequency of single nucleotide polymorphisms of CYP2D6 in the Czech population. *Cell Biochem Funct*. 2008 Jan-Feb;26(1):76-81.
13. Prof. MUDr. Jan Bultas, CSc. Význam farmakogenetiky v léčbě srdečního selhání. *Remedia* 2013; 23. Dostupné na: <https://www.remmedia.cz/rubriky/prehledy-komentare-na-zory-diskuse/vyznam-farmakogenetiky-v-lecbe-srdecniho-selhani-5648/>.
14. Poirier L, Tobe SW. Contemporary use of β -blockers: clinical relevance of subclassification. *Can J Cardiol*. 2014;30(5 Suppl):S9-S15.
15. Kendall MJ, Maxwell SR, Sandberg A, Westergren G. Beta-adrenoceptor blockers and the kidney. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1986; 8 Suppl 11:S45-S49.
16. Faber TS, Zehender M, Brunner M. Clinical pharmacokinetics of beta-adrenoceptor antagonists with special focus on hydrophilic agents. *Clin Pharmacokinet*. 1990;18(1):1-16.
17. Böhm M, Reil JC, Deedwania P, Kim JB, Borer JS. Bisoprolol: a review of pharmacology and clinical efficacy in cardiovascular disease. *Clin Res Cardiol*. 2011;100(1):17-27.
18. Rossello X, Prescott EIB, Kristensen AMD, et al. β blockers after myocardial infarction with mildly reduced ejection fraction: an individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2025 Sep 13;406(10508):1128-1137.

COSYREL®

bisoprolol fumarát + perindopril arginin

Spojení silných molekul pro kardioprotekci vašich pacientů

Zkrácená informace o přípravku COSYREL®: SLOŽENÍ:** Cosyrel 5 mg/5 mg, 5 mg/10 mg, 10 mg/10 mg, potahované tablety, obsahují 5 mg bisoprolol fumarátu (bis) / 5 mg perindopril-argininu (per), 5 mg bis/10 mg per, 10 mg bis/5 mg per, 10 mg bis/10 mg per. **INDIKACE**:** Cosyrel je indikován k léčbě hypertenze a/nebo stabilní ischemické choroby srdeční (u pacientů s infarktem myokardu a/nebo revaskularizací v anamnéze) a/nebo stabilního chronického srdečního selhání se sníženou systolickou funkcí levé komory (pouze Cosyrel 5 mg/5 mg a Cosyrel 10 mg/5 mg) jako substituční léčba u dospělých pacientů adekvátně kontrolovaných bisoprololem a perindoprilem podávanými současně ve stejné dávce. **DAVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ**:** Obvyklá dávka je jedna tableta jednou denně, nejlépe ráno a před jídlem. Pacienti musí být stabilizováni na léčbě bisoprololem a perindoprilem ve stejné dávce po dobu nejméně 4 týdnů. Fixní kombinace není vhodná k iniciální léčbě. U pacientů stabilizovaných na dávce bisoprololu 2,5 mg a perindoprilu 2,5 mg nebo bisoprololu 2,5 mg a perindoprilu 5 mg: půl tablety obsahující 5 mg/5 mg nebo 5 mg/10 mg jednou denně. Je-li nutná změna dávkování, titraci je nutno provádět za použití jednotlivých složek samostatně. **Parucha funkce ledvin:** Doporučené dávkování podle clearance kreatininu: 5 mg/5 mg; $Cl_{cr} \geq 60$ (ml/min): 1 tableta; $30 < Cl_{cr} < 60$: ½ tablety; $Cl_{cr} < 30$: přípravek není vhodný, doporučená dávka za použití jednotlivých složek samostatně: 5 mg/10 mg; $Cl_{cr} \geq 60$: ½ tablety; $Cl_{cr} < 60$: přípravek není vhodný; 10 mg/5 mg; $Cl_{cr} \geq 60$: 1 tableta; $Cl_{cr} < 60$: přípravek není vhodný; 10 mg/10 mg: přípravek není vhodný. **Parucha funkce jater:** není nutná úprava dávkování. **Starší pacienti:** podávání podle renální funkce. **Pediatrická populace:** Bezpečnost a účinnost nebyla stanovena, použití u dětí a dospívajících se nedoporučuje. **KONTRAIKACE**:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku nebo na jiné inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu (ACE); akutní srdeční selhání nebo probíhající epizody srdeční dekompenzace vyžadující i.v. inotropní terapii; kardiogenní šok; AV blok druhého nebo třetího stupně (bez pacemakeru); sick sinus syndrom; sinoatriální blokáda; symptomatická bradykardie; symptomatická hypotenze; závažné bronchiální astma nebo chronická obstrukční plicní nemoc; závažné formy periferního arteriálního okluzního onemocnění nebo Raynaudova syndromu; neléčený feochromocytom (viz bod Upozornění**); metabolická acidóza; anamnéza angioneurotického edému souvisejícího s předchozí terapií inhibitory ACE; dědičný nebo idiopatický angioneurotický edém; 2. a 3. trimestr těhotenství (viz body Upozornění**); Těhotenství a kojení**), současně užívání s přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetem mellitem nebo s poruchou funkce ledvin ($GFR \leq 60$ ml/min/1,73 m²) (viz body Upozornění**); Interakce** a Farmakodynamické vlastnosti**), současně užívání se sakubitrilem/valsartanem. Cosyrel nesmí být nasazen dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu (viz bod Upozornění** a Interakce**), mimotělní léčba vedoucí ke kontaktu krve se zpopněným povrchem (viz bod Interakce**); signifikantní bilaterální stenóza renální arterie nebo stenóza renální arterie u jedné fungující ledviny (viz bod Upozornění**). **UPOZORNĚNÍ**:** Hypotenze: u pacientů s poklesem objemu tělních tekutin, se symptomatickým srdečním selháním se současnou renální insuficiencí nebo bez ní, s ischemickou chorobou srdeční nebo cerebrovaskulárními chorobami je při zahájení léčby a změně dávky zapotřebí pečlivě monitorování. Náhle hypotenzní odpověď není kontraindikací pro podání dalších dávek, které mohou pacienti obvykle užívat bez obtíží, jakmile jim po doplnění objemu stoupne krevní tlak. **Hypersenzitivita/angioedém/intestinální angioedém:** vysadit a zahájit monitorování až do úplného vymizení symptomů. Léčba betablockátorem musí pokračovat. Angioedém spojený s otokem hrtanu může být smrtelný. Současné užívání perindoprilu a sakubitrilu/valsartanu je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika vzniku angioedému. Léčbu sakubitrilem/valsartanem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce perindoprilu. Pokud je léčba sakubitrilem/valsartanem ukončena, léčbu perindoprilem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu. Současné užívání inhibitorů ACE s racekadotrilem, mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptiny (např. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) může vést ke zvýšenému riziku angioedému (např. otok dýchacích cest nebo jazyka spolu s poruchou dýchání nebo bez poruchy dýchání). U pacientů, kteří již užívají inhibitor ACE, je třeba opatrnosti při počátečním podání racekadotrilu, mTOR inhibitorů (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptiny (např. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin). **Selhání jater:** závažné byly inhibitory ACE spojovány se syndromem, který začíná cholestatickou žloutenkou a progresuje ve fulminantní jaterní nekrózu a (někdy) v úmrtí. Ukončit léčbu v případě rozvoje žloutenky nebo výrazného zvýšení jaterních enzymů. **Černošská populace:** perindopril může být méně účinný a způsobit vyšší procento angioedému ve srovnání s jinými rasami. **Neprůduktivní kašel:** Hyperkalemie: časté monitorování koncentrace draslíku v krvi v případě renální insuficience, zhoršení renálních funkcí věk > 70 let, diabetes mellitus, dehydratace, akutní srdeční nedostatečnost, metabolická acidóza a současně užívání draslík-šetřících diuretik, draslíkových doplňků, náhrad soli s obsahem draslíku, léčivých přípravků, které mohou způsobovat vzestup sérových koncentrací draslíku a zejména antagonistů aldosteronu nebo blokátů receptorů angiotensinu. U pacientů užívajících ACE inhibitory mají být proto kalium šetřící diuretika a blokátory receptorů angiotensinu užívány opatrně a má být kontrolována hladina draslíku v séru a funkce ledvin. **Kombinace s lithiem, s draslík-šetřícími diuretiky, draslíkovými doplňky nebo náhradami soli obsahujícími draslík, kaliovými antagonisty, antiarytmiky třídy I a centrálně působícími antihypertenzivy:** se obecně nedoporučuje. **Dualní blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS):** současně užívání inhibitorů ACE, blokátů receptorů pro angiotensin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Dualní blokáda RAAS se proto nedoporučuje. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou neuropatií. **Ukončení léčby:** nesmí být provedeno náhle ukončení léčby betablockátorem. Dávkování má být snižováno postupně pomocí jednotlivých složek, ideálně po dobu dvou týdnů. **Bradykardie:** při poklesu srdeční frekvence pod 50 – 55 tepů za minutu v průběhu léčby a pacient pociťuje symptomy související s bradykardií, dávka má být snižována za použití jednotlivých složek s vhodnou dávkou bisoprololu. **AV blok prvního stupně, stenóza aortální a mitrální chlopně/hypertrofická kardiomyopatie, diabetici, striktní půst:** podávat s opatrností. **Prinzmetalova angina:** byly pozorovány případy koronárního vazospasmu. Navzdory vysoké beta-1 selektivitě, není možné úplně vyloučit zachvaty anginy, pokud se bisoprolol podává pacientům s Prinzmetalovou anginou. **Parucha funkce ledvin:** denní dávka má být upravena na základě clearance kreatininu. Monitorování draslíku a kreatininu. U pacientů s bilaterální stenózou renálních arterií nebo stenózou arterie solitární ledviny může dojít ke zvýšení sérových koncentrací urey a kreatininu v případě renovaskulární hypertenze je riziko těžké hypotenze a renální insuficience zvýšeno. **Renovaskulární hypertenze:** Pokud jsou pacienti s bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou renální arterie u jedné fungující ledviny léčeni inhibitory ACE, je zvýšené riziko závažné hypotenze a renálního selhání (viz bod Kontraindikace**). Léčba diuretiky může být přispívajícím faktorem. Zřetelné renálních funkcí se může projevit pouze minimální změnou sérového kreatininu u pacientů s unilaterální stenózou renální arterie. **Transplantace ledvin, srdeční selhání s inzulin dependentním diabetem mellitem (typ II), těžkou poruchou funkce ledvin, těžkou poruchou funkce jater, restrikční kardiomyopatie, vzrovným sídlním onemocněním, hemodynamicky významným organickým onemocněním chlopní, infarktem myokardu v předchozích 3 měsících:** nejsou zkušenosti s podáváním. **Analytické reakce během aterosklerotické lipoproteinů (LDL) pomocí dextran-sulfátu:** vzácně se vyskytl život ohrožující anafylaktoidní reakce, lze předjet dočasným vysazením léčby inhibitory ACE před každou aterosklerou. **Analytické reakce během desenzibilizace:** dočasné vysadit léčbu před vyšetřením. Tyto reakce se znovu objevily po náhodném opětovném vystavení. Bisoprolol může zvýšit senzitivitu vůči alergenům i závažnost anafylaktoidních reakcí. **Neutropenie/agranulocytóza/thrombocytopenie/anémie:** extrémní omnožení u pacientů s kolagenovým vaskulárním onemocněním, s imunosupresivní léčbou, léčbou alupernolem nebo prokainamidem, doporučuje se periodické monitorování počtu leukocytů. **Bronchospasmus (bronchiální astma, obstrukční onemocnění dýchacích cest):** současně podávání bronchodilatorní terapie. **Anestezie:** pokud je nutné betablockátor vysadit, je třeba to provádět postupně a ukončit 48 hodin před anestezii. **Psořez:** podání po zvýšení příjmu a rizika. **Feochromocytom:** podávání bisoprololu vždy s blokátorem alfa-receptorů. **Jyreokváz:** symptomy mohou být maskovány. **Primární hyperaldosteronismus:** Pacienti s primárním hyperaldosteronismem obvykle neodpovídají na antihypertenzní léčbu působící přes inhibici systému renin-angiotenzin. Proto se užívání tohoto přípravku nedoporučuje. **Těhotenství:** zastavit léčbu. V případě nutnosti zahájit alternativní léčbu. Pomocné látky: bez sodku. **INTERAKCE**:** Kombinace kontraindikované: aliskiren u pacientů s diabetem mellitem nebo poruchou funkce ledvin, mimotělní léčba, sakubitril/valsartan. **Nedoporučuje se současně užívat:** centrálně působící antihypertenziva, např. klonidin a další (methyldopa, moxonidin, nifedipin); antiarytmika třídy I (chinidin, disopyramid, lidokain, fenytin, flekainid, propafenon); antagonisté kalcia typu verapamilu a v menší míře diltiazemu; aliskiren a blokátory receptorů pro angiotenzin II; estramustin, hepariny, imunosupresiva jako cyklosporin nebo takrolimus, trimethoprim a kotrimoxazol (trimethoprim/sulfametoxazol); draslík šetřící diuretika (triamteron, amilorid); draslík (soli); lithium. **Kombinace vyžadující zvláštní opatrnost:** antiobedetika (inzulin, perorální antiobedetika); nesteroidní antiinfektiva (NSAID) včetně kyseliny acetylsalicylové ≥ 3 g/den; antihypertenziva a vaskulodilatancia; tricyklická antidepresiva/antipsychotika; anestetika; sympatomimetika; antagonisté kalcia dihydropyridinového typu (felodipin, amlodipin); antiarytmika třídy III (amiodaron); parasympatomimetika; lokální betablockátory (např. obnů kapky k léčbě glaukomu); digitálové glykosidy; baklofen; draslík-šetřící diuretika; draslík šetřící diuretika (epiloron, spironolaktin); racekadotril, inhibitory mTOR (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptiny (linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin). **Kombinace vyžadující určitou opatrnost:** metololin, inhibitory monoaminooxidázy (kromě inhibitorů MAO-B), zlaté. **Léky vyvolávající hyperkalemii:** aliskiren, draselné soli, draslík-šetřící, inhibitory ACE, antagonisté receptorů pro angiotenzin II, NSAID, hepariny, imunosupresiva jako cyklosporin nebo takrolimus, trimethoprim a kotrimoxazol (trimethoprim/sulfametoxazol). **TEHOTENSTVÍ A KOJENÍ**:** Podávání není doporučeno v prvním trimestru těhotenství a během kojení. Podávání je kontraindikováno ve 2. a 3. trimestru těhotenství. **FERTILITA**:** ÚČINNOST NA SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE**: u některých pacientů se mohou vyskytnout individuální reakce související s nízkým krevním tlakem. V důsledku toho může být schopnost řídit a obsluhovat stroje narušena. **NEZÁDOUCÍ ÚČINKY**:** Velmi časté: bradykardie. Časté: bolest hlavy, závratě, vertigo, dysgezie, parestezie, porucha zraku, tinitus, zhoršení srdečního selhání, hypotenze a účinky související s hypotenzí, pocit chladu nebo znečištění končetin, kašel, dyspnoe, bolest břicha, zácpa, průjem, nauzea, zvracení, dyspepsie, vyrážka, pruritus, svalové křeče, astenie, únava. **Méně časté:** ezodintillie, hypoglykemie, hyperkalemie, hyponatremie, změny nádey poruchy spánku, deprese, somnolence, synkopa, palpitace, tachykardie, poruchy AV vedení, ortostatická hypotenze, vaskulitida, bronchospasmus, suchý vřesek, angioedém obličej, končetin, rtů, sliznic, jazyka, glottis a nebo hrtanu, kopřivka, fotosenzitivní reakce, pemfigoid, hyperhidroza, svalová slabost, artralgie, myalgie, alopecie, infuse, bolest na hrudi, malátnost, periferní edém, plyné, plyné, zvýšená hladina urey a kreatininu v krvi, pád. **Vzácné:** mrtvice, noční mluví, halucinace, snížená tvorba slzu, poruchy sluchu, hepatitida cytotylická nebo cholestatická, hypersenzitivní reakce (svědění, zčervenalí, vyrážka a angioedém**), zhoršení erektilní dysfunkce, vzestup jaterních enzymů, zvýšená hladina bilirubinu v krvi, zvýšená hladina triglyceridů, syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH), akutní renální selhání, anurie/dilgine, zčervenalí, velmi vzácné: agranulocytóza, pancytopenie, leukopenie, neutropenie, trombocytopenie, hemolytická anémie u pacientů s vzrovným deficitem G-6PDH, zmatenost, konjunktivitida, arytmie, angina pectoris, infarkt myokardu a čvrt mozkuová příhoda, možné sekundární k nadměrné hypotenzí u vysoce rizikových pacientů, esofitální pneumonie, pankreatitida, erythema multiforme, alopecie, betablockátory mohou způsobit nebo zhoršit psoriázu nebo způsobit vyrážku připomínající psoriázu, snížená hladina hemoglobinu a snížení hematokritu. **Není známo:** Raynaudův fenomén. **PŘEDÁVKOVÁNÍ**:** **VLASTNOSTI**:** Bisoprolol je vysoce beta-selektivní blokátor adrenergických receptorů bez vnitřní sympatomimetické a membrány stabilizující aktivity. Perindopril je inhibitor enzymu, který konvertuje angiotenzin II na vazokonstriktor angiotenzin II (ACE). **BALENI**:** Balení 30, 90 potahovaných tablet přípravku Cosyrel 5 mg/5 mg, 5 mg/10 mg, 10 mg/5 mg, 10 mg/10 mg. **Uchovávání:** Žádné zvláštní podmínky uchovávání ani zacházení. **Držitel rozhodnutí o registraci:** LES LABORATOIRES SERVIER, 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francie. Registrační čísla: 58/563-566/15-C. Datum poslední revize textu: 17.2.2023. Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Přípravky jsou k dispozici v lékárnách a jsou na lékařský předpis. Přípravky jsou částečně hrazeny z veřejného zdravotního pojištění, viz Seznam cen a úhrad léčivých přípravků: <https://suk.gov.cz/prehledy-cen-a-uhrad-lecivych-pripravku/seznam-lecivych-angli-hrazenych-ze-zdravotniho-pojištění>. Další informace na adrese: Servier s.a., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1, tel: 222 118 111, www.servier.cz

* pro úplnou informaci si prosím přečtěte celý Souhrn údajů o přípravku ** všimněte si prosím změn v informaci o léčivém přípravku Cosyrel

Servier s.r.o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1, tel: 222 118 111, www.servier.cz

SERVIER
moved by you