

LÉKY SNIŽUJÍCÍ ÚČINNOST ANTIHYPERTENZIV

Ivo Oral

Interní klinika IPVZ, Baťova krajská nemocnice, Zlín

Hypertenze je nejčastějším kardiovaskulárním onemocněním a také nejčastějším chronickým onemocněním, které je uváděno jako důvod návštěvy lékaře. Současně je významným rizikovým faktorem pro rozvoj všech klinických manifestací aterosklerózy.

Relativní volnost při výběru antihypertenziva u polymorbidního nemocného však s sebou přináší rizika lékových interakcí. Část léčebných nezdárů při snižování krevního tlaku může tak jít na vrub nevhodně kombinovaných léků, podávaných z různých indikací při přítomných přidružených chorobách.

Jsou léky, které již primárně svým farmakologickým účinkem působí proti antihypertenzivům, je však řada léků, které interferují s antihypertenzivy na úrovni ovlivňování tvorby vazodilatačních působků, na úrovni mechanismů biotransformace či renální exkrece. Znalost interakce mezi léky, snižujícími krevní tlak a léky ostatních indikačních skupin výrazně ovlivní jejich výběr a kombinace.

Článek přibližuje základní mechanismy těchto vzájemných interakcí a podává stručný přehled nevhodných lékových kombinací, které mají za následek neúspěch antihypertenzní léčby.

Klíčová slova: hypertenze, interakce léků, cyklooxygenáza, cytochrom P450, beta-blokátory, diuretika, ACEI, AT-1 antagonisté, Ca⁺⁺ blokátory, centrální alfa-agonisté, periferní alfa-antagonisté.

MEDICAMENTS REDUCING THE EFFECTIVENESS OF ANTIHYPERTENSIVE DRUGS

Hypertension is the most common cardiovascular disease as well as the most frequent chronic disease presented as a reason for visiting a physician. In addition, it is a major risk factor for the development of all clinical manifestations of atherosclerosis.

However, the relative freedom of choice of an antihypertensive drug in a polymorbid patient brings along risks of drug interactions. Thus, a part of treatment failures in reducing blood pressure may be due to inappropriate drug combinations administered for various indications with concomitant associated diseases. There are drugs whose inherent pharmacological effect is to act against antihypertensives, but there exists a number of drugs which interfere with antihypertensives at the level of affecting the production of vasodilative agents, at the level of biotransformation mechanisms and/or renal excretion. Our knowledge of drug interactions between drugs reducing blood pressure and those belonging to other indication classes will have a significant effect on their choice as well as combination.

The paper looks at the basic mechanisms of these interactions and presents a brief review of inadequate drug combinations resulting in unsuccessful antihypertensive therapy.

Key words: hypertension, drug interactions, cyclooxygenase, cytochrome P450, beta-blockers, diuretics, ACEI, AT-1 antagonists, Ca⁺⁺ blockers, central alfa-agonists, peripheral alfa-agonists.

Hypertenze je nejčastějším kardiovaskulárním onemocněním a také nejčastějším chronickým onemocněním, které je uváděno jako důvod návštěvy u lékaře. Její prevalence výrazně narůstá s věkem a ve věku nad 50 let tímto onemocněním obvykle trpí více než 50% obyvatel. V české populaci ve věkové skupině 25–64 let byla prevalence hypertenze v letech 1997–1998 39,4% u mužů a 28,5% u žen (1).

Hypertenze je významný rizikový faktor pro rozvoj všech klinických manifestací aterosklerózy. Vyšší krevní tlak je predisponujícím faktorem pro rozvoj ischemické choroby srdeční, cévní mozkové příhody, ischemické choroby dolních končetin a srdečního selhání. Aterosklerotické komplikace se u hypertenze vyskytují 2–3× častěji než u normotoniků srovnatelného věku.

Prognóza nemocných s arteriální hypertenzí je určována především hodnotou krevního tlaku, dosaženou při léčbě, dále stupněm

orgánových změn a přítomností dalších komplikujících onemocnění. V současné době byly cílové hodnoty krevního tlaku pro úspěšnou léčbu hypertenze posunuty na TK < 140/90 mmHg. U mladších nemocných a u diabetiků snižujeme krevní tlak ještě níže.

Nedílnou, a často opomíjenou součástí léčby hypertenze, je nefarmakologická léčba, zahrnující redukci tělesné hmotnosti, restrikcii příjmu soli na 5–6 g denně, restrikcii příjmu alkoholu na 30 g/den u mužů a 20 g/den u žen, zvýšení aerobní zátěže s redukcí hmotnosti a zákaz kouření.

K definitivní normalizaci hodnot krevního tlaku však musíme ve většině případů přistoupit k léčbě farmakologické.

K dispozici jsou léky ze skupiny diuretik, léky, ovlivňující sympatický nervový systém (beta-blokátory, periferní alfa-blokátory, léky, působící na centrální nervový systém), inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu

(ACEI), antagonisté AT1 receptoru angiotenzinu II (AIIA) blokátory kalciového kanálu a konečně přímá vasodilatancia.

Podle doporučení Evropské společnosti pro hypertenzi z Milána letošního roku (2) je možné zahájit farmakologickou léčbu hypertenze lékem kterékoliv z 5 základních skupin (diuretika, beta-blokátory, inhibitory ACE, blokátory Ca⁺⁺ kanálu, antagonisté AT1 receptoru angiotenzinu II) s přidáním léků ostatních skupin při neúčinnosti zahájené terapie. Výběr antihypertenziv v monoterapii nebo v kombinované léčbě se odvíjí od závažnosti hypertenze, orgánových změn a doprovodných onemocnění jako jsou diabetes mellitus, ischemická choroba srdeční, srdeční selhání, onemocnění ledvin či průdušek.

Relativní volnost při výběru antihypertenziva u polymorbidního nemocného však s sebou přináší rizika lékových interakcí. Část léčebných nezdárů při snižování krevního tlaku

může tak jít na vrub nevhodně kombinovaných léků, podávaných z různých indikací při přítomných přidružených chorobách.

Existuje celá řada léků, které snižují účinnost antihypertenzní léčby.

Sedmá zpráva Spojené národní komise pro prevenci, odhalování, hodnocení a léčbu vysokého tlaku krve v USA (3) uvedla na seznamu látek, zvyšujících krevní tlak tyto přípravky: kokain, amfetamin, sympatomimetika, dekongestiva, anorektika, fenfluramin, dexfenfluramin, perorální antikonceptiva, adrenální steroidy, cyklosporin, erytromycin, ketokonazol, tacrolimus, erythropoetin, efedrin, Ma huang a grapefruitovou šťávu.

Způsoby, jakým uvedené přípravky, i další, které na seznamu uvedeny nejsou, negativně ovlivňují účinek antihypertenzních léků, se liší.

Jsou léky, které primárně svým farmakologickým účinkem působí proti antihypertenzivům. Sem patří např. sympatomimetika, amfetamin, efedrin i např. fenfluramin a dexfenfluramin, které zvyšují hladinu serotoninu (4).

Je však řada léků, které interferují s antihypertenzivem na úrovni ovlivňování tvorby vazodilatačních působků, na úrovni mechanismů biotransformace či renální exkrece.

Nesteroidní antiflogistika

Mezi léky, které nejčastěji interferují s účinkem antihypertenziv, patří nesteroidní antiflogistika. V letech 1950 až 1990 došlo k expanzi vývoje nových nesteroidních protizánětlivých léků, takže počet chemicky odlišných molekul dosáhl 200 a počet galenických forem a generik pak několika tisíc. Zásadním objevem při zkoumání mechanismu uvolňování prostaglandinů v průběhu zánětu byl průkaz existence dvou forem cyklooxygenázy- cyklooxygenázy I (COX-1) a cyklooxygenázy II (COX-2).

COX-1 – tzv. konstitutivní, se tvoří na podkladě fyziologického podnětu převážně v endotelu žaludku a střeva, v ledvinách a trombocytech. Jejím působením vznikající prostaglandiny mají důležité fyziologické funkce pro zachování integrity organismu. V ledvinách jsou prostaglandiny PGI₂ a PGE₂ syntetizovány především v endotelu glomerulů a kortikálních cév. Uplatňují se v regulaci cévní rezistence a renální sekrece. Prostaglandiny, syntetizované ve dřeni ledviny, se uplatňují při modulaci tubulárních funkcí, především zpětné resorpce minerálů a vody (5).

COX-2 – tzv. indukibilní, je syntetizována především v místě zánětu makrofágy, synoviocyty a endotelialními buňkami (6). COX-2 je těmito buňkami produkována po jejich expozi-

ci některým protizánětlivým cytokinům nebo bakteriálním lipopolysacharidům. Byla však již prokázána i trvalá sekrece COX-2, která je zdrojem cirkulujících PGE₂ a PGI₂ (7).

Inhibitory cyklooxygenázy snižují sekreci prostaglandinů (hlavně PGE₂) a hladinu substance P. Změnou sekrece prostaglandinů ovlivňují inhibitory cyklooxygenázy průtok krve ledvinou a diurézu, čímž vedou ke zvýšení krevního tlaku (8). Tímto mechanismem snižují účinek jak ACEI tak AIIA (9).

Většina nesteroidních antiflogistik patří do skupiny neselektivních inhibitorů COX-1 i COX-2. Látky se zde mezi sebou většinou liší jen poměrem blokády COX-2/COX-1. Například diclofenak blokuje COX-1 i COX-2, má ale menší poměr COX-2/COX-1 než indometacin.

Jsou však i antiflogistika, která mají určitý stupeň selektivity ve vztahu k cyklooxygenázám. Kyselina acetylsalicylová blokuje téměř selektivně jen COX-1 (5). Léky, působící převážně na COX-2, ne však zcela specifické, jsou nimesulid (Aulin) a meloxicam (Movalis). Specifický účinek jen na COX-2 byl prokázán u coxibů (celecoxib – Celebrex, rofecoxib) (10). K blokadě tvorby COX-2 dochází i po podání kortikoidů (11). Léky se specifickým účinkem jen na COX-2 méně zvyšují krevní tlak.

Cytochrom P-450

Společnou cestou biotransformace (biodegradace nebo bioaktivace) některých léčiv, antihypertenziv nevymáhá, je změna funkčních skupin výchozí molekuly cytochromovým systémem P-450. Cílem transformace je zvýšit hydrofilitu mateřské molekuly, a tím usnadnit její resorpci ve střevě či exkreci látky do moče nebo žluče.

Souhrnný název cytochrom P-450 v sobě skrývá velkou skupinu enzymů (superfamily), obsahujících hem, které jsou lokalizovány na membráně endoplazmatického retikula. Nejvyšší koncentrace cytochromu P-450 se nacházejí v játrech a tenkém střevě, ale průkazný je také např. v ledvinách, plicích nebo mozkové tkáni. Nomenklatura cytochromu P-450 byla ustanovena hierarchicky a je členěna na „rodiny“ (families – označovány arabskou číslicí, všichni členové mají minimálně 40% homologii v sekvenci aminokyselin). Od roku 1993 se rozlišuje 12 rodin enzymů společných pro všechny savce. U člověka jsou nejvýznamnější CYP1, CYP2 a CYP3, které obsahují více než 70 % vzorků z jaterní tkáně. Rodiny se dělí na „podrodiny“ (subfamilies – enzymy s větší než 55% homologií, označované velkými písmeny). Názvosloví jednotlivých enzymů je tvořeno přidáním další číslice (např. CYP2D6). Nejvíce jsou v játrech exprimovány enzymy patřící do skupin CYP3A (30 %) a CYP2C (20 %), následují CYP1A2 (13

%), CYP2E1 (7 %), CYP 2A6 (4 %) a CYP2D6 (2 %) (12).

Klinicky nejvýznamnější z celého systému cytochromu P-450 je skupina enzymů P 450 3A, protože figuruje nejen v metabolismu nejširšího spektra léčiv, ale i endogenních substrátů. Základními izoenzymy jsou CYP3A3, CYP3A4 a CYP3A5, z nichž má výsadní postavení CYP 3A4, jehož se týká převážná většina interakcí.

Mezi jeho substráty/léky, neovlivňující funkci cytochromu/ patří celá skupina fibrátů, většina statinů, blokátory kalciového kanálu (mimo diltiazem), amiodaron, fentanyl, cisaprid, tricyklická antidepresiva, některá antihistaminika a neuroleptikum pimozid.

Mezi induktory (látky, zvyšující aktivitu cytochromu) patří barbituráty, fenytoin, karbamazepin, griseofulvin, primidon, rifampicin, dexamethason a sexuální steroidy.

Mezi inhibitory (látky blokující aktivitu cytochromu) patří blokátory kalciového kanálu diltiazem a mibefradil, antimykotika ketokonazol a flukonazol, makrolidová antibiotika, kortikoidy, tamoxifen, cimetidin, fluoxetin a fluvoxamin, midazolam, cyklofosamid, takrolimus (13), anorektika a grapefruitová šťáva (14).

Celá řada antihypertenzních léků je ovlivňována výše uvedenými pochody, což se odráží na jejich léčebném efektu.

V dalším textu jsou uvedeny léky, snižující krevní tlak, seřazené podle jednotlivých skupin, spolu s látkami, které negativně ovlivňují jejich antihypertenzní účinek.

I. Diuretika

Diuretika jsou látky, zvyšující vylučování NaCl s druhotným zvýšením diurézy. Mechanizmy, kterými diuretika snižují krevní tlak, nejsou zcela objasněny. Kromě snížení množství cirkulujících tekutin mají i účinek vazodilatační, který je vysvětlován poklesem obsahu sodíku v cévní stěně a snížením vstupu Ca⁺⁺ do buňky. Vazodilatační účinek saluretik může být i podporován uvolňováním prostaglandinu PGE₂.

Účinek furosemidu, hydrochlorothiazidu či amiloridu je blokován nesteroidními anti-revmatiky, která blokují tvorbu prostaglandinů. Snižují průtok krve ledvinami a tím snižují diuretický účinek (15, 16).

Sekrece furosemidu může být blokována i probenecidem nebo trimethoprimem (17). Jeho účinek snižuje i kys. acetylsalicylová v dávce nad 650 mg, která s ním soupeří o místo v sekrečním mechanismu proximálního tubulu (17).

Účinnost chlorthalidonu je snižována cholestyramidem a kolestipolem, které snižují jeho gastrointestinální absorpci (15).

Kyselina acetylsalicylová snižuje diuretický účinek spironolaktonu, neovlivňuje však jeho účinek antihypertenze (18).

Metabolismus eplerenonu je závislý na cytochromu P450 3A4 a jeho účinek je zvyšován ketokonazolem (7).

II. Léky, působící na sympatický nervový systém

a) Blokátory periferních alfa-receptorů

Jedná se o látky, které vedou ke snížení krevního tlaku blokádou periferních postsynaptických alfa-1 i alfa-2 receptorů, nebo selektivní blokádou alfa-1 receptorů. Mechanismus působení spočívá v poklesu periferní cévní rezistence.

Jejich účinek snižují sympatomimetika (adrenalin, efedrin, dopamin) svým přímým farmakologickým působením. Účinek snižují i nesteroidní antiflogistika inhibicí syntézy prostaglandinů a retencí sodíku a tekutin (15).

b) Blokátory beta-receptorů

Přesný mechanismus antihypertenze účinku beta-blokátorů není zcela znám. Mezi možnými mechanismy bývají uváděny jejich centrálně nervový účinek, inhibice periferní sympatické aktivity, potlačení výdeje reninu, zmenšení venózního návratu a plazmatického objemu, nastavení (reseting) baroreceptorů, stimulace tvorby vazodilatačních prostaglandinů, zvýšení produkce natriuretického peptidu A, blokáda presynaptických beta-receptorů se sníženým uvolňováním noradrenalinu a zmenšení presorické odpovědi na katecholaminy při stresu a námaze.

Nevhodná je kombinace léků celé skupiny s inhibitory monoaminoxidáz (MAO), s klonidinem a ganglioplegiky. Současné podávání MAO může vyvolat hypertenzní krizi, a proto je MAO nutné vysadit nejméně 2 týdny před zahájením léčby beta-blokátory (15). Interakce beta-blokátorů s klonidinem může vyvolat rebound fenomén. Účinnost celé skupiny je dále snížena rifampicinem (19) a nesteroidními antiflogistiky (naproxen, piroxikam, ibuprofen) (20). Antihypertenze efekt snižují snad i kortikoidy. U acebutololu je popsáno snížení účinku při současném podávání floktaferinu či sultopridu.

Účinnost skupiny zvyšuje současné podávání ciprofloxacinu a cimetidinu.

III. Centrálně působící látky

Centrální agonisté alfa2-receptorů snižují krevní tlak ovlivněním G proteinu a inhibicí substance P (9). Jejich účinek je rušen současným podáním periferních blokátorů alfa receptorů i tricyklických antidepresiv. Nevhodná je i kombinace klonidinu a beta-blokátorů.

Účinek agonistů imidazolinových receptorů je snižován současným podáváním tricyklických antidepresiv. Není ovlivněn nesteroidními antiflogistiky.

IV. Blokátory Ca kanálů

Blokátory kalciového kanálu jsou heterogenní skupinou látek, liší se chemicky, farmakologicky i terapeuticky. Společné celé skupině je, že mění kinetiku otevírání a zavírání kalciových kanálů buněčných membrán, a tím průnik kalciových iontů z extracelulárního prostoru do buňky a naopak. Ovlivňují tak množství vápníkových iontů v cytoplazmě. Primárním hemodynamickým důsledkem jejich účinku je vazodilatace.

Blokátory kalciových kanálů jsou skupinově metabolizovány cestou cytochromu P450 3A4.

Interakce s induktory cytochromu P 450 (rifampicin, fenobarbital, fenytoin, karbamazepin, ketokonazol) – snižují jejich koncentraci v plazmě (21, 22).

Interakce s inhibitory cytochromu P450 cimetidin, ranitidin, erytromycin, ketokonazol, intrakonazol, ritonavir, saquinavir, chinidin, grapefruitová šťáva (15, 21, 23).

Amlodipin je metabolizován cestou cytochromu P450 3A4, přesto však ani neinhibuje tuto cestu pro jiné léky, ani není sám ovlivněn jejich metabolismem (24, 25, 26).

V. Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI)

ACEI vedou ke snížení krevního tlaku snížením periferního cévního odporu. Na vazodilatačním účinku ACEI se podílí inhibice tvorby vazokonstrikčního působku angiotenzinu II v krevním oběhu, inhibice lokálního angiotenzinu II ve tkáních, snížené uvolňování katecholaminů z nervových zakončení, potlačení arteriálního baroreceptorového reflexu, zvýšení hladiny bradykinin-prostaglandin ve tkáních a snížení sekrece aldosteronu.

Antihypertenze účinek ACEI je snižován obecně nesteroidními antiflogistiky, která zvyšují krevní tlak až o 10 mmHg (27, 28). Nesteroidní antiflogistika inhibují syntézu vazodi-

latačních prostaglandinů, jejichž uvolňování je cestou ACEI stimulované (29).

Antihypertenze účinek ACEI je dále snižován i cytostatiky, kortikoidy a cyklosporinem, který působí vazokonstrikci vas aferens v ledvinách s aktivací systému RAAS (30) a inhibitory COX-2 (7).

Účinnost quinaprilu, který je hydrolyzován v játrech, snižována dále současným podáním antirevmatik a analgetik (15). Nevhodná je i kombinace lisinoprilu s kys. acetylsalicylovou.

VI. AT 1 antagonisté

Blokátory AT1-receptoru angiotenzinu II snižují krevní tlak podobným mechanismem jako ACEI. Zabraňují vazokonstrikci, snižují tvorbu aldosteronu, brání retenci soli a vody, vedou k regresi srdeční hypertrofie. Na rozdíl od ACEI však blokáda AT1-receptorů nevede k inhibici kininázy, a tím ke zvýšení hladiny bradykininu.

Většina léků ze skupiny je metabolizována cestou cytochromu P450, a je proto ve svém účinku ovlivňována jeho induktory či inhibitory (31, 32).

Rifampicin a ketokonazol snižují hladiny metabolitů, indometacin snižuje účinnost léku (33).

Výjimkami jsou eprosartan, telmisartan a valsartan, které nemají vazbu na cytochrom P450, není u nich tedy známa interakce s jinými léky (34).

VII. Přímá vasodilatancia

Jedná se o léky s přímým působením na cévní stěnu s následným snížením periferního cévního odporu. Zavedením blokátorů kalciových kanálů do praxe se výrazně zmenšilo užívání přímých vazodilatací. Prakticky jediným běžně užívaným zástupcem skupiny je Hydralazin, jehož antihypertenze efekt je snižován beta-sympatolytiky a pyridoxinem.

Znalost interakce mezi léky, snižujícími krevní tlak a léky ostatních indikačních skupin výrazně ovlivní jejich výběr a kombinace. Účelem článku bylo přiblížit základní mechanismy těchto vzájemných interakcí a podat stručný přehled nevhodných lékových kombinací, které mají za následek neúspěch antihypertenze léčby.

Literatura

1. Cífková R, Škodová Z, Hejl Z. Decreased prevalence and improved control of hypertension in the Czech population. *Am J Hypertens* 1999; 12: (Abstr) K 044.
2. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011–1053.
3. Sedmá zpráva Spojené národní komise pro prevenci, odhalování, hodnocení a léčbu vysokého tlaku krve. *JAMA-CS*, září 2003; 9: 581–594.
4. Shively BK, Roldan CK, Gill EA: Prevalence and determinants of valvulopathy in patients treated with dexfenfluramine. *Circulation* 1999; 100 (21): 2161–2167.
5. Rychlík I, Tesař V. Účinek nesteroidních antirevmatik na ledviny. *Remedia* 1997; 7: 303–311.
6. Fu JY, Mastferrer JL, Seibert K. The induction and suppression of prostaglandin H2 synthase (cyclooxygenase) in human monocytes. *J Biol Chem* 1990; 265:16737–16740.
7. Izzo JL, Black HR eds. *Hypertension Primer* 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins, 2003:412–416.
8. Perlík F: Diclofenacum, *Remedia* 2001; 11: 178–191.

9. Aho M. Alhpa2 adrenergic agonists clonidine and dexmedetomidine as anesthesia adjuvants. (Academic disertation1993) Helsinki, Helsinki University Central Hospital.
10. Whelton A, White WB, Bello AF. Effects of celecoxib and rofecoxib on blood pressure and edema in patients over 65 years of age with systemic hypertension and osteoarthritis. *Am J Cardiol* 2002; 90: 959–963.
11. Kujubu DA, Herschman HR. Dexamethasone inhibits mitogen induction of the TI-SIO prostaglandin synthase cyclooxygenase gene. *J Biolog Chem* 1992; 267: 7991–7994.
12. Květa J, Grundmann M. Farmakologické interakce. *Klin Farmakol Farm* 2003; 1: 17–21.
13. Dear Doctor letter, Nutlez NJ. Roche laboratories Inc.: December 18, 1997.
14. Bultas J, Doležal T. Lékové interakce kardiiovaskulárních léčiv na úrovni cytochromu P–450. *Remedia* 2001; 2: 157–160.
15. AISLP – Lékopis ISSN 12143227.
16. Sturrock ND, Struthers AD: Non-steroidal anti-inflammatory drugs and angiotensin converting enzyme inhibitors: a commonly prescribed combination with variable effects on renal function. *Br J Clin Pharmacol* 1993; 35: 343–348.
17. Karsh J. Adverse reactions and interactions with aspirin. Consideration in the treatment of the elderly patient. *Drug Saf* 1990; 5: 317–327.
18. Stockley IH: Drug interactions, 4th edition, London: The Pharmaceutical Press 1996.
19. Bultas J. Carvedilol. *Remedia* 1998; 6: 324–335.
20. Vítovec J, Špinar J. Metoprolol. *Remedia* 2000; 2: 76–86.
21. Sechser T. Lékové interakce grapefruitové šťávy. *Remedia* 1998; 3: 170–171.
22. Doležal T, Vnoučková K. Isradipin. *Remedia* 2003; 4: 230–235.
23. Filipovský J, Doležal T. Nitrendipin. *Remedia* 2003; 2: 76–83.
24. Bultas J. Amlodipin. *Remedia* 2000; 5: 314–327.
25. Nyler WG: Amlodipine. Berlin: Springer-Verlag, 1993.
26. Philips RA, Ardeljan M, Shimabukuro S. Normalisation of left ventricular mass and associated changes in neurohormones and atrial natriuretic peptide. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 1594–1602.
27. Cleland JGF, Bulpitt CJ, Falk RH. Is aspirin safe for patients with heart failure? *Br Heart J* 1995; 74: 215–219.
28. Doležal T. Lékové interakce salicylátů. *Remedia* 1999; 1: 36–39.
29. Stříbrná J. Diuretika. *Remedia* 2000; 2: 133–141.
30. Pavelka K, Dostál C, Tegzová D. Současný pohled na uplatnění ciclosporinu v léčbě některých zánětlivých onemocnění. *Remedia* 2000; 1: 39–52.
31. Munger MA, Furniss SM. Angiotensin II. receptor blockers: novel therapy for heart failure? *Pharmacotherapy* 1996; 16: 59S–68S.
32. Zaidenstein R, Soback S, Gips M: Effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of losartan and its active metabolite E3174 in healthy volunteers. *Ther Drug Monit* 2001; 23: 369–373.
33. Conlin PR, Moore TJ, Swartz SL. Effect of indomethacin on blood pressure lowering by captopril and losartan in hypertensive patients. *Hypertension* 2000; 36: 461–465.
34. McClellan KJ, Markham A. Telmisartan. *Drugs* 1998; 56: 1039–1044.