

# Antihypertenziva

Tento studijní materiál slouží výhradně pro výuku praktických cvičení předmětu Farmakologie II studentů VL a ZL lékařské fakulty MU. Představuje stručné podklady pro přípravu k probírané látce a osnovu pro záznam vlastních poznámek ve výuce. Vysvětlující doplnění, aktuální údaje a prohloubení obsahu jsou předmětem jednotlivých cvičení.

PharmDr. Jan Juřica, Ph.D

---

---

---

---

---

---

---

---

# Arteriální hypertenze

- opakované zvýšení krevního tlaku (TK) 140/90 mm Hg prokázané alespoň u 2 ze 3 měření TK, pořízených při nejméně 2 návštěvách u lékaře
- prevalence v dospělé populaci 20-30 %
- Rizikový faktor:

---

---

---

---

---

---

---

---

## Klasifikace hypertenze podle WHO a Mezinárodní společnosti pro hypertenzi (pro dospělé)

	STK mm Hg		DTK mm Hg
Optimální	< 120	a	< 80
Normální	< 130	a	< 85
Vyšší normální tlak	130 - 139	nebo	85 - 89
Mírná hypertenze	140 - 159	nebo	90 - 99
Středně těžká hypertenze	160 - 179	nebo	100 - 109
Těžká hypertenze	> 180	a	> 110
Izolovaná systolická hypertenze	† 160	a	< 90

---

---

---

---

---

---

---

---

### Klasifikace arteriální hypertenze podle etiologie

- **Primární (esenciální)** – asi 95 % všech nemocných s hypertenzí; multifaktoriální choroba bez známé organické příčiny.
- **Sekundární** – onemocnění se zjištěnou organickou příčinou, jejímž důsledkem je zvýšení krevního tlaku.
  - 
  - 
  - 
  - 
  -

---

---

---

---

---

---

---

---

### Terapie arteriální hypertenze

- Cíl: dosažení hodnot TK pod 140/90 mm Hg u pac. s vysokým KVS rizikem nebo DM pod 130/85 mm Hg

#### **Nefarmakologické přístupy:**

Změna životního stylu- omezení příjmu Na, kouření, alkoholu, NSAIDs, kortikoidů

- 
- 
- 

---

---

---

---

---

---

---

---

### Farmakoterapie hypertenze

1. ACE-inhibitory (ACE-I)
2. Blokátory receptorů angiotenzinu II
3. Inhibitory reninu
4. Blokátory Ca<sup>++</sup> kanálů
5. Diuretika
6. Betablokátory
7. Látky působící centrálně
8. Alfa-blokátory
9. Látky s přímým vazodilatačním působením
10. Ganglioplegika
11. Látky blokující adrenergní neurony



---

---

---

---

---

---

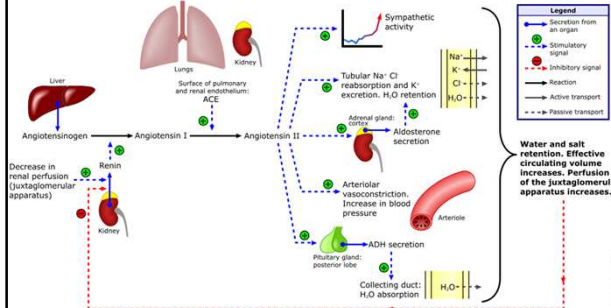
---

---

# 1. ACEi

Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu

## Renin-angiotensin-aldosterone system




---

---

---

---

---

---

---

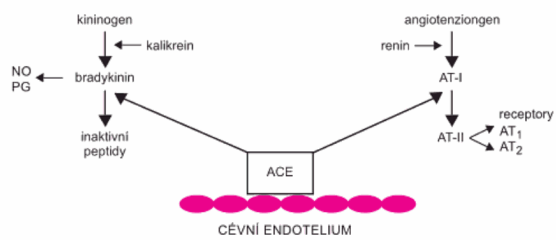
---

---

---

# 1. ACEi

Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

# 1. ACEi

Léčiva 1. volby v terapii hypertenze

### Mechanismus účinku:

- 1) reverzibilní inhibice ACE
- 2) blok degradace bradykininu

Rozsah poklesu TK závisí na aktivitě RAA systému před zásahem (množství Na, objem plasmy, podání diuretik)

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### 1. ACEi

#### Účinky:

Pokles TK -

↓ aldosteronu

#### Indikace:

hypertenze

...

...

...

---

---

---

---

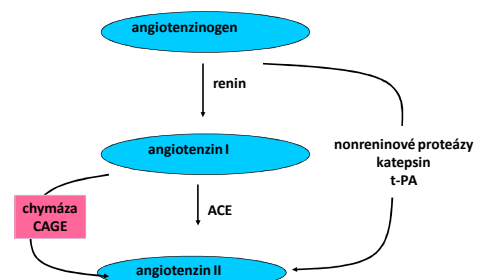
---

---

---

---

### 1. ACEi neblokují lokální alternativní cesty syntézy AT-II



CAGE (chymostatin senzitivní AT-II generující enzym v cévách  
t-PA – tkáňový aktivátor plazminu  
katepsin – sérová proteáza

---

---

---

---

---

---

---

---

### 1. ACEi

Zástupci	Dávkování	
Captopril	3x	12,5 - 50 mg
Enalapril	2x	5 - 20 mg
Perindopril	1x	4 - 8 mg
Quinapril	1-2x	5 - 20 mg
Lisinopril	1x	20 - 80 mg
Spirapril	1x	6 mg
Trandolapril	1x	2 - 4 mg
Ramipril	1x	2,5 - 10 mg

---

---

---

---

---

---

---

---

### 1. ACEi

**Kinetika:** transportéry pro malé peptidy  
játerní mikrosomální metabolismus (enalapril = proDrug)  
VARIABILNÍ POLOČAS

**NÚ:** hypotenze  
suchý dráždivý kašel

**KI:** těhotenství, kojení  
stenóza renálních arterií  
primární hyperaldosteronismus

---

---

---

---

---

---

---

---

### 1. ACEi

**lékem volby:**

stav po AIM, CMP  
remodelace srdce, cév-hypertrofie LK,  
srdeční selhání,  
DM, hyperlipoproteinémie  
(nezhoršují metabolické poměry)

---

---

---

---

---

---

---

---

### 2. Inhibitory rcp. pro angiotenzin II „Sartany“

**Mechanismus účinku:**

Kompetitivní antagonismus ATII na receptorech AT<sub>1</sub>  
Neovlivňují rozklad bradykininu – nevyvolávají kašel ☺

**Účinky:**

- 
- 
- 
- 
- 
- 

---

---

---

---

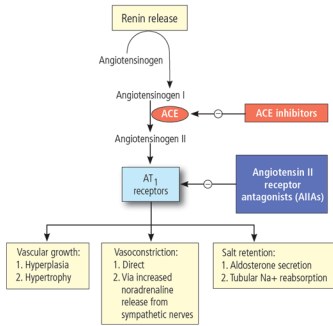
---

---

---

---

## 2. Inhibitory rcp. pro angiotenzin II




---

---

---

---

---

---

---

---

## 2. Inhibitory rcp. pro angiotenzin II „Sartany“

### Indikace:

hypertenze  
srdeční nedostatečnost  
AIM

Protektivní účinek na ledviny při mikroalbuminurii

---

---

---

---

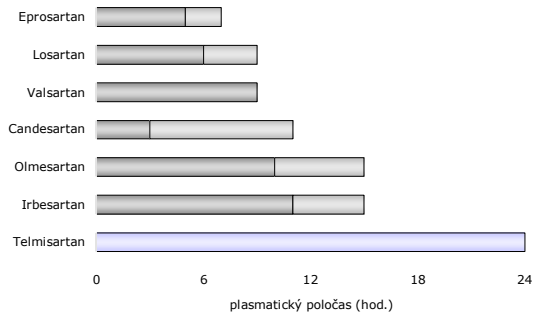
---

---

---

---

## 2. Inhibitory rcp. pro angiotenzin II




---

---

---

---

---

---

---

---

## 2. Inhibitory rcp. pro angiotenzin II

**Kinetika:** dobrá dostupnost bez ohledu na jídlo  
aktivní metabolity (většinou stačí 1x denně)

**NÚ:** hypotenze

**KI:** těhotenství, kojení  
stenóza renálních arterií  
primární hyperaldosteronismus  
ženy ve fertilním věku bez antikoncepce (?)

---

---

---

---

---

---

---

---

---

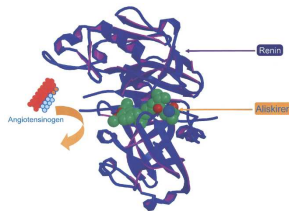
---

## 3. Antagonisté reninu

**Mechanismus účinku:**

protilátky  
peptidová analoga N-terminálního konce  
angiotensinogenu, tzv. "renin inhibující peptid"

neodštěpitelná analoga




---

---

---

---

---

---

---

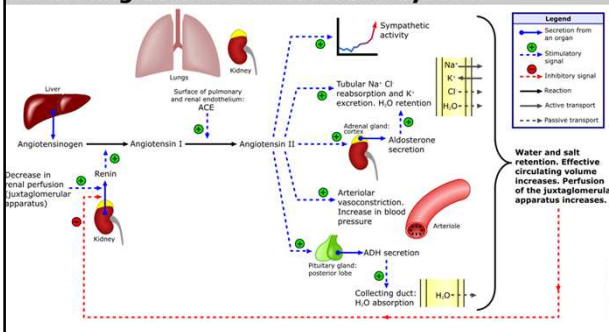
---

---

---

## 3. Antagonisté reninu

### Renin-angiotensin-aldosterone system




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### 3. Antagonisté reninu

#### Zástupci

Enalkiren  
Remikiren  
Aliskiren  
Zankiren  
Ciprokiren  
SPP635  
SPP1148

Kinetika: potrava neovlivňuje účinek léčiva

Kombinuje se nejčastěji s hydrochlorothiazidem nebo i AT II

NÚ: průjem, angioedém

---

---

---

---

---

---

---

---

### 4. Blokátory vápníkových kanálů

#### Mechanismus účinku:

---

---

---

---

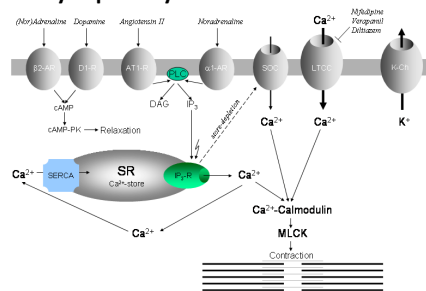
---

---

---

---

### 4. Blokátory vápníkových kanálů



SOC = store-operated channels  
LTCC = L-Type Calcium Channel  
K-Ch = K<sup>+</sup> channel

---

---

---

---

---

---

---

---



#### 4. Blokátory vápníkových kanálů

##### Účinky:

snižují TK systémovou vasodilací  
nevyvolávají ortostatickou hypotenzi  
nepůsobí retenci Na<sup>+</sup> (na rozdíl od ostatních vazodilancí) ☺  
metabolicky neutrální  
nevedou k bronchokonstrukci  
vedou k regresi hypertrofie LK

---

---

---

---

---

---

---

---

#### 4. Blokátory vápníkových kanálů - zástupci

##### Dihydropyridiny -

1. Generace – nifedipin

2. Generace

-felodipin, isradipin, nisoldipin, nitrendipin, nilvadipin, nimodipin

3. Generace

amlodipin, lacidipin, lerkanidipin, manidipin, barnidipin, benidipin

##### Non-dihydropyridiny

diltiazem  
verapamil

---

---

---

---

---

---

---

---

#### 4. Blokátory vápníkových kanálů

##### Indikace:

hypertenze  
angina pectoris

##### Interakce:

chinidin - hypotenze  
diltiazem, verapamil – ne současně s β blokátory  
(bradykardie)  
verapamil x digoxin !!

---

---

---

---

---

---

---

---

#### 4. Blokátory vápníkových kanálů

**Kinetika:** variabilní dostupnost (diltiazem jen cca 20%)

variabilní poločas eliminace  
(nifedipin vs. Amlodipin – 2 vs. 40 h)  
intenzivní vazba na proteiny plasmy  
metabolizace CYP

**NÚ:** hypotenze, bolest hlavy, reflex. tachykardie (DH pyridiny)  
bradykardie (Non-DH pyridiny)  
obstipace

**KI:** AV blok, srdeční selhání (verapamil, diltiazem)  
tachykardie (DH pyridiny)

---

---

---

---

---

---

---

---

#### 5. Diuretika

**Mechanismus antihypertenzivního účinku:**

- 
- 
- 

působí několika mechanismy přímo v ledvinách na různých místech nefronu

Nejdůležitější místa zásahu:

proximální tubulus  
vzestupné raménko Henleho kličky  
distální tubulus  
sběrné kanálky

---

---

---

---

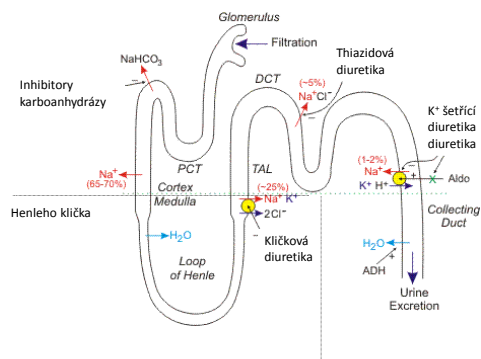
---

---

---

---

#### 5. Diuretika



---

---

---

---

---

---

---

---

### 5. Diuretika

**Thiazidy** - i- resorpce  $\text{Na}^+$  a  $\text{Cl}^-$  v distálním tubulu

hydrochlorothiazid  
chlorthalidon (analog thiazidů)

indapamid } méně  
metipamid } saluretické

---

---

---

---

---

---

---

---

### 5. Diuretika

#### **Thiazidy**

**Farmakokinetika:** dobrá absorpce,  
vyloučení močí v proximálním tubulu

Diuréza přetrvává až 12 h,  
hypotenzivní účinek s latencí 3-4 dnů, při vysazení opět latence.

**Indikace:**

---

---

---

---

---

---

---

---

### 5. Diuretika

#### **Kličková**

velmi silné, krátké působení  
vazodilatační účinek  
ztráty Na, Cl, K, Ca, Mg

**Indikace:**

HT  
plicní edém  
městnavé srdeční selhání  
hyperkalcémie

---

---

---

---

---

---

---

---

**5. Diuretika**

***Kličková - zástupci***

furosemid  
torasemid  
k. etakrynová

---

---

---

---

---

---

---

---

**5. Diuretika**

***Kalium šetřící***

slabší diuréza, menší ztráty K<sup>+</sup>  
brání reabsorpci Na<sup>+</sup>

- triamteren, amilorid

- antagonist aldosteronu - spironolakton

**Indikace:** kombinovaná terapie HT

---

---

---

---

---

---

---

---

**5. Diuretika**

***Proximálního tubulu*** - Inhibitory karboanhydrázy

- ne pro terapii HT

-

***Osmotická*** - „táhnou“ osmotický ekvivalent vody  
- v léčbě HT nepoužívané  
(mannitol)

---

---

---

---

---

---

---

---

## 5. Diuretika

NÚ:

- 
- 
- 

KI:

dna ( především thiazidy)  
renální selhání, hyperkalémie (K<sup>+</sup> šetřící)  
Relativní: těhotenství, metabolický syndrom

---

---

---

---

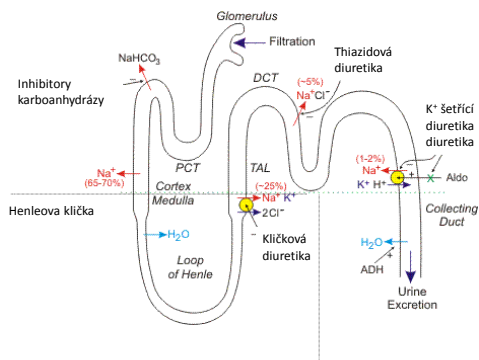
---

---

---

---

## 5. Diuretika



---

---

---

---

---

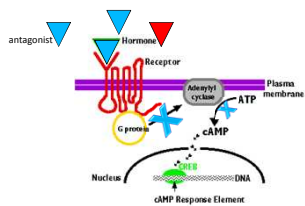
---

---

---

## 6. Antagonisté beta adrenergických rcp. = „betablokátoři“

Mechanismus působení:



---

---

---

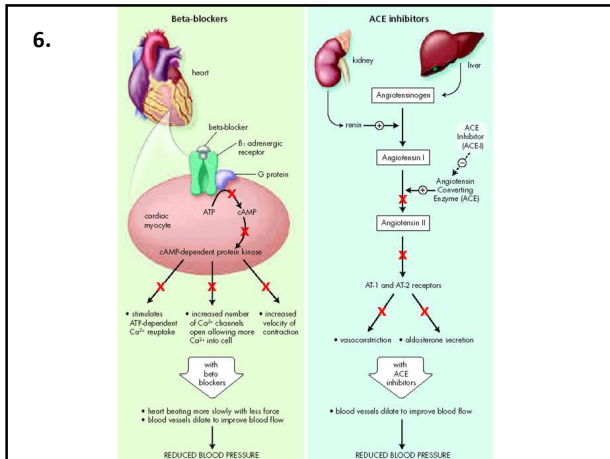
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

**6. Antagonisté beta adrenergních rcp. = „betablokátory“**

Mechanismy HT účinku není zcela objasněn – teorie:

- tlumí aktivitu sympatiku centrálně i periferně
- potlačení výdeje reninu
- zmenšení srdečního výdeje i venózního návratu
- nastavení baroreceptorů
- stimul tvorby vasodilatačních prostaglandinů
- ↑ ANF
- blokáda presynaptických  $\beta$  receptorů ↓ uvolňování NA
- ↓ presorické odpovědi na katecholaminy při stresu a námaze

---

---

---

---

---

---

---

---

**6. Antagonisté beta adrenergních rcp. = „betablokátory“**

Farmakologický účinek:

- 
- 
- 
- 
- 

---

---

---

---

---

---

---

---

**6. Antagonisté beta adrenergických rcp.  
= „betablokátory“**

**Kardioprotektivní účinky:**

- antiischemický- snížení srdeční práce = snížení spotřeby O<sub>2</sub>
- antiarytmický- zvýšením fibrilačního prahu
- vlivem bradykardie se prodlužuje diastola a zlepší se koronární průtok

---

---

---

---

---

---

---

---

**6. Antagonisté beta adrenergických rcp.  
= „betablokátory“**

**Klasifikace betablokátorů**

1. metipranolol, propranolol, timolol, nadolol, sotalolol
2. metoprolol, atenolol, bisoprolol, betaxolol, esmolol
3. pindolol, bopindolol, oxprenolol, carteolol (glaukom, lok.)
4. acebutolol, celiprolol
5. Ostatní-  $\beta_1$ ,  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ , vasodilatace ( $\beta_2$  ISA) = celiprolol  
 $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ,  $\alpha_1$ -labetalol, carvedilol

---

---

---

---

---

---

---

---

**6. Antagonisté beta adrenergických rcp.  
= „betablokátory“**

**Výběr konkrétní látky:**

starší	$\beta_1$ či s ISA
mladší	NS
ICHS, AIM	ne se silnou ISA
ICHS, AP	vhodné více než jiné skupiny
DM II.	malé dávky $\beta_1$ , s ISA
těhotenství	$\beta_1$ , alfa+beta
bradykardie pod 50	s ISA
srdeční selhání	carve, bisopr, metopr
ICHDK	$\beta_1$ , s ISA, vasodil.
Hyperliproteinémie	s ISA
perioperační HT	esmolol

---

---

---

---

---

---

---

---

**6. Antagonisté beta adrenergických rcp.  
= „betablokátory“**

I:

KI:

---

---

---

---

---

---

---

---

**7. Centrálně působící antihypetenziva**

**Agonisté imidazolinových receptorů**

imidazolinový receptor odlišný od  $\alpha$  rcp. v prodl. míše  
 $I_1, I_2$ -receptory,  $I_1$  v CNS a ledvinách

- ↓ stimulace srdce + cév sympatikem
- ↓ sekrece reninu
- ↓ stimulace ledvin sympatikem
- ↓ sekrece vasopresinu

**moxonidin  
rilmenidin**

---

---

---

---

---

---

---

---

**7. Centrálně působící antihypetenziva**

**Centrální  $\alpha_2$  agonisté**

$\alpha$ -metyldopa – falešný prekurzor NA / stimulace  $\alpha_2$   
neovlivňuje glomerul. filtraci  
klonidin - stimulace  $\alpha_2$   
-rebound fenomén

**Centrální + periferní  $\alpha_2$  agonisté**

urapidil

---

---

---

---

---

---

---

---



### 8. Alfa blokátory

selektivní reverzibilní  $\alpha_1$ -lytika  
neovlivňují  $\alpha_2$ rcp. - nezvyšují NA

NÚ:

**prazosin**  
**doxazosin**  
**terazosin**

---

---

---

---

---

---

---

---

### 9. Přímé vazodilatátory

**MÚ:** interference s  $\text{Ca}^{++}$   
přímá vazodilatace (arteriol =  $\downarrow$  riziko ortostat. hypotenze)  
 $\downarrow$  chronická účinnost (endokrinní, vegetativní regulace)  
 $\uparrow$  reninu =  $\uparrow$  perif. cévní rezistence  
nevhodné k monoterapii, jen kombinace s BB

**hydralazin**  
**minoxidil**  
**diazoxid**  
**nitroprusid sodný**

---

---

---

---

---

---

---

---

### 10. Ganglioplegika

**MÚ:** blokáda S i PS  
 $\rightarrow$  řada NÚ (posturální hypotenze, neostře vidění,  
xerostomie, obstipace, retence moči, impotence

**trimetafan**

Jen při HT krizi nebo operacích

---

---

---

---

---

---

---

---

### 11. Látky blokující adrenergí neurony

**MÚ:** snížení vyplavování NA

guanethidin – vyplavení NA → presorická odpověď →  
→ snížení („vyčerpání“) NA → vymizení presorické odpovědi  
NÚ: ortostat. hypotenze, snížená renál, splachn. perfuze

reserpin - ↓ NA v adren. neuronech (i ukládání NA)

NÚ: deprese, noční můry, parkins. sy.  
posturální hypotenze, kongesce sliznic,  
I: HT krize

---

---

---

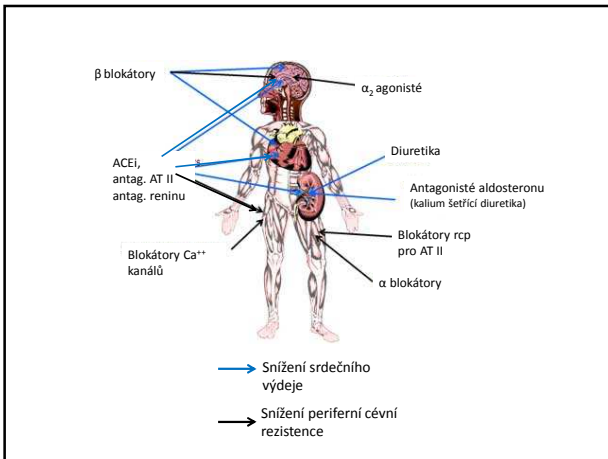
---

---

---

---

---



---

---

---

---

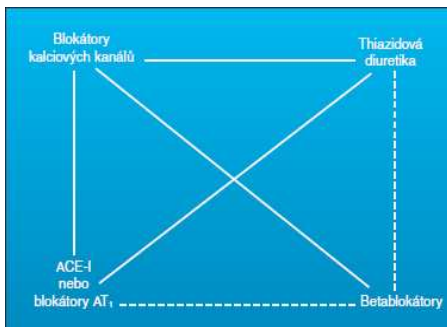
---

---

---

---

### Kombinace antihypertenziv (vhodné a nejčastější)



---

---

---

---

---

---

---

---