

## Léčiva chorob kardiovaskulárního systému

1. Hypertenze
2. Ischemická choroba ♥
3. Srdeční selhání

a)  $\alpha$ -SYMPATOLYTIKA: cílem jsou  $\alpha$ -receptory

### 1. $\alpha_1$ -antagonisté

*Doxazosin, terazosin, (prazosin)*

**IND:** HT, poruchy prokrvení končetin, (BHP)

**NÚ:** hypotenze, synkopy, únava (až u 50 % léčených)

*Urapidil* – komplexní MÚ, méně NÚ (spíše jako vazodilatans)

### 2. Centrální $\alpha_2$ -agonisté

**MÚ:** Zpětná vazba = ↓ vyplavování NA

**HVLP:** *Klonidin*

*Methyldopa* – HT v těhotenství

**NÚ:** ospalost, otoky, ortostatická hypotenze

## Terapie hypertenze

- Min. 2x po sobě > 140/90 mm Hg
- Nefarmakologický přístup – úprava životosprávy!
- Farmakoterapie – monoterapie nebo kombinace
- Farmakologické možnosti zásahu:
  - a) ↑ tonus sympatiku = SYMPATOLYTIKA
  - b) RAAS = ACE inhibitory, AT<sub>1</sub> inhibitory
  - c) Hladké svaly cév = přímá VAZODILATANCIA
  - d) Homeostáza vody a iontů = DIURETIKA
- Nejdůležitější skupiny, základ terapie:
  - ACE inhibitory, AT<sub>1</sub> inhibitory
  - β-blokátory, thiazidová diuretika

b)  $\beta$ -SYMPATOLYTIKA: cílem jsou  $\beta$ -receptory

### β-blokátory

**Účinky:** ↓ ♥ frekvence, síly stahu, ↓ metabolických nároků ♥

↓ aktivace RAAS = ↓ hladiny reninu = ↓ TK

bronchokonstrikce ( $\beta_2$ ), ovlivnění mtb. parametrů

**Pozor!** REBOUND FENOMÉN

MASKOVÁNÍ PŘÍZNAKŮ HYPOGLYKÉMIE

**IND:** HT, AP, ICHS, arytmie, anxieta, tyreotoxikóza, glaukom

**KI:** ♥ nedostatečnost, AV-blokády; relativně DM, asthma

### Vnitřní sympatomimetická aktivita

*ISA* = *intrinsic sympathomimetic activity*

= v klidu aktivace  $\beta$ -receptorů (nedochází k bradykardii), při zátěži a vyšších hladinách katecholaminů blok  $\beta$ -receptorů

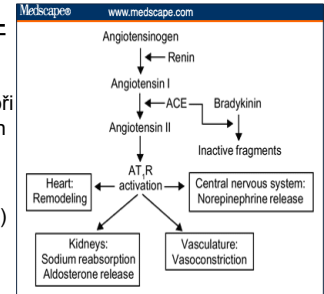
**β-blokátory – rozdělení dle ISA**

- a) Neselektivní bez ISA: *metipranolol, propranolol*
- b) Neselektivní s ISA: *pindolol, bopindolol*
- c) Kardioselektivní bez ISA: *metoprolol, atenolol, bisoprolol...*
- d) Kardioselektivní s ISA: *acebutolol, celiprolol*
- e) Vazodilatační: *karvedilol, labetalol*

RAAS = systém renin-angiotensin-aldosteron

**1. Inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu (ACE inhibitory)**

- 1. volba při HT, po IM, při ♥ selhání a nefropatiích
- mtb. parametry +
- **NÚ:** kašel, retence K<sup>+</sup>
- **KI:** těhotenství (teratog.)
- *kaptopril, enalapril, ramipril, lisinopril...*

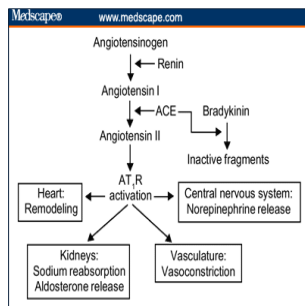


RAAS = systém renin-angiotensin-aldosteron

**2. AT<sub>1</sub>-inhibitory**

= „sartany“

- Srovnatelný účinek s 1.
- Méně NÚ – nezpůsobují suchý kašel
- Nasazují se při nesnášenlivosti ACEI
- *Losartan, valsartan, telmisartan*



Hladké svalstvo cév = přímá vazodilatancia

**Blokátory kalciových kanálů**

**MÚ:** blok L-typu Ca<sup>2+</sup>-kanálů (myokard, hladké svaly)

**IND:** HT, ICHS, AP, arytmie

**KI:** srdeční selhání, AV-blokády

**INT:** s β-blokátory!

**NÚ:** bradykardie; zácpa

a) Dihydropyridiny („dipiny“) – selektivní pro cévy

*Nifedipin, felodipin, amlodipin, isradipin...*

b) Non-DHP – selektivnější pro ♥

*Verapamil, diltiazem*

**Další přímá vazodilatancia**

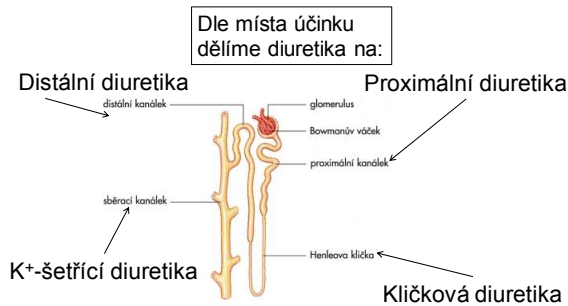
*Dihydralazin* – ovlivňuje mobilizaci Ca<sup>2+</sup> z SR hladkých svalů cév

*Minoxidil* – hyperpolarizace CM myocytu hladkého svalu

• Akumulace v arteriích

• NÚ: Bolesti hlavy z vazodilatace, kompenzační reakce SY

## Homeostáza vody a iontů = DIURETIKA



V terapii hypertenze: distální a K<sup>+</sup>-šetřící diuretika

### Proximální diuretika

**MÚ:** inhibice karboanhydrázy = nefunguje H<sup>+</sup>/Na<sup>+</sup> antiport

**NÚ:** metabolická acidóza (nefunguje Na<sup>+</sup>/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> symport do krve)

**IND:** dnes již jen v léčbě glaukomu (oční kapky)

*Acetazolamid, brinzolamid, dorzolamid*

### Kličková diuretika

**MÚ:** inhibice transportu Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> a 2x Cl<sup>-</sup> do intersticia

Masivní diuréza → aktivace RAAS = ne pro dlouhodobé použití

**IND:** edémy, hyperkalémie, hypertenzní krize

**NÚ:** hypokalémie, ototoxicita, zhoršení zpětné resorpce Ca<sup>2+</sup>, zvýšení viskozity krve – trombóza

**KI:** dna, metabolická onemocnění, gravidita

*Furosemid, torasemid*

### Distální diuretika („thiazidy“)

**MÚ:** inhibice symportu Cl<sup>-</sup>/Na<sup>+</sup> do intersticia (stačí nízké dávky)

**NÚ:** hypokalémie, zhoršení metab. parametrů, ↑ kys. močové

**IND:** HT, edémy, srdeční insuficience

*Hydrochlorothiazid, indapamid, metipamid*

Do kombinace s antihypertenzivy nebo jinými diuretiky

### K<sup>+</sup>-šetřící diuretika

**MÚ:** inhibice antiportu Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> (Na<sup>+</sup> vylučován, K<sup>+</sup> zůstává)

**IND:** HT, hyperaldosteronismus

**NÚ:** hyperkalémie, gynekomastie mužů

*Amilorid, triamteren, spironolakton\**

\* Spironolakton = antagonist aldosteronu, ten stimuluje syntézu antiportního proteinu pro výměnu Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>

Antihypertenzivum	Vhodné při/v/pro:
β-blokátory	AP, IM, tachyarytmie
Blokátory kalciových kanálů	Senioři, ICHDK, AP, těhotenství
ACE inhibitory / AT <sub>1</sub> -blok.	Hypertrofie LK, nefropatie, po IM, srdeční selhání,
Thiazidová diuretika	Srdeční selhání, senioři
Kličková diuretika	Renální insuficience, srdeční selhání
Antagonisté aldosteronu	Po IM, srdeční selhání, rezistentní hypertenze
α-blokátory	Benigní hyperplazie prostaty, těžká hypertenze
Methyldopa	Těhotenství

Kombinace antihypertenziv	Vhodné při/pro:
ACEI + thiazidy	HT + srdeční selhání
ACEI + BKK	HT + ateroskleróza, diabetes, nefropatie
BKK + thiazidy	Senioři
ACEI + β-blokátory	HT + ICHS, po IM
α-blokátory + β-blokátory	HT + BHP, feochromocytom
ACEI + AT <sub>1</sub> -blokátory	Výrazné nefropatie

## Ischemická choroba srdeční

- Akutní forma: IM, nestabilní AP, náhlá koronární smrt
- Chronická forma: stabilní AP
- Terapie AP má za cíl zlepšit stav cévního epitelu (endoteliální dysfunkci), zabránit trombotizaci a spasmům cév – odstranit bolesti na hrudi
- Farmakoterapie AP:
  - a) Vazodilatace = nitráty, blokátory kalciových kanálů
  - b) ↓ metabolických nároků ♥ = β-blokátory
  - c) Prevence vzniku trombů = antiagregancia
  - d) Zlepšení stavu cév, stabilizace ateroplátů = hypolipidemika

### Blokátory kalciových kanálů

**MÚ:** blok L-typu  $Ca^{2+}$ -kanálů (myokard, hladké svaly)

**IND:** HT, ICHS, AP, arytmie

**KI:** srdeční selhání, AV-blokády      **INT:** s β-blokátory!

**NÚ:** bradykardie; zácpa

- Dihydropyridiny („dipiny“) – selektivní pro cévy myokardu + vhodní jsou zástupci s delším biologickým poločasem:

*Felodipin, amlodipin, isradipin, nitrendipin...*

### Další vazodilatacia

*Dihydralazin*

*Minoxidil*

### Nitráty = donory oxidu dusnatého

**MÚ:** reakcí s SH-skupinami glutathionu uvolňují v endotelu cév NO, který působí vazodilatačně

Častý vznik tachyfylaxe (tolerance) – řeší se dávkováním 1-1-0!

**NÚ:** bolesti hlavy, palpitace, tachykardie, posturální hypotenze

**IND:** akutní záchvat AP, profylaxe, zlepšení tolerance námahy

*Glyceroltrinitrát* – sublingvální podání (sprej, tobolka)

Rychlý (za 2 min) a krátký účinek (20-30 min)

*Isosorbiddinitrát, isosorbidmononitrát*

Rychlý (10 min) a dlouhodobější účinek (6-12 hod)

*Molsidomin* – nevzniká tolerance, profylaktické podávání

### Antiagregancia

- *Kyselina acetylsalicylová*

**MÚ:** irreverzibilní inhibice COX trombocytů → snížení tvorby proagregačního  $TXA_2$

Dávka max. 100 mg denně (srov. s dávkou analgetickou!)

**IND:** profylaxe arteriální trombózy, prevence IM, zlepšuje prognózu pacientů post IM

- *Dipyridamol*

Koronární vazodilatans + snižuje adhezivitu destiček

Často v kombinacích s ASA

- *Tiklopidin a klopidogrel*

**MÚ:** Blokují vazebný protein trombocytů pro fibrinogen

Vhodné pro pacienty s nesnášenlivostí ASA

## Srdeční selhání

- 1) Akutní
- 2) Chronické
- 3) Městnavé

### Chronické

- Příčiny: HT, post IM a při ICHS → patologické změny
  - Aktivace sympatiku – periferní vazokonstrikce
  - Aktivace RAAS – retence solí a vody
  - Hypertrofie (remodelace) levé komory
- Klinické projevy nejprve při zátěži, pak i při běžných denních činnostech – *dušnost, únava, otoky, bledost, tachykardie*
- Terapie: odlehčit práci ♥, ↑ výkonnost ♥, zablokovat přehnané kompenzační mechanismy → farmakoterapie
- Základ léčby: kardiotonika, ACEI, β-blokátory a diuretika

**2.) ACE inhibitory/AT<sub>1</sub>-blokátory** = remodelace LK, nefroprot.

- Léky volby u chronického ♥ selhání

**3.) β-blokátory** = útlum kompenzační reakce SY, snížení energetických nároků ♥, antiarytmické působení

- Bisoprolol, karvedilol, metoprolol, acebutolol, celiprolol, labetalol... (kardioselektivní a vazodilatační skupina)

**4.) Diuretika** = při otocích a dušnosti

- Thiazidová – běžně, ale mtb. negativní! (kontroly)
- Kličková – u těžkých selhávání

### 1.) Kardiotonika – Digoxin

**MÚ:** mění iontovou homeostázu buněk♥ = usnadňuje vznik akčního potenciálu, zvyšuje vstup Ca<sup>2+</sup> = zvyšuje sílu kontrakce; tlumí kompenzační reakce SY

⇒ Pozitivně inotropní a bathmotropní účinek

- Úzké terapeutické okno – důležité správné dávkování!
- Dlouhý biologický poločas (40 hod)
- **KI:** hypokalémie, bradykardie
- **NÚ:** GIT obtíže, zrakové poruchy, zmatenost, poruchy ♥ rytmu
- Digidot – specifická protilátka proti digoxinu
- *Digitalis purpurea, lanata*
- Van Goghovo žluté období

### Akutní srdeční selhání

1.) Sympatomimetika i.v. – dopamin, dobutamin

2.) Inhibitory PDE3 – amrinon, milrinon

- PDE3 rozkládá cAMP – druhý posel kontrakce myokardu

• Vyšší hladina cAMP = pozitivní inotropie

3.) Kalciové senzibilizátory – levosimendan i.v.

- Zvyšuje citlivost troponinu k Ca<sup>2+</sup> a zpomaluje jejich disociaci

4.) β-blokátor, ACE inhibitor, diuretikum, případně digoxin

### Městnavé ♥ selhání

- Chronické ♥ selhání + žilní insuficience

- Terapie jako u chronického ♥ selhání + nutnost podávat diuretika