

**Antihypertenziva** (zkratky: HT = hypertenze, DM = diabetes, KVS = kardiovaskulární)

**HT** = opakované zvýšení krevního tlaku (TK) 140/90 mm Hg, prevalence v dospělé populaci 20-30 %, akcelerace aterosklerózy, zvýšení rizika vzniku IM, atherotrombotických komplikací, srdečního selhání, chronického renální selhání

**Terapie** – cíl je dosažení TK pod 140/90 mmHg, u lidí se ↑ KVS rizikem nebo DM pod 130/85

**Farmakoterapie:** prvních 6 skupin jsou stejně důležitá léčiva 1. volby, ostatní jsou léčiva pomocná

**Látky působící na RAAS (renin – angiotenzin – aldosteronový systém):**

**1. Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE-I)** – dnes nejoblíbenější skupina, ACE je zodpovědný za konverzi angiotenzinu I na angiotenzin II a za degradaci bradykininu

- **kaptopril, enalapril, perindopril, quinapril, lisinopril, spirapril, trandolapril, ramipril**

**2. Blokátory receptorů angiotenzinu II (sartany)** – blokují typ AT1 receptoru pro angiotenzin II

- **losartan, eprosartan, valsartan, irbesartan, olmesartan, telmisartan**

- snížení periferní cévní rezistence, mírná vasodilatace, inhibice aldosteronu → pokles TK

- významným účinkem je omezení remodelace cév a srdce (trvalé změny následkem HT)

- omezují rozvoj mikrolabuminurie u DM – dnes se podávají profylakticky i mladým diabetikům

- mají pozitivní účinky u metabolického syndromu

→ obě tyto skupiny jsou si velmi podobné mechanismem účinku, zásadním rozdílem je vliv inhibitorů ACE nad bradykinin → nejčastějším NÚ je suchý kašel, který sartany nezpůsobují

- společné NÚ – hyperkalemie, hypotenze, teratogenita

**3. Inhibitory reninu** – nejnovější skupina, váží se na aktivní místo reninu a inhibují jeho vazbu na angiotensinogen - **aliskiren, enalkiren, remikiren**

**4. Blokátory Ca<sup>2+</sup> kanálů** - blokují L-kanály srdečních a cévních svalových buněk, 2 typy látek -

**dihydropyridiny** – působí silně na svalovinu cév – inhibice influxu Ca<sup>2+</sup> → relaxace sval. stahu a snížení periferní cévní rezistence → snížení TK

- **amlodipin, felodipin, isradipin (a další „-dipiny“)**

**non-dihydropyridiny** – ovlivňují i elektrickou aktivitu srdeční svaloviny a používají se jako antiarytmika!!!

- **diltiazem, verapamil**

**5. Diuretika** – thiazidy, kličková a draslík šetřící

**6. Betablokátory** – tlumí aktivitu sympatiku centrálně i periferně

Farmakologické účinky: zpomalení srdeční akce, snížení srdečního výdeje

Kardioprotektivní účinky: **antiischemický** – ↓ srdečního výdeje = ↓ spotřeba O<sub>2</sub>; **antiarytmický** – elevace fibrilačního prahu, **bradykardie** → delší diastola → lepší průtok koronárnými

Neselektivní – **propranolol, sotalol**, neselektivní s ISA – **pindolol**

Kardioselektivní (β<sub>1</sub>) – **metoprolol, atenolol, bisoprolol, esmolol**, selektivní (β<sub>1</sub>) s ISA – **celiprolol**

Ostatní – **labetalol, karvedilol** mají kombinované účinky na různých adrenergických rc

**Ostatní:**

**Látky působící centrálně** - agonisté imidazolinových rec. – **moxonidin, rilmenidin**

- centrální α<sub>2</sub> agonisté – **klonidin, α-metyl-dopa** (léčivo volby u HT v těhotenství), **urapidil** (kombinovaný účinek na α<sub>1</sub> → velmi silný)

**Alfa-blokátory** – vlivem na α<sub>1</sub> → vasodilatace + vliv na močové cesty – pozitivní účinky u hypertrofie prostaty - **prazosin, urapidil**

**Látky s přímým vazodilatačním působením** – **nitroglycerin, nitroprusid sodný, isosorbid dinitrát, isosorbid mononitrát**

**Diuretika** (HT = hypertenze, AHT = antihypertenziva)

– účinky renální (především snížení reabsorpce Na a Cl) i extrarenální (především vasodilatace)

**Thiazidy** - inhibice resorpce Na<sup>+</sup> a Cl<sup>-</sup> v distálním tubulu, nejčastěji používaná diuretika u HT

- **hydrochlorothiazid, chlorthalidon, indapamid, metipamid**

- NÚ – poruchy glycidového a lipidového metabolismu, zvýšení kys. močové

**Kličková diuretika** – zvýšení sekrece Na vedoucí ke ztrátám vody, K a dalších iontů (Ca), velmi silné, krátké působení, vazodilatační účinek

- **furosemid, torasemid**

- NÚ - ztráty Na, Cl, K (arytmie), Ca (někdy využíváno u hyperkalcemie), Mg (arytmie), možná nefro-, ototoxicita

**Draslík šetřící diuretika** – působí ve sběrném kanálku, všechny zvyšují hladiny draslíku – proto draslík šetřící, bývají proto kombinovány s kličkovými diuretiky

- **spironolakton, eplerenon** – inhibují účinky aldosteronu, výsledkem je zvýšení sekrece Na a reabsorpce K

- **amilorid** – inhibuje průchod Na epitelem kanálků, což vede ke vstřebávání K

- NÚ - spironolakton se podobá steroidním hormonům – gynekomastie, poruchy plodnosti u mužů i žen; zvýšení draslíku může být nebezpečné – pozor na kombinace s jinými léčivými např. ACE-I

**Inhibitory karboanhydrázy** - působí v proximálním tubulu kde inhibují enzymatickou disociaci  $H_2CO_3$  na  $H^+$  a  $HCO_3^-$ , v důsledku to vede ke zvýšení K a Na v moči, mají pouze krátký a slabý diuretický účinek

- indikace – glaukom, výšková nemoc, alkalóza, ne pro terapii HT!!!

- **acetazolamid**

**Osmotická d.** - nemohou být reabsorbována a způsobují hyperosmolaritu filtrátu

- indikace – forsírovaná diuréza, edém mozku, šokové stavy k zajištění diurézy, ne pro terapii HT!

- **mannitol**

**Obecné charakteristiky:**

**Výhody:** - možnost kombinace se všemi AHT

- potenciace účinku ostatních AHT

- absence vlivu na CNS

- nízká cena

**Nevýhody:** - metabolické účinky

- špatná tolerance (vyšší věk)

**NÚ:** - deplece kalia (krom  $K^+$  šetřících)

- hyperurikémie (thiazidy, kličková)

- slabost, nauzea

- hypovolémie, hypotenze (furosemid)

- hyperkalemie (amilorid, spironolakton)

- poruchy glycidového + lipidového metabolismu (thiazidy)

**KI:** - dna (především thiazidy)

- renální selhání, hyperkalemie ( $K^+$  šetřící)

- relativní: těhotenství

## Hypolipidemika

**Iontoměniče (pryskyřice)**

- MÚ: ve střevě vyvazují ŽK a blokují jejich enterohepatální oběh = ↓ návrat ŽK do jater → zvýšená syntéza ŽK z CH + zvýšené vychytávání LDL játry = mobilizace CH z tkání a odstranění z krve

- **kolestyramin, kolestipol, kolesevelam**

**Ezetimib**

- MÚ: inhibitor střevní absorpce sterolů = blokátor transportního proteinu → snížený přísun CH ze střeva

**Statiny**

- MÚ: inhibitory HMG-CoA-reduktázy: ↓ syntézy CH *de novo* → ↑ syntéza LDL-receptorů = ↑ vychytávání CH ze tkání

- **simvastatin, lovastatin, fluvastatin, pravastatin, atorvastatin, rosuvastatin...**

**Kyselina nikotinová (niacin)**

- MÚ: není zcela jasný, snížení syntézy TAG → ↓ VLDL (játra) → ↓ LDL

**Fibráty**

- MÚ: agonisté jaderných PPAR- $\alpha$  receptorů → ↓ produkce VLDL, ↑ aktivity LPL, ↑ lipolýzy a  $\beta$ -oxidace

- **fenofibrát, ciprofibrát, bezafibrát** (gemfibrozil, klofibrát – starší)

Pozn.

- **dyslipidémie jako NÚ léčiv** = glukokortikoidy, cyklosporin A, thiazidová diuretika, neselektivní  $\beta$ -blokátory, estrogeny, gestageny, androgeny, retinoidy, inhibitory HIV-proteáz

## Léčiva ovlivňující hemostázu

(zkratky: Xa – aktivovaný faktor X, AIM – akutní infarkt myokardu)

**Antikoagulancia** – zástava koagulační kaskády

- Přímá – heparin** - injekčně podávané antikoagulans (i.v. nebo s.c.), kontrola terapie – prodloužení aktivovaného parciálního tromboplastinového času (aPTT), je účinný *in vitro* i *in vivo*  
- MÚ: asi 1000x zrychluje a podporuje interakce antitrombinu III, který ireverzibilně inhibuje aktivitu trombinu a faktoru Xa  
- specifický antagonist – protamin sulfát
- **LMWH – nízkomolekulární hepariny – nadroparin, enoxaparin, dalteparin**  
- vznikly degradací molekuly heparinu, mají lepší kinetické vlastnosti
  - **heparinoidy – heparansulfát, dermatansulfát** – lokální i systémová (**danaparoid**) aplikace
  - **pentasacharidy – fondaparinux** – aktivita proti Xa
  - **přímé inhibitory trombinu** – odvozené od hirudinu – **lepirudin, bivalirudin**  
- perorální – **dabigatran**
  - **xabany** – nejnovější skupina, přímá inaktivace Xa, **rivaroxaban**

**Nepřímá** – perorálně podávaný **warfarin**, kompeticí s vit. K inhibuje karboxylaci při tvorbě f. II, VII, IX a X v játrech, účinek nastupuje postupně, terapie se kontroluje pomocí INR, teratogenní  
- nevýhoda – velmi četné interakce s jinými léčivy i potravinami obsahujícími vit. K

**Fibrinolytika** – způsobují degradaci trombu

Neselektivní 1. generace: - **streptokináza** – je antigenní, nedá se používat opakovaně, je levná  
- **urokináza** – méně účinná, ale nesezítizuje při opakovaném užívání

Selektivní 2. generace: - **altepláza** – je rekombinantně připravená t-PA (tkáňový aktivátor plazminogenu) – je selektivní a velmi silná, ale má krátkou účinnost  
Další deriváty t-PA – **retepláza, dutepláza, tenektepláza**

**Antifibrinolytika** – zabraňují fibrinolýze – použití u hemofiliků, krvácivé chirurgické výkony

**PAMBA (kyselina para-amino-metyl-benzoová), kyselina tranexamová**

**Antitrombotika (protidestičkové látky)**, rozdělení dle mechanismu účinku:

1. inhibice tvorby tromboxanu A<sub>2</sub> – inhibice COX – **kyselina acetylsalicylová – ASA** – ireverzibilní blokáda COX, profylakticky malé dávky (cca 50mg), první pomoc u AIM – 500 mg, typické NÚ u 20% pacientů, stejný podíl je rezistentní k terapii, ale je levná

2. inhibice tvorby tromboxanu A<sub>2</sub> zvýšením hladiny cAMP v trombocyty - **dipyridamol, pentoxifylin, prostacyklin a jeho analoga**

3. inhibice tvorby fibrinogenových můstků mezi trombocyty

- inhibice receptoru pro ADP v membráně trombocyty  
- **tiklopidin, klopidogrel** (zlatý standard v této skupině), **prasugrel, ticagrelor**
- inhibice receptoru pro fibrinogen v membráně trombocyty (IIb/IIIa)  
- **eptifibatid, tirofiban, lamifiban, abciximab** (monoklonální protilátka proti tomuto rec.)

**Hemostatika** – způsobují zástavu krvácení (bez výrazného ovlivnění samotné koagulace nebo destiček), MÚ je vazokonstrikce, ovlivnění produkce autakoidů apod.

- **želatina, želatinová houba, kolagen** – lokálně

- **etamsylát** – systémově (např. i.v. podání při krvácení z GIT)

- **deriváty vasopresinu – terlipresin, ornipresin** - výrazná vazokonstrikce, lokálně i systémově (pozn. derivát desmopresin má specifický účinek anurický, používá se u diabetes insipidus nebo nykturii)

**Náhrady: mražená plazma, humánní fibrinogen, trombin, koagulační faktory (např. Novo VII)**

## Farmakoterapie diabetu – inzulinoterapie

Nežádoucí účinky inzulínu: Hypoglykémie < 3 mmol/l

Lipodystrofie, tvorba specifických protilátek

### 1.) Humánní inzuliny

a) **Krátce působící** (ACTRAPID HM, HUMULIN R, INSUMAN RAPID, INSULIN HM-R)

b) **Střednědlouho působící** (INSULATARD HM, HUMULIN N, INSUMAN BASAL, INSULIN NPH)

c) **Stabilizované směsi inzulínu** (MIXTARD, HUMULIN M3, INSULIN HM-MIX30)

### 2.) Inzulinová analoga = záměna AMK ve struktuře inzulínu

a) **(Ultra)krátce působící** (LISPRO, ASPART, GLULISIN)

b) **Dlouhodobě působící** (GLARGIN, DETEMIR)

c) **Bifázická analoga** (HVLP: NOVOMIX 30, HUMALOG MIX 50/50)

## Léčebné režimy

**Konvenční režim** = 1-2 injekce denně

- Střednědobě nebo dlouhodobě působící inzulin
- Směs středně-/dlouhodobě půs. + krátkodobě půs.

**Intenzifikovaný režim** = 3 a více injekcí denně / infuzní pumpa

- Jen krátkodobý humánní inzulin před jídlem
- Kombinace NPH + ultrakrátký analog
- Kombinace analog (3x ultrakrátký nebo 3x ultrakrátký + 1x dlouhodobý)
- Bifázická analoga
- Režim inzulinové pumpy

## **Farmakoterapie diabetu – Perorální antidiabetika**

### **1.) Biguanidy – metformin**

MÚ: ↑citlivost tkání k inzulinu, ↑ utilizaci glc ve svalstvu, stimuluje anaerobní glykolýzu

NÚ: vzácně laktátová acidóza, častěji nevolnosti, bolesti břicha

### **2.) Deriváty sulfonylmočoviny – glibenklamid, gliklazid, glipirid, gliquidon...**

MÚ: blokáda  $K^+$ -kanálů → depolarizace  $\beta$ -buněk → vstup  $Ca^{2+}$  → uvolnění již nasyntetizovaného inzulinu ze zásobních granul

NÚ: epizody hypoglykémie, zvýšení chuti k jídlu

### **3.) Thiazolidindiony – pioglitazon (dříve také rosiglitazon – dereg.)**

MÚ: agonisté PPAR- $\gamma$ ; zlepšení citlivosti tkání k inzulinu

NÚ: zvýšení tělesné hmotnosti, rosiglitazon – hepatotoxicita

### **4.) Inhibitory $\alpha$ -glukosidázy – akarbóza, miglitol**

MÚ: brzdí štěpení di-, oligo- a polysacharidů = ↓ a zpomaluje absorpci glukózy → „šetří“  $\beta$ -buňky

NÚ: bolesti břicha, průjemy, plynatost

### **5.) Glinidy – repaglinid**

MÚ: podobný jako deriváty sulfonylmočoviny

### **6.) Inkretinová mimetika**

#### **a) Analoga GLP-1 = exenatid**

- vedlejším účinkem je výrazné snížení tělesné hmotnosti pacienta

#### **b) Inhibitory DPP-4 = sitagliptin**