

Léčiva kardiovaskulárního systému

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, aterosklerotických komplikací, srdečního selhání, chronického renálního 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 Ca²⁺ kanálů - blokují L-kanály srdečních a cévních svalových buněk, 2 typy látek -

dihydropyridiny – působí silně na svalovinu cév – inhibice influxu Ca²⁺ → 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 O₂; antiarytmický – elevace fibrilačního prahu, bradykardie → delší diastola → lepší průtok koronárnými

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

Kardioselektivní (β₁) – **metoprolol, atenolol, bisoprolol, esmolol**, selektivní (β₁) s ISA – **celiprolol**

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

Ostatní:

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

- centrální α₂ agonisté – **klonidin, α-metyl-dopa** (léčivo volby u HT v těhotenství), **urapidil** (kombinovaný účinek na α₁ → velmi silný)

Alfa-blokátory – vlivem na α₁ → 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 vazodilatace)

Thiazidy - inhibice resorpce Na⁺ a Cl⁻ 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 léčivy např. ACE-I

Inhibitory karboanhydrázy - působí v proximálním tubulu kde inhibují enzymatickou disociaci H₂CO₃ na H⁺ a HCO₃⁻, 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

Léčiva užívaná u ICHS a anginy pectoris

Antiagregancia (antitrombotika)

- **kys. acetylsalicylová**
- ostatní viz. kapitola „Léčiva ovlivňující hemostázu“

Antiangiózní terapie – nitráty

- MÚ: uvolnění NO a vazodilatace koronárních cév
- opakované podání = tolerance
- **nitroglycerin, isosorbid mononitrát, isosorbid dinitrát**

Blokátory Ca²⁺ kanálů

- MÚ: snížení intracelulární koncentrace vápníku = vazodilatace, snížení srd. kontraktivity

- **nifedipin, amlodipin, felodipin, isradipin, manidipin, nilvadipin**
- **verapamil, diltiazem**

β-blokátory

- MÚ: blok adrenergických β-receptorů
- léčiva 1. volby
- NÚ – bradykardie, AV blok, astmatický záchvat
- **bopindolol, acebutolol, celiprolol**

Ostatní

- **ivabradin** – inhibitor K^+ kanálu I_f
- **molsidomin** – látka uvolňující NO, pro pacienty s intolerancí nitrátů

Hypolipidemika

Iontoměnič (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-α receptorů → ↓ produkce VLDL, ↑ aktivity LPL, ↑ lipolýzy a β-oxidace
- **fenofibrát, ciprofibrát, bezafibrát** (gemfibrozil, klofibrát – starší)

Pozn.

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

Léčiva srdečního selhání

Srdeční glykosidy

- MÚ: blokáda Na^+/K^+ pumpy v kardiomyocytech
- zvyšují sílu kontrakce myokardu a zpomalují rychlost vedení vzruchu a srdeční frekvenci
- NÚ: zvracení, průjemy, nechutenství, poruchy zraku
- **digoxin** – úzká terap. šíře = riziko intoxikace

Sympatomimetika

- těžké formy srd. selhání a kardiogenní šok
- **dopamin, dobutamin** – β_1 -sympatomimetický efekt
- **amrinon, milrinon** – inhibitory fosfodiesterázy III

Vazodilatancia

- u akutních stavů, aplikace i.v.
- **nitroprusid sodný, nitroglycerin, izosorbid**

Levosimendan

- kalciový senzibilizátor

Antiarytmika

- léčiva srdečních arytmií

Rozdělení podle vlivu na membránový akční potenciál:

Třída I: MU: blok Na^+ kanálu

Ia: široké antiarytmické spektrum

– **chinidin, prajmalin, detajmin**

Ib: komorové tachyarytmie

– **lidokain**

Ic: supraventrikulární arytmie a fibrilace síní

– **propafenon**

Třída II: MU: blok β -adrenergních receptorů

– sekundární prevence infarktu myokardu, fibrilace síní a flutter

– **metoprolol, timolol, esmolol**

Třída III: MU: blok K^+ kanálů

– supraventrikulární a komorové tachykardie

– **amiodaron**

Třída IV: MU: blok Ca^{2+} kanálů

– supraventrikulární tachykardie

– **verapamil, diltiazem**

Ostatní:

– **digoxin** – zpomaluje rychlost vedení AV uzlem, více viz. Kardiotonika

– **adenozin** – agonista adenosinových A_1 receptorů

– **atropin + β -sympatomimetika** – terapie bradyarytmií