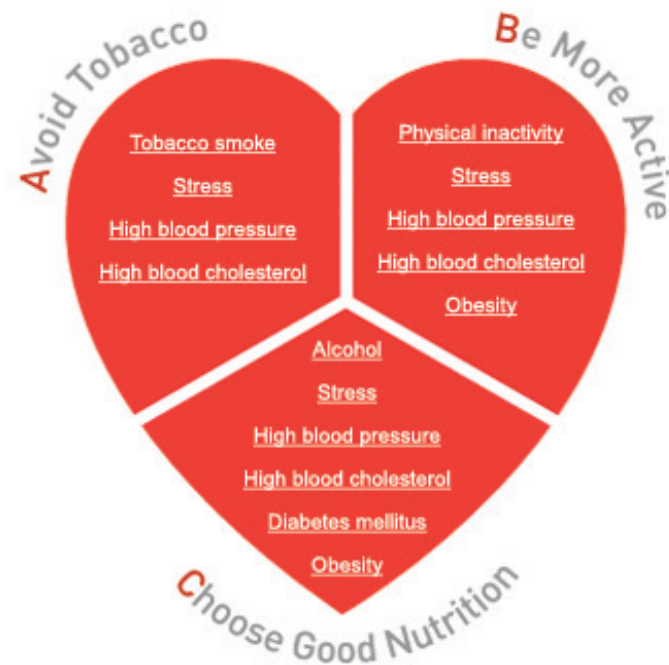


Léčiva chorob kardiovaskulárního systému

1. Hypertenze
2. Ischemická ch. ♥
3. Srdeční selhání
4. Hyperlipidémie
5. ♥ arytmie



Terapie hypertenze

- Min. 2x po sobě > 140/90 mm Hg
- Nefarmakologický přístup – úprava životosprávy!
- Farmakoterapie – monoterapie nebo kombinace

Faktory určující TK ?

Terapie hypertenze

- Farmakologické možnosti zásahu:
 - a) \uparrow tonus sympatiku = SYMPATOLYTIKA
 - b) RAAS = ACE inhibitory, AT₁ inhibitory
 - c) Hladké svaly cév = přímá VAZODILATANCIA
 - d) Homeostáza vody a iontů = DIURETIKA

Nejdůležitější skupiny, základ terapie:

ACE inhibitory, AT₁ inhibitory
 β -blokátory, thiazidová diuretika



a) α -SYMPATOLYTIKA: cílem jsou α -receptory

1. α_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 α_2 -agonisté

MÚ: Zpětná vazba = ↓ vyplavování NA

HVLP: *Klonidin*

Methyldopa – HT v **těhotenství**

NÚ: ospalost, otoky, ortostatická hypotenze

b) β -SYMPATOLYTIKA: cílem jsou β -receptory

β -blokátory

Účinky: ↓ ♥ frekvence, síly stahu, ↓ metabolických nároků ♥
↓ aktivace RAAS = ↓ hladiny reninu = ↓ TK
bronchokonstrikce (β_2), ovlivnění mtb. parametrů

Pozor!

REBOUND FENOMÉN

MASKOVÁNÍ PŘÍZNAKŮ HYPOGLYKÉMIE

IND: HT, AP, ICHS, arytmie, anxieta, thyreotoxikóza, glaukom

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

Vnitřní sympatomimetická aktivita

ISA = intrinsic sympathomimetic activity

= v klidu aktivace β -receptorů (nedochází k bradykardii), při zátěži a vyšších hladinách katecholaminů blok β -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*

Terapie hypertenze

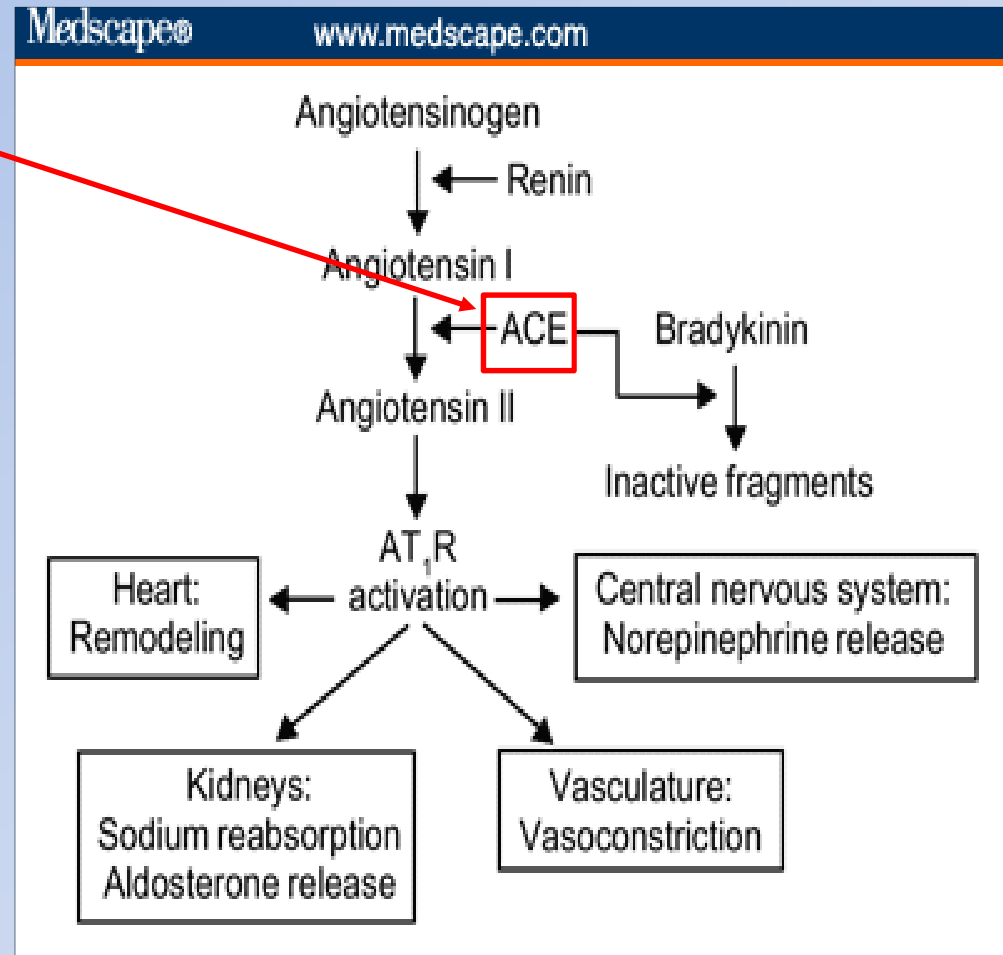
Farmakologické možnosti zásahu:

- a) \uparrow tonus sympatiku = SYMPATOLYTIKA ✓
- b) RAAS = ACE inhibitory, AT₁ inhibitory
- c) Hladké svaly cév = přímá VAZODILATANCIA
- d) Homeostáza vody a iontů = DIURETIKA

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⁺
- **KI:** těhotenství (teratog.)
- *kaptopril, enalapril, ramipril, lisinopril...*

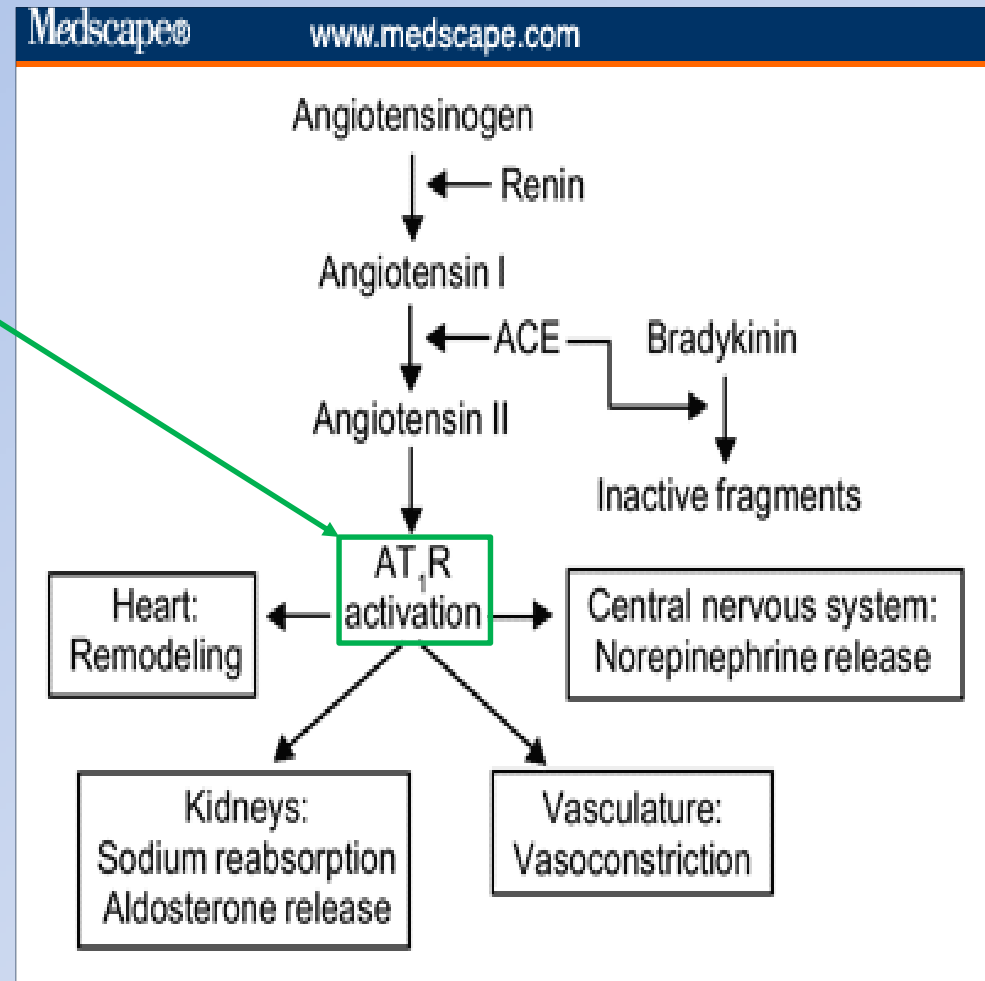


RAAS = **system renin-angiotensin-aldosteron**

2. AT₁-inhibitory

= „sartany“

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



Terapie hypertenze

Farmakologické možnosti zásahu:

- a) \uparrow tonus sympatiku = SYMPATOLYTIKA ✓
- b) RAAS = ACE inhibitory, AT₁ inhibitory ✓
- c) Hladké svaly cév = přímá VAZODILATANCIA
- d) Homeostáza vody a iontů = DIURETIKA

Hladké svalstvo cév = přímá vazodilatancia

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

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

Nifedipin, felodipin, amlodipin, isradipin...

b) **Non-DHP** – selektivnější pro ♥

Verapamil, diltiazem

Další přímá vazodilatancia

Dihydralazin – ovlivňuje mobilizaci Ca^{2+} z SR hladkých svalů cév

Minoxidil – hyperpolarizace CM myocytu hladkého svalu

- Akumulace v arteriích
- NÚ: Bolesti hlavy z vazodilatace, kompenzační reakce SY

Terapie hypertenze

Farmakologické možnosti zásahu:

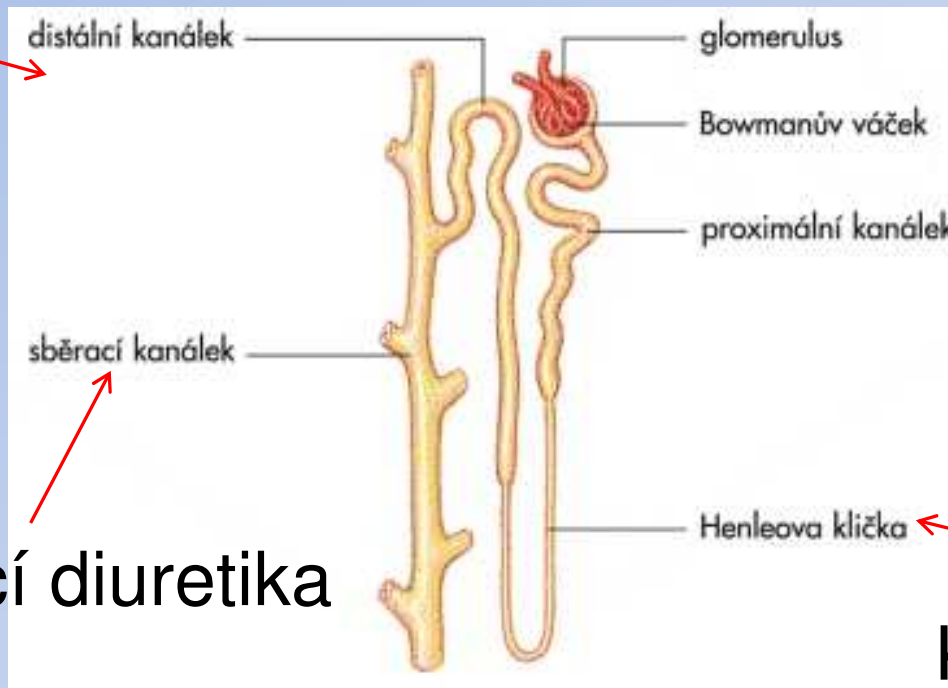
- a) \uparrow tonus sympatiku = SYMPATOLYTIKA ✓
- b) RAAS = ACE inhibitory, AT₁ inhibitory ✓
- c) Hladké svaly cév = přímá VAZODILATANCIA ✓
- d) Homeostáza vody a iontů = DIURETIKA

Homeostáza vody a iontů = DIURETIKA

Dle místa účinku
dělíme diuretika na:

Distální diuretika

Proximální diuretika



K⁺-šetřící diuretika

Kličková diuretika

V terapii hypertenze: **distální a K⁺-šetřící diuretika**

Proximální diuretika

MÚ: inhibice karboanhydrázy = nefunguje H^+/Na^+ antiport

NÚ: metabolická acidóza (nefunguje Na^+/HCO_3^- symport do krve)

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

Acetazolamid, brinzolamid, dorzolamid

Klíčková diuretika

MÚ: inhibice transportu Na^+ , K^+ a $2x Cl^-$ do intersticia

Masivní diuréza → aktivace RAAS = **ne pro dlouhodobé použití**

IND: edémy, hyperkalémie, hypertenzní krize

NÚ: hypokalémie, ototoxicita, zhoršení zpětné resorpce Ca^{2+} ,
zvýšení viskozity krve – trombóza

KI: dna, metabolická onemocnění, gravidita

Furosemid, torasemid

Distální diuretika („thiazidy“)

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

NÚ: hypokalémie, zhoršení metab. parametrů, \uparrow kys. močové

IND: HT, edémy, srdeční insuficience

Hydrochlorothiazid, indapamid, metipamid

Do kombinace s antihypertenzivy nebo jinými diuretiky

K^+ -šetřící diuretika

MÚ: inhibice **antiportu Na^+/K^+** (Na^+ vylučován, K^+ zůstává)

IND: HT, hyperaldosteronismus

NÚ: hyperkalémie, gynekomastie mužů

*Amilorid, triamteren, spironolakton**

* Spironolakton = **antagonista aldosteronu**, ten stimuluje syntézu antiportního proteinu pro výměnu Na^+/K^+

Antihypertenzivum	Vhodné při/v/pro:
β-blokátory	AP, IM, tachyarytmie
Blokátory kalciových kanálů	Senioři, ICHDK, AP, těhotenství
ACE inhibitory / AT ₁ -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 ₁ -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

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

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 vazodilatancia

Dihydralazin

Minoxidil

Antiagregancia

- *Kyselina acetylsalicylová*

MÚ: irreverzibilní inhibice COX trombocytů → snížení tvorby proagegačního TXA₂

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 klopidoogrel*

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*

1.) Kardiotonika – Digoxin

MÚ: mění iontovou homeostázu buněk ♥ = usnadňuje vznik akčního potenciálu, zvyšuje vstup Ca^{2+} = 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

2.) ACE inhibitory/AT₁-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
- Kličková – u těžkých selhávání

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^{2+} 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

SRDEČNÍ ARYTMIE

příčiny

porucha tvorby vzruchu (ektopická ložiska)

porucha vedení vzruchu

antiarytmika

snížení aktivity ektopických "pacemakerů"
(+ úprava vedení vzruchu)

chinidin,

prokainamid

propranolol

fenytoin

úprava vedení vzruchu - ostatní

TŘÍDY ANTIARYTMÍK

I. a chinidin

prokainamid

disopyramid

I. b lidokain

mexiletin

I. c propafenon

II. β -blokátory

III. amiodaron

IV. antagonisti Ca^{2+}
(verapamil)

blokáda
 Na^+ kanálů

přímý účinek: ↓ *automacie a vedení*

+

nepřímý účinek: *anticholinergní*

*zkracují akční potenciál Purkyňových bb.
(rychlá disociace)*

↓ **dráždivost (pomalá disociace)**

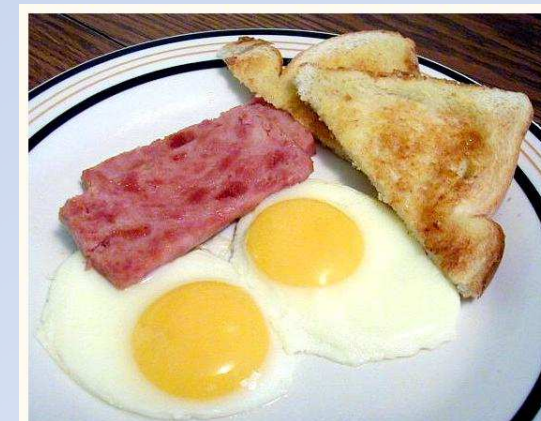
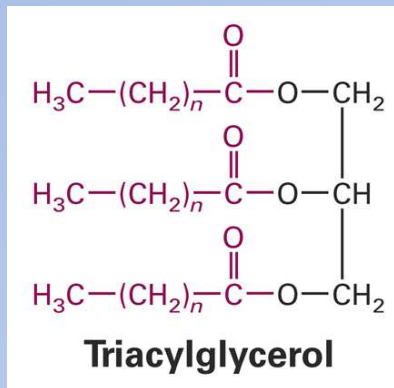
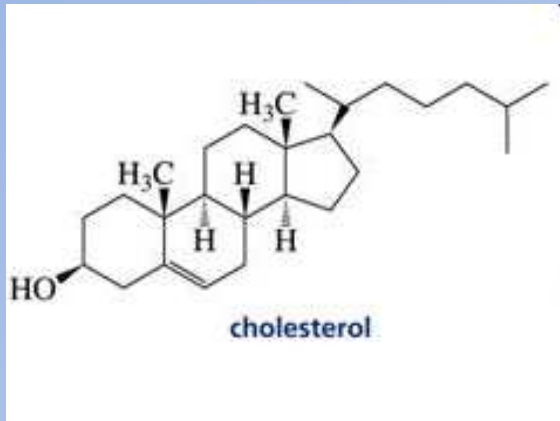
↓ **spontánní depolarizaci**

↑ **akční potenciál (prodlužují)**

↓ **automacii a vedení**

↓ **frekvenci**

↓ **kontraktilitu**



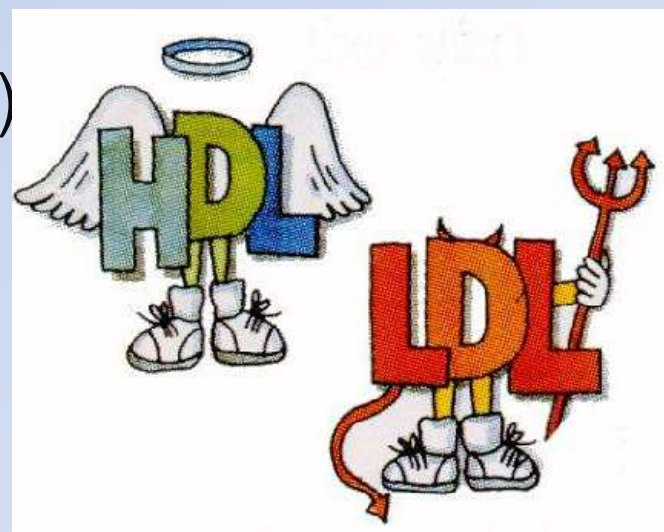
Ham and Eggs

Hypolipidemika

Terapie dyslipidemií

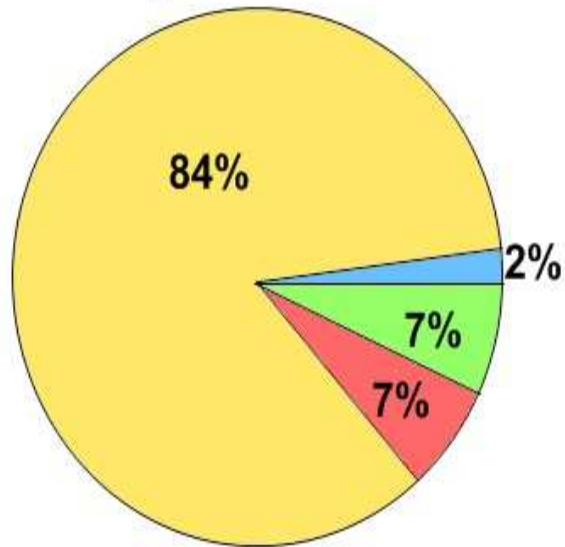
Základní krevní lipoproteiny

- chylomikrony
- VLDL (very low density lipoproteins)
- IDL (intermediate density lipoproteins)
- LDL (low density lipoproteins)
- HDL (high density lipoproteins)



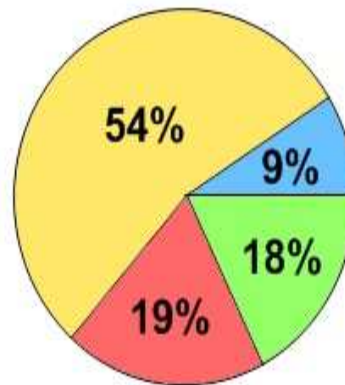
Složení lipoproteinů

Chylomikron



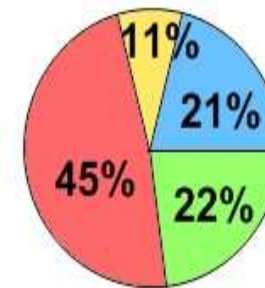
100-1000nm

VLDL



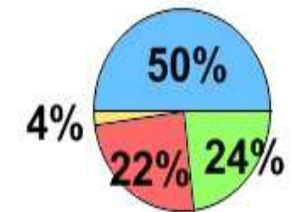
30-90nm

LDL




20-75nm

HDL



5-12nm

 Triacylglyceroly

 Cholesterol

 Fosfolipidy

 Proteiny

Režimová opatření

- Změna životního stylu musí vycházet z přesvědčení nemocného



- Vždy doprovází farmakoterapii!
- Zákaz kouření, změna stravovacích návyků, pravidelný pohyb, snížení obezity, prevence a kompenzace stresu
- HDL: ↓ kouření, abúzus alkoholu, ↑ pohyb
- Fytosteroly a fytostanoly (2 g/d), polynenasycené MK
- Intenzita a charakter pohybu podle možností a komorbidit pacienta

Léčiva dyslipidemií

1. LČ snižující plazmatický cholesterol:

- a) snižující intestinální (re)absorpci žlučových kyselin/CH
IONTOMĚNIČE, EZETIMIB
- b) inhibující jaterní syntézu cholesterolu a VLDL
STATINY, KYS. NIKOTINOVÁ

2. LČ snižující plazmatické TAG:

- a) ovlivňující jaterní syntézu VLDL
KYS. NIKOTINOVÁ
- b) ovlivňující konverzi plazmatických lipoproteinů
FIBRÁTY

lontoměniče, pryskyřice

MÚ: ve střevním lumen **vyvazují žlučové kyseliny** a blokují tak jejich enterohepatální oběh

- 1 g pryskyřice naváže 100 mg ŽK
- **snížený návrat ŽK do jater**
- **zvýšená syntéza ŽK z cholesterolu** (aktivace 7- α -hydroxylázy)
- **zvýšené vychytávání LDL játry** (up-regulace LDL-receptoru)
- mobilizace cholesterolu z tkání a odstranění z krve
- kombinace se statiny, fibráty, kys. nikotinovou
- **kolestyramin, kolestipol, kolesevelam**

Iontoměniče

FK: nevstřebávají se (10^6 Da), nemetabolizují se

→ léčba dětí a žen ve fertilním věku

NÚ: časté, komplikují léčbu, snižují compliance

- **zácpa, nadýmání** (až 50 % pacientů); suchá, olupující se kůže
- malabsorbce vit. K, ↑ TAG, ALP, jaterních transamináz
- kolesevelam má nejnižší NÚ

INT: se současně podanými léčivy

- ↓ **biologické dostupnosti** = léčiva podávat 1 hod před nebo 4 hod po iontoměničích

HVLP: Vasosan P, Cholestagel

Ezetimib

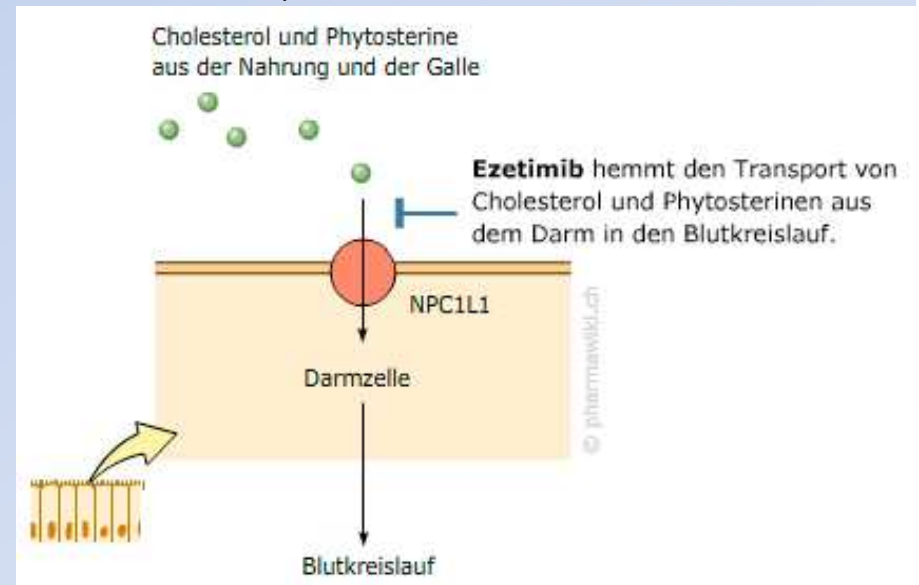
MÚ: inhibitor střevní absorpce sterolů = **blokátor transportního proteinu** → snížený přísun cholesterolu ze střeva do jater

- základní účinek: snížení LDL
- synergie se statiny (redukce LDL až o 25 %)
- **enterohepatální cirkulace** – dlouhý $T_{1/2}$ (22 hod)
z 80 % vylučován žlučí

NÚ: bolesti hlavy, GIT obtíže
nelze komb. s iontoměníči

HVLP: Ezetrol

Inegy (ezetimib + simvastatin)

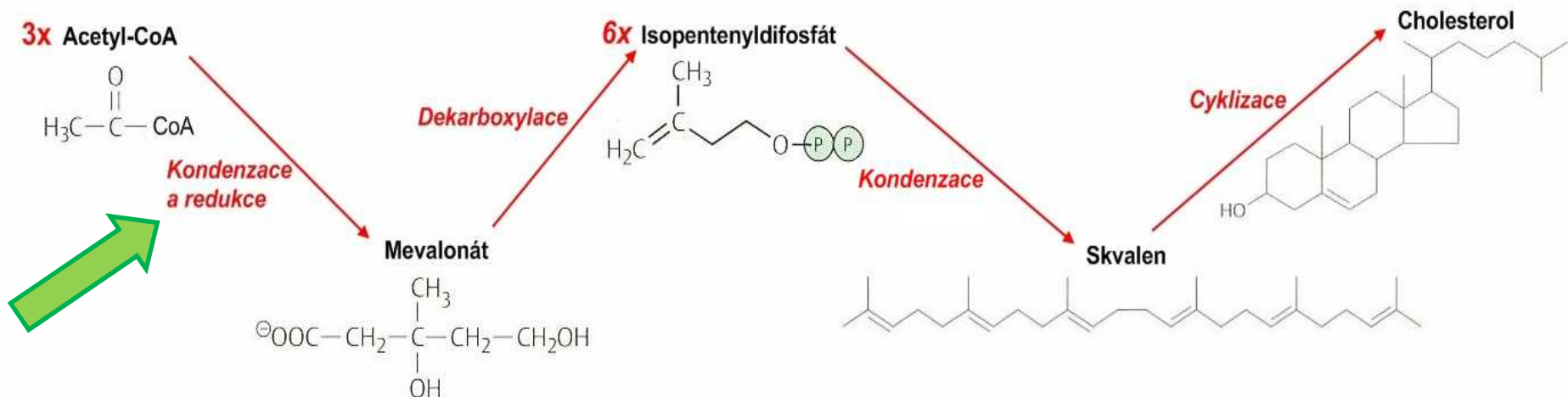


Statiny

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

MÚ: kompetitivní **inhibitory HMG-CoA-reduktázy**

- ↓ syntézy cholesterolu *de novo* v hepatocytech
- ↑ syntéza LDL-receptorů v játrech i dalších tkáních (up-regulace LDL-receptorů) = ↑ vychytávání cholesterolu



Statiny

FK: Biologická dostupnost různá (12-90 %)

- Výrazný **first-pass efekt** = zacílení účinku na játra
- Metabolizovány hlavně **CYP3A4** a **2C9** (novější)
- Simvastatin metabolizován pouze na CYP3A4
- Exkrece většinou žlučí, někdy ledvinami (pravastatin)

INT: na cytochromu = inhibitory CYP3A4 (azolová antimykotika, makrolidy, gemfibrozil...) → kumulace statinů → toxicita!

Statiny

NÚ: častější u seniorů, při kombinované léčbě, abúzu alkoholu

- ↑ aktivity jaterních transaminas
- ↑ kreatinkinasy (nutno monitorovat!)
- Myozitidy kosterních svalů (0,5 % pacientů)
- **Rhabdomyolýza (rozpad svalů) → selhání ledvin** (ucpání myoglobinem), arytmie (hyperkalemie)
- Projevy toxicity většinou z důvodu **interakce na CYP450**

Statiny

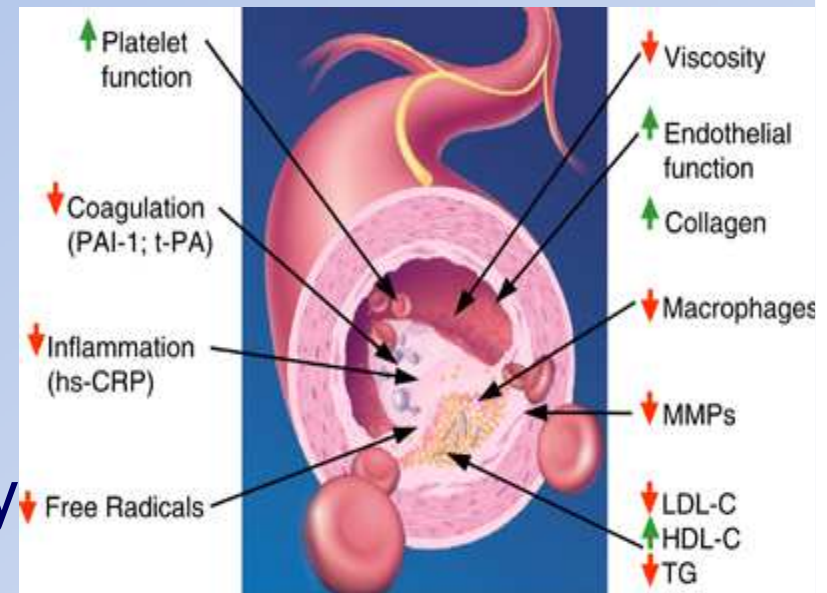
IND: hypercholesterolémie ↑ **LDL**

- LDL snižují při monoterapii až o 40 %
- v kombinaci s iontoměniči až o 60 %

• **pleiotropní (extralipidové) účinky**

- antiagregační působení
- blokáda proliferace buněk hladkého svalstva endotelu
- zlepšení endoteliální dysfunkce (↑ produkce NO)

KI: gravidita, laktace, děti (omezené zkušenosti)
jaterní onemocnění

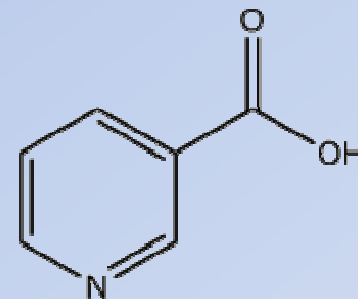


Statiny ve farmprůmyslu

- **simvastatin** – Apo-simva, Coralip, Corsim, Egilipid, Gensi, Inegy, Simgal, Simvacard, Simvax, Vasilip, Zocor...
- **lovastatin** – Medostatin
- **fluvastatin** – Lescol, Fluvastatin Actavis, Fluvastatin Mylan
- **atorvastatin** – Apo-atorvastatin, Atorgamma, Atoris, Atraven, Caduet, Larus, Sortis, Spatizalex, Torvacard, Triglyx, Tulip...
- **rosuvastatin** – Crestor, Mertenil, Rosucard, Rosumop, Zahron...

Kyselina nikotinová (niacin)

+ deriváty: acipimox, xanthinol nikotinát



MÚ: není zcela jasný

snížení syntézy TAG → ↓ VLDL (játra) → ↓ LDL
nutné **vysoké dávky** (≠ suplementace vitamínu)

FK: p.o. dobrá absorpce, mtb. v játrech, exkrece ledvinami

I: všechny dyslipidemie, také do kombinací
snižuje hladinu TAG až o 60 % a TCH o 15-30 %

Kyselina nikotinová

uvolnění PGs

NÚ: typicky flush

- kožní zarudnutí
- pruritus
- hyperurikémie (KI dna), hyperglykémie (R-KI DM)
- ↑ jaterních transaminas (KI nemoci jater, abúzus alkoholu); GIT obtíže

HVLP Tredaptive = kombinace s laropiprantem
(antagonista PGD_2 receptorů)



Fibráty

- fenofibrát, ciprofibrát, bezafibrát, (gemfibrozil, klofibrát)

MÚ: agonisté jaderných PPAR- α receptorů* → snížení produkce VLDL játry, ↑ aktivity LPL, ↑ lipolýzy a β -oxidace

- ↓ VLDL (TAG) o 35% → ↓ T \square H a LDL; mí \square ě ↑ HDL
- Antioxidanty, antitrombotický účinek, protizánětlivý účinek

I: všechny dyslipidemie, nejčastěji diabetická (↑ TAG) ne fam. hypertriglyceridémie (typ I – deficiencie LPL)

FK: dobrá absorpce ze střeva, ↑ vazba na proteiny plazmy, enterohepatální cirkulace, exkrece hlavně ledvinami, dlouhé poločasy – fenofibrát 20 hod, ciprofibrát 80 hod!

*peroxisome proliferator-activated receptors

Fibráty

NÚ: běžné GIT obtíže

- riziko vzniku žluč. kamenů (↑ CH ve žluči)
- ↑ jaterních transaminas
- myalgie, svalová únava → **myozitidy** → riziko **rhabdomyolýzy**, arytmií, selhání ledvin (INTERAKCE!)
- klofibrát – starší zástupce, chronická toxicita = cholelithiáza

KI: jaterní a renální onemocnění, nemoci žlučníku, gravidita, laktace

HVLP: Duolip, Fenofix, Lipanthyl, Lipirex, Lipohexal, Suprelip, Lipanor