

Diuretika

# Fyziologie diurézy

- nefron
  - základní funkční jednotka ledvin
  - glomerulus, prox. tubulus, Henleho klička, dist. tubulus
- diuréza
  - základní proces nutný pro udržení vodní a iontové rovnováhy organismu
  - zásadně ovlivňuje krevní tlak a exkreci mnoha látek včetně léčiv
- diuretika
  - látky zvyšující množství produkované moči
  - brání resorpci sodíku a vody v ledvinách

# Fyziologie diurézy

- glomerulární filtrace
  - vše s velikostí menší než albumin
- tubulární transport
  - prostup vody a iontů z tubulů přes buňku nebo mezi buňkami
  - symport/kotransport vs antiport
  - řada transportérů pro metabolity i léčiva
- diuretika
  - osmoticky aktivní látky
  - inhibitory specifických enzymů
  - blokátory symportu/antiportu

# Diuretika

## Klíčková diuretika

- blok  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$  transportu
- nejsilnější diuretický efekt
- perorálně/i.v. u akutních stavů
- zvýšená diuréza i Mg a Ca – lze použít při hyperkalcémii
- snížená exkrece kys. močové
- NÚ: riziko metabolické alkalózy, hypotenze, hypo – natrémie, kalémie, chlorémie
- I: chron. srd. selhání, hypertenze
- furosemid

# Diuretika

## Thiazidová diuretika

- slabší diuretický efekt
- především pro terapii hypertenze
- lépe tolerována než furosemid
- vazodilatační efekt
- aktivují RAAS = diuretický efekt akutní a chronické aplikace je podobný
- snižují exkreci Ca = výhoda u starších osob
- NÚ: hypokalémie, hyponatrémie, alkalóza, hyperurikémie, porucha glukózové tolerance
- hydrochlorothiazid, indapamid, chlorthalidon

# Diuretika

## Kalium šetřící diuretika

- antagonisté aldosteronu – spironolakton, eplerenon
- inhibitory  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  antiportu – amilorid
- slabý diuretický efekt, ale i přesto antihypertenzní účinek
- revence hypokalémie v kombinaci s jinými diuretiky
- srd. selhání, primární hyperaldosteronismus
- NÚ: hyperkalémie, gynekomastie, poruchy men. cyklu

# Diuretika

## Inhibitory karboanhydrázy

- zvýšená exkrece bikarbonátu,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  a vody
- riziko metabolické acidózy
- i v terapii glaukomu, k urychlení aklimatizace ve vysoké nadmořské výšce
- acetazolamid

## Osmotická diuretika

- glomerulární filtrace bez zpětné reabsorpce
- intoxikace, akutní renální selhání
- aplikace i.v.
- mannitol

# Antihypertenziva



# 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 20-50 %
  - ČR asi 35 %
- akcelerace aterosklerózy, zvýšení rizika vzniku IM, aterotrombotických komplikací CNS, CMP, srdečního selhání, chronického renálního selhání

# Klasifikace arteriální hypertenze podle etiologie

- **Primární (esenciální)** – asi 90 % všech nemocných s hypertenzí; multifaktoriální choroba bez známé organické příčiny.
- **Sekundární** – onemocnění se zjistitelnou organickou příčinou, jejímž důsledkem je zvýšení krevního tlaku.
  - nefrogenní – nejčastější, provází onemocnění ledvin
  - renovaskulární – vyvolaná zúžením ledvinné tepny
  - endokrinní – onemocnění kůry či dřeně nadledvin, štítné žlázy, ...
  - léková hypertenze – dlouhodobé podávání kortikoidů, NSA, hormonální antikoncepce, sympatomimetika, ...
  - hypertenze v těhotenství

# Terapie arteriální hypertenze

## **Cíl:**

dosažení hodnot TK pod 140/90 mm Hg, u pacientů s DM pod 140/85 mm Hg

## ***Nefarmakologické přístupy:***

- změna životního stylu - omezení příjmu Na<sup>+</sup>, kouření, alkoholu, NSAIDs, kortikoidů
- aerobní zátěž, vyloučení izometrické zátěže
- zvýšení podílu nenasycených MK ve stravě, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>
- snížení tělesné hmotnosti

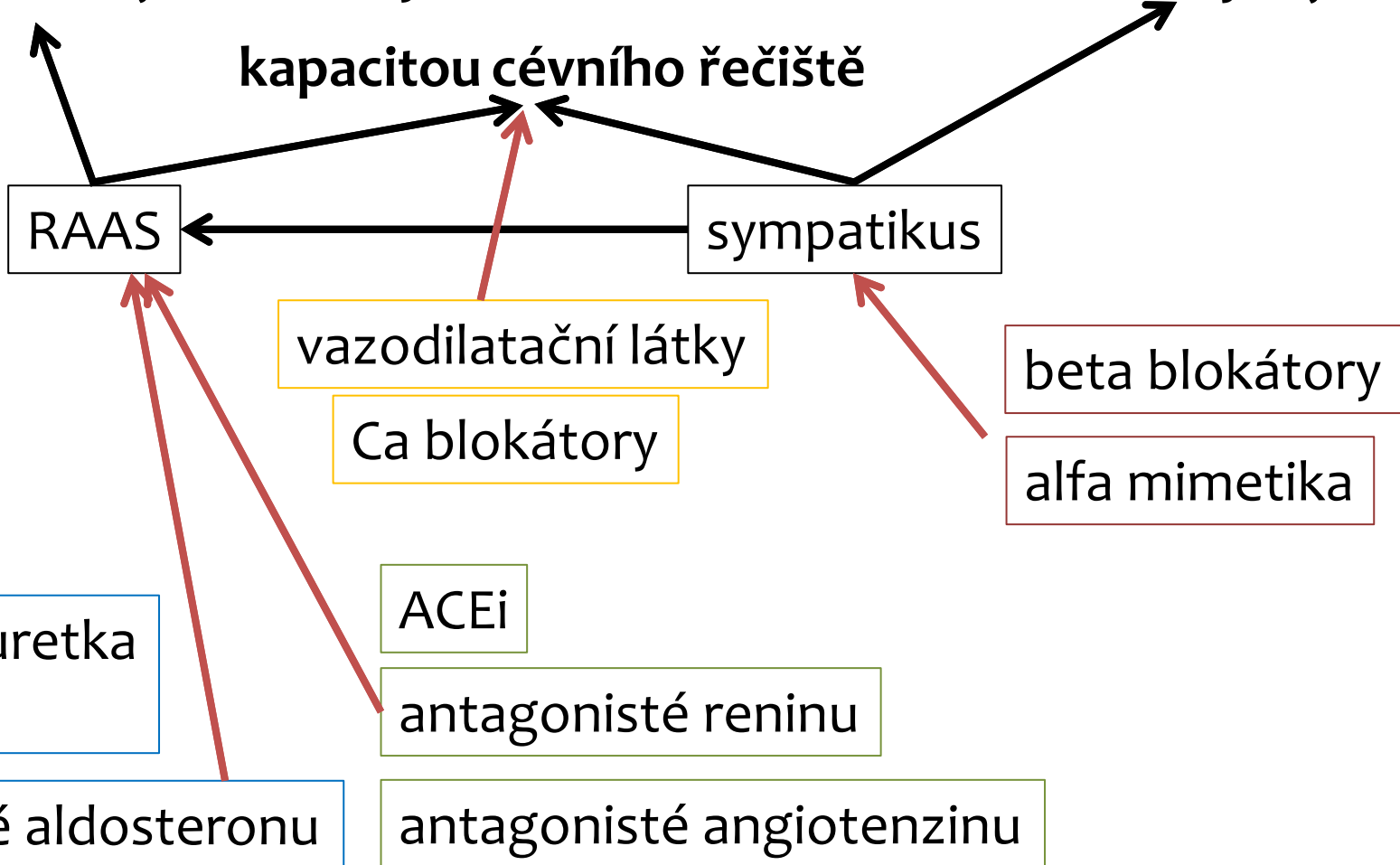
# Přehled regulace krevního tlaku

Hodnota krevního tlaku je určena

objemem cirkulující tekutiny

srdečním výdejem

kapacitou cévního řečiště



# Antihypertenziva - přehled

## Základní antihypertenziva

- ACE inhibitory (ACEi)
- blokátory receptorů angiotensinu II
- blokátory Ca<sup>2+</sup> kanálů
- diuretika
- betablokátory

## Doplňková antihypertenziva

- látky působící centrálně
- alfa-blokátory
- látky s přímým vazodilatačním působením
- inhibitory reninu

# RAAS

- systém kontrolující vodní o iontové hospodářství organismu
- pokles TK = podráždění baroreceptorů / snížení koncentrace  $\text{Na}^+$  v krvi/ zvýšený tonu sympatiku = **sekrece reninu** v ledvinách
- renin mění neúčinný angiotenzinogen na také neúčinný angiotenzin I, ten je pomocí **angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE)** měněn na aktivní **angiotenzin II**
- angiotenzin II způsobuje zvýšení TK:
  - vazokonstrikcí
  - zvyšuje sekreci aldosteronu
  - stimuluje tonu sympatiku v CNS
  - stimuluje hypertrofii a fibrózu v srdci

# Antihypertenziva ovlivňující RAAS

- inhibitory ACE - prily
- antagonisté agiotenzinových AT1 receptorů – sartany
- antagonisté reninu - kireny

# ACEi

## Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu

- léčiva 1. volby v terapii hypertenze

### MÚ:

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

- krátkodobé/dlouhodobé z hlediska  $t_{1/2}$

NÚ: hypotenze, **suchý dráždivý kašel**, hyperkalémie

KI: těhotenství, kojení

I: hypertenze, srd. selhání, AIM

perindopril, lisinopril, ramipril, kaptopril....



# Sartany

## Blokátory receptoru pro angiotensin II

**MÚ:** kompetitivní antagonismus s AT II na receptorech AT<sub>1</sub>

- indikace jako ACEi
- NÚ podobné jako ACEi – ale **nevyvolávají kašel**
- KI jako ACEi
- protektivní účinky na KVS jako u ACEi
- losartan, valsartan, irbesartan

# Antagonisté reninu

**MÚ:** vazba na aktivní místo reninu a inhibice jeho vazby na angiotensinogen, což je limitujícím krokem v kaskádě RAAS

- nevhodné je použití u starších pacientů a Afroameričanů z důvodu nízké hladiny reninu
- použití pouze u hypertenze
- NÚ jako u sartanů + průjmy, artralgie
- aliskiren, remikiren

# Blokátory vápníkových kanálů

**MÚ:** blokují L typ  $\text{Ca}^{2+}$  kanálů srdečních a cévních svalových buněk = snížení srd. výdeje + vazodilatace = snížení TK

- **dihydropyridiny** – amlodipin, nifedipin, nikardipin...
  - antihypertenziva, ICHS
  - rozdílný  $t_{1/2}$
  - NÚ: edémy, hypotenze, reflexní tachykardie
  - nekombinovat s  $\beta$  blokátory (riziko bradykardie + hypotenze)
- **non-dihydropyridiny** – diltiazem, verapamil
  - antiarytmika

# Beta-blokátory

**MÚ:** antagonisté endogenních katecholaminů na  $\beta$ -adrenergních rc

- nejvyšší četnost NÚ ze skupiny antihypertenziv 1. volby

## Farmakologické účinky:

- zpomalení srdeční akce, snížení srdečního výdeje
- útlum aktivity sympatiku, inhibice sekrece reninu
- cílových hodnot TK je dosaženo až za cca 14 dní terapie!!
- míra  $\downarrow$  TK koreluje s poklesem cévní rezistence a negativně koreluje s věkem

## Kardioprotektivní účinky:

- antiischemický –  $\downarrow$  srdečního výdeje =  $\downarrow$  spotřeba  $O_2$
- antiarytmický – elevace fibrilačního prahu
- bradykardie  $\rightarrow$  delší diastola  $\rightarrow$  lepší průtok koronárkami

	<b>neselektivní</b>	<b><math>\beta_1</math> selektivní (kardioselektivní)</b>
<b>bez VSA</b>	<p>kompetitivní antagonisté</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- sotalol (antiarytmikum)</li> <li>- timolol (antiglaukomatikum)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- betaxolol</li> <li>- atenolol</li> <li>- metoprolol</li> <li>- bisoprolol</li> <li>- nebivolol</li> <li>- esmolol</li> </ul>
<b>s VSA</b>	<p>méně NÚ (↓ bradykardie, negativní inotropní a metabolické účinky)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- karteolol (antiglaukomatikum)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- acebutolol,</li> <li>- celiprolol (VSA na <math>\beta_2</math> → vazodilatace)</li> </ul>

# Sympatolytika s kombinovanými účinky

- blokátoři II. generace
- – blokují  $\alpha$  i  $\beta$  rp + další účinky – antioxidanty,  $\text{Ca}^{2+}$  kanály, uvolňování NO
  
- **labetalol**
- blok  $\alpha_1$  +  $\beta_1$  a VSA na  $\beta_2$  a inhibice reuptaku NA
- hypertenze (u těhotných), angina pectoris
  
- **karvedilol**
- $\alpha_1$  +  $\beta$  a  $\text{Ca}^{2+}$  blok a antioxidant
- hypertenze, ICHS, srdeční selhání

# Beta-blokátory

## Indikace:

- HT
- ICHS
- arytmie
- chronické srdeční selhání (!)
- glaukom
- ostatní (třes, anxieta)

## KI:

- astma
- AV blok
- bradykardie
- DM (relat.)
- deprese (relat.)
- poruchy erekce (relat.)

## NÚ:

- bronchospazmus (neselektivní)
- poruchy periferního prokrvení
- bradyarytmie a KV blokáda
- rebound fenomén – vysazovat postupně
- negativní ovlivnění lipidového a glycidového metabolismu
- insomnie (noční můry), sedace, deprese, únava

# Centrálně působící antihypertenziva

## Agonisté imidazolinových receptorů

imidazolinový receptor v prodloužené míše

**I<sub>1</sub> - v CNS a ledvině**

I<sub>2</sub> - modulace bolesti, neuroprotektce

I<sub>3</sub> – sekrece inzulinu

↓ stimulace srdce + cév + ledvin sympatikem

↓ sekrece reninu a vazopresinu

moxonidin

rilmenidin

Indikace: antihypertenziva do kombinace



# Centrálně působící antihypertenziva

**Centrální  $\alpha_2$  agonisté** (retence  $\text{Na}^+$ , vhodná kombinace s diuretiky)

**$\alpha$ -metyldopa** - falešný prekurzor NA + stimulace  $\alpha_2$   
- neovlivňuje glomerul. filtraci  
- **léčba HT u těhotných žen, děti od 4 let**

klonidin - stimulace  $\alpha_2$  a  $I_1$

**NÚ:** sedace, suchost v ústech, nazální kongesce, impotence, ortostatická hypotenze, rebound fenomén (klonidin)

**Centrální  $\alpha_2$  agonista + periferní  $\alpha_1$  antagonist**

urapidil – velmi silné anti HT, často používané na JIP/ARO

# Alfa blokátory

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

Indikace:

monoterapie – BHP

v kombinaci – antihypertenziva

**NÚ:**

- ortostatická hypotenze zejména po 1. dávce (prazosin)  
→ nutno začít s nižší dávkou podanou večer před spaním

doxazosin

terazosin

prazosin (nereg.)

# Přímá vazodilatancia

**Nitráty** - terapie akutních ataků AP a HT

Prostřednictvím volných SH-skupin vzniká nitrosothiol a **uvolňuje NO v endotelu (EDRF)** → aktivuje guanylcyklázu → ↑ cGMP → inhibice vstupu  $\text{Ca}^{2+}$  do buňky → **vazodilatace** + antitrombotický účinek

**NÚ:** tachyfylaxe, bolesti hlavy, ortostatická hypotenze

**nitroglycerin** – pro akutní ataky **isosorbid dinitrát (ISDN)** – infuze v HT krizi, profylaxe

**isosorbid 5-mononitrát (ISMN)** – aktivní metabolit, chronická AP

**molsidomin** – odlišná struktura, fibrinolytický účinek

-pro zvládnutí akutního stavu sublingvální tablety a spreje

# Léčiva v terapii ischemické choroby srdeční

# Ischemická choroba srdeční

- onemocnění charakterizované omezeným průtokem krve v koronářích
- nejčastější příčinou je ateroskleróza
- akutní stavy
  - akutní infarkt myokardu
  - nestabilní angina pectoris
- chronické stavy
  - stabilní angina pectoris
- aginózní stavy – typický symptom – bolest za sternem
  - v důsledku ischemie myokardu
  - stabilní – bez zhoršování stavu, v pravidelných intervalech nebo při námaze
  - nestabilní – četnost záchvatů se zvyšuje, progredující onemocnění
- akutní infarkt myokardu = nekróza myokardu

# Ischemická choroba srdeční

## Terapie

- režimová opatření
  - dieta, fyzická aktivita, snížení hmotnosti
  - kompenzace diabetu, hypertenze
  - snížený příjem alkoholu a zanechání kouření
- intervenční zákrok
- farmakoterapie
  - nestabilní AP + AIM = akutní koronární syndrom
    - nitráty + kyselina acetylsalicylová v přednemocniční péči
    - klopidogrel – antiagregans
    - opioidy – analgetika
    - v nemocniční péči – antikoagulancia, fibrinolytika, intervenční zákrok

# Ischemická choroba srdeční

- farmakoterapie
  - chronická ICCHS
    - nitráty sublinguálně pouze jako symptomatická terapie k akutní úlevě od bolesti
    - beta blokátory
    - blokátory Ca kanálů
    - antiagregancia – kys. acetylsalicylová
    - ACEi
    - statiny
    - trimetazidin – metabolický modulátor, snižuje spotřebu kyslíku v myokardu

# Léčiva srdečního selhání



# Srdeční selhání

- stav, kdy srdce není schopné pokrýt metabolickou potřebu tkání
- akutní
  - nejčastěji v důsledku akutního koronárního syndromu
- chronické
  - nejčastěji v důsledku chronické ICHS a hypertenze
  - hypertrofie a dilatace levé komory

## Terapie

- režimová opatření, chirurgický zákrok
- farmakoterapie

# Srdeční selhání

## Terapie

- akutní srd. selhání
  - furosemid, betablokátory, ACEi – snížení preloadu
  - nitráty, opioidy
  - dopamin, dobutamin, noradrenalin, levosimendan – posílení kontraktility
- chronické srd. selhání
  - ACEi, betablokátory, diuretika
  - kyselina acetylsalicylová
  - inotropika

# Srdeční selhání

Terapie – inotropika

## **digoxin**

- inhibitor  $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{ATPázy}$  = zvýšený influx Ca do kardiomyocytů = zvýšení kontraktility a zpomalení srd. frekvence
- nízký terap. index, toxicita potencována hypokalémií
- NÚ: nevolnost, zmatenost, arytmie, slabost

## **Inhibitory fosfodiesterázy III**

- také zvyšují influx Ca do kardiomyocytů
- NÚ – arytmie
- **milrinon**