

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

Kličková 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 Na^+/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, Na^+ , 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⁺, kouření, alkoholu, NSAIDs, kortikoidů
- aerobní zátěž, vyloučení izometrické zátěže
- zvýšení podílu nenasycených MK ve stravě, K⁺, Ca²⁺
- snížení tělesné hmotnosti

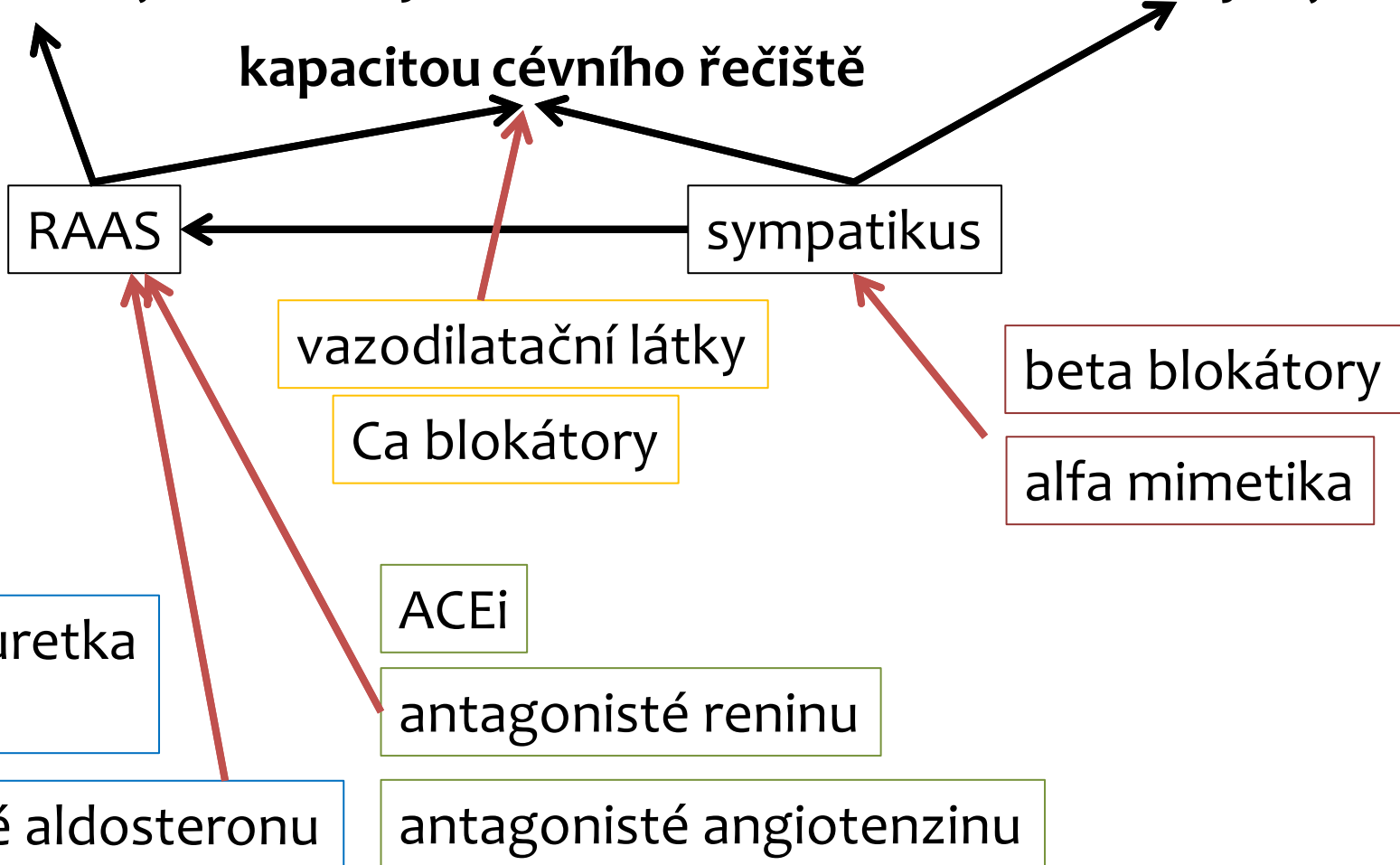
Přehled regulace krevního tlaku

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 Ca²⁺ 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 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 AT₁

- 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 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 β blokátory (riziko bradykardie + hypotenze)
- **non-dihydropyridiny** – diltiazem, verapamil
 - antiarytmika

Beta-blokátory

MÚ: antagonisté endogenních katecholaminů na β -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

	neselektivní	β_1 selektivní (kardioselektivní)
bez VSA	<p>kompetitivní antagonisté</p> <ul style="list-style-type: none"> - sotalol (antiarytmikum) - timolol (antiglaukomatikum) 	<ul style="list-style-type: none"> - betaxolol - atenolol - metoprolol - bisoprolol - nebivolol - esmolol
s VSA	<p>méně NÚ (↓ bradykardie, negativní inotropní a metabolické účinky)</p> <ul style="list-style-type: none"> - karteolol (antiglaukomatikum) 	<ul style="list-style-type: none"> - acebutolol, - celiprolol (VSA na β_2 → vazodilatace)

Sympatolytika s kombinovanými účinky

- blokátoři II. generace
- – blokují α i β rp + další účinky – antioxidanty, Ca^{2+} kanály, uvolňování NO

- **labetalol**
- blok α_1 + β_1 a VSA na β_2 a inhibice reuptaku NA
- hypertenze (u těhotných), angina pectoris

- **karvedilol**
- α_1 + β a 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

I₁ - v CNS a ledvině

I₂ - modulace bolesti, neuroprotektce

I₃ – sekrece inzulinu

↓ stimulace srdce + cév + ledvin sympatikem

↓ sekrece reninu a vazopresinu

moxonidin

Indikace: antihypertenziva do kombinace

rilmenidin

Centrálně působící antihypertenziva

Centrální α_2 agonisté (retence Na^+ , vhodná kombinace s diuretiky)

α -metyldopa - falešný prekurzor NA + stimulace α_2

- neovlivňuje glomerul. filtraci

- **léčba HT u těhotných žen, děti od 4 let**

klonidin - stimulace α_2 a I_1

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

Centrální α_2 agonista + periferní α_1 antagonist

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

Alfa blokátory

- selektivní reverzibilní α_1 -lytika
- neovlivňují α_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 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 koronárách
- 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 ICHS
 - 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**