

Farmakologie kardiovaskulárního systému

ONEMOCNĚNÍ kardiovaskulárního systému

= onemocnění srdce, ale i cév

Je úzce propojeno s řadou dalších rizikových faktorů
(ateroskleróza, dyslipidémie, obezita, hypertenze...)

Farmakoterapie bývá KOMPLEXNÍ
a zahrnuje léčiva z více ATC skupin

KOMPLEXNÍ TERAPIE KVS chorob

Srdeční selhání
chronické, akutní

ICHS

Hypertenze

ANTIHYPERTENZIVA

Dyslipidémie

HYPOLIPIDEMIKA

Prevence trombózy

ANTIKOAGULANCIA

ANTIAGREGANCIA

Arytmie

ANTIARYTMIKA

Rizikové faktory KVS chorob

Neovlivnitelné: věk, pohlaví, rodinná anamnéza

Ovlivnitelné: ateroskleróza, hypertenze, hyperlipoproteinémie/dyslipidémie, kouření, diabetes mellitus I a II, obezita (špatné stravovací návyky + nedostatek pohybu) stres.

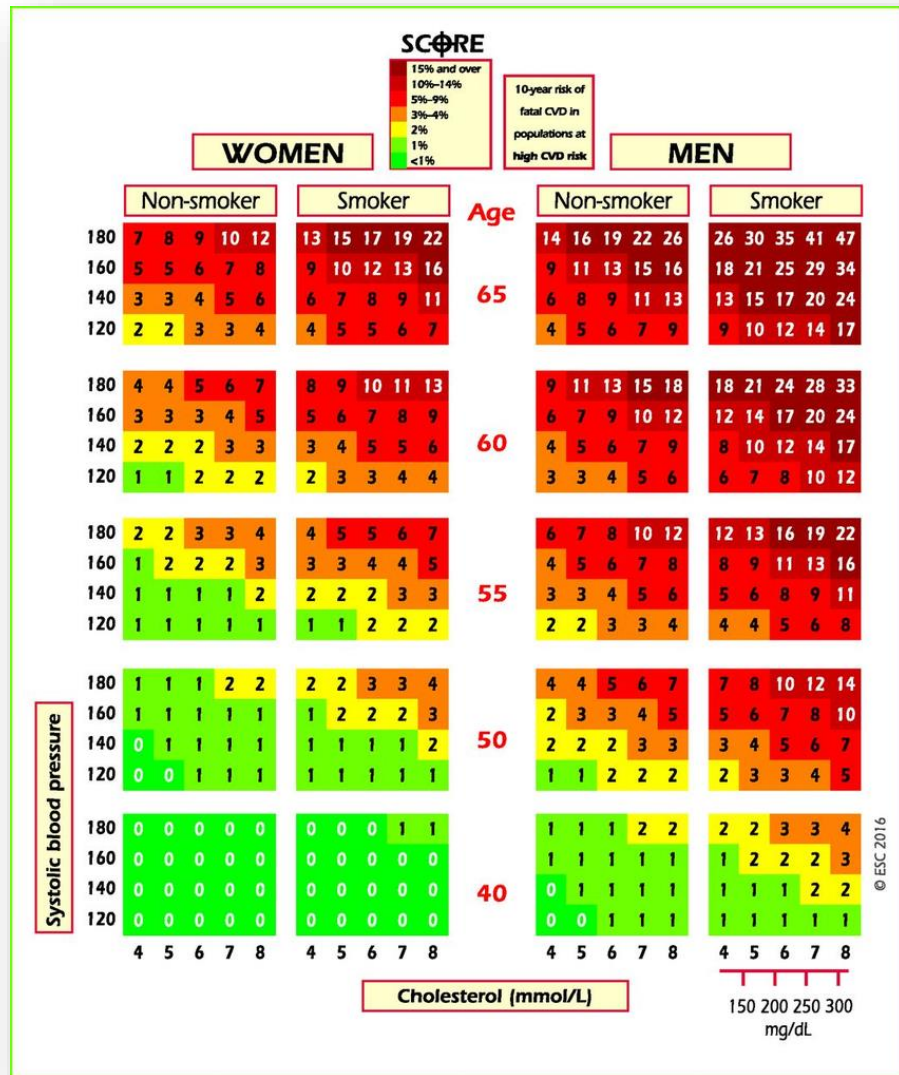
Riziková je \uparrow LDL-koncentrace, \downarrow HDL- koncentrace

Je nezbytné řešit (farmakologicky i nefarmakologicky) **i tyto ovlivnitelné rizikové faktory.**

Farmakologicky:

- **Antihypertenziva**
- **Protidestičková léčiva (antiagregancia)**
- **Hypolipidemika**
- *Antidiabetika*

Rizikové faktory KVS chorob



SCORE TABULKA

- Pohlaví
- Kuřáctví
- Hladina celk. cholesterolu
- Hodnota STK

www.heartscore.org/cs_CZ

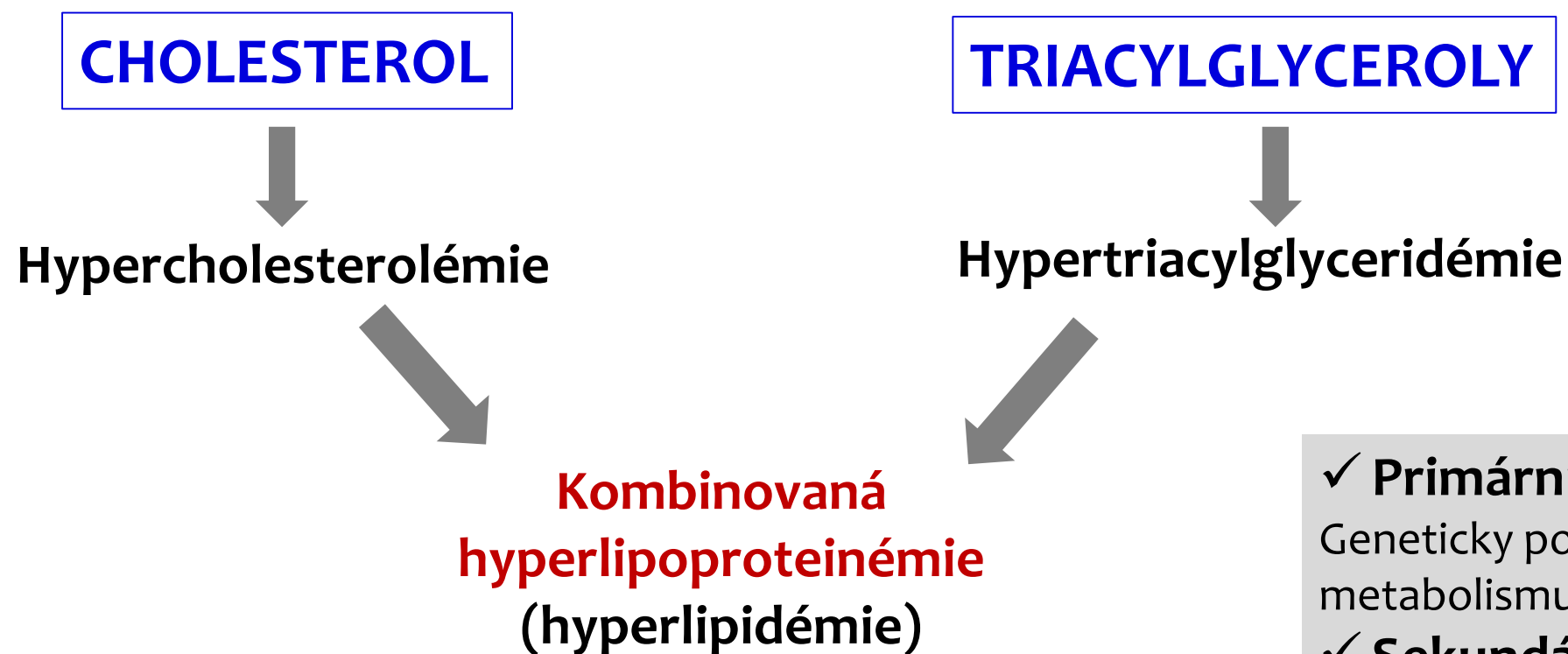
STRATIFIKACE RIZIKA

KVS onemocnění

Volba strategie a intenzita zvolené farmakoterapie

Rizikový faktor **DYSLIPIDÉMIE**

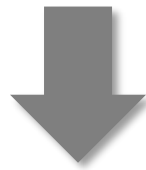
Je to jedna z nejčastějších metabolických poruch charakterizovaná změnou koncentrací lipidů:



- ✓ **Primární poruchy**
Geneticky podmíněné poruchy metabolismu lipidů a lipoproteinů
- ✓ **Sekundární poruchy**
V důsledku onemocnění, které metabolismus lipidů a lipoproteinů

DYSLIPIDÉMIE

DYSLIPIDÉMIE je společně s **HYPERTENZÍ** hlavním rizikovým faktorem pro rozvoj **ATEROSKLERÓZY**



Aterosklerotický plát zužuje cévy ⇒ ICHS
Může dojít k ruptuře, následuje trombóza a ucpání
cévy ⇒ **CMP, plicní embolie, AIM**

FARMAKOTERAPIE dyslipidémie

HYPOLIPIDEMIKA

Statiny

simvastatin

– krátký biologický poločas

atorvastatin

– dlouhý biologický poločas

Fibráty

fenofibrát

Ezetimib

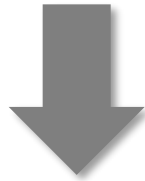
Pryskyřice

kolesevelam

(lontoměňice)

kolestipol

Je-li zjištěna změna koncentrace **cholesterolu** a/nebo **triacylglycerolů** a/nebo **HDL cholesterolu** po 10-ti hod lačnění



Nefarmakologická „léčba“

- Dietní režim s vyloučením živočišných tuků
- Zdravý životní styl
(zákaz kouření, pravidelná fyzická aktivita)



Farmakologická léčba

- Statiny
- Fibráty
- Ezetimib
- Pryskyřice

Rozdělení hypolipidemik podle jejich ÚČINKU

Snižují plazmat.
hladinu cholesterolu
(LDL)

Statiny →
Ezetimib
Pryskyřice

MÚ:

inhibují klíčový enzym
biosyntézy cholesterolu

HMG-CoA reductázu

(hydroxy methyl glutaryl koenzym A
reduktázu)

Snižují
plazmat.hladinu
triacylglycerolů (TG)

Fibráty

Rozdělení hypolipidemik podle jejich ÚČINKU

**Snižují plazmat.
hladinu cholesterolu
(LDL)**

Statiny
Ezetimib →
Pryskyřice

MÚ:

blokuje vstřebávání
cholesterolu z potravy v
tenkém střevě (aby se nezvýšila
jeho endogenní tvorba, kombinujeme
se **STATINY**)

**Snižují
plazmat.hladinu
triacylglycerolů (TG)**

Fibráty

Rozdělení hypolipidemik podle jejich ÚČINKU

**Snižují plazmat.
hladinu cholesterolu
(LDL)**

Statiny
Ezetimib
Pryskyřice →

MÚ:
ve střevním lumen **vážou**
žlučové kyseliny, tím se jich
méně vrací do jater a tělo si
musí vytvářet z cholesterolu
nové žlučové kyseliny (ubývá ho
v plazmě)

**Snižují
plazmat.hladinu
triacylglycerolů (TG)**

Fibráty

Rozdělení hypolipidemik podle jejich ÚČINKU

**Snižují plazmat.
hladinu cholesterolu
(LDL)**

Statiny
Ezetimib
Pryskyřice

**Snižují
plazmat.hladinu
triacylglycerolů (TG)**

Fibráty



MÚ:

jsou agonisté jaderných PPAR- α rcp*. Přes aktivaci tohoto receptoru inhibují produkci VLDL částic v játrech a urychlují jejich degradaci. Také zvyšují lipolýzu. Tím vším klesá počet cirkulujících VLDL částic \Rightarrow je snížen export triacylglycerolů do periferních tkání.

Nežádoucí účinky HYPOLIPIDEMIK

Statiny



- Jaterní poruchy, zvýšení aktivity transamináz a kreatinkinázy (**nutno monitorovat!**)
- Myalgie
- Myozitidy kosterních svalů až **rhabdomyolýza** (akutní rozklad myocytů) a selhání ledvin (myoglobinurie)

Ezetimib

Pryskyřice

Fibráty

Nežádoucí účinky HYPOLIPIDEMIK

Statiny

Ezetimib



- Bolest hlavy
 - GIT dyskomfort: bolesti břicha, průjem
- Nelze kombinovat pryskyřicemi**

Pryskyřice

Fibráty

Nežádoucí účinky HYPOLIPIDEMIK

Statiny

Ezetimib

Pryskyřice



- GIT: zácpa, nadýmání
- suchá, olupující se kůže
- Zvýšené hladiny triacylglycerolů, enzymů ALP (alkalická fosfatáza) a transamináz
- Vzácně porucha příjmu vitamínu K

Fibráty

Nežádoucí účinky HYPOLIPIDEMIK

Statiny

Ezetimib

Pryskyřice

Fibráty



- GIT: nauzea, zvracení
 - Riziko vzniku žlučových kamenů (zvýšením poměru cholesterolu ve žluči)
 - Myalgie, únava
- Nebezpečné myozitidy a rhabdomyolýzy při kombinaci se statiny (lékové interakce)**

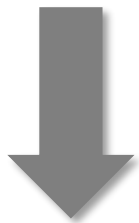
HYPERTENZE

Hypertenze je opakované zvýšení krevního tlaku (TK) nad 140/90 mm Hg prokázané alespoň u 2 ze 3 měření TK, pořízených při nejméně dvou návštěvách u lékaře.
Prevalence v dospělé populaci 20-50 %. V ČR asi 35 %.

Proč léčit hypertenzi když nebolí?

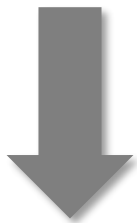
Vysoký arteriální tlak vede k poškození řady orgánů

CÉVY



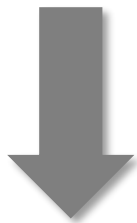
Poškození
endotelu

SRDCE



AIM, SS

MOZEK



CMP

LEDVINY



Chronické
ledvinné selhání

SÍTNICE OKA



Oslepnutí

Příčiny hypertenze

- **zúžení cév**

změna periferní rezistence cév snížením elasticity a poddajnosti velkých tepen

- **zvýšení volumu**

poškozená a snížená funkce glomerulů ledvin a snížený průtok ledvinami

CÍLEM LÉČBY je dosáhnout hodnot TK pod **140/90 mm Hg** a tím snížit riziko vzniku KV příhod.

Klasifikace hypertenze podle etiologie

Primární – esenciální hypertenze

- Cca 90 % všech nemocných s hypertenzí
- Multifaktoriální choroba bez známé organické příčiny

Sekundární hypertenze

Onemocnění se zjistitelnou organickou příčinou, jejímž důsledkem je zvýšení krevního tlaku:

- **Nefrogenní** – nejčastější, provází onemocnění ledvin
- **Endokrinní** – onemocnění kůry či dřeně nadledvin, štítné žl.
- **Léková (iatrogenní)** – dlouhodobé podávání kortikoidů, NSA, hormonální antikoncepce, sympatomimetika,
- **Gestační** – hypertenze v těhotenství

Klasifikace hypertenze podle výše TK

Tabulka 1

Definice a klasifikace krevního tlaku podle měření v ordinaci (v mm Hg)		
Kategorie	Systolický tlak	Diastolický tlak
Optimální	< 120	< 80
Normální	120–129	80–84
Vysoký normální	130–139	85–89
Hypertenze 1. stupně (mírná)	140–159	90–99
Hypertenze 2. stupně (středně závažná)	160–179	100–109
Hypertenze 3. stupně (závažná)	≥ 180	≥ 110
Izolovaná systolická hypertenze	≥ 140	< 90

Pokud hodnoty systolického a diastolického tlaku téhož pacienta spadají do různých kategorií, je třeba při klasifikaci hypertenze zařadit pacienta do vyšší kategorie. Rovněž u izolované systolické hypertenze lze stanovit různé stupně (1, 2 a 3), a to podle hodnot systolického tlaku.

Definice hypertenze: Za arteriální hypertenzi označujeme opakované zvýšení TK > 140/90 mm Hg naměřené minimálně při dvou různých návštěvách.

Součástí léčby všech nemocných s hypertenzí je také

NEFARMAKOLOGICKÁ LÉČBA

- **Změna životního stylu** - omezení příjmu Na⁺, kouření, alkoholu, NSAIDs, kortikoidů. Zvýšení podílu nenasycených mastných kyselin ve stravě, K⁺, Ca²⁺
- **Aerobní zátěž a dynamická svalová činnost** (izotonická kontrakce)
- **Vyloučení izometrické zátěže** (nemění se délka svalu, ale jeho napětí)
- **Snížení tělesné hmotnosti**

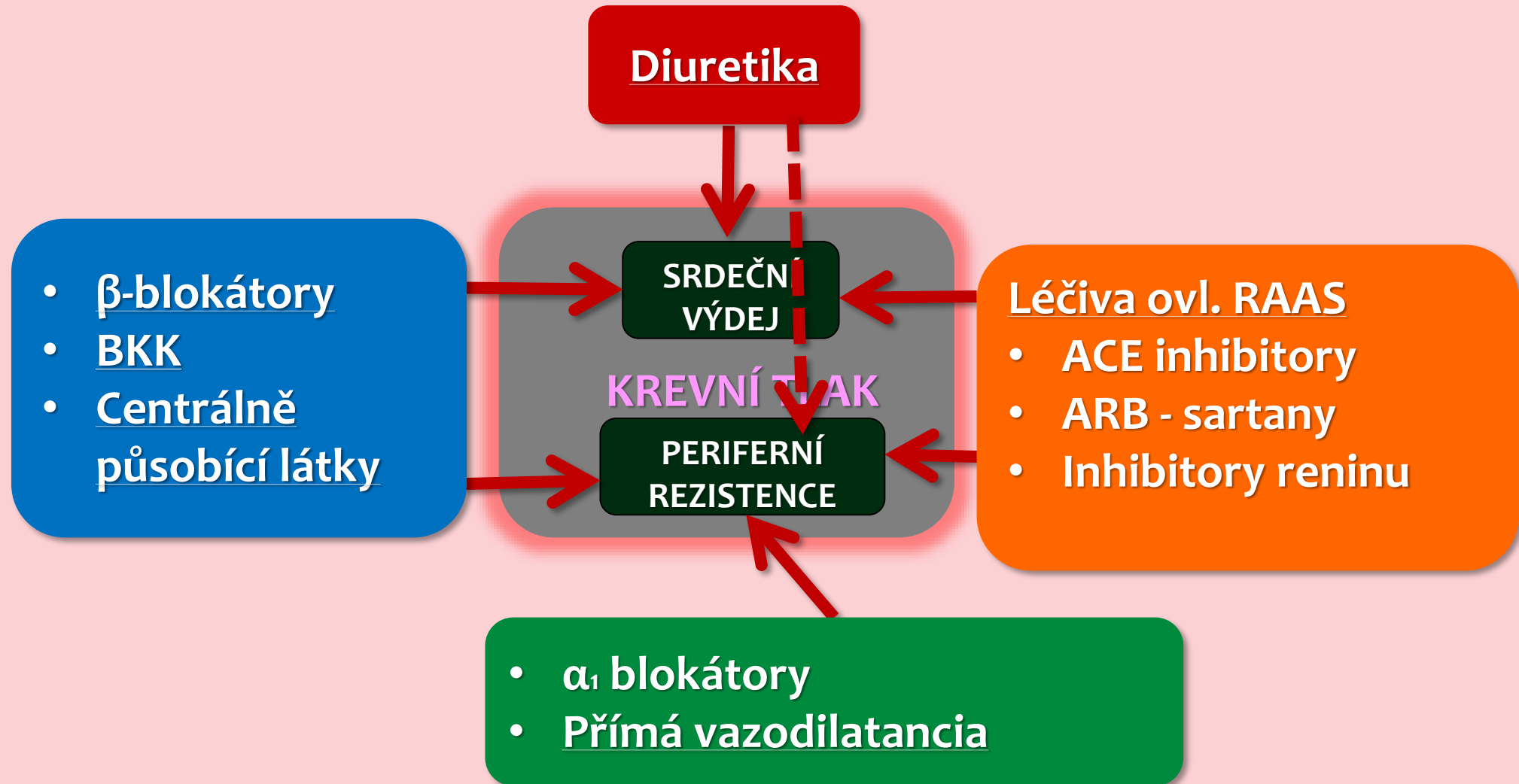
Antihypertenziva 1. linie (léky první volby)

- ACE-inhibitory (ACEi)
- Blokátory receptorů angiotensinu II - ARB (sartany)
- Blokátory kalciových kanálů (BKK)
- Diuretika
- Beta blokátory (BB)

Antihypertenziva 2. linie (léky druhé volby)

- Centrálně působící látky
- Přímá vazodilatancia
- Blokátory periferních α_1 -receptorů
- Inhibitory reninu - kireny

Jak ovlivňují krevní tlak?



ANTIHYPERTENZIVA

1. volby

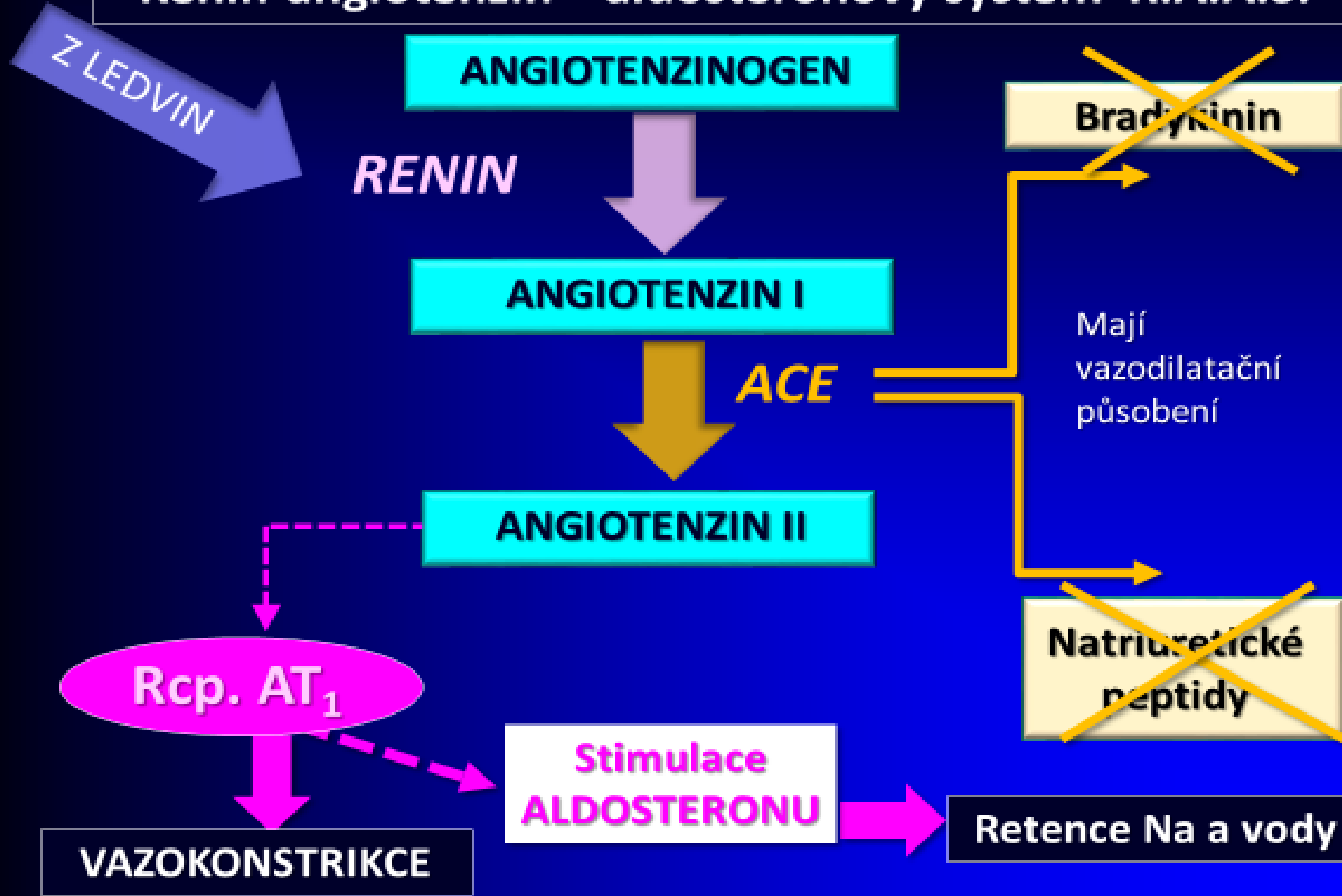
Léčiva inhibující R.A.A.S.

ACEi

ARB - sartany

Inhibitory reninu-kireny

Renin-angiotenzin – aldosteronový systém R.A.A.S.



Léčiva inhibující R.A.A.S.

ACEi

MÚ: reverzibilně blokuje enzym ACE, tím z AT I nevzniká AT II a je také zpomalená degradace bradykininu

kaptopril, perindopril

ARB - sartany

MÚ: Blokuje receptor pro AT II

valsartan, losartan

Inhibitory reninu-kireny

Léky 2. volby !

aliskiren

MÚ: vazba na aktivní místo reninu a inhibice jeho vazby na angiotensinogen \Rightarrow tím z angiotensinogenu nevzniká AT I

Rozsah poklesu TK závisí na aktivitě RAA systému před zásahem (množství Na^+ , objem plasmy, podání diuretik).

1. Inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACEi)

FARMAKOKINETIKA

- VARIABILNÍ POLOČAS: krátkodobé (kaptopril) a dlouhodobé (perindopril)
- jaterní mikrosomální metabolismus (většina jako proléčiva)

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

- hypotenze, hyperkalémie
- zpomalení degradace malých neuropeptidů (bradykinin) → **suchý dráždivý kašel**
- angioneurotický edém (vyšší riziko u černošské rasy)

KONTRAINDIKACE

- těhotenství (jsou teratogenní) , kojení
- primární hyperaldosteronismus

INDIKACE

- hypertenze
 - srdeční nedostatečnost (srdeční selhání)
 - AIM
- ⇒ významné snížení mortality u AIM, CMP

JSOU LÉKEM PRVNÍ VOLBY U

- stavu po AIM, CMP
- remodelaci srdce a cév – hypertrofie LK, chronické srdeční selhání
- hypertenze u pacientů s DM
- šetrný k ledvinám

ZÁSTUPCI

kaptopril, perindopril

2. Blokátory receptoru pro angiotensin I (sartany)

INDIKACE

stejně jako ACEi

ZÁSTUPCI

valsartan, losartan

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

stejně jako ACEi ale nevyvolávají kašel,
protože neovlivňují rozklad bradykininu

Inhibitory reninu

Léky 2. volby !

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Kromě hypotenze také průjem, závratě, bolesti kloubů

ZÁSTUPCI

aliskiren

Kombinace ACE inhibitoru nebo sartanu s aliskirenem je **kontraindikována u pacientů s poruchou ledvin anebo diabetem.**

3. Diuretika a antagonisté aldosteronu

Jsou to léčiva zvyšující diurézu zásahem do zpětné resorpce vody v
TUBULÁRNÍM SYSTÉMU LEDVIN

Proximální /inhibitory karboanhydrázy) acetazolamid

Kličková diuretika furosemid

Thiazidová diuretika hydrochlorothiazid, chlortalidon, indapamid

Kálium šetřící diuretika amilorid

Antagonisté aldosteronu spironolakton

Osmotická diuretika mannitol

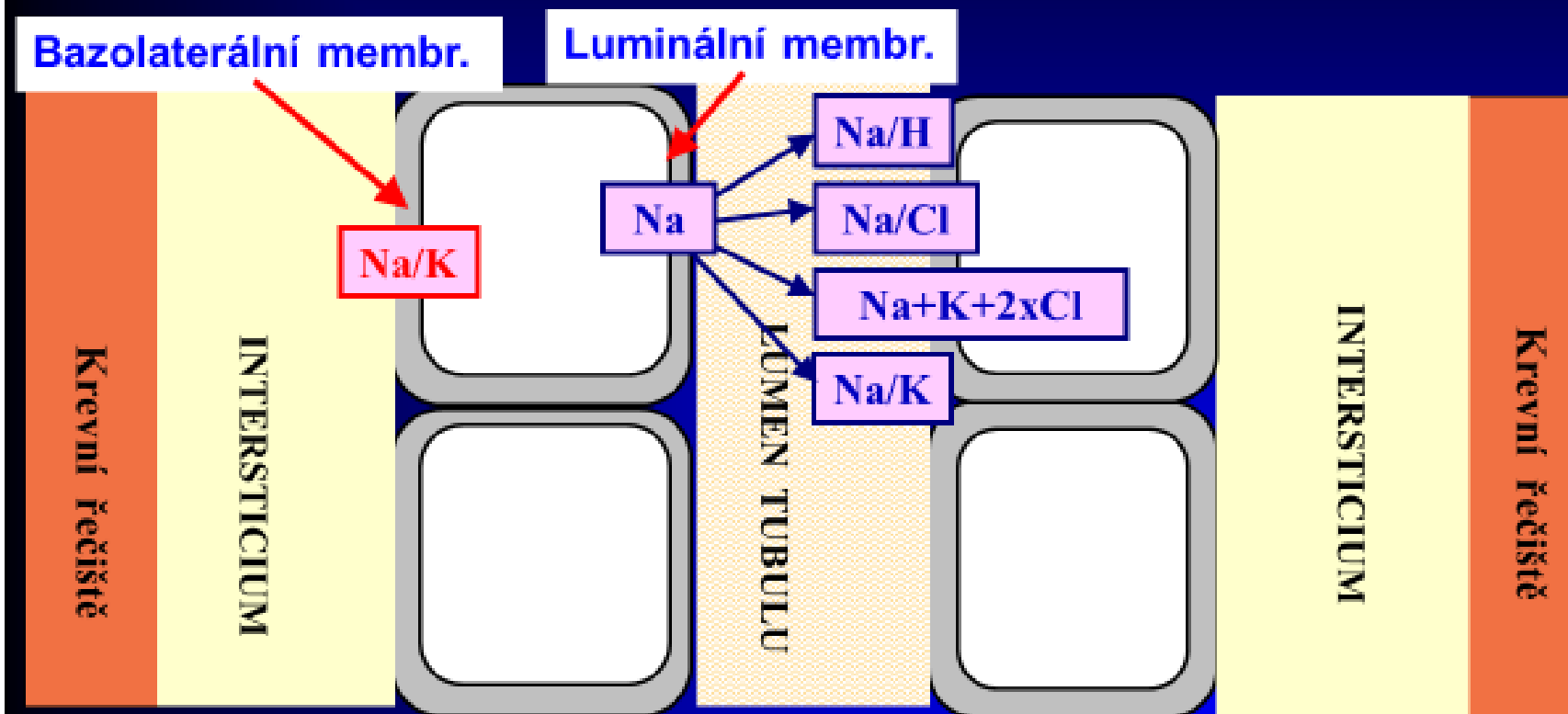
Mechanismus antihypertenzního účinku diuretik:

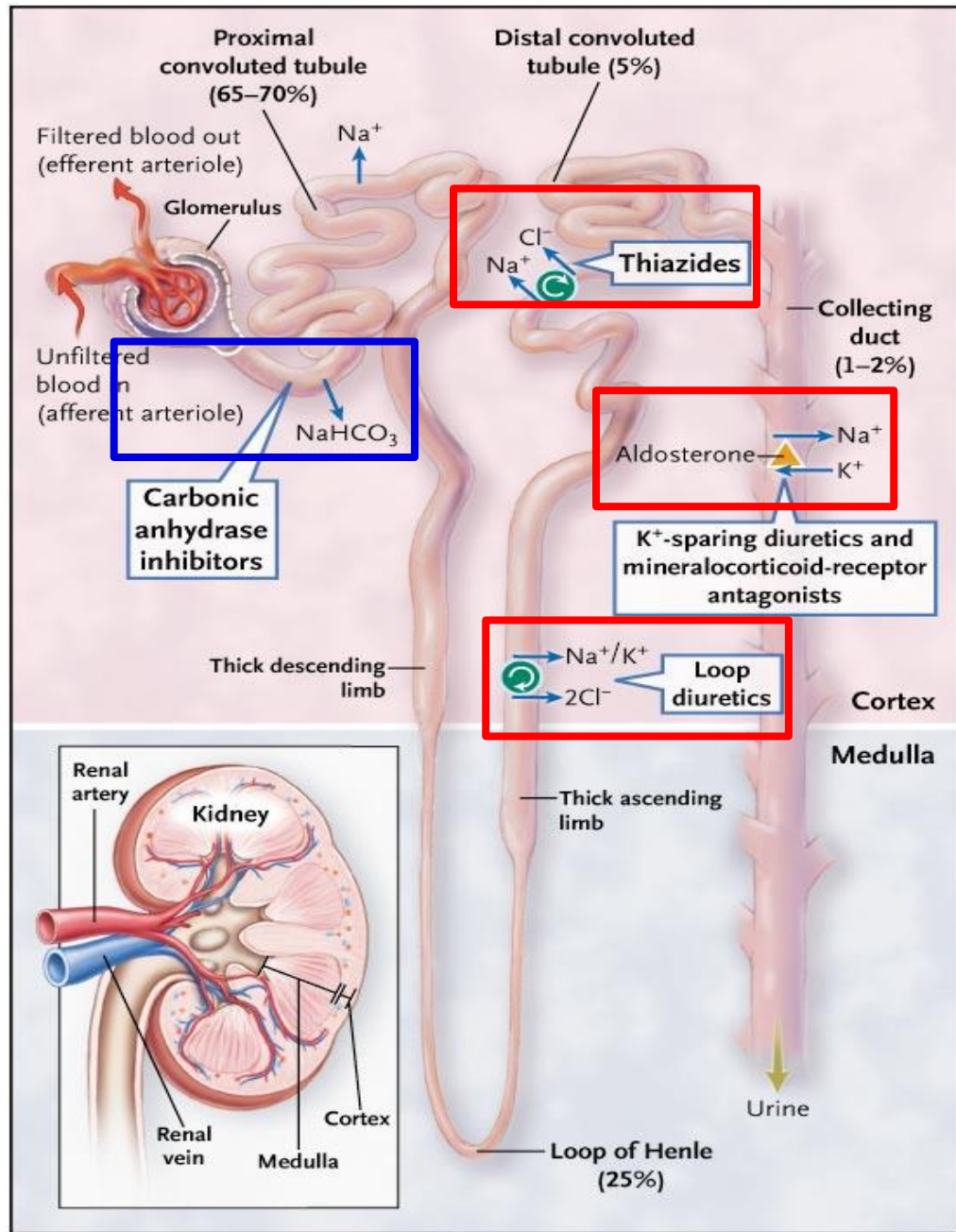
- pokles plazmatického objemu (zvýšená diureza)
- pokles periferní cévní rezistence a vazodilatace

Působí ovlivněním transportních mechanismů pro sodík na různých místech tubulárního systému:

- ✓ proximální tubulus
- ✓ vzestupné raménko Henleho kličky
- ✓ distální tubulus
- ✓ sběrné kanálky

Transportní mechanismy pro Na^+ ionty na luminální membráně tubulárního systému ledvin





Kde zasahují jednotlivé skupiny diuretik do zpětné resorpce vody v ledvinách?

Inhibitory karboanhydrázy= proximální diuretika

Působí v proximálním tubulu

MÚ: Inhibice enzymu karboanhydrázy \Rightarrow zástava tvorby H_2CO_3 \Rightarrow chybí vodík pro antiport H^+/Na^+

INDIKACE

- glaukom
- výšková nemoc
- metabolická alkalóza
- nepoužívají se pro terapii HT

ZÁSTUPCI

acetazolamid

Klíčková diuretika

Působí v tlustém vzestupném raménku Henleho kličky.

MÚ: Inhibují čtyř-iontový KOTRANSPORT Na,K, 2xCl

→ zablokování přestupu iontů do intersticia → snížení osmolarity intersticia → nižší přestup vody z lumen v následujícím úseku tubulu → **zvýšená diuréza**

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

- iontová dysbalance (ztráty Na⁺, Cl⁻, K⁺, Ca²⁺, Mg²⁺)
- ototoxicita
- hypovolémie (tromby)

ZÁSTUPCI

furosemid

JSOU TO VYSOCE ÚČINNÁ DIURETIKA

Nevýhodou jsou velké iontové ztráty a možnost aktivace RAAS.

Výhodou, že účinkuje i u pacientů s insuficiencí ledvin.

Thiazidová (distální) diuretika

Působí v distálním tubulu.

MÚ: inhibují **SYMPORT** Cl^- a Na^+ iontů. Inhibice resorpce Na^+ iontů \Rightarrow inhibice návratu vody do organismu \Rightarrow **zvýšená diuréza**.

Ta přetrvává až 12 hod. Antihypertenzní účinek se vyvíjí pozvolna (za 3-4 týdny).

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

- hypokalémie
- metabolická alkalóza
- hyperurikémie
- hypovolémie (možný vznik trombů)

Při snížené funkci ledvin vykazují malý diuretický efekt \Rightarrow **nutno použít kličková diuretika!**

ZÁSTUPCI

hydrochlorothiazid, chlortalidon, indapamid

Kálium šetřící diuretika

Antagonisté aldosteronových receptorů

Působí v korové části sběrných kanálků

MÚ: Inhibují antiport Na^+/K^+ → inhibice zpětné resorbce Na^+ iontů a vody

působí na **aldosteronový**
receptor jako **antagonista**
⇒ **spironolakton**

působí **buď** přímo na tento kanál

⇒ **amilorid**

Kálium šetřící diuretikum

Slabší diuretické účinky, využití v kombinaci s jinými diuretiky ke kompenzaci draslíkových ztrát

Zvýšená diuréza

- Na^+ odchází ven
- K^+ zůstává uvnitř

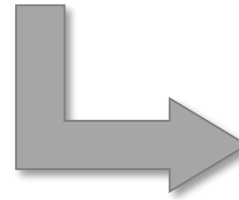


Spironolakton také:

inhibuje proliferaci fibroblastů ve stěně cévní a myokardu ⇒ **má příznivý efekt na remodelační změny myokardu**

SPECIFICKÉ NÚ

- gynekomastie u mužů
- poruchy menstruačního cyklu u žen
- poruchy reprodukce u obou pohlaví



**vhodné pro pacienty
s chronickým s. s.**

Je schopen blokovat nejen aldosteronové, ale také androgenní receptory = antiandrogenní látka

Osmotická diuretika

Působí ve všech částech nefronu

MÚ: Jsou to osmoticky aktivní látky způsobující hyperosmolaritu filtrátu.

Nejsou zpětně reabsorbována do těla.

Nepoužívají se pro terapii hypertenze

INDIKACE

- forsírovaná diuréza u intoxikací
- zvýšený intrakraniální/nitrooční tlak
- akutní renální selhání

ZÁSTUPCE

mannitol

Diuretika - SHRNU TÍ

INDIKACE

1. HYPERTENZE

- výhodná léčiva do v kombinací (**thiazidová, kálium šetřící**)
- u pacientů s renálním selháním (**kličková**)
- u pacientů s rezistentní hypertenzí (**antg. aldosteronu**)

1. SRDEČNÍ SELHÁNÍ

- chronické (**thiazidová, kálium šetřící, kličková**)

3. FORSÍROVANÁ DIURÉZA (**kličková, osmotická**)

4. EDÉMY (**kličková, osmotická**)

5. HYPERKALCÉMIE (**kličková**)

Diuretika - SHRNU TÍ

VÝHODY

- mají velký kombinační potenciál s ostatními ATH
- nemají žádné CNS - NÚ
- **dobrý antihypertenzní efekt vykazují zvl. u starších lidí a černošské populace**
- mají nízkou cenu

Diuretika - SHRNU TÍ

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

- **HYPOVOLÉMIE** (kličková d.)
Riziko prerenálního selhání a zvýšené riziko trombóz
- **HYPOKALÉMIE** (thiazidová a kličková d.) nebo
- **HYPERKALÉMIE** (kálium šetřící, antg. aldosteronu)
Poruchy srdečního rytmu, poruchy nervosvalového přenosu vzruchu
- **METABOLICKÁ ALKALÓZA** (z hypokalémie) nebo
- **METABOLICKÁ ACIDÓZA** (z hyperkalémie)
- **HYPOMAGNEZÉMIE, HYPOKALCÉMIE** (kličková d.) Osteoporóza
- **HYPERGLYKÉMIE**
Inhibice sekrece inzulínu v β buňkách daná hyperkalémií

Diuretika - SHRNU TÍ

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY pokračování....

- **METABOLICKÉ PORUCHY** (thiazidová d.)
 - ✓ porucha glycidové tolerance
 - ✓ porucha lipidového metabolismu (hyperlipoproteinémie)
 - ✓ hyperurikémie
- **OTOTOXICITA** (kličková d.)
 - změna elektrolytů (Na, Cl, K, Mg, Ca) v endolymfě a ovl. VIII. hlav. nervu (n. *vestibulocochlearis*)

Všechny NÚ jsou **silně závislé na dávce**, proto je nyní snaha používat dávkování na dolní hranici terapeutického rozmezí, s výjimkou léčby těžké hypertenze. Proto se **kombinují** s ostatními skupinami léčiv HT

4. Blokátory vápníkových kanálů (BKK)

MÚ: Specificky inhibují vstup Ca^{2+} iontů do buněk hladké svaloviny a kardiomyocytů přes **napětově řízené kanály typu L**

V buňkách hladké svaloviny
(cévy, bronchy, GIT, děloha) \Rightarrow
snížení periferní rezistence

V převodním systému srdečním
(SA, AV uzel) \Rightarrow **snížení
kontraktility, SF**

Dihydropyridiny

Působí na hladkou svalovinu cév, neblokují vápníkové kanály v kardiomyocytech ani v buňkách převodního systému srdečního, pouze v hladké svalovině (= jsou vazoselektivní) \Rightarrow **funkce myokardu ovlivněna není, snižují krevní tlak**

Antihypertenziva (samostatně i v kombinacích)

4. Blokátory vápníkových kanálů (BKK)

MÚ: Specificky inhibují vstup Ca^{2+} iontů do buněk hladké svaloviny a kardiomyocytů přes **napětově řízené kanály typu L**

V buňkách hladké svaloviny
(cévy, bronchy, GIT, děloha) \Rightarrow
snížení periferní rezistence

V převodním systému srdečním
(SA, AV uzel) a koronární cévy
 \Rightarrow **snížení kontraktility, SF**

Non-dihydropyridiny

Působí nejen na hladkou svalovinu cév ale **působí i na myokard**
včetně koronárních cév

Antiarytmika
Léčba anginy pectoris

4. Blokátory vápníkových kanálů (BKK)

Dihydropyridiny

Dělíme do generací podle **selektivity k cévám a délky účinku**:

nifedipin (1. generace) - krátké trvání účinku (pouze retardovaná LF)

felodipin (2. generace) - střední trvání účinku

amlodipin (3. generace) - dlouhé trvání účinku, vysoká vazoselektivita

Non-dihydropyridiny

verapamil, diltiazem (pouze retardované LF)

FARMAKOKINETIKA

variabilní poločas eliminace (např. nifedipin vs. amlodipin – 2h versus 40h)
metabolizace enzymy CYP P450 (**verapamil** a **diltiazem** inhibují CYP3A4)

INDIKACE

- hypertenze
- arytmie
- angina pectoris

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

- hypotenze
- perimaleolární otoky kolem kotníků
- bolest hlavy, návaly krve v obličeji, hyperplázie dásní
- reflexní tachykardie, palpitace (dihydropyridiny s rychlým nástupem účinku)

5. Betablokátory

MÚ: blokují **adrenergní reakce** zprostředkované převážně přes adrenergní **β_1 receptory**. Jsou to kompetitivní antagonisté endogenních katecholaminů.

Antihypertenzní účinek je dán:

- zásahem do RAAS (inhibice vyplavení reninu)
 - snížením srdečního výdeje
 - snížením spotřeby O₂ v myokardu
- } zpomalením činnosti myokardu

- **Ze všech antihypertenziv 1. volby mají nejvíce NÚ** (zejména u mladších pacientů)
- **Plný antihypertenzní efekt mají až za cca 14 dní terapie**

5. Betablokátory (BB)

ROZDĚLENÍ:

- **Lipofilita /hydrofilita**
- **Selektivita** vazby na β rcp. (neselektivní x kardioselektivní)
- **Parciální agonistická aktivita** (s ISA x bez ISA)
- **Další kombinované účinky** (blokáda α -receptoru, přímý vazodilatační efekt...)

1. generace

selektivní / neselektivní s ISA / bez ISA

2. generace

betablokátory s kombinovanými účinky

1. generace betablokátorů

NESELEKTIVNÍ $\beta_1 + \beta_2$ receptory

**BEZ
ISA** sotalol
timolol
antiglaukomatikum

**S
ISA** karteolol
antiglaukomatikum

KARDIOSELEKTIVNÍ β_1 receptory

**BEZ
ISA** atenolol
metoprolol
esmolol
 $t_{1/2} = 2-10$ min.

**S
ISA** acebutolol

nebivolol

$t_{1/2} = 30-50$ hod

+ mírné vazodilatační
účinky zprostředkované NO

2. generace beta blokátorů s kombinovanými účinky

Kromě β_1 a β_2 receptorů mohou:

- inhibovat **α_1 -receptory, Ca^{2+} kanály**
- vychytávat **volné kyslíkové radikály** \Rightarrow antioxidační účinky

karvedilol

neselektivní antg. na **β -receptorech** +

- selektivní antg. na **α_1 -rcp** + **blokáda Ca^{2+} kanálů**

\Rightarrow **vazodilatační účinek**

- vychytává volné kyslíkové radikály \Rightarrow **antioxidační účinek**

I: hypertenze, ICHS, srdeční selhání

labetalol

neselektivní antg. na **β -receptorech** +

- selektivní antg. na **α_1 -rcp** + **ISA na β_2 -rcp** \Rightarrow **zesílený**

vazodilatační účinek

I: těžká hypertenze (i.v. LF) hypertenze v těhotenství (od 2. trimestru)

Beta blokátory - SHRNUTÍ

INDIKACE

- hypertenze
- ICHS
- arytmie
- chronické srdeční selhání (pouze pokud je pacient oběhově stabilizován !)
- glaukom, třes, anxieta...

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY (častější u mladších pacientů)

- negativní ovlivnění lipidového a glukózového metabolismu
- bronchospasmus (neselektivní BB)
- poruchy periferního prokrvení (neselektivní BB)
- bradyarytmie a KV blokáda (BB bez ISA)
- insomnie (noční můry), sedace, deprese, únava (lipofilní BB)

Při vysazení rebound fenomén ⇒ vysazovat postupně

ANTIHYPERTENZIVA

2. volby

Centrálně působící antihypertenziva

- **Centrální α_2 -agonisté**
- **Agonisté imidazolinových I_1 receptorů**
⇒ snížení tonus sympatiku centrálně

Blokátory periferních α_1 -receptorů (alfa blokátory)

⇒ blokáda α_1 rcp. na periférii (v cévách)

Centrální α_2 -agonisté + periferní α_1 -antagonisté

⇒ kombinace účinků obou předchozích skupin

Vazodilatancia (přímá)

⇒ přímý vliv na stěnu cév

Centrálně působící antihypertenziva

- Centrální α_2 -agonisté
- **Agonisté imidazolinových I_1 receptorů**

⇒ snížení tonu sympatiku centrálně

methyldopa

MÚ:

- aktivace centrálních α_2 rcp. v mozkovém kmeni a
- aktivace presynaptických α_2 rcp. na periférii
- nepřímé sympatolytikum (falešný prekurzor)

klonidin

MÚ:

- aktivace centrálních α_2 rcp a částečně také imidazolinových I_1 receptorů v mozkovém kmeni.



Nežádoucí účinky

- suchost v ústech
- nazální kongesce
- Impotence
- ortostatická hypotenze
- *sedativní účinek je slabší u metyldopy než u klonidinu.*
- *rebound fenomén u klonidinu*

Centrálně působící antihypertenziva

- Centrální α_2 -agonisté
- **Agonisté imidazolinových I_1 receptorů**
⇒ snížení tonu sympatiku centrálně

methyldopa

INDIKACE:

- hypertenze v těhotenství
- hypertenze u pacientů s renální insuficiencí

klonidin

INDIKACE:

- hypertenzní krize (ARO)
- analgosedace (obdobnou indikaci a MÚ má dexmedetomidin)

Centrálně působící antihypertenziva

- **Centrální α_2 -agonisté**
- **Agonisté imidazolinových I_1 receptorů**

⇒ snížení tonu sympatiku centrálně

rilmenidin

MÚ:

Stimulují I_1 receptory (v prodloužené míše a ledvinách)

To vede k inhibici sympatické stimulace srdce, cév, ledvin a ke snížené sekreci reninu a ADH

INDIKACE:

- hypertenze
- prevence diabetické nefropatie

Jsou metabolicky příznivé.



Nežádoucí účinky

- **NEVYVOLÁVAJÍ** suchost v ústech (neovlivňují α_2 rcp.)
- nenavozují rebound fenomén

Blokátory periferních α_1 -receptorů (alfa blokátory)

prazosin

MÚ:

- reverzibilní blokáda α_1 rcp. v cévách \Rightarrow relaxace hladké svaloviny cév \Rightarrow snížení periferního cévního odporu \Rightarrow **pokles TK**
- neovlivňují α_2 rcp. , nezvyšují uvolňování NA

INDIKACE:

- V monoterapii – benigní hyperplázie prostaty
- v kombinaci – antihypertenziva

NÚ:

ortostatická hypotenze až synkopa zejména po 1. dávce \Rightarrow nutno začít s nižší dávkou podanou večer před spaním a postupně zvyšovat

Centrální α_2 -agonisté + periferní α_1 -antagonisté

urapidil

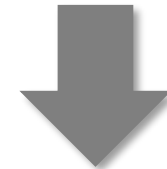
MÚ: má duální účinek

- agonista α_2 -receptorů v CNS
- antagonist α_1 -receptorů na periférii



snížení tonu sympatiku centrálně

vazodilatace



snížení periferní cévní
rezistence bez reflexní
tachykardie



silný antihypertenzní
účinek

Injekční LF s rychlým nástupem účinku v minutách

INDIKACE:

- těžká hypertenze, hypertenze v průběhu operace
- emergentní hypertenzní stavy na JIP

NÚ:

- Při vyšších dávkách sedace
- bradykardizující účinek

Vazodilatancia (přímá)

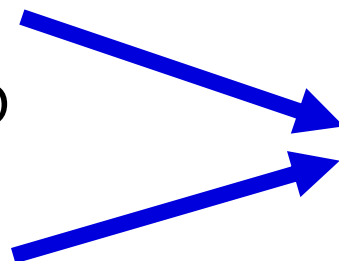
⇒ přímý vliv na stěnu cév

Nitráty - nitroglycerin

Za pomoci SH- skupin se uvolňuje NO

Donory NO - molsidomin

Dodání NO skupin přímo



vzestup cGMP ⇒ snížení vápníku v buňce ⇒ **RELAXACE HLADKÉ SVALOVINY**

INDIKACE:

nitroglycerin

- Angina pectoris (stenokardie) – pref. sublinguální podání
- hypertenzní krize - infuzní podání

molsidomin

- profylaxe myokardiální ischemie - perorální podání (retard.LF)

NÚ nitroglycerinu
tachyfylaxe

Další vazodilatancia:
sildenafil erektdysfunkce
bosentan PAH

ISCHEMICKÁ CHOROBA SRDEČNÍ

je způsobena nedostatečným prokrvením myokardu – **ischémií** – a nedostatečným přísunem kyslíku a živin.

ETIOPATOGENEZE ISCHEMIE

- Aterosklerotický plát v koronární tepně ⇒ **zúžení lumen tepny** (nad 50% je významná) nebo trombus (*akutní AP)
- Funkční porucha cévního endotelu (koronární spasmus nebo porucha relaxace)
- K ischemii přispívá také zkrácení diastolické fáze (tachykardie)

Akutní ICHS

dochází k **náhlému uzávěru** koronárních tepen (krevní sraženina)

V závislosti na akutním projevu ischemie se může objevit **ANGINA PECTORIS** = forma ICHS.
Její projevem je stenokardie

Chronická ICHS

dochází k **pomalému zužování** koronárních tepen

Zastavení procesu atherogeneze a dalšího zúžování cév nebo jejich uzávěr trombem

Hypolipidemika

Antiagregancia

Farmakologická TERAPIE ICHS

Snížení práce srdce a tím nároků na kyslík

Beta blokátory

Akutní úleva od ischemických bolestí (stenokardie)

Přímá vazodilatancia (nitráty a donory NO skupin)

Nefarmakologická terapie - úprava životosprávy...

Intervenční terapie u akutní ICHS – angioplastika, perkutánní koronární intervence – stenty (PCI)

TERAPIE srdečního selhání (SS)

Srdce jen obtížně plní funkci pumpy, tedy nedostatečně zásobuje orgány krví. nebo selhává úplně. Poškozené je vypuzování krve (systolické srdeční selhání) nebo plnění komor (diastolické srdeční selhání).

Je to konečné stádium většiny kardiovaskulárních onemocnění.

ETIOPATOGENEZE

Dochází k poklesu srdečního výdeje. Ten je dán **snížením tepového** (systolického, ejekčního) **objemu nebo poklesem SF**. Zpočátku lze kompenzovat zvýšením SF, při dalším zvyšování neúměrně stoupá práce srdce (metabolické nároky, další zhoršování selhávání).

TERAPIE srdečního selhání (SS)

Chronické SS

Nejčastěji je následkem ICHS
nebo



- ✓ kardiomyopatie
- ✓ arteriální hypertenze
- ✓ závažných arytmií



Akutní SS

Vzniká:

- dekompenzací chronického SS
- de novo



- ✓ akutní koronární syndrom
(plicní edém, kardiogenní šok...)
- ✓ akutní arytmie
- ✓ hypertenzní krize...

Farmakoterapie chronického s. s.

Snížení retence tekutin (otoky)
úprava hyperaktivity RAAS ⇒

DIURETIKA

Inhibitory ACE, sartany

Antg. aldosteronu

Zastavení remodelace myokardu ⇒

Zvýšení kontraktility myokardu a tím jeho vypuzovací funkce ⇒ **digoxin**

Snížení cévní rezistence v systémovém řečišti ⇒

Vazodilatancia

Optimalizace SF, úprava sympatoadrenální aktivace
(pouze u stabilizovaného SS) ⇒

Beta blokátory

Snížení výskytu závažných poruch rytmu ⇒

digoxin, amiodaron

Farmakoterapie akutního s. s.

AKUTNÍ EDÉMY ⇒

DIURETIKA – furosemid i.v.

HYPERTENZNÍ KRIZE ⇒

Vazodilatancia – nitroglycerin i.v.

Těžká systémová HYPOTENZE ⇒ noradrenalin

Zvýšení KONTRAKTILITY
MYOKARDU a tím jeho vypuzovací
funkce ⇒

Léčiva s pozitivně inotropním účinkem
levosimendan, dopamin, dobutamin

ARYTMIE ⇒

Podání antiarytmika podle typu arytmie

Stále častější jsou chirurgická řešení akutních arytmií. Důraz se klade na prevenci (*angioplastika, stenty, implantace kardiostimulátoru nebo kardioverteru...*)

ANTITROMBOTIKA

Antikoagulancia

Profylaxe před vznikem trombu
(obvykle ve venózním řečišti)

PŘÍMÁ: heparin, nadroparin, dabigatran, apixaban

NEPŘÍMÁ: warfarin

Fibrinolytika

Rozpouštění již hotových trombů
(v arteriálním i venózním řečišti)

altepláza, retepláza

Antiagregancia

Profylaxe před vznikem trombu
(obvykle v arteriálním řečišti)

ASA, klopidogrel

Podrobněji na cvičení

Děkuji Vám

za pozornost

