

Farmakologie  
kardiovaskulárního systému a  
ledvin. Farmakologie  
respiračního systému.

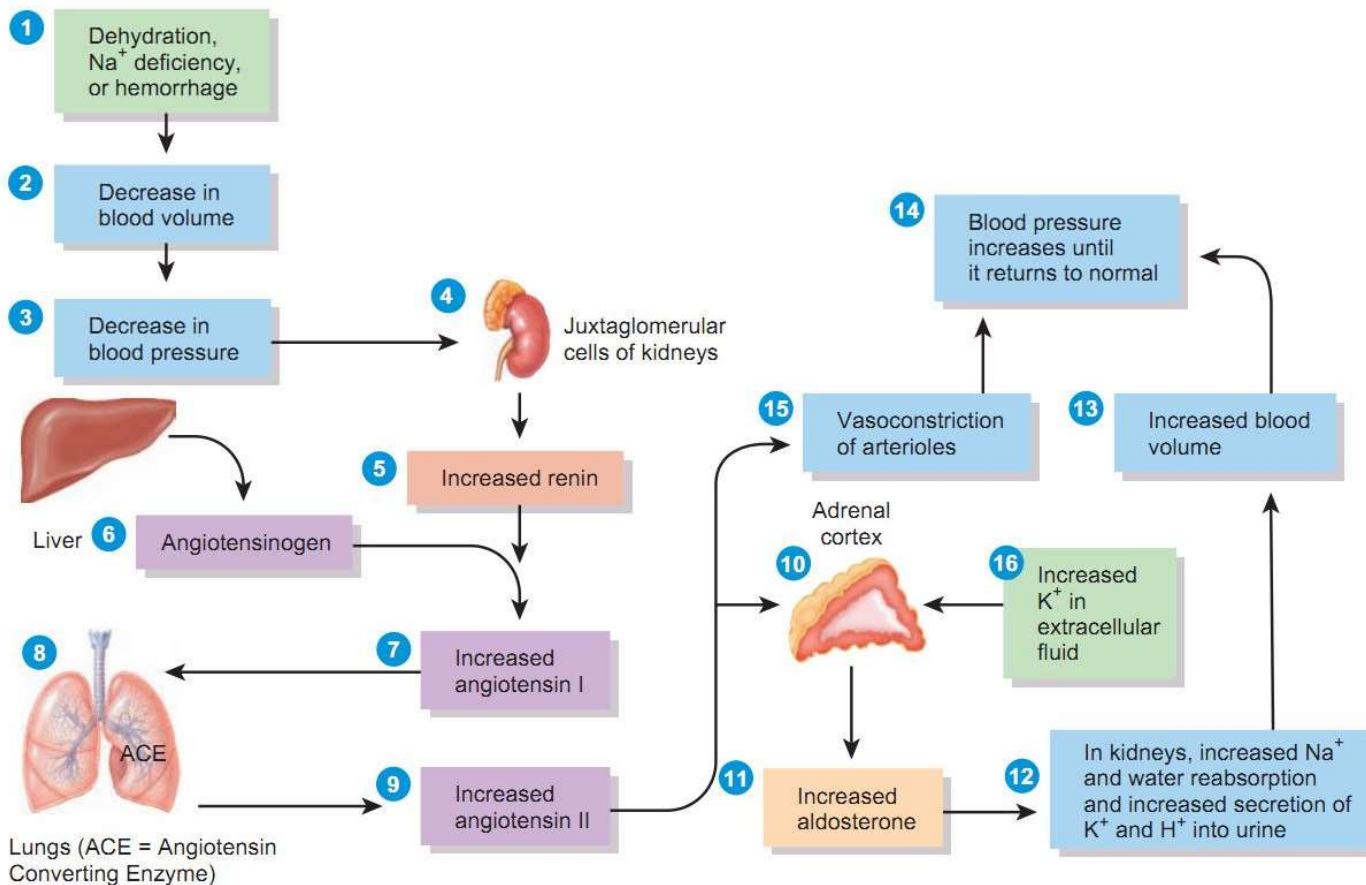
# Léčiva kardiovaskulárního systému

- Léčiva ovlivňující RAS
- Léčiva ovlivňující sympatoadrenální systém
- Diuretika
- Vasodilatancia
- Léčiva ovlivňující ischemii myokardu
- Léčiva s pozitivně inotropním účinkem
- Antiarytmika
- Venofarmaka a sklerotizační léčiva

# Léčiva ovlivňující RAS

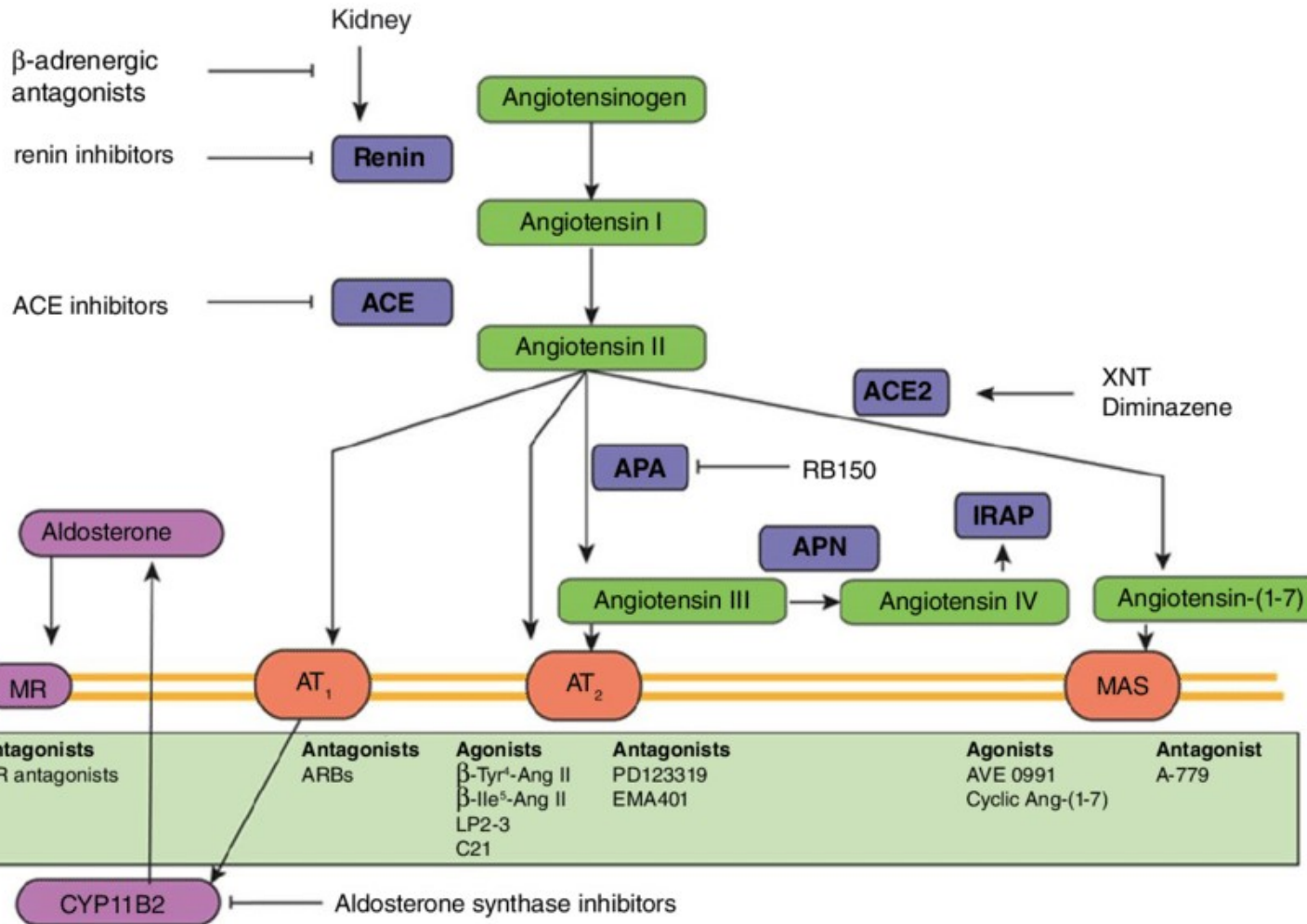
## Regulation of aldosterone secretion by the renin–angiotensin–aldosterone (RAA) pathway.

Aldosterone helps regulate blood volume, blood pressure, and levels of  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , and  $\text{H}^+$  in the blood.



- AT1 – vazokonstrikce, retence sodných iontů, protrombotický účinek, hyperglykémie, zvýšení srdeční kontraktivity
- B – vazodilatace, natriuréza, diuréza
- Mas (AT1-7) – vazodilatace, natriuréza, diuréza, stimulace utilizace glukózy a lipolýza
- AT2 - vazodilatace, natriuréza, diuréza, stimulace utilizace glukózy
- AT4 – kognitivní funkce, vazodilatace, natriuréza, diuréza, stimulace utilizace glukózy a lipolýza
- Prorenin/renin R – proliferace a reparace

# Léčiva ovlivňující RAS



- ACE inhibitory
- Sartany (AT1 blokátory)
- MR blokátory
- Inhibitory reninu
- betablokátory

# ACE inhibitory

- Kompetitivní inhibice angiotenzin-konvertující enzym (ACE)
- KI: těhotenství (teratogenní účinek, spolu se sartany)
- NÚ: suchý dráždivý kašel (až 30 % pacientů), angioedém, retence draslíku, snížení glomerulární filtrace
- Lékové interakce (I): ACEI a sartany, antirevmatika a antiflogistika
- Použití: arteriální hypertenze, chronické srdeční selhání se sníženou systolickou funkcí levé komory, sekundární prevence (infarkt myokardu), diabetická nefropatie s proteinúrií

# ACE inhibitory

- Perindopril, ramipril – dlouhý  $t_{1/2}$
- Současně nejlépe doložený účinek u dalších indikací

**Tab. 4** Srovnání plazmatických poločasů proléčiv a aktivních metabolitů a jejich afinity k plazmatickému a tkáňovému ACE

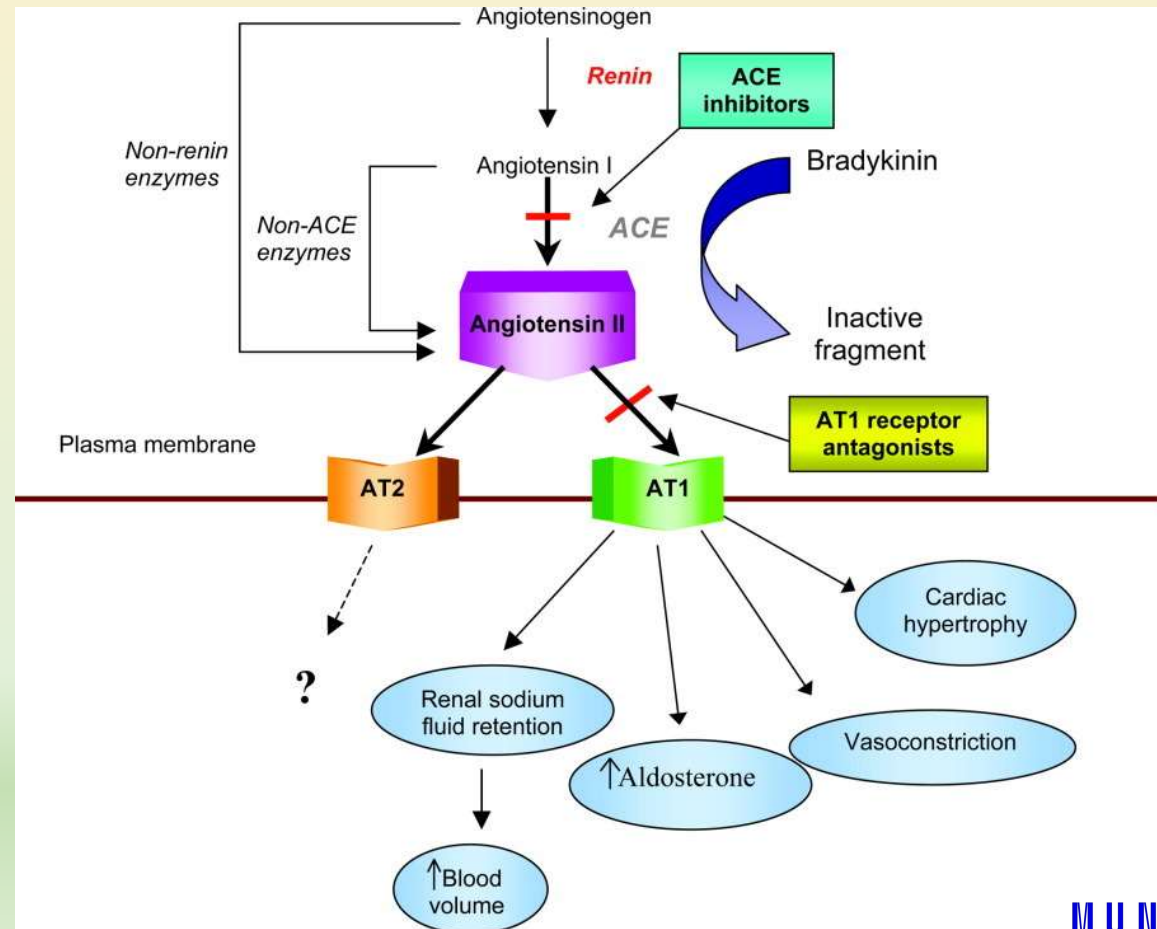
	$t_{1/2}$ mateřské látky (h)	$t_{1/2}$ aktivního metabolitu (h)	poznámka
kaptopril	2 (účinná látka)	není aktivní metabolit	velmi nízká vazba na plazmatický i tkáňový ACE, aktivní je mateřská látka, nemá aktivní metabolit
quinapril	< 1	2,2	vysoká vazba zejména na tkáňový ACE
cilazapril	< 1	9	vysoká vazba na plazmatický ACE
enalapril	1,3	11	velmi nízká vazba na plazmatický i tkáňový ACE
fosinopril	< 1	11–12	velmi nízká vazba na tkáňový ACE
lisinopril	12 (účinná látka)	není aktivní metabolit	nízká vazba na plazmatický i tkáňový ACE, aktivní je mateřská látka, nemá aktivní metabolit
trandolapril	0,7–1,3	16–24	vysoká vazba na plazmatický i tkáňový ACE
ramipril (≥ 5 mg)	< 1	13–36	pomalá disociace z vazebných míst na ACE, vysoká vazba na tkáňový ACE
perindopril	1,2	30–120	velmi pomalá disociace z vazebných míst na ACE, vysoká vazba na plazmatický i tkáňový ACE

ACE – angiotenzin konvertující enzym;  $t_{1/2}$  – poločas léčiva

podle [18] – databáze DrugBank

# AT1 blokátory - sartany

- Blokáda AT1 bez ovlivnění dalších receptorů
- Biologická dostupnost až 60 %
- NÚ: retence draslíku, reverzibilní snížení glomerulární filtrace
- KI: těhotenství
- I: zvýšení hladiny některých léčiv (digoxin), ACEI
- P: hypertenze, diabetická nefropatie, sekundární prevence aterosklerotických příhod, nižší účinek v porovnání s ACEI u chronického srdečního selhání
- Telmisartan, kandesartan (snížení výskytu kardiovaskulárních příhod u nemocných se srdečním selháním), valsartan



# Inhibitory reninu

- Snížení konverze angiotenzinogenu na angiotenzin I
- Aliskiren
- Srovnatelný s ACEI a sartany
- NÚ: zvýšené riziko mozkových cévních příhod

Tab. 2 ZÁKLADNÍ FARMAKOKINETICKÉ PARAMETRY ALISKIRENU A HYDROCHLOROTHIAZIDU

	aliskiren	hydrochlorothiazid
absorpce	velmi rychlá	středně rychlá
biologická dostupnost F (%)	2–3	60–80
čas dosažení maximální plazmatické koncentrace $t_{max}$ (h)	1–3	4–6
vazba na plazmatické proteiny	nízká	
metabolismus	< 10 % CYP3A4	< 5 %
vylučování	> 90 % játry	> 95 % močí
eliminační poločas $t_{1/2}$ (h)	34–41	6–9 (jednorázová dávka); 8–15 (opakované podání)

podle [4] – SPC Rasilez HCT, 2010

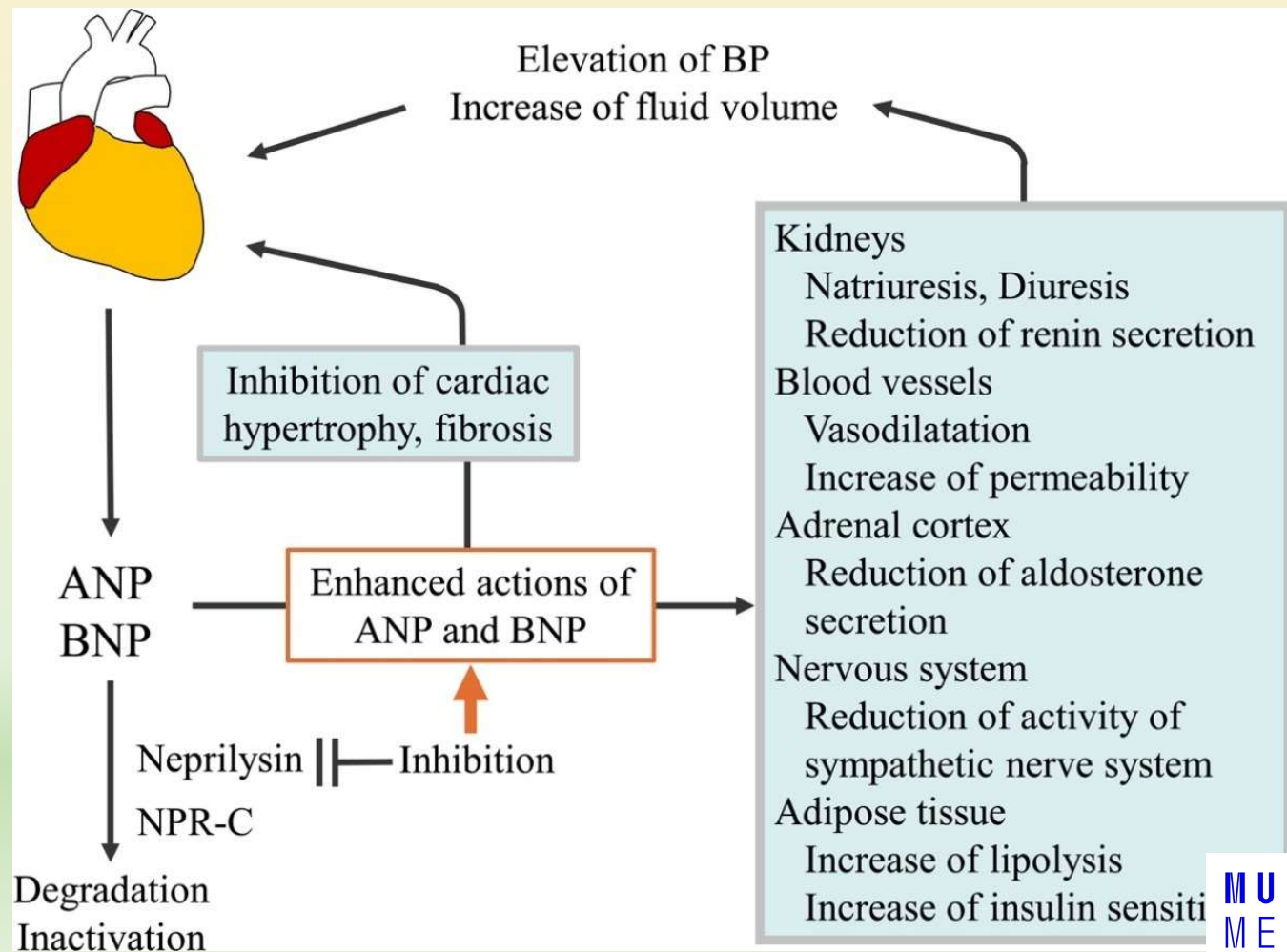


# Blokátory MR (aldosteronových)

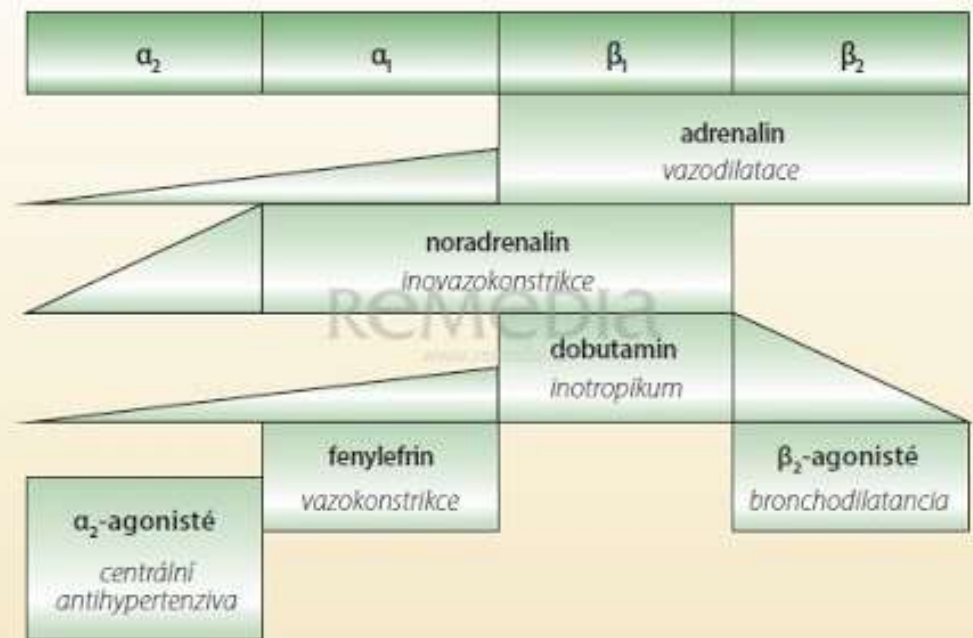
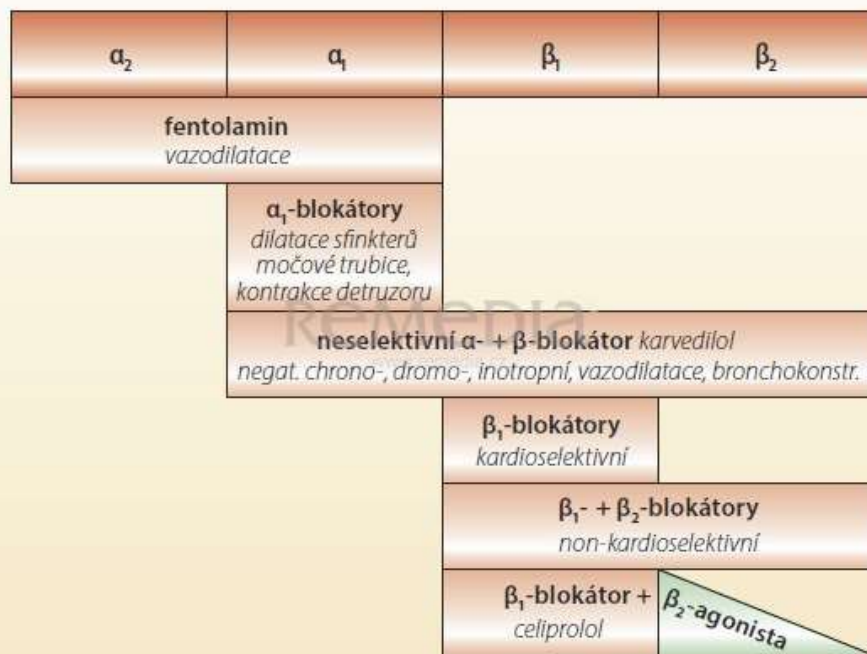
- Úroveň periferních orgánů a tkání (ledviny, myokard, cévy, CNS)
- Snižují proliferaci fibroblastů a tvorbu vaziva v myokardu a cévách, natriuretický a diuretický účinek zejména u stavů s retencí tekutin (blokáda exprese sodno-draselné ATPázy za současného snížení aktivity  $\text{Na}^+$ (Cl—kotransportéru a ENaC), ve středních dávkách mírný diuretický a kalium šetřící účinek
- Spironolakton, eplerenon (steroidní), finerenon (nesteroidní)
- Spironolakton – BD až 70 %, metabolity mají až 24 h poločas eliminace
- NÚ: hyperkalémie (v kombinacích ACEI nebo sartany až klinicky významná), hyponatremie (s diuretiky), gestagenní a antiandrogenní efekt (muži), poruchy menstruačního cyklu (ne u eplerenonu a finerenonu)
- I: Sartany, ACEI
- P: stavy s hyperaldosteronismem, pacienti se symptomatickým srdečním selháním se sníženinou ejekční frakcí LK, hypertenze, hypertenze rezistentní k léčbě

# Ovlivnění systému natriuretických peptidů

- Inhibice neprilysinu – sakubitril
- Zvýšení nabídky vazoaktivních peptidů
- Fixní kombinace s valsartanem



# Léčiva ovlivňující sympatoadrenální systém

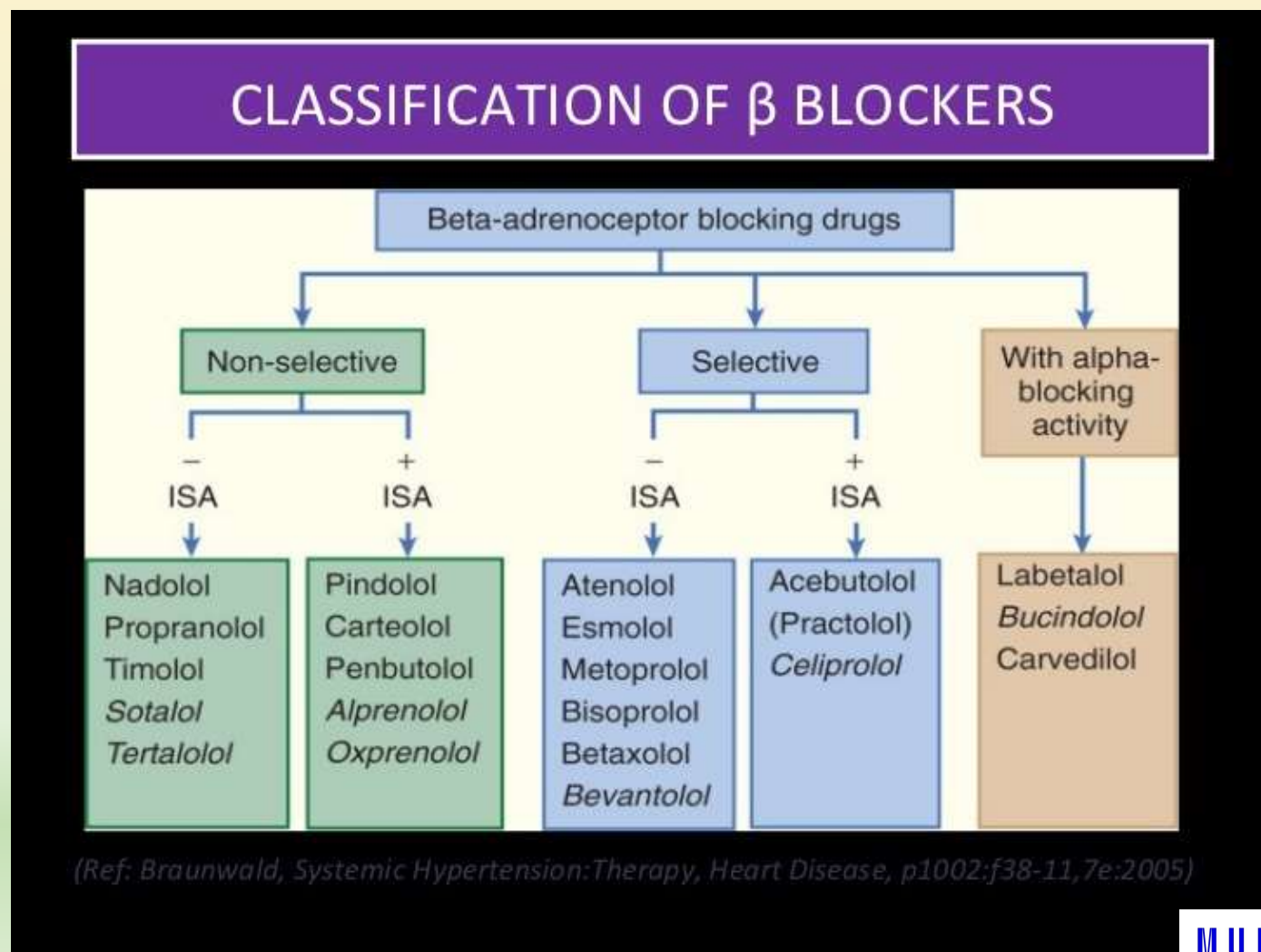


# Betablokátory

- Lipofilita/hydrofilita
- V ČR 5 – 10 % pomalých metabolizérů a stejný počet rychlých metabolizérů – dávky?
- I: lipofilní (metoprolol, nebivolol, karvedilol) – metabolizace CYP2D6 a jeho citlivost k inhibici (antidepresiva, antiarytmika)
- NÚ: bradykardie (síňokomorové blokády), riziko bronchospazmu a vazospastických projevů, modifikace symptomů hypoglykémie (neselektivní), erektilní dysfunkce
- P: arteriální hypertenze, v porovnání s ACEI a sartany nižší profylaxe cévních mozkových příhod, srdeční nedostatečnost se sníženou funkcí levé komory (pouze u oběhově stabilních pacientů), akutní i chronická ICHS, tachyarytmie (i profylaxe), tyreotoxická krize

# Betablokátory

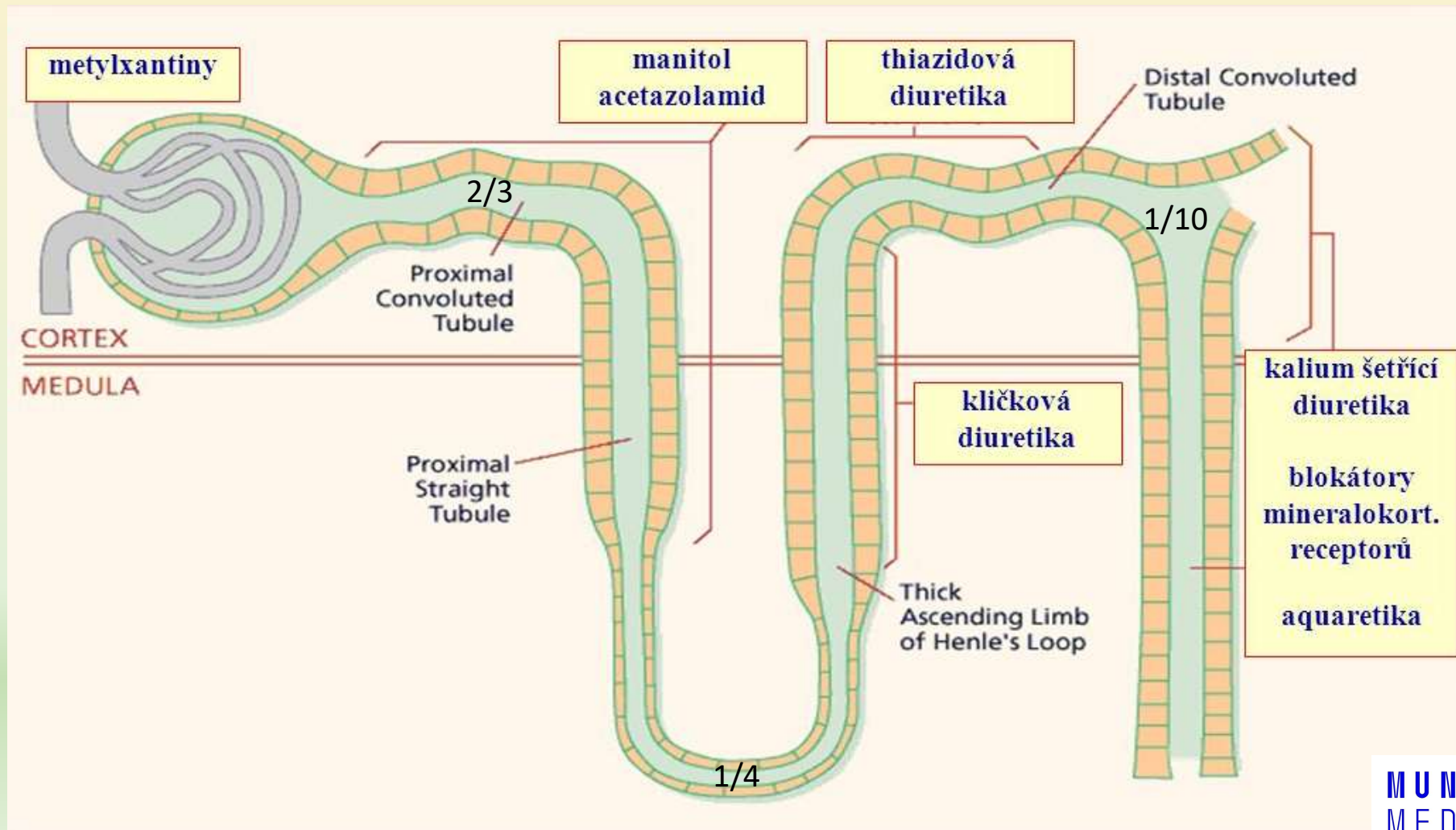
- Farmakologicky výhodné bisoprolol a betaxolol s nejlépe doloženým účinkem
- Karvedilol – významná vazodilatace
- Celiprolol, nebivolol – vazodilatační aktivita
- Esmolol – akutní stavy (krátký t<sub>1/2</sub>)



# Diuretika

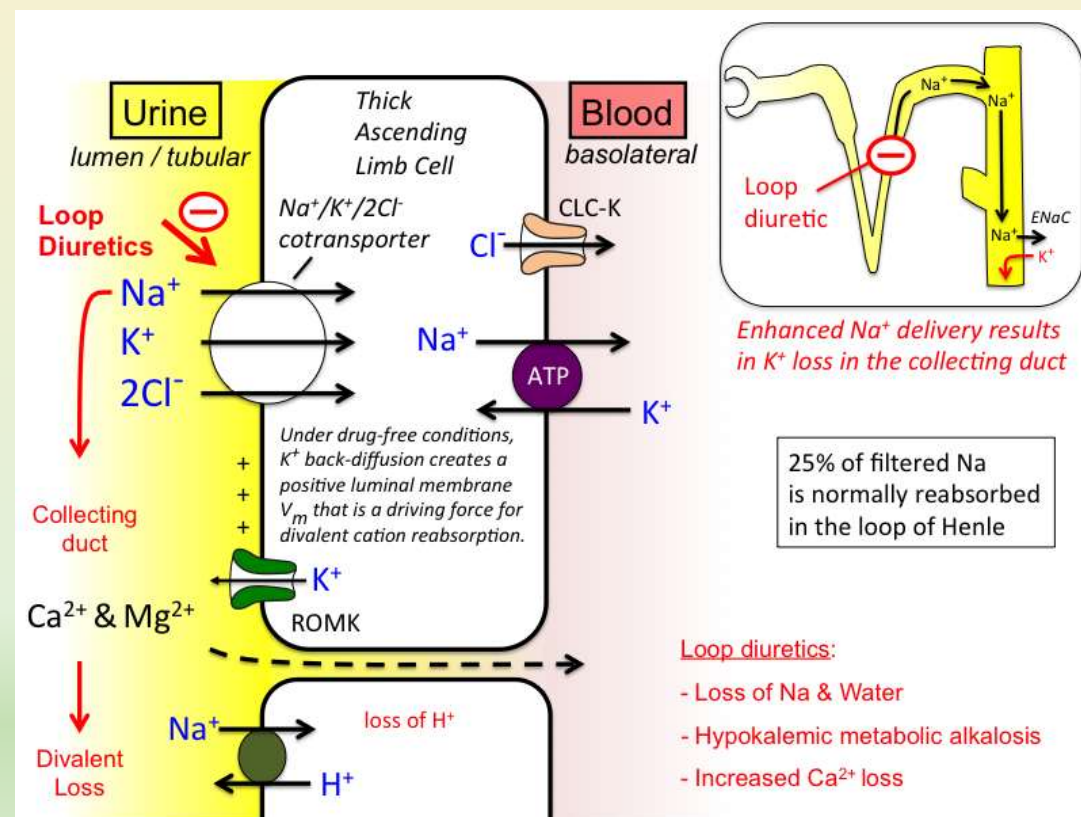
- Heterogenní skupina látek, které zvyšují vylučování vody a některých iontů, zejména sodných a draselných
- I: Retence sodných nebo draselných iontů, hypertenze, specifické indikace – snížení kalciurie při urolitiáze (HCT), udržení reziduální diurézy u renálního selhání (furosemid)
- Primární účinek – útlum reabsorpce sodných iontů
- Rozdělení:
  - Kličková diuretika – furosemid
  - Diuretika DT – indapamid, metipamid, chlortalidon, HCT
  - Kalium-šetřící – amilorid
  - Blokátory MR – spironolakton, eplerenon, firenenon
  - Metylxantiny – kofein, teofylin, aminofylin
  - Inhibitory CA – acetazolamid
  - Osmoticky aktivní diuretika – manitol
  - Akvaretika - tolvaptan

# Diuretika



# Kličková diuretika

- Inhibice  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$  kotransportéru
- Furosemid
- Biodostupnost až 70 %
- Nástup účinku za 30 – 60 min (p.o.), přetrvává až 6 hodin
- NÚ: poruchy elektrolytové rovnováhy (deplece draselných a vápenatých iontů), ototoxicita (tinitus, vertigo, poruchy sluchu až hluchota)
- KI: hypovolemie, hypokalemie, hyponatremie, hypochloremická alkalóza
- P: retence tekutin při srdečním nebo renálním selhání, arteriální hypertenze s renálním selháním

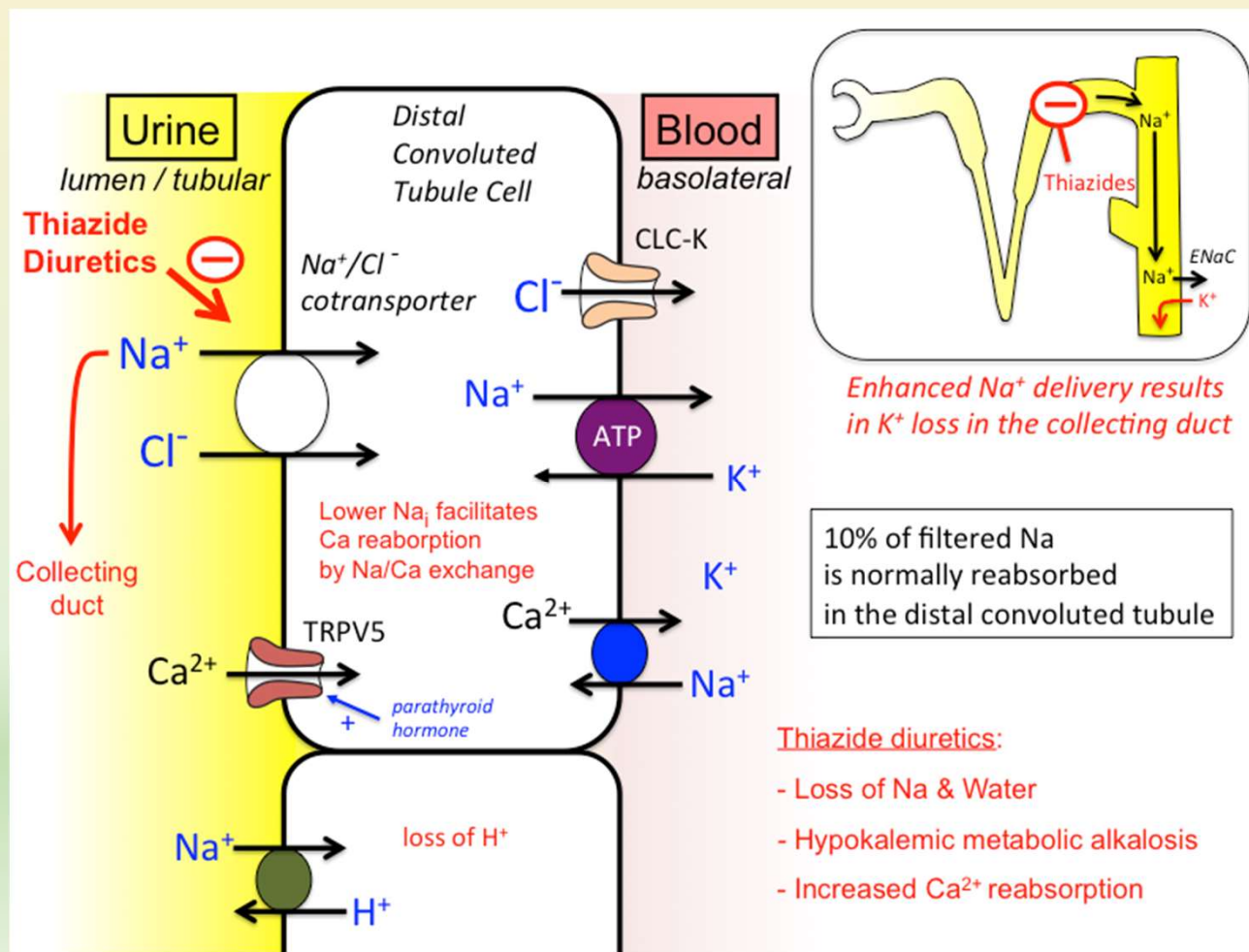




# Diuretika distálního tubulu - thiazidová

- Malý diuretický potenciál, neúčinná u pacientů s těžší renální poruchou
- Dlouhodobý účinek (24 h) – výhoda v léčbě hypertenze
- MÚ: inhibice  $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$  kotransportéru, zvýšení reabsorpce vápenatých iontů, ovlivnění syntézy prostanoidů (vazodilatace)
- Biodostupnost cca 70 %, krátký poločas u HCT (2 hod), u ostatních velmi dlouhý
- NÚ: hypokalemie, poruchy iontové rovnováhy, metabolická alkalóza, hyponatremie, hypomagnezemie, inzulinorezistence
- I: potenciace účinku se sartany a ACEI, betablokátory (inzulinorezistence), antiflogistika (snížení účinku)
- P: esenciální i sekundární hypertenze
- Indapamid, chlortalidon, HCT, metipamid

# Diuretika distálního tubulu - thiazidová



# Ostatní diuretika

- Kalium-šetřící diuretika
  - Retence draslíku při poměrně malém diuretickém efektu
  - Amilorid
  - Inhibice amilorid-senzitivního sodíkového kanálu (ENaC)
  - P: pouze ovlivnění negativní bilance draslíku
- Metylchantiny
  - Kofein, teofylin, aminofylin
  - Blokáda adenosinového receptoru AR1 – dilatace vas aferens a konstrikce vas eferens
  - V proximálním tubulu – blokáda AR1 = snížení reabsorpce sodných a dalších iontů
  - Výrazně krátkodobý a variabilní efekt

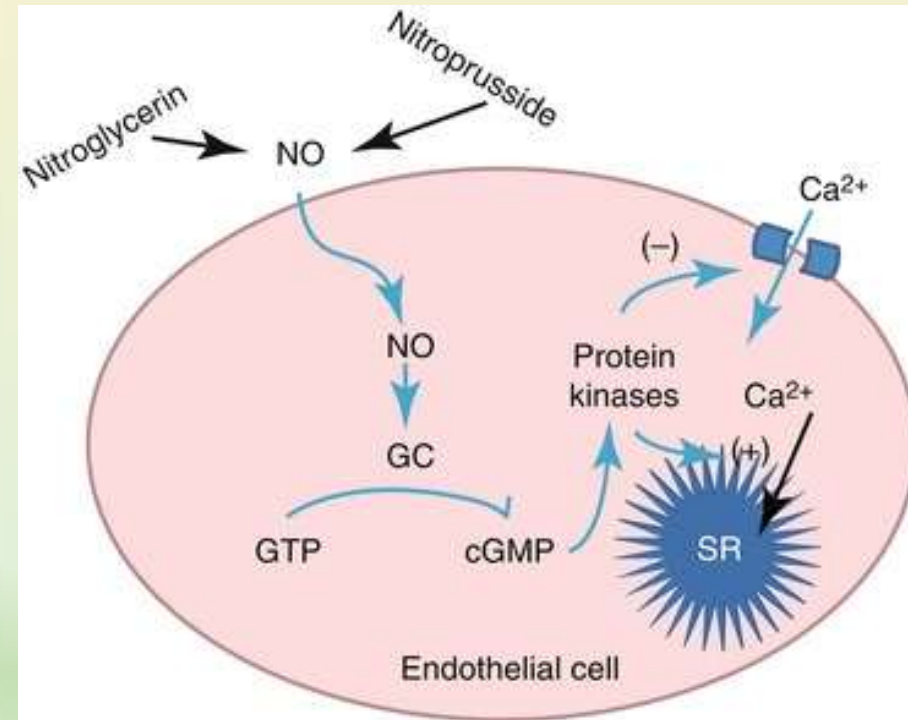
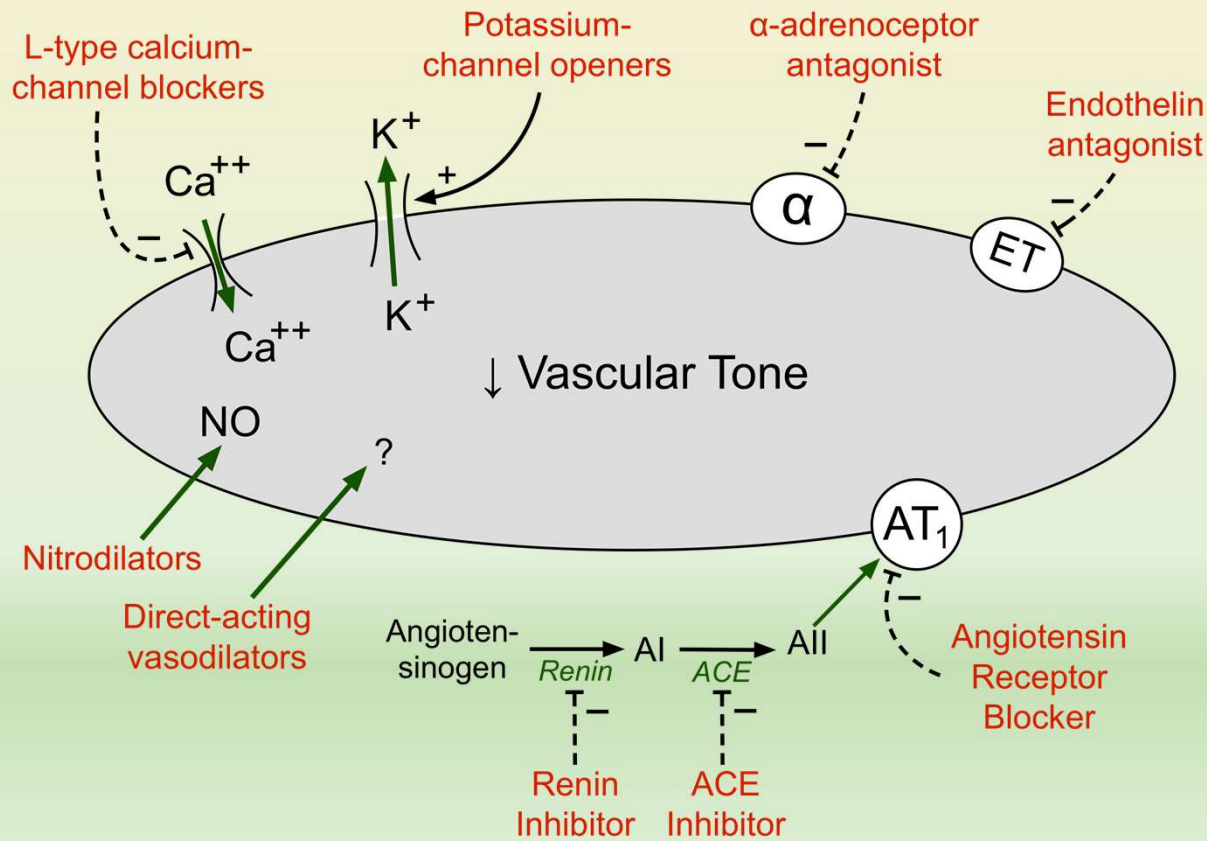
# Ostatní diuretika

- Inhibitory CA
  - Proximální tubulus
  - Inhibice sekrece  $H^+$  s následnou exkrecí  $Na^+$  a  $K^+$
  - Profylaxe výškové nemoci
- Osmotická diuretika
  - Zvýšení osmotické nálože v proximálním tubulu
  - Manitol
  - P: akutní renální selhání, intoxikace, nutnost přesunu intersticiální tekutiny do intravaskulárního prostoru = otoky, zejména edém mozku
- Akvaretika (vaptany)
  - Blokátory vazopresinových receptorů – selektivní nebo neselektivní blokáda V1 a V2 = inhibice zpětné resorpce vody v distálním tubulu bez ztráty elektrolytů
  - Tolvaptan
  - P: hyponatremická hypervolémie

# Vazodilatancia

- Heterogenní skupina
- Relaxace cévní stěny na úrovni arterií, arteriol, nebo vén
- Často i jiné účinky (inhibice hemostázy, zlepšení tokových vlastností krve - vazoprotektiva)
- Mechanismy účinku:
  - Ovlivnění iontových kanálů na membránách a uvolnění vápenatých iontů
  - Aktivace  $K_{ATP}$  kanálu
  - Látky zvyšující nabídku cAMP/cGMP (zde i účinek na trombocyty)
  - Látky ovlivňující účinek vazoaktivních působků (ETR)

# Vazodilatancia



# Blokátory vápníkových kanálů

- Reverzibilní vazba a inhibice vápníkových kanálů L typu v buňkách hladké svaloviny cévní stěny
- U non-dihydropyridinových také v sarkolemě kardiomyocytů SA uzlu, převodního systému a pracovního myokardu
- Typy:
  - dihydropyridinové – vazoselektivní s minimálním kardiodepresivním účinkem, snížení periferní cévní rezistence a pokles TK, snížení tonu věnčitých tepen (i spasmu vyvolané např. námahou nebo chladem, či stresem), snížení tonu arteriol v cévním řečišti (amlodipin, felodipin, isradipin, lacidipin, lerkanidipin, nifedipin, nimodipin, nitrendipin)
  - Non-dihydropyrimidinové – ovlivňují kontraktilitu, tvorbu a vedení vzruchu v srdci, kromě tonu cévní stěny působí negativně chronotropně, dromotropně, batmotropně a inotropně (verapamil, diltiazem)

# Blokátory vápníkových kanálů

- FK: poměrně nízká biodostupnost (obvykle do 30 %), rychlý (nifedipin, desítky min) až velmi pomalý (amlodipin, lacidipin, barnidipin, až 12 hod) nástup účinku, délka působení až 4 dny (amlodipin)
- NÚ: dobře tolerovány, perimaleolární edémy (DHP), síňokomorové blokády při kombinacích s betablokátory nebo antiarytmiky (NDHP)
- I: CYP3A4 po inhibici jinými léčivými – násobné zvýšení biodostupnosti, digoxin, některá antikoagulancia
- P: arteriální hypertenze, profylaxe CMP, profylaxe anginy pectoris, supraventrikulární arytmie (NDHP)



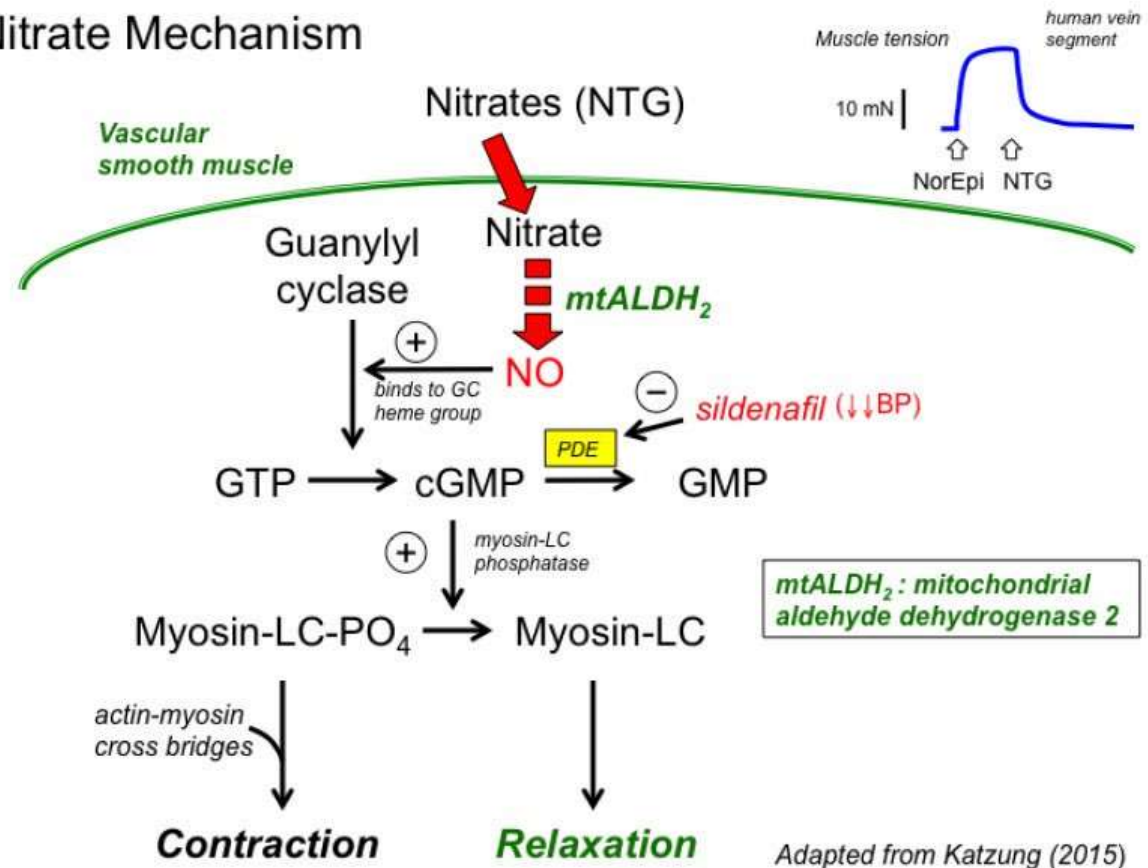
# Aktivátory $K_{ATP}$

- Poměr ATP/ADP – mění se při ischemii
- Epikardiální část koronárního řečiště, rezistenční část tepenného řečiště
- Nikorandil
- P: profylaxe myokardiální ischemie

# Nitráty a donory NO

- Mechanismus účinku je dán stimulací guanylát cyklázy následným snížením dostupnosti vápenatých iontů a relaxací hladké svaloviny cévní stěny
- Nitráty, donory NO, léčiva působící primárně jiným mechanismem (některé betablokátory), stimulace uvolnění NO
- Vazodilatace na všech etážích cévního systému
- Zlepšení koronární perfuze

## Nitrate Mechanism

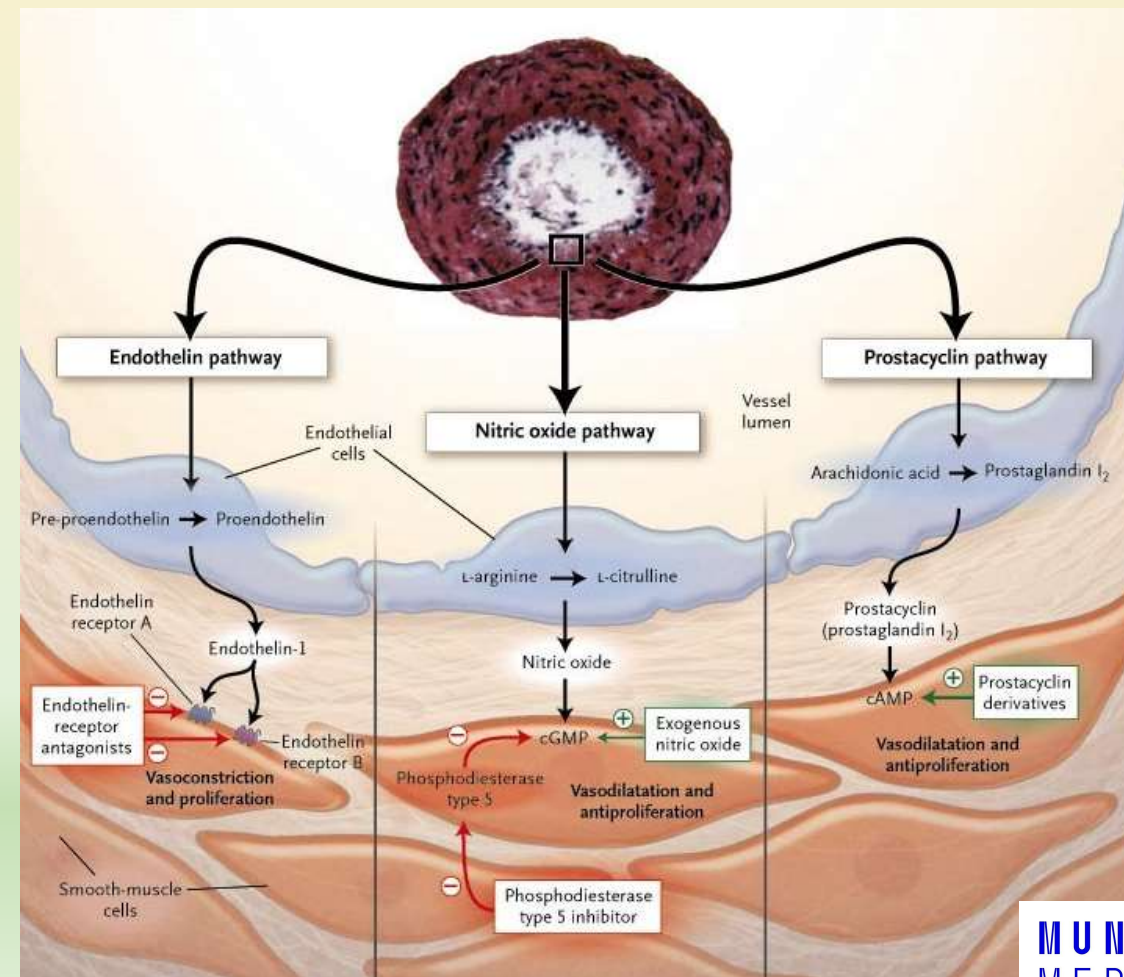


# Nitráty a donory NO

- FK: rychlý nástup účinku a krátkodobý účinek (izosorbiddinitrát, nitroglycerin) versus dlouhodobý účinek s pomalým nástupem (izosorbidmononitrát, molsodomin)
- NÚ: bolest hlavy, výjimečně ortostatická hypotenze až kolapsový stav nebo tachykardie
- KI: současné podávání inhibitorů fosfodiesterázy 5
- P: rychle působící – rychlé ukončení stenokardie nebo její profylaxe s profylaxí možných následných arytmií – námahová angina pectoris, nebo řízená hypotenze, dlouhodobě působící – profylaxe myokardiální ischemie

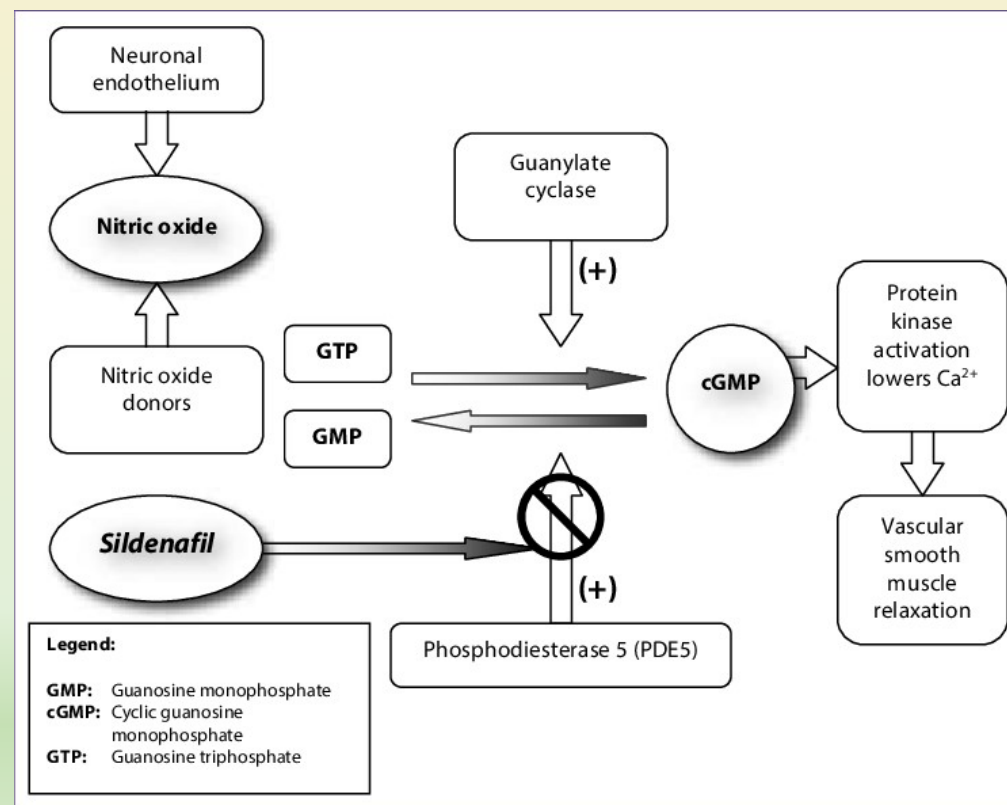
# Vazodilatancia k léčbě plicní hypertenze

- Zvýšení nabídky cGMP/cAMP – riociguat (zvýšení citlivosti guanylát cyklázy k NO)
- Stimulace TP- $\alpha$  – selexipag
- Zvýšení cGMP cestou zvýšení jeho nabídky – sildenafil, tadalafil
- Antagonisté ET-1 receptoru – ambrisentan (selektivní), bosentan, macitentan (neselektivní)



# Vazodilatancia k léčbě erektilní dysfunkce

- Spjata s poruchami endotelu
- Strategie zvýšení nabídky cGMP/cAMP inhibicí jejich degradace
- Degradace se uskutečňuje fosfodiesterázou 5
- Kromě terapie erektilní dysfunkce také léčba plicní hypertenze (výše) a zlepšení mikce u BHP
- Sildenafil, vardenafil (nástup účinku do 1 h), tadalafil (do 2 h, extrémně dlouhý účinek až 48 h), avanafil (do 30 min, účinek až 24 h)



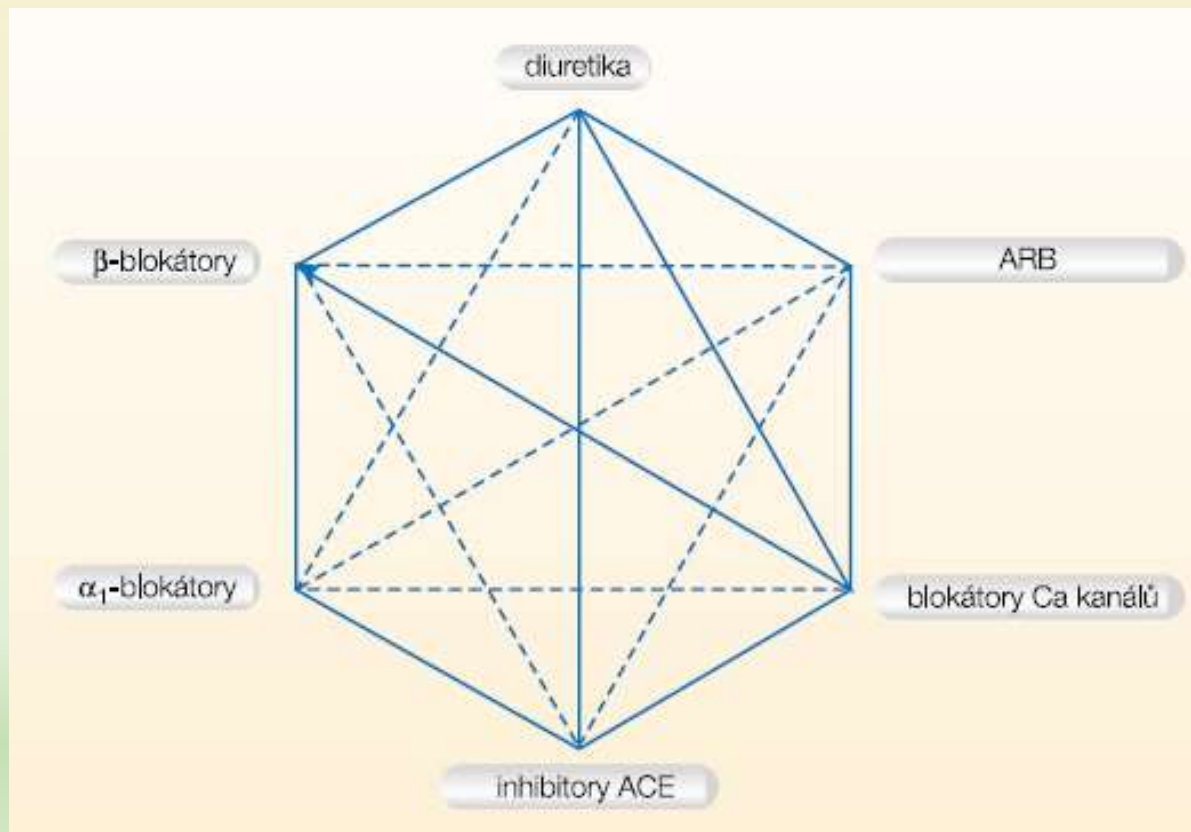
# Vazodilatancia v léčbě končetinové ischemie (ICHDK)

- Často aterotrombotické postižení, případně zánětlivý degenerativní proces
- Léčiva ovlivňující endoteliální dysfunkci, tokové vlastnosti krve v mikrocirkulaci, léčiva působící antitromboticky
- Naftidrofuryl – blokátor vazokonstrikčně působících serotoninových receptorů 5-HT<sub>2</sub>
- Cilostazol – aktivace vazodilatačního adenosinového receptoru A<sub>2</sub> a zpomalení degradace cAMP/cGMP inhibicí PDE3
- Alprostadil – léčba kritické ischemie končetin, i.v./i.a. aplikace – stimulace TP- $\alpha$

# Antihypertenziva

- Nejen snížení TK, ale také prognózy
- 4 strategie:
  - Snížení aktivity regulačních mechanismů udržujících krevní tlak (RAAS, sympatikus – inhibitory RAAS, sartany, inhibitory reninu, blokátory MR, betablokátory)
  - Snížení periferní rezistence (blokátory vápníkových kanálů, inhibitory ACE, sartany, periferní alfablokátory, centrálně působící antihypertenziva)
  - Snížení objemu intravaskulární tekutiny (diuretika, blokátory MR, inhibitory RAAS, sartany, inhibitory reninu)
  - Úprava nadměrně aktivované cirkulace (betablokátory, NDHP blokátory vápníkových kanálů)
- 2 řady:
  - Základní – ACEI, sartany, blokátory vápníkových kanálů, betablokátory, diuretika a antagonisté MR
  - Do kombinace (se základními) – periferní alfablokátory, centrálně působící antihypertenziva, inhibitory reninu, přímé vazodilatátory

# Antihypertenziva



Tab. 1 INDIKACE A KONTRAINDIKACE ZÁKLADNÍCH ANTIHYPERTENZIV

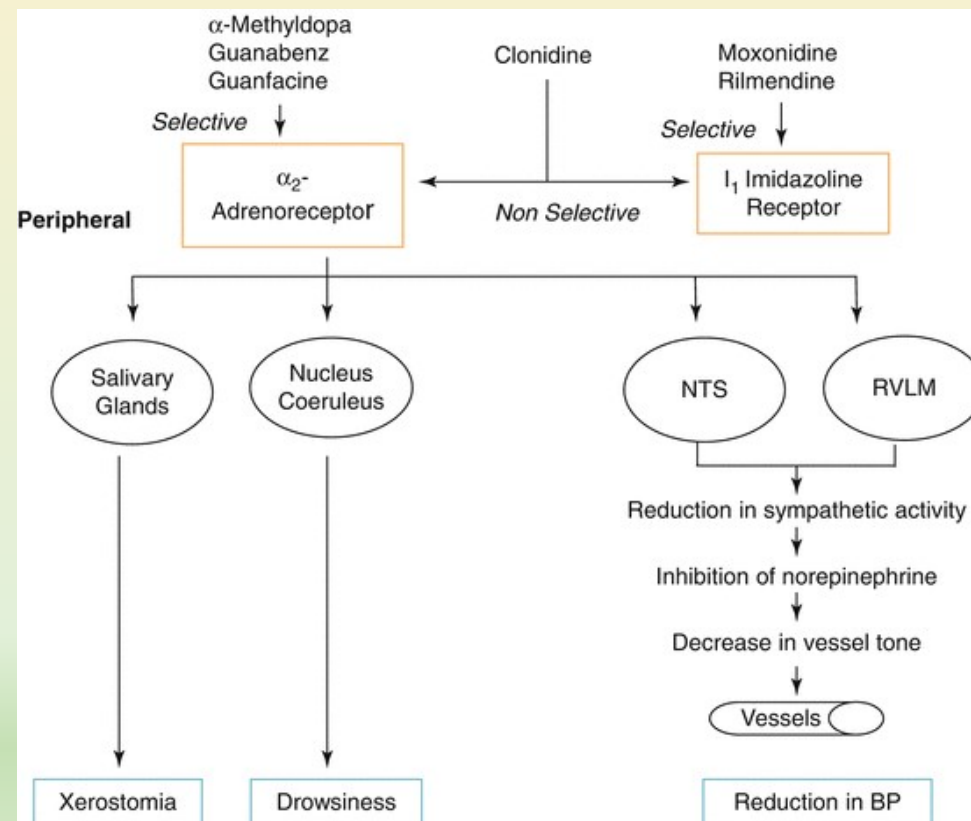
léková skupina	indikace	kontraindikace	
		absolutní	relativní
diuretika (thiazidová)	srdeční selhání, starší nemocní, izolovaná systolická hypertenze	dna	gravidita
diuretika (kličková)	renální selhání, srdeční selhání		
diuretika (antagonisté aldosteronu)	srdeční selhání, po infarktu myokardu	renální selhání, hyperkalémie	
β-blokátory	angina pectoris, po infarktu myokardu, srdeční selhání, tachyarytmie	asthma bronchiale, obstrukční plicní choroba, AVB II.-III. st.	periferní cévní onemocnění, glukózová intolerance, sportovci
blokátory kalciových kanálů (dihydropyridiny)	starší nemocní, izolovaná systolická hypertenze, periferní cévní onemocnění, stenózy karotid, gravidita		tachyarytmie, srdeční selhání
blokátory kalciových kanálů (verapamil, diltiazem)	angina pectoris, stenózy karotid, SV tachykardie	AVB II.-III. st., srdeční selhání	
inhibitory ACE	srdeční selhání, dysfunkce levé komory, po infarktu myokardu, DM 1. typu, proteinurie	gravidita, hyperkalémie, oboustranná stenóza renálních tepen	
antagonisté AII (ARB)	DM 2. typu, diabetická mikroalbuminurie, proteinurie, kašel po ACEI	gravidita, hyperkalémie, oboustranná stenóza renálních tepen	

AVB – atrioventrikulární blok



# Centrálně působící antihypertenziva

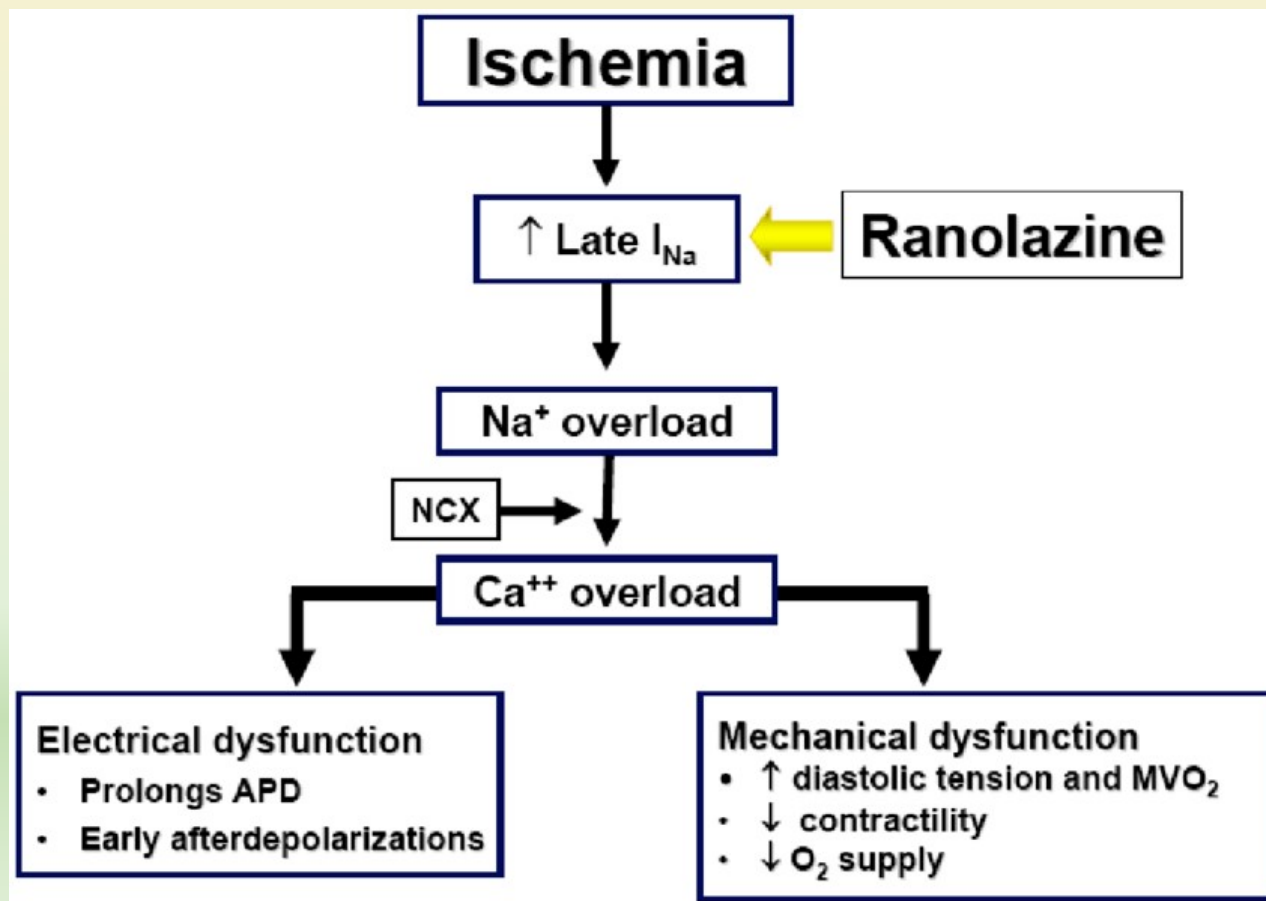
- Vazomotorické centrum v prodloužené míše
- Aktivace adrenergických receptorů  $\alpha$  se souběžnou aktivací imidazolinových receptorů I<sub>2</sub> nebo serotoninových 5-HT<sub>1A</sub>
- Duální mechanismus účinku u smíšeného typu – centrální i periferní aktivaci  $\alpha_2$  (snížení tonu sympatiku a inhibice výdeje NA v periférii s navozením vazodilatace)
- $\alpha$ -methyldopa (převážně centrální), moxonidin, rilmenidin (centrální –  $\alpha_2$  - i periferní – I<sub>2</sub> - účinek se snížením reabsorpce sodných iontů v ledvinách), urapidil (centrálně 5-HT<sub>1A</sub>, periferní blokáda  $\alpha_1$  a  $\beta_1$ ) – léčba hypertenzních krizí bez rizika tachykardie
- KI: srdeční nedostatečnost



# Léčiva k profylaxi a léčbě myokardiální ischemie

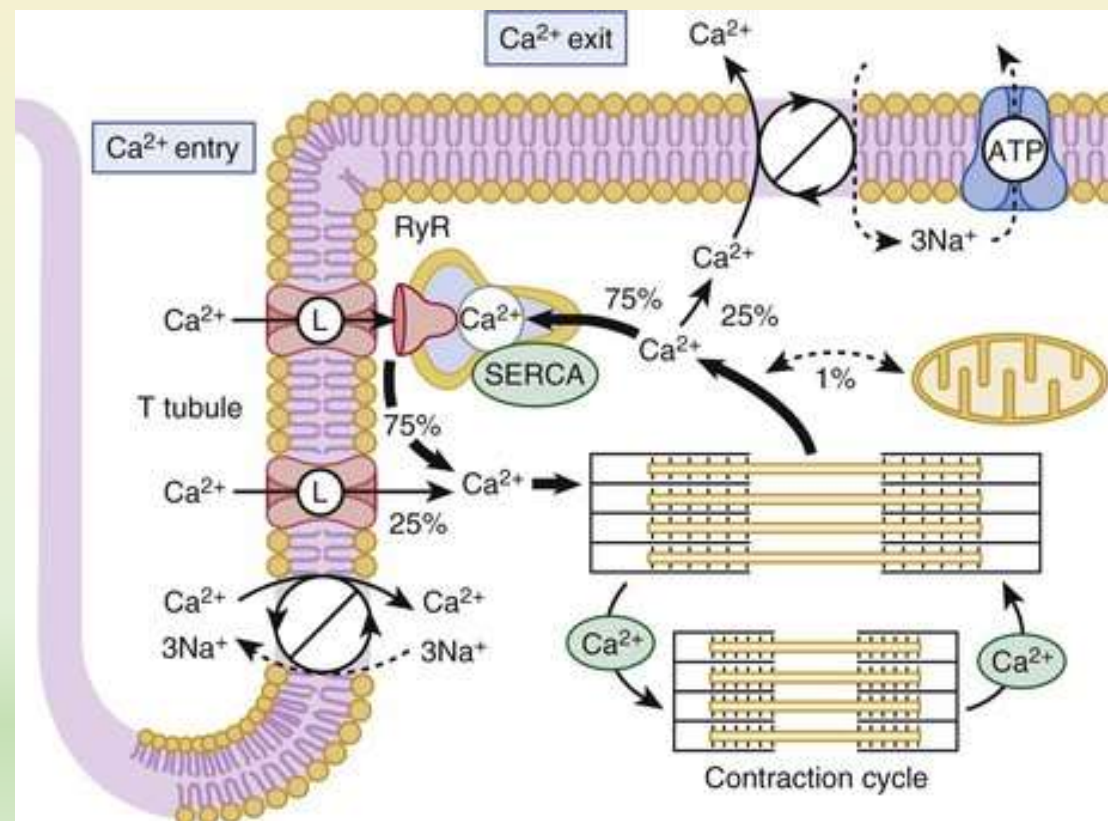
- Projevem kardiální ischemie je stenokardie (angina pectoris), často i nemá
- Nerovnováha mezi dodávkou kyslíku a potřebami myokardu na kyslík (organická stenóza, funkční porucha při koronárním spazmu, porucha relaxace, zkrácení diastolické fáze X metabolické nároky myokardu)
- Přesun od  $\beta$ -oxidace ke glykolýze
- Strategie:
  - Léčiva zlepšující koronární perfuzi vazodilatací – nitráty, blokátory vápníkových kanálů, aktivátory  $K_{ATP}$
  - Léčiva zlepšující koronární průtok snížením SF - Betablokátory, bradiny (ivabradin – inhibitor sodíko-draslíkového kanálu  $I_f$  v buňkách SA uzlu – zpomalení spontánní depolarizace buněk a zpomalení srdeční frekvence, NÚ: zrakové vjemy – zářivé kontury předmětů)
  - Léčiva snižující ischemickou zátěž – zlepšení využití omezené nabídky kyslíku – trimetazidin (inhibice utilizace MK a stimulace utilizace glukózy)
  - Léčiva stabilizující myokard inhibicí pozdního sodíkového kanálu INa - ranolazin

# Léčiva k profylaxi a léčbě myokardiální ischemie



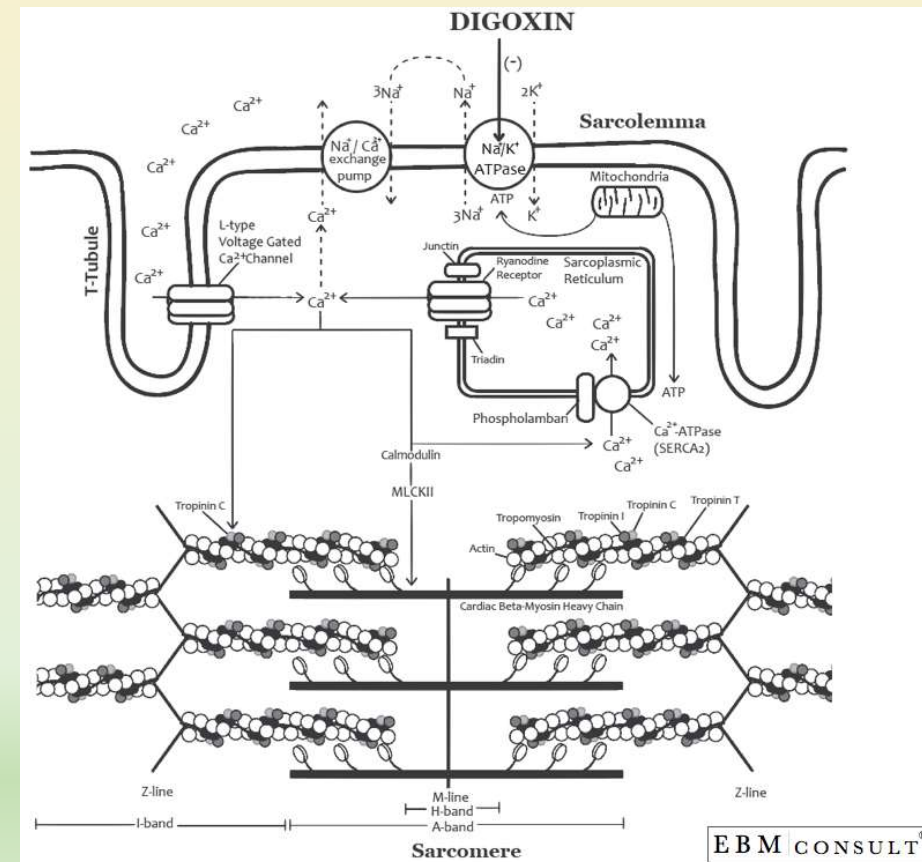
# Léčiva s pozitivně inotropním účinkem

- Léčiva zvyšující kontraktilitu myokardu – léčba systolického selhání LK (srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí)
- Inotropika:
  - Kardioaktivní glykosidy – digoxin
  - $\beta$ -sympatomimetika
  - Inhibitory PDE3 - milrinon
  - Vápníkové senzibilizátory – levosimendan s významným vazodilatačním účinkem
- Zejména podpůrný účinek u chronického srdečního selhání, léčba akutního srdečního selhání
- Mechanismus účinku:
  - Zvýšení koncentrace vápníku (kardioaktivní glykosidy,  $\beta$ -sympatomimetika, inhibitory PDE3) – i zvýšení dráždivosti myokardu (tachyarytmie)
  - Zvýšení afinity troponinu C k vápníkovým iontům (levosimendan)



# Kardioaktivní glykosidy

- Digoxin, dříve digitoxin a ouabain
- Inhibice  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPázy
- Pozitivně inotropní účinek
- Přímá aktivace parasimpatiku – negativně chronotropní a dromotropní efekt – bradykardizující účinek, prodloužení diastoly
- Velmi úzké terapeutické okno, biologická dostupnost 50-90 %, nutnost monitorovat plazmatické hladiny
- NÚ: časté, zejména kardiální toxicita, efekt na CNS – psychické poruchy a abnormality zraku, poruchy soustředění
- I: léky s negativně chronotropním a dromotropním účinkem, hyperkalcemie a hypokalemie
- P: fibrilace síní s rychlým převodem na komory, symptomatické levostranné srdeční selhání bez účinku ACEI, blokátorů MR a betablokátorů



EBM CONSULT®

# Antiarytmika

- Léčiva poruch srdečního rytmu, strategie:
  - Farmakologická – ovlivnění iontových kanálů ovlivňujících tvorbu a vedení vzruchu
  - Elektrofyziologická
  - Elektroimpulzoterapie
- Snížení aktivity buněk udávajících srdeční rytmus
- Zpomalení vedení vzruchu

## ANTIARYTMIKA

### TŘÍDA I (blokátory Na<sup>+</sup> kanálů)

- A) Chinidin, prokainamid, disopyramid,
- B) Lidokain, trimekain, fenytoin
- C) Propafenon, flekainid

### TŘÍDA II (adrenergní β-blokátory)

- Esmolol
- Metoprolol

### TŘÍDA III (blokátory K<sup>+</sup> kanálů)

- Amiodaron
- Sotalol
- Dofetilid
- Ibutilid

### TŘÍDA IV (blokátory Ca<sup>2+</sup> kanálů)

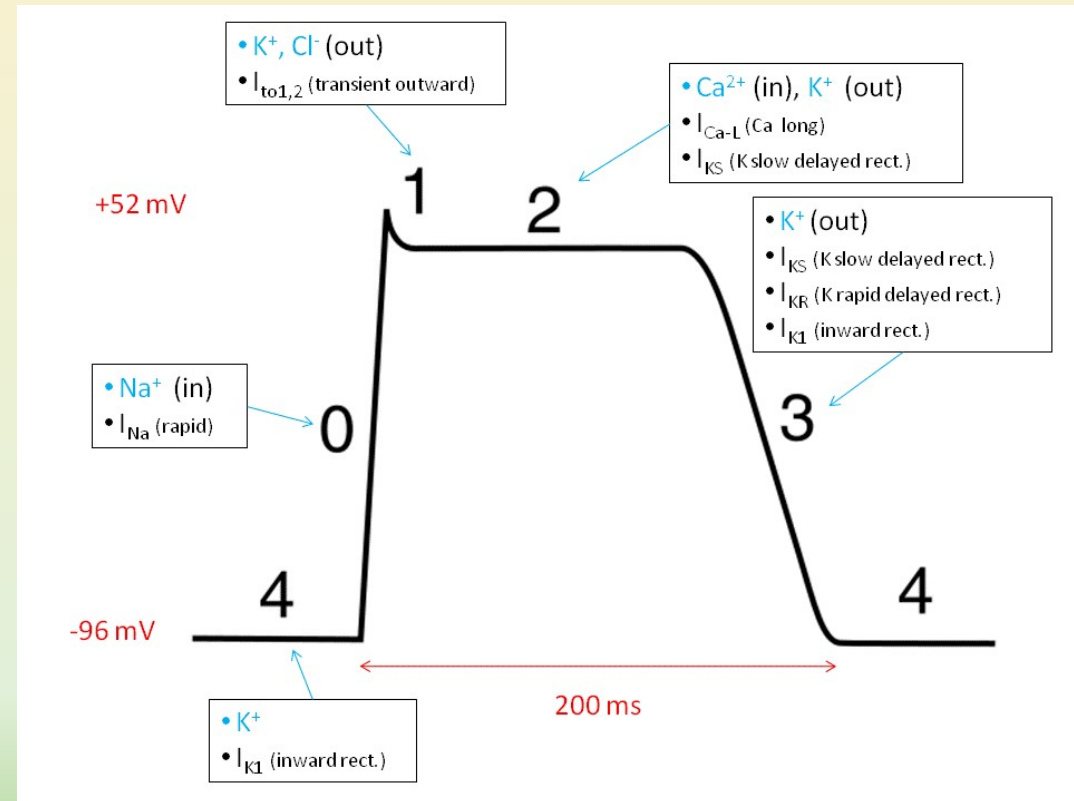
- Diltiazem
- Verapamil

### Ostatní antiarytmika

- Adenosin
- Digoxin
- Vernakalant

# Antiarytmika

- I. Třída – inhibice rychlého sodíkového kanálu
  - A – prodlužují trvání AP a zpomalují vedení vzruchu
    - Zvýšené riziko polymorfních komorových tachykardií
    - Proarytmogenní účinek
    - Řada lékových interakcí
    - Chinidin, prajmalin
    - P: supraventrikulární arytmie
  - B – semiselektivní působení na ischemickou tkáň – zkracují zde trvání AP
    - Preferenčně Purkyňovy buňky
    - Zkrácení refrakterní fáze
    - P: komorové extrasystoly, arytmie na re-entry podkladě
    - Lidokain
  - C – zpomalují nástup AP a vedení vzruchu
    - Inhibice rychlého sodíkového kanálu
    - Bez ovlivnění repolarizace
    - Propafenon, flekainid
    - KI: strukturální změny myokardu
    - I: profylaxe fibrilace nebo flutteru síní a léčba supraventrikulárních tachyarytmií



# Antiarytmika

- II. třída – betablokátoři
  - Blokáda  $\beta_1$
  - P: profylaxe i léčba supraventrikulárních i komorových tachyarytmií, zpomalení převodu vzruchu ze síně na komory při fibrilaci síní s rychlou komorovou odpovědí
  - Esmolol, metoprolol
- III. Třída – blokáda draslíkových kanálů inhibujících repolarizaci ( $I_{KR}$ ), neselektivní blokáda  $\beta$ 
  - Amiodaron
  - Zpomalení vedení vzruchu a prodloužení refrakterní fáze
  - I: Řada léčiv (CYP)
  - NÚ: navození převodních poruch a snížení kontrakility, oftalmologické – depozita krystalků amiodaronu v rohovce, fotosenzibilizace kůže, hypothyreóza
  - P: profylaxe recidivy fibrilace nebo flutteru síní
  - Kromě amiodaronu ještě dronedaron, sotalol, vernakalant



# Antiarytmika

- IV. Třída - NDHP
  - Verapamil, diltiazem
  - Blokáda vápníkového kanálu L typu
  - Mírné snížení SF, inhibice vedení vzruchu na úrovni AV uzlu
  - KI: nemocní se zhoršenou funkcí LK a srdečním selháním
- Ostatní
  - Adenozin
    - Krátkodobé výrazné zpomalení síňokomorového vedení
    - Ukončení tachyarytmií, kde se podílí AV uzel, arytmie s mechanismem re-entry
  - Atropin
    - Sinusová bradykardie – parasymptolytický účinek, AV blokáda
    - Blokáda M2 v SA uzlu
  - Digoxin
    - Stimulace parasymptotiku s vyplavením Ach na nervových zakončeních
    - Zpomalení komorové odpovědi při fibrilaci síní
  - $\beta$ -symptomimetika
    - Asystolie a síňokomorové blokády při kardiopulmonální resuscitaci
    - Adrenalin
  - Bradiny
    - Zpomalení SF blokádou  $I_f$

# Venofarmaka a sklerotizační léčiva

- Pomocná léčba chronické žilní nedostatečnosti, povrchových žilních tromboflebitid, iritovaných nebo trombotizovaných hemeroidů
- Protizánětlivý účinek, snížení lomivosti a propustnosti kapilár, zlepšení mikrocirkulace, příznivé ovlivnění lymfatické drenáže
- Flavonoidy a glykosidy – diosmin, hesperidin, escin
- Lauromakrogol (lokální ošetření varixů)

# Léčiva v terapii dýchacích cest

- Plíce mají několik zvláštností (velký povrch, vázání parenterálně podaných lipofilních léčiv a jejich následné pomalé uvolňování)
- Léčiva užívaná k:
  - Léčbě alergických stavů – antihistaminika I. až II. generace, intranazální antihistaminika, kromony, kortikosteroidy, adrenalin
  - Léčbě chronických nemocí s obstrukcí dýchacích cest
  - Léčbě kašle
  - Léčbě intersticiálních plicních procesů
  - Plicní surfaktanty

# Léčba alergických stavů („antialergika“)

- Antihistaminika
  - Selektivní H1 – inverzní agonismus
  - Prevence a léčba alergické rýmy, konjunktivitidy, kopřivky, angioedému, exantému, spolu s adrenalinem – terapie anafylaktického šoku, premedikace
  - I. generace (sedativní)
    - zejména při pruritu u atopického exému nebo alergických kožních projevech
    - Bisulepin, dimetinden, klemastin, hydroxyzin, dosulepin, prometazin
    - Ketotifen (tlumí i aktivitu destičkami aktivovaného faktoru PAF)
    - Krátká vazba na H1 receptor
    - NÚ: sedace
    - I: alkohol, antikonvulziva, hypnotika, barbituráty, analgetika, anxiolytika, antidepressiva, neuroleptika, anticholinergika (potenciace účinku), hydroxyzin – prodloužení QT
  - II. generace (nesedativní)
    - Astemizol, cetirizin, ebastin, loratadin, terfenadin, rupatadin
    - Selektivní H1 antagonisté s prodlouženou dobou působení
    - Tlumí syntézu a uvolnění mediátorů z žírných buněk, syntézu prostaglandinů i leukotrienů
    - NÚ: útlum, přibývání na hmotnosti
    - P: alergický zánět
  - Intranazální antihistaminika (I. a II. generace – azelastin, levokabastin, olopatadin)

# Léčba alergických stavů („antialergika“)

- Kromony
  - Kromoglykát, nedokromil
  - Preventivní léčiva
  - Inhibice uvolnění mediátorů z mastocytů prostřednictvím IgE, inhibice chloridových kanálů, antagonisté vápníku
  - Inhalační podání, prevence astmatu
- Kortikosteroidy
  - Systémové – léčba těžkých forem alergických reakcí (astma, anafylaxe, lékové alergie, Quinckeho edém atd.) – prednison, methylprednison
  - Intranazální – nejúčinnější léčiva v potlačení alergického zánětu nosní sliznice – beklometazon, budesonid, flutikazon, mometazon – léčba pacientů s perzistující, celoroční alergickou rhinosinuitidou
- Adrenalin
  - Život ohrožující alergické reakce
  - i.m. (adrenalinový autoinjektor)

# Léčiva pro léčbu nemocí s chronickou bronchiální obstrukcí

- Asthma bronchiale, chronická obstrukční plicní nemoc
- „antiastmatika“ – úlevová ( $\beta$ 2-agonisté, anticholinergika) versus kontrolující (inhalační kortikosteroidy, systémové kortikosteroidy, antileukotrieny,  $\beta$ 2-agonisté s ultra-dlouhodobým účinkem)
- Léčba CHOPN – úlevová versus léčiva pro léčbu stabilizované CHOPN ( $\beta$ 2-agonisté a anticholinergika s ultra-dlouhodobým účinkem, teofyliny) versus fenotypově specifická léčba CHOPN (protizánětlivé látky, inhibitory PDE4, mukoaktivní látky, antibiotika)
- Inhalační systémy
  - Aerosolové dávkovače
  - Pro práškovou formu léčiva
  - nebulizátory

# Bronchodilatancia

- $\beta$ 2-agonisté s krátkodobým (4 h), dlouhodobým (12 h) a ultra-dlouhodobým (24 h) účinkem
- Inhalační anticholinergika – obdobná klasifikace
- Inhalační  $\beta$ 2-agonisté
  - Salbutamol, terbutalin, fenoterol (krátkodobý účinek)
  - Formoterol, salmeterol (dlouhodobý účinek)
  - Indakaterol, vilanterol, olodaterol (ultra-dlouhodobý účinek)
  - NÚ: třes kosterního svalstva, tachykardie, hypokalemie, neklid, nervozita, hyperglykémie, suchý kašel (indakaterol)
  - I: zvýšení účinku dalších bronchodilatačních látek
  - P: úlevová léčba příznaků bronchokonstrikce, bronchodilatační terapie, CHOPN
  - Pozn. Perorální  $\beta$ 2-agonisté – salbutamol, klenbuterol s řadou NÚ
  - Pozn. Parenterální  $\beta$ 2-agonisté – terbutalin – kardiopulmonální resuscitace

# Inhalační anticholinergika

- Ipratropium bromid, oxitropium bromid, tiotropium bromid, glykopyronium bromid, aklidinium bromid, umeklidinium bromid
- M1 verus M2 verus M3 receptory
- NÚ: suchost v ústech, někdy s poruchou chuti, glaukom, zácpa, střevní obstrukce, vzácně arytmie a neurologické poruchy
- Krátkodobý účinek - ipratropium bromid (úlevová léčba)
- Dlouhodobý účinek – aklidinium bromid (bronchodilatační léčba u pacientů s CHOPN)
- Ultra-dlouhodobý účinek – glykopyronium bromid, tiotropium bromid, umeklidinium bromid (bronchodilatační léčba u pacientů s CHOPN)
  
- Pozn. Fixní kombinace



# Xantiny

- Bronchodilatancia a mírné stimulanty
- Kofein, aminofylin, paraxantin, pentoxyfylin, teobromin, teofylin
- Xantiny s prodlouženým účinkem:
  - Nespecifická inhibice PDE se zvýšením cAMP
  - Protizánětlivý účinek – inhibice syntézy TNF- $\alpha$ , leukotrienů
  - NÚ: teofylinová intoxikace – GIT příznaky – GER, CNS stimulace
  - I: barbituráty, karbamazepin, fenytoin, rifampicin, hypericin (zvýšené odbourávání xantinů), perorální kontraceptiva, makrolidová ATB, chinolony, izoniazid, blokátory vápníkových kanálů, cimetidin, ranitidin, alopurinol... (zpomalené odbourávání xantinů)
  - P: aditivní bronchodilatancia u pacientů se středně těžkým nebo těžkým astmatem a CHOPN
  - Pozn.: aminofylin pro i.v. aplikaci – zhoršení astmatu a CHOPN a léčba idiopatické apnoe u novorozenců

# Inhalační kortikosteroidy

- Beklometazon, budesonid, ciklesonid, flutikazon, mometazon, flunisolid, triamcinolon
- Ovlivnění genové exprese včetně  $\beta$ 2-receptorů a suprese exprese prozánětlivých genů, negenomové účinky – vazba na prozánětlivé transkripční faktory
- Požadavky na vysokou selektivitu na dýchací cesty, topickou aktivitu, vysokou inaktivaci po prvním průchodu játry, možnost individualizace léčby
- NÚ: orofaryngeální kandidóza, dysfonie, kašel z iritace horních cest dýchacích
- P: léčiva první volby pro léčbu astmatu (v monoterapii), v kombinacích s  $\beta$ 2-agonisty u CHOPN, laryngitida, laryngotracheitida, inhalační trauma
- Pozn. Systémové kortikosteroidy

# Antileukotrieny

- LTRA – kompetitivní antagonisté receptoru pro cysteinylové leukotrieny
- Cysteinylové leukotrieny jsou produkovány buňkami zúčastňujícími se astmatického zánětu, dále po kontaktu s alergenem, adenosinem, ASA, studeným vzduchem nebo fyzickou námahou – výsledkem je bronchokostrikce, remodelace dýchacích cest
- Montelukast, pranlukast, zafirlukast, zileuton (inhibitor 5-LOX)
- NÚ: elevace ALT
- P: lehké astma v monoterapii nebo v kombinaci
- Pozn.: anti-IgE – omalizumab
  - Léčba alergického těžkého astmatu
- Pozn. Inhibitory PDE4
  - Roflumilast
  - NÚ: průjem, nauzea, vracení
  - I: erytromycin, ketokonazol a další (zvýšení inhibičního účinku)
  - P: specifická protizánětlivá léčba pacientů s CHOPN

# Léčiva pro terapii kašle

- Antitusika – centrální versus periferní
- Mukoaktivní látky
  
- U chronického kašle terapie kauzální
- U akutního kašle také symptomatická – tlumení kašle jako příznaku
  
- Lékové skupiny způsobující kašel: ACEI, sartany, betablokátory, blokátory vápníkových kanálů, neselektivní COX inhibitory

# Antitusika

- Centrálně působící – inhibice nervových drah pro kašel
  - Kodeinová – kodein, dextrometorfan
    - Inhibice centrální neuronální aktivity v oblasti mozkového kmene a v prodloužené míše (stimulace opioidních  $\mu$  receptorů – kodein, nebo antagonismus NMDA receptorů a agonismus  $\sigma$  receptorů - dextrometorfan)
    - I: metacholon, erytromycin – extrapyramidový syndrom, zvýšení analgetického účinku některými léčivy, zesílení sedativního účinku při podání s antihistaminiky
    - NÚ: bolest hlavy a vertigo, poruchy spánku (kodein), závratě, nauzea, zvracení ospalost (dextrometorfan)
  - Nekodeinová – butamirát – tlumení centra pro kašel nebo snížení citlivosti průdušek na tusigenní podněty
    - Anticholinergní a bronchospasmolytický účinek
    - NÚ: ospalost, únava, vzácně zvracení
- Periferně působící – tlumení dráždivosti sliznic dýchacích cest
  - Dropropizin, levodropropizin
  - Blokáda senzitivních percepčních míst v laryngotracheální oblasti
  - NÚ: nauzea, zvracení, bolesti hlavy, dyspepsie
  - P: tlumení suchého neproduktivního kašle, premedikace před bronchoskopií (levodropropizin)

# Mukoaktivní látky

- Expektorancia
  - Guaifenezin – zvýšení sekrece bronchiálních žlázek, zvýšení eliminace kyselých glykoproteinů a snížení viskozity hlenů, možné tlumivé účinky, zejména v kombinaci s antihistaminiky
- Mukolytika
  - Mukoregulační účinek – snížení viskozity a elasticity hlenů, ovlivnění jeho množství, antioxidantní, antibakteriální a protizánětlivé účinky
  - Bromhexin – ne spolu s antitusiky, podráždění GIT, jinak u symptomatických i chronických bronchopulmonálních onemocnění
  - Ambroxol – mukolytický a sekretomotorický účinek, stimulace surfaktantu a snadnější odstraňování hlenových plaků, ne spolu s antitusiky, pozor na GIT potíže včetně zhoršení vředové choroby žaludku a duodena
  - Erdosteinein – štěpení disulfidických můstků v mukopolysacharidovém řetězci, protizánětlivé účinky (snížení tvorby interleukinů a zvýšení koncentrace sekrečního IgA), potenciace účinku některých ATB, léčba akutních i chronických onemocnění dýchacích cest
  - NAC – podobně jako erdosteinein
  - Karbocysteinein – jako erdosteinein

# Léčiva užívaná k léčbě intersticiálních plicních procesů

- Široká škála onemocnění – difúzní plicní onemocnění známé příčiny, idiopatické intersticiální pneumonie, granulomatózy, jiná onemocnění
- Důsledkem je hypoxémie, později i klidová hypoxémie, plicní hypertenze
- Protizánětlivá a imunomodulační léčiva
  - Glukokortikoidy
  - Látky blokující proliferaci lymfocytů nebo aktivaci B a T lymfocytů (cyklofosfamid, metotrexát, azathioprin, mykofenolát mofetil, cyklosporin A, takrolimus, sirolimus, talidomid, některá antimalarika)
  - Léčiva ovlivňující fibrogenézi (Tki nintedanib, dále pirfenidon)
  - Biologická léčiva (monoklonální protilátky – rituximab, infliximab, tocilizumab, mepolizumab)
  - Antioxidačně působící léčiva (NAC)

# Léčiva používaná u cystické fibrózy

- Mutace genu pro transmembránový regulátor vodivosti (CFTR), což je cAMP-regulovaný chloridový kanál
- Důsledkem je hyperaktivita ENaC s dehydratací a zahuštěním hlenu na sliznicích
- Potní žlázy – zvýšené vylučování NaCl (diagnostika), u mužů neplodnost při obstruktivní azoospermie
- Kauzální léčiva – modulátory CFTR proteinu – korektory (zvyšují množství proteinu v membráně) x potenciátory (zvyšují chloridovou vodivost CFTR)
  - Ivakaftor – potenciátor, NÚ: dyspepsie, bolesti hlavy, překrvení nosní sliznice, vzestup transamináz, nutno vyhnout se potravinám s obsahem grapefruitu
  - Lumakaftor – korektor
- Dále – mukoaktivní látky, alfadoznáza (rozkládá vláknité molekuly DNA, snižuje tak viskozitu respiračních sekretů), NaCl (hypertonický roztok, zvýšení hydratace respiračních sekretů), manitol (osmoticky jako NaCl), amilorid (účinek na ENaC), ATB (preventivní podávání i eradikace – inhalačně tobramycin, kolistin, aztreonam), protizánětlivé léky (azitromycin – imunomodulační účinek, ibuprofen)
- Mimoplicní projevy – pankreatické enzymy. Kyselina ursodeoxycholová



# Plicní surfaktanty

- Substituce plicního surfaktantu při jeho nedostatečné tvorbě nebo zvýšené degradaci
- Převážně novorozenecký věk
- Endogenní surfaktant
- Exogenní surfaktant
  - Extrakty ze zvířecích plic
  - Prevence a léčba syndromu dechové tísně u novorozenců