

## Fyziologická regulace krevního tlaku (TK):

*bezprostřední* regulace TK a tím i prokrvení orgánů se zabezpečuje činností *sympatického* nervového systému (průsvit arteriol, činnost srdce); *středně* rychlou reakci oběhu na změnu požadavků zprostředkuje *renin-angiotensinový* mechanismus.

## Hypertenze:

**trvalé** zvýšení systolického a diastolického tlaku na hodnoty 140/90 mm Hg;  
Je nejčastějším **kardiovaskulárním** onemocněním.

## Klasifikace hypertenze

- 1. esenciální či primární** (až 95% všech případů), u které **neznáme** příčinu (faktory genetické, nadváha, způsob života, vliv prostředí, stres aj.)
  
- 1. sekundární** (symptomatická) – zvýšení TK je symptomem **jiného primárního** onemocnění (např. renálního onemocnění, feochromocytomu (nádor dřeně nadledvin), podávání některých léků, či hypertenze v těhotenství).

# Stadia hypertenze podle závažnosti onemocnění a přítomnosti orgánových změn (podle SZO):

**I. stadium** bez orgánových změn,

**II. stadium** s orgánovými **změnami**, např. s hypertrofií levé srdeční komory, proteinurií a

**III. stadium**, kdy orgánové změny jsou provázeny **poruchou** funkce orgánů (např. srdeční selhání, renální insuficiencie).

# Hypertenze dělena podle výše diastolického krevního tlaku (DTK):

- lehká hypertenze (hodnoty DTK mezi 90 a 105 mmHg);
- středně těžká hypertenze (hodnoty DTK mezi 105 a 115 mmHg);
- těžká hypertenze (hodnoty DTK přes 115 mmHg).

Diastolický tlak je hodnota krevního tlaku během diastoly - **klidového** stavu srdce mezi dvěma stahy.

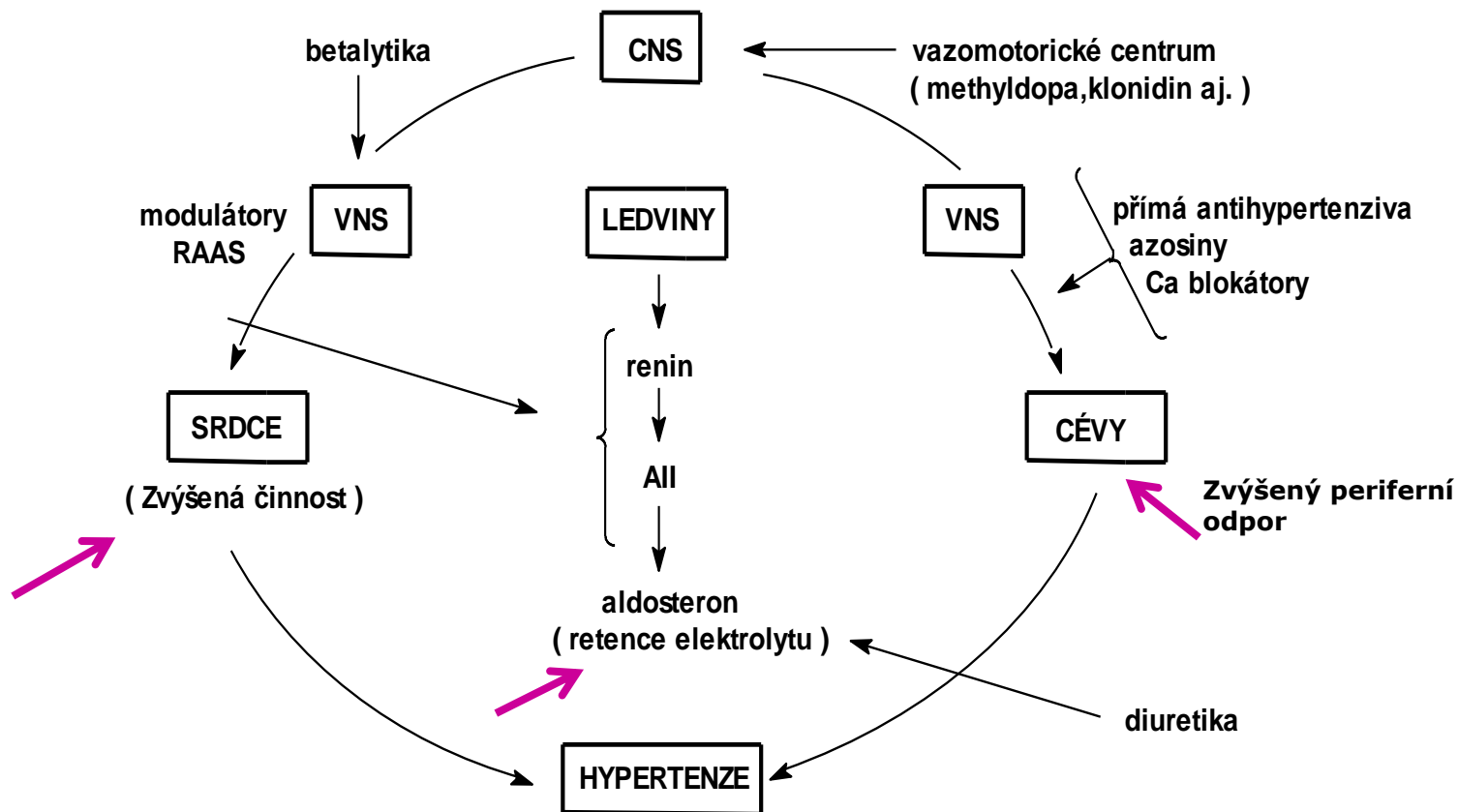
## Hypertenze hlavní rizikový faktor vzniku:

- infarktu myokardu (IM);
- ischemické choroby srdeční (IČHS);
- aterosklerotických komplikací a dalších (zužování tepny až uzávěr) .

## Terapie esenciální (primární) hypertenze:

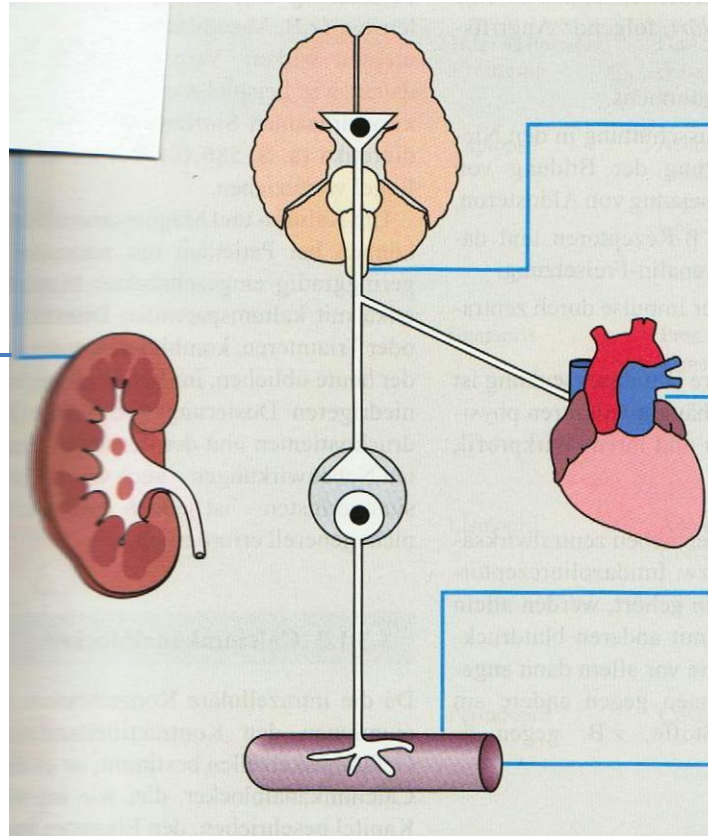
- **nemedikamentózní postupy** – omezit přísun soli, snížit tělesnou hmotnost při nadváze, vystríhat se nadměrného požívání alkoholu, přestat kouřit, vytvořit klidné životní prostředí;
- **terapie antihypertenzivy.**

# Příčiny hypertenze: zvýšený srdeční **výdej**, zvýšený periferní cévní **odpor** nebo zvýšená **retence** elektrolytů.



# Místo účinku antihypertenziv

Saluretika  
 $\beta$ -blokátory  
ACE-inhibitory



Reserpin  
 $\alpha_2$ -agonisti  
I-agonisti  
ACE-inhibitory

$\beta$ -blokátory

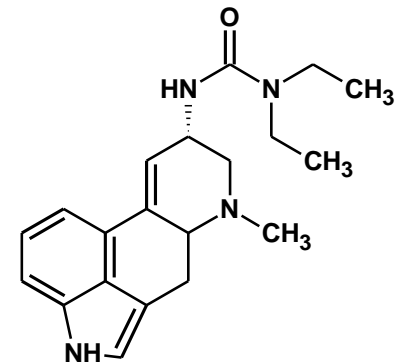
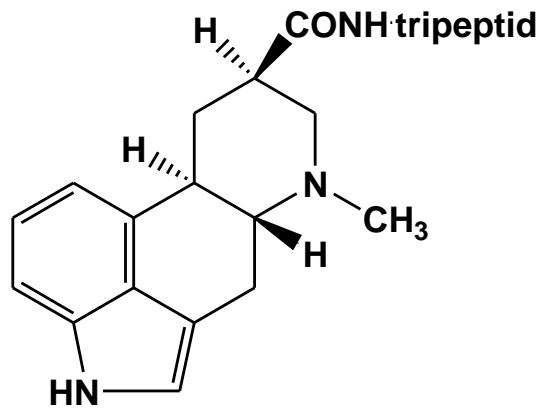
Reserpin  
Guanetidin  
 $\alpha$ -blokátory  
 $\beta$ -blokátory

blokátory  $Ca^{2+}$   
Saluretika

# Přírodní látky

**Alkaloidy:** námele (*Secale cornutum*)

**Dihydroergokristin** -  $\alpha$ -adrenolytický účinek, v kombinaci s jinými antihypertenzivy nebo diuretiky.



Lysurid

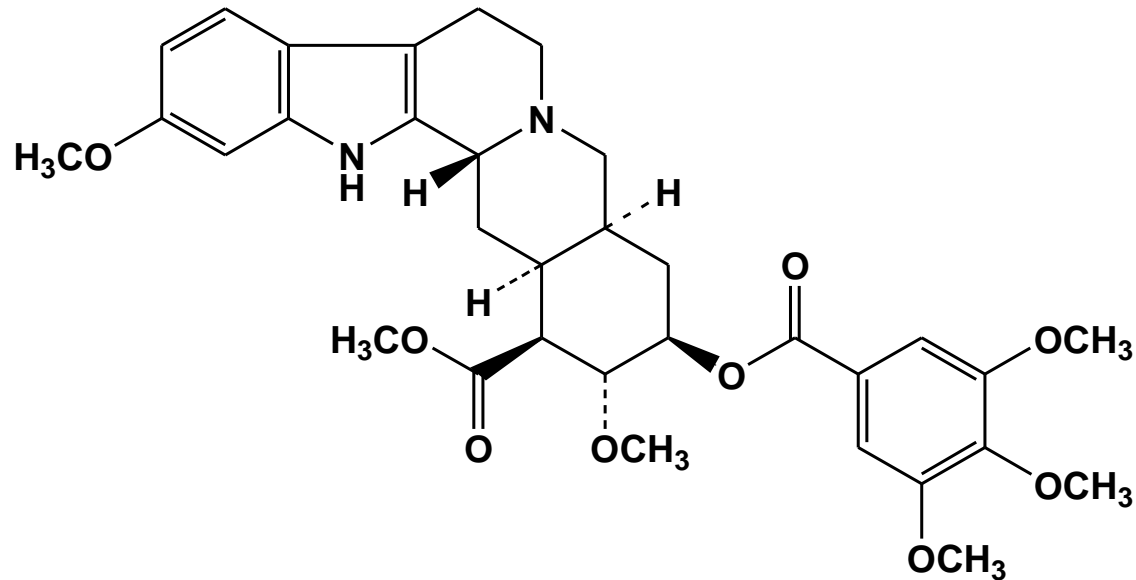
Terapeutický význam mají deriváty **kyseliny lysergové**. Farmakologické uplatnění derivátů **kys. isolysergové** se staly zajímavými teprve odhalením farmakologického účinku **lysuridu** (Parkinsonová choroba migréna a vysoké hladiny prolaktínu)



# Reserpin (alkaloid rauwolfie (*Rauwolfia serpentina*))

## Duální aktivita: antiadrenergní, účinek na CNS

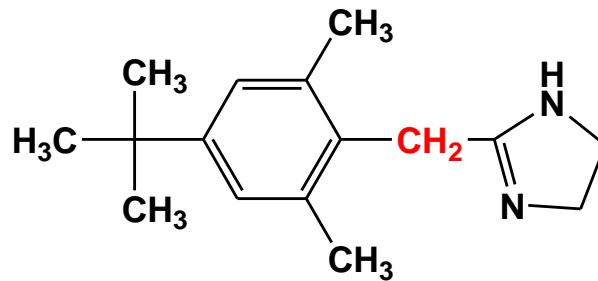
Snižuje krevní tlak, blokuje vstup katecholových a jiných aminů do vezikul (váže se na transportní proteiny vezikulární membrány, monoaminy jsou rychle rozkládány MAO).



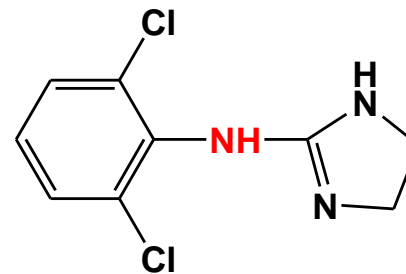
**Indikace:** antihypertenzivum u kombinovaných přípravků.

(Antipsychotický účinek: blokáda různých typů postsynaptických, především dopaminových a případně i serotoninových receptorů v CNS)

# DERIVÁTY IMIDAZOLINU - postsynaptické $\alpha_2$ a $I_1$ receptory



xylometazolin



klonidin (dekongesční látka)

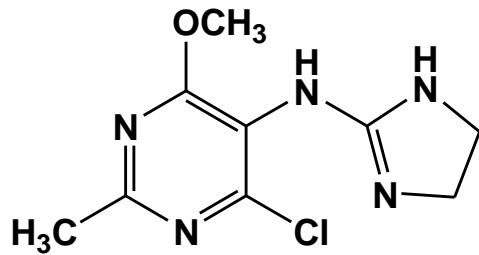
## Vztah struktury a účinku

- 2- substituce aromatického jádra – elektronegativní atomy
- Výhodnější disubstituce
- Záměna CH<sub>2</sub> za isosterní NH skupinu
- Modifikace aromatického za heterocyklický útvar
- Lipofilita sloučenin – **průnik do CNS**

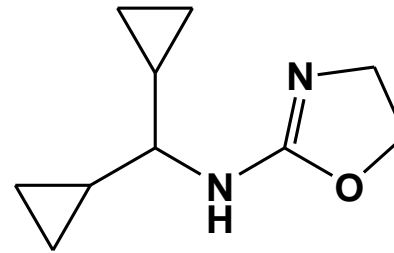
## Klonidin

- Centrálním  $\alpha$ -mimetickým účinkem stimuluje **postsynaptické  $\alpha_2$  i  $I_1$  receptory** - aktivace působí **inhibičně** na eferentní sympatická vlákna, ovlivní se i baroreceptorový reflex.
  - v periferním sympatiku stimuluje **presynaptické  $\alpha_2$ -receptory** a jejich aktivací **snižuje výdej noradrenalinu** z nervových zakončení - snížení periferní rezistenci - vasodilatace,
  - $I_1$  receptory v prodloužené míše – aktivace má srovnatelné účinky se stimulací  **$\alpha_2$ -receptorů, je však provázená menšími nežádoucími účinky**
- Indikace:** arteriální hypertenze, terapie glaukomu - snížení nitroočního tlaku, terapie migrenózních stavů.

## Moxonidin



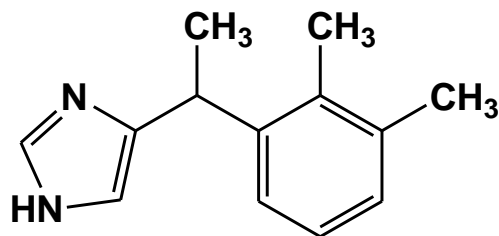
## Rilmenidin



- Přednostně **stimulují I<sub>1</sub>-imidazolové** receptory oproti α<sub>2</sub>-receptorům.
- Vykazují **nižší** výskyt vedlejších účinků klonidinu (sedativní efekt, suchost v ústech).
- **Hypotenzní účinek:** **redukce** vylučování **norepinefrinu** i snížení aktivity plazmatického **reninu** a tím tvorby presorického angiotensinu II.

**Hlavní indikace je esenciální hypertenze.**

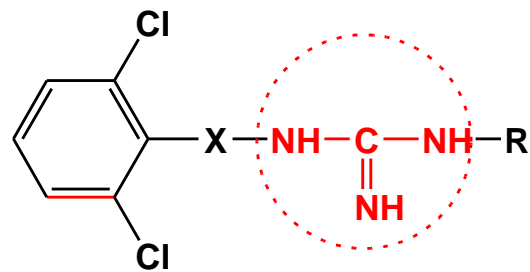
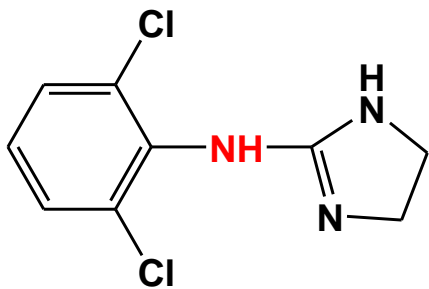
## Dexmedetomid – (*R*)-(+) selektivní $\alpha_2$ -sympatomimetikum



Je vysoce rozpustný v tucích, což umožňuje **rychlou** penetraci do CNS a rychlý nástup sedativních, anxiolytických, analgetických a hemodynamických účinků.

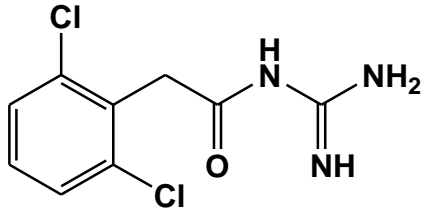
- **Presynaptické**  $\alpha_2$ -adrenergní receptory - **inhibuje** především **uvolnění** noradrenalinu, acetylcholinu, serotoninu a dopaminu a substance P.
- **Sedativní a hypnotické** účinky jsou zprostředkovány vazbou na  $\alpha_2$ -adrenergní receptory, především v locus coeruleus (skupina buněk ve stěně horní části IV. mozkové komory).
- **Indikace:** sedativum s analgetickým a myorelaxačním účinkem pro psy a kočky

# DERIVÁTY GUANIDINU

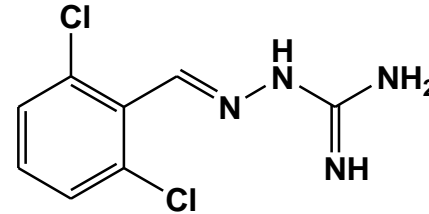


klonidin

## Guanfacin



## Guanbenz

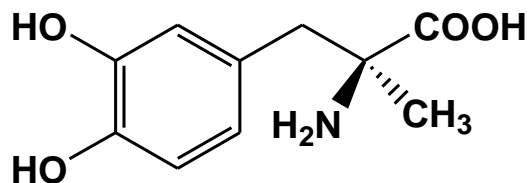


**MÚ:** stimulace centrálních  $\alpha_2$ - postsynaptických receptorů – **snížení** periferního odporu a srdeční frekvence.

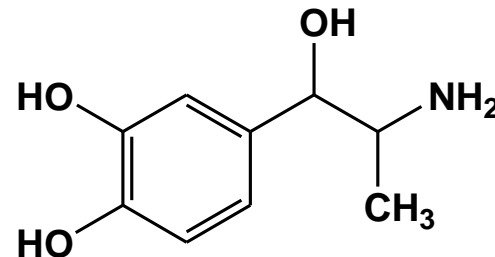
**Indikace:** mírné a střední hypertenze, kombinace s diuretiky

# DERIVÁTY FENYLETHYLAMINU

Methyldopa - prolečivo



alfa-methylnorepinefrin (korbadrin)

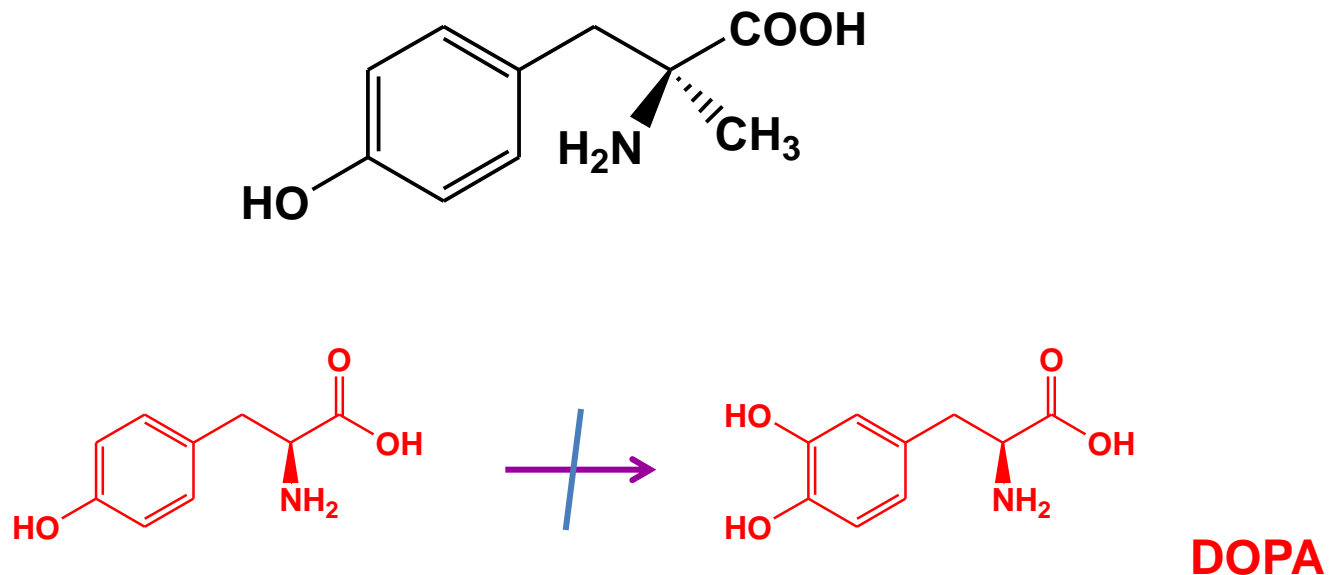


**MÚ:** má **výraznou** afinitu k  $\alpha_2$ -receptorům, a působí obdobně jako klonidin

**Indikace:** hypertenze všech stupňů, eventuálně v kombinaci s jinými antihypertenzivy nebo diuretiky.



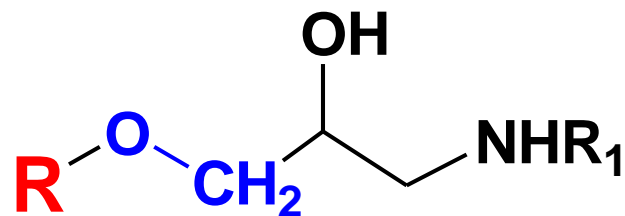
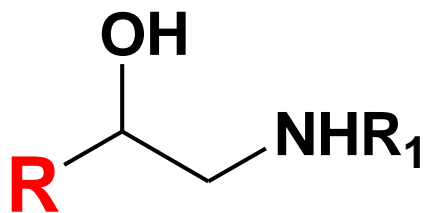
**Metirosin** - inhibitor tyrosin-hydroxylasy (blokuje přeměnu tyrosinu na dihydroxyfenylalanin a tím tvorbu endogenních katecholaminů).



**Indikace:** potlačení zvýšené tvorby katecholaminů u feochromocytomu.

# ARYLAMINOETHANOLY A ARYLOXYAMINOPROPANOLY

- zpočátku léčiva anginy pectoris a poruch srdečního rytmu
- později jejich použití v terapii hypertenze – od roku 1964



R = subs. aryl nebo hetroaryl

## Mechanismus účinku:

- snížení krevního tlaku je výsledkem zablokování  $\beta_1$ - postsynaptických receptorů na periférii a snížení plazmatické koncentraci reninu,
- krevní tlak se snižuje pouze při chronickém podávání.

## Farmakologický účinek:

- dominantním účinkem je **snížení srdeční akce a srdečního výdaje**;
- TK je ovlivněn **při dlouhodobém podávání**- snížení periferní vaskulární rezistenci;
- $\beta$  -blokátory **snížují** plazmatickou koncentraci renínu;
- **zlepšuje se zásobení myokardu** – výsledek negativně chronotropního a inotropního efektu – snížení požadavku myokardu na kyslík.

## Terapeutické použití $\beta$ -sympatolytik ( $\beta$ -SL):

- **hypertenze** -  $\beta$ -SL patří mezi **nejčastěji** používané látky k dlouhodobé terapii;
- **arytmie** -  $\beta$ -SL se používají u supraventrikulárních tachykardií (týkající se oblastí nad srdeční komorou, tedy síní a oblasti atrioventrikulárního přechodu),
- **hyperfunkci štítné žlázy** -  $\beta$ -SL **neovlivňují** základní onemocnění, blokují však tachykardii,

## Terapeutické použití $\beta$ -sympatolytik ( $\beta$ -SL):

- **angina pectoris** a ostatní formy **ischemické** choroby srdeční – **snižují** spotřebu kyslíku myokardem, **snižují** srdeční frekvenci, a tím zlepšují **perfuzi** myokardu,
- **glaukom** -  $\beta$ -SL **snižují** u pacientů s glaukomem nitrooční tlak pravděpodobně snížením produkce nitrokomorové vody;
- **prevence migrény** – **blokáda** vazodilatačního účinku katecholových aminů v CNS

# Beta-sympatolytika ( $\beta$ -SL) - rozdělení

**Neselektivní  $\beta$ -sympatolytika** – blokují receptory  $\beta_1$  i  $\beta_2$ .

**Dělí se na:**

- kompetitivní antagonisty,
- a s vnitřní sympatomimetickou aktivitou - VSA.

**Selektivní  $\beta$ -sympatolytika** – antagonizují účinky sympatomimetik na  $\beta_1$  nebo na  $\beta_2$ -receptorech (kardioselektivní  $\beta$ -blokátory).

Podobně jako neselektivní  $\beta$ -SL je dělíme podle přítomnosti VSA.

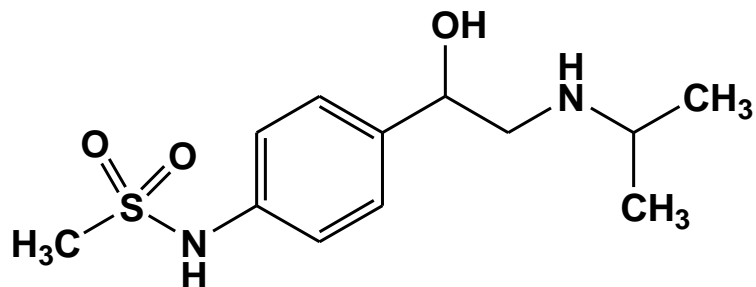
## Terapeutická praxe:

- terapeutický význam mají **kardioselektivní**  $\beta_1$ -SL,
- **výhodnější** než čisté kompetitivní antagonisté jsou tzv. kompetitivní **dualisté** (parciální agonisté) tj.  $\beta$ -SL s určitým stupněm **vlastní** VSA,
- mírná VSA **brání** výrazné bradykardii, **snižuje** riziko arytmií, zabraňuje i **výraznému** snížení inotropie.



# ARYLAMINOETHANOLY

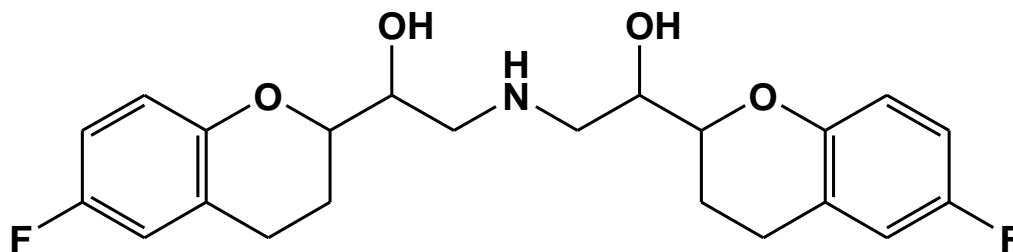
## Sotalol



**Indikace:** ventrikulární arytmie, esenciální hypertenze a angina pectoris.

## Nebivolol - kardioselektivní

- **selektivní** antagonist  $\beta_1$ -adrenoceptorů III. generace bez výraznějších aktivit VSA a MSA (snížení minutového srdečního výdeje )
- vazodilatační efekt je zprostředkován stimulací uvolňování NO - aktivní oba izomery.



**Indikace:** u esenciální hypertenze

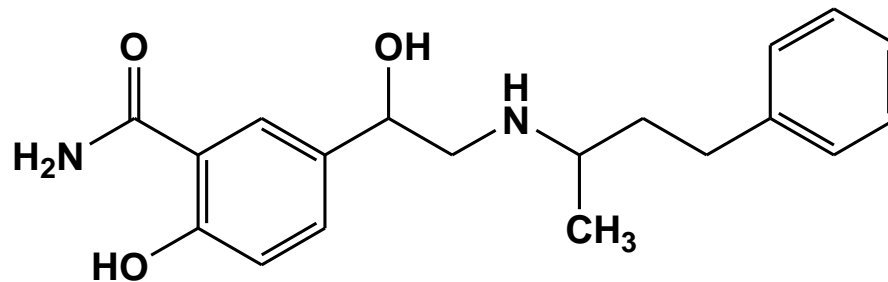
# Sympatolytika s kombinovanými účinky - $\beta$ -blokátory II. generace.

## Základ jejich účinku:

- **blokáda**  $\beta_1$ -adrenergních receptorů a **současná** blokáda receptorů  $\alpha_1$ ;
- ovlivnění **zpětného** příjmu noradrenalinu do nervového zakončení;
- **blokáda** vápníkových kanálů, resp. antioxidační působení.

## Labetalol

- **Specifický** antagonist  $\alpha_1$ -receptorů (vazodilatace) a **nespecifický** antagonist  $\beta$ -adrenoreceptorů ( $\beta_1$  i  $\beta_2$ ) – blokáda  $\beta_1$ -receptorů brání reflexní tachykardii

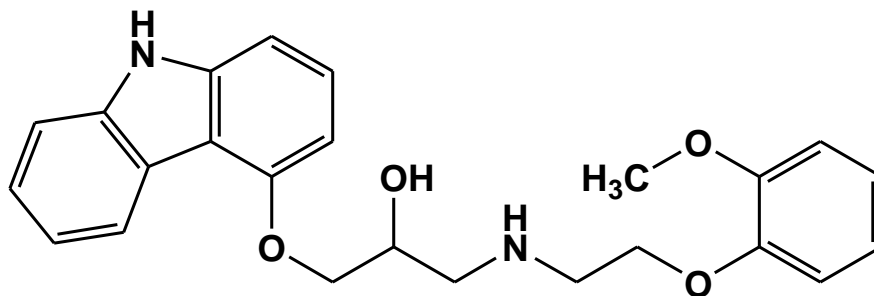


**Indikace:** hypertenze všeho druhu (včetně hypertenze v těhotenství)  
a u anginy pectoris.

Účinnější *R,R*-izomer **dilevanol** pro hepatotoxicitu z terapie vyřazen

# Karvedilol

- Blokuje  $\alpha_1$ - i  $\beta_1$ -receptory, **není** kardioselektivní
- Blokuje **kalciové** kanály a má výrazný **antioxidační** účinek



**Indikace:** hypertenze, ischemická choroba

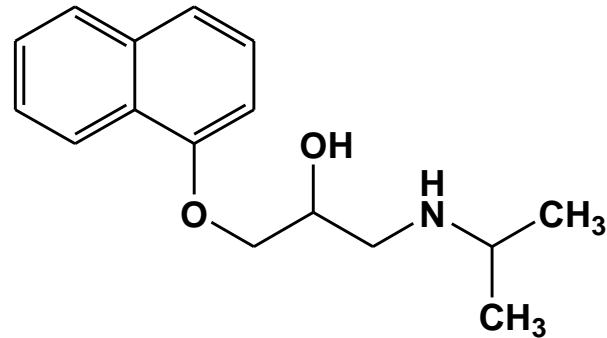
# ARYLOXYAMINOPROPANOLY

## Terapeutické použití:

- Hypertenze – selektivní
- Angina pectoris – bez VSA
- Antidysrytmika
- Oftalmologie – snížení nitroočního tlaku

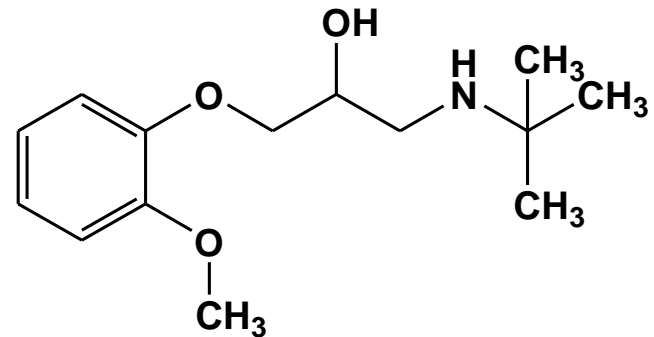
## Neselektivní $\beta_1$ -SL

**Propranolol** - bez VSA



**Indikace:** hypertenze, angina pectoris, tachyarytmie, profylaxe migrény

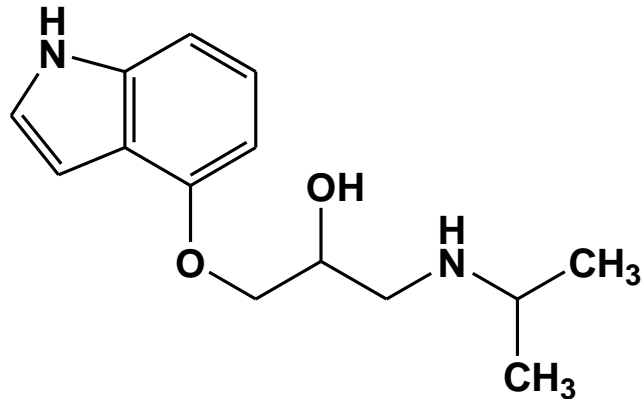
**Penbutolol** - vykazuje částečnou VSA



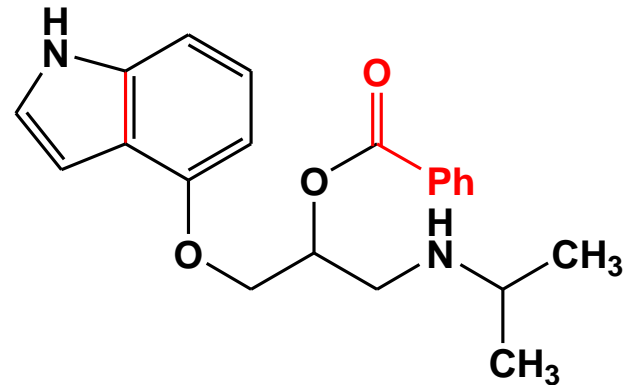
**Indikace:** hypertenze, angina pectoris

# Neselektivní $\beta_1$ -SL

**Pindolol** – vykazuje VSA



**Bopindolol** - vykazuje VSA



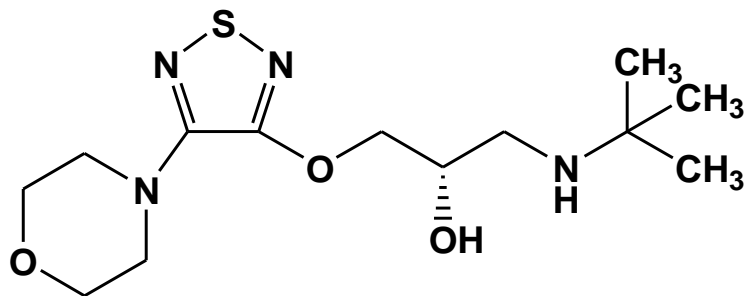
**Indikace:** hypertenze, angina pectoris

**Výhodá látek s VSA** - menší bradykardizující účinky, negativně inotropní a metabolické účinky a menší vliv na prokrvení končetin.



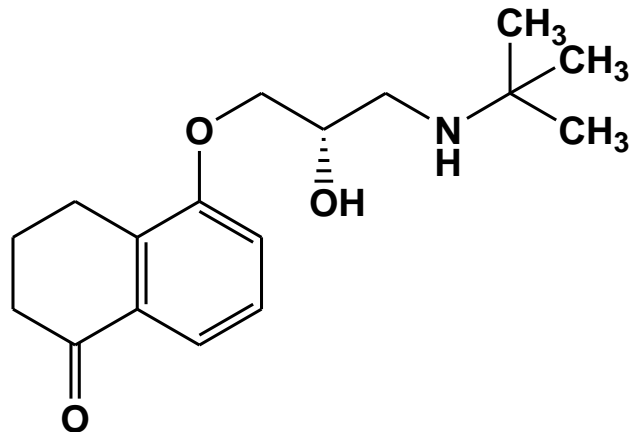
## Neselektivní $\beta_1$ -SL

**Timolol** - bez VSA



**Indikace:** lokálně ke snížení nitroočního tlaku při glaukomu.

**Levobunolol** – bez VSA

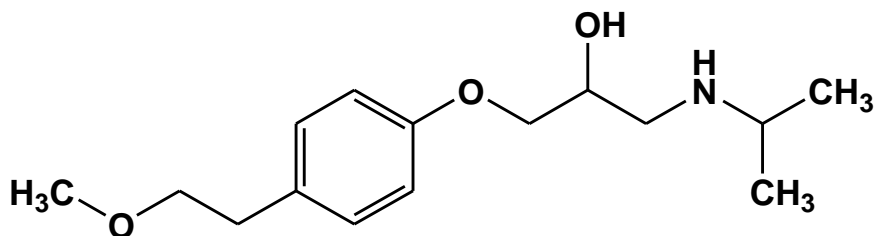


**Indikace:** lokálně ke snížení nitroočního tlaku při glaukomu (poškození zrakového nervu)

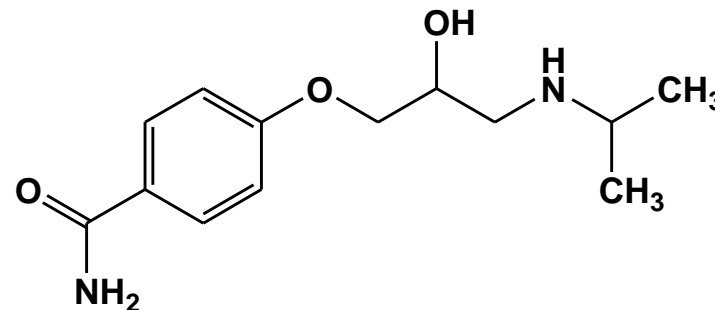
# Selektivní $\beta_1$ -SL

- **Kardioselektivní** antagonizují  $\beta_1$  účinky sympatomimetik a sympatické nervové stimulace
- Dělí se podobně jako neselektivní  $\beta$ -blokátory podle přítomnosti VSA

## Metoprolol - bez VSA



## Atenolol - bez VSA

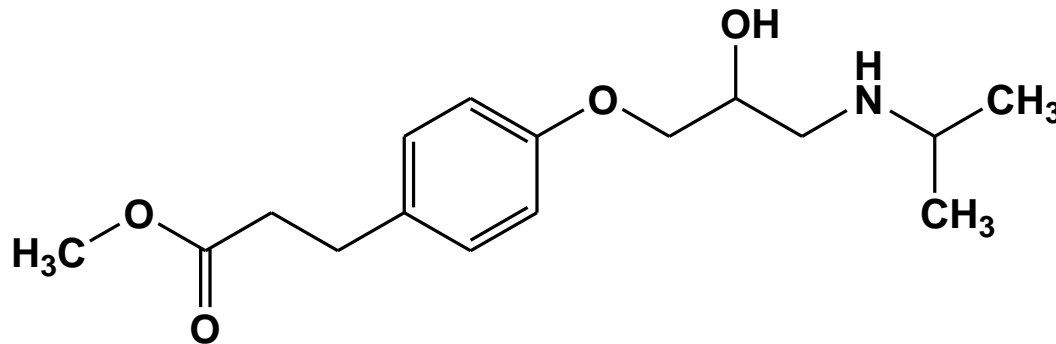


**Indikace:** hypertenze, angina pectoris

# Selektivní $\beta_1$ -SL

## Esmolol

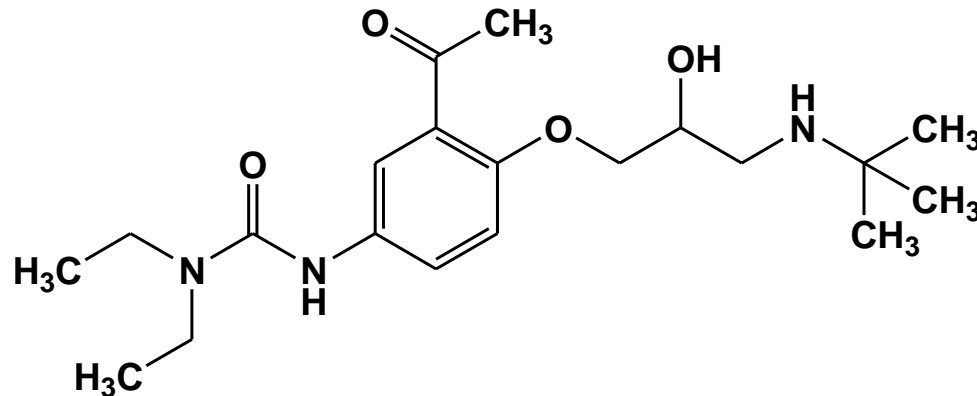
- Bez VSA a bez MSA
- Má velmi **krátký** poločas
- Podává se **i.v. ve formě infuze** (rychlý nástup účinku do 5 min, během 10-30 min odeznívá).



**Indikace:** antiarytmikum při supraventrikulárních arytmiích

# Selektivní $\beta_1$ -SL

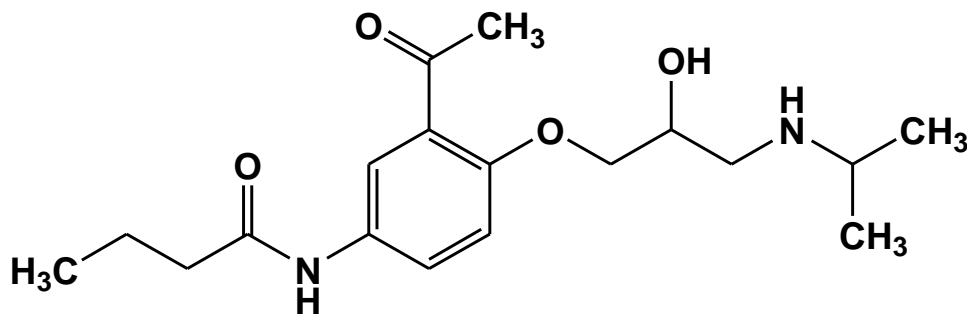
**Celiprolol** - kardioselektivní  $\beta$ -blokátor s VSA na  $\beta_2$ -receptorech



**Indikace:** hypertenze u pacientů s poruchami periferního prokrvení.

# Selektivní $\beta_1$ -SL

Acebutolol – slabá VSA



**Indikace:** hypertenze, tachykardie, profylaxe anginy pectoris

# Selektivní $\alpha_1$ -sympatolytika ( $\alpha_1$ -SL)

## **MÚ:** inhibice postsynaptických $\alpha_1$ receptorů

- ❑ Selektivní  $\alpha_1$ -SL - vykazují přibližně 1000krát **vyšší** afinitu k receptorům  $\alpha_1$  než  $\alpha_2$
- ❑ Blokádou  $\alpha_1$ -receptorů v **hladkých** svalech cév dochází k **vazodilataci arterií i vén**, ke snížení periferního odporu i snížení předtížení (preload, náplň srdeční komory na konci diastoly).
- ❑  $\alpha_1$ -SL **nezpůsobují** na rozdíl od jiných vazodilatačních látek **výrazné reflexní** zvýšení srdeční frekvence (je zachována funkce presynaptických  $\alpha_2$ -receptorů, tedy **zpětnovazebná** inhibice uvolňování noradrenalinu z nervového zakončení).

## Selektivní $\alpha_1$ -sympatolytika ( $\alpha_1$ -SL)

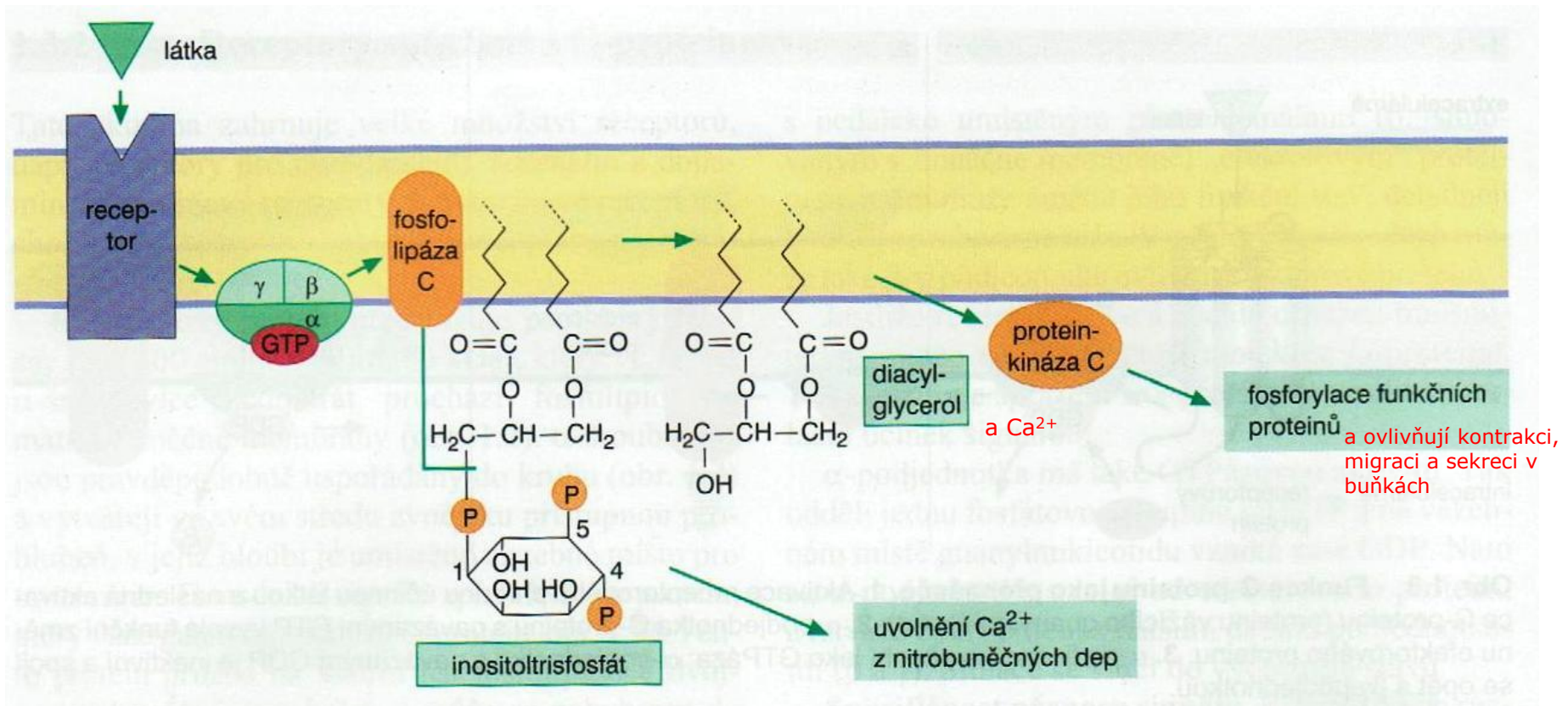
- ❑ Snižují krevní tlak jak **vestoje**, tak **vleže** a více snižují **diastolický** než systolický tlak.
- ❑ **Při kardiovaskulárních onemocnění** je výhodný příznivý vliv  $\alpha_1$ -SL na **metabolismus** (**snižují** koncentraci LDL-cholesterolu a triglyceridů a zlepšují metabolismus glycidů).
- ❑ Jednotlivá  $\alpha_1$ -SL mají **stejně farmakodynamické účinky**, liší se především svými **farmakokinetickými vlastnostmi**.

**Nežádoucí účinky** - jsou u všech  $\alpha_1$ -SL obdobné.

- Nejzávažnější je „fenomen **první** dávky“ (souvisí s **výraznou** venodilatací), tj. výrazný pokles krevního tlaku po počáteční dávce.
- Z **dalších** jsou uváděny např. nevolnost, závratě, bolesti hlavy, ospalost, pocení, průjmy aj.

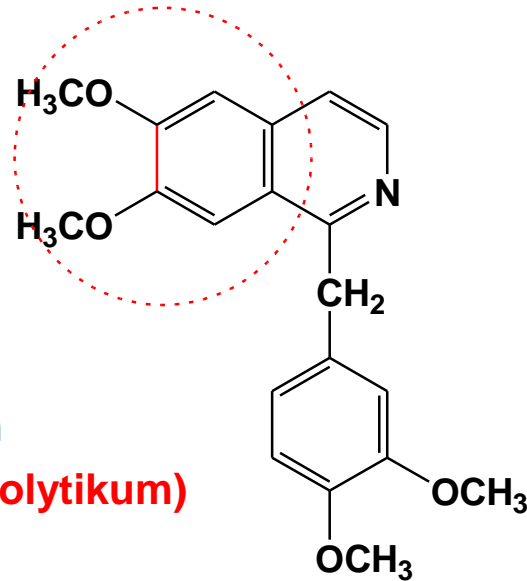


# Stimulace fosfolipázy C po aktivaci $\alpha_1$ -receptorů

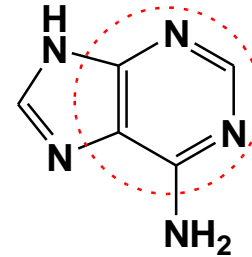


**Fosfolipáza C** – efektorový protein uvolňuje z fosfatidylinositolu inositoltrifosfát ( $IP_3$ )  
 $IP_3$  zvyšuje koncentraci  $\text{Ca}^{2+}$  - sekrece žláz ( $M_3$ ), zvyšuje tonus hladkého svalstva ( $\alpha_1$ )

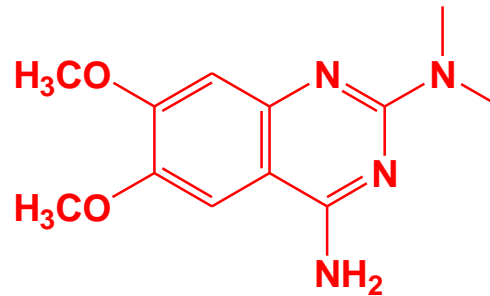
# AZOSINY A JINÁ HETEROCYKlickÁ ANTIHYPERTENZIVA



**papaverin**  
(myotropní spazmolytikum)



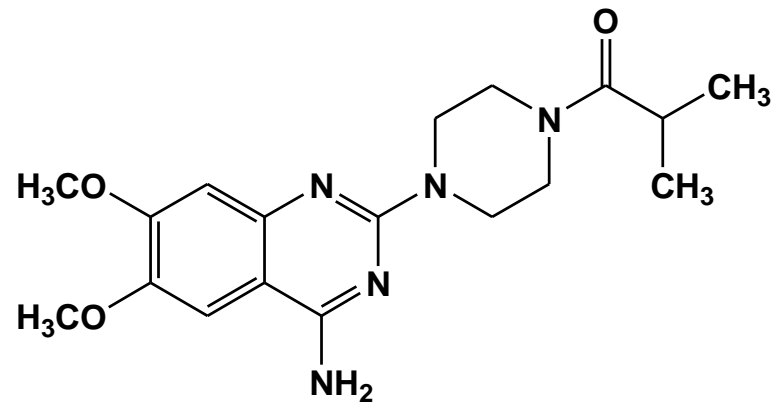
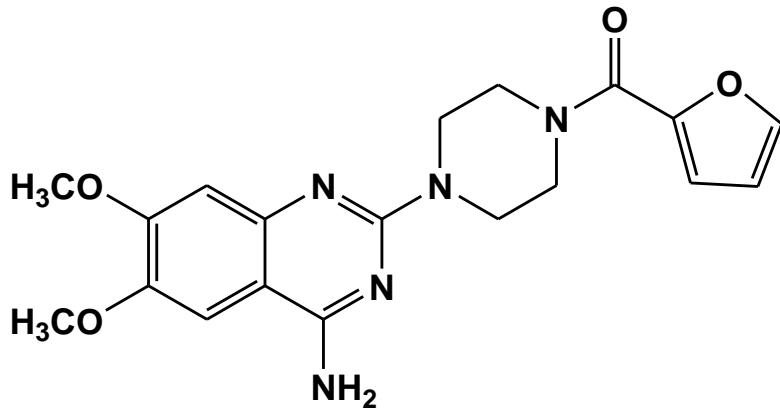
**adenin**  
(cAMP – vazodilatans)



**azosiny /obecná struktura)**

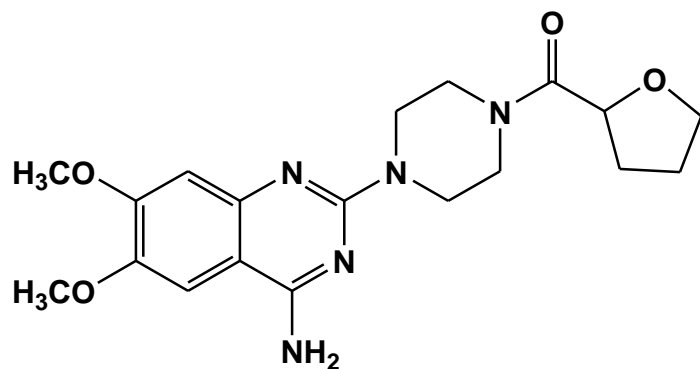
# Prazosin

- Má relativně krátký poločas
- **Blokuje** jen postsynaptické  $\alpha_1$  - receptory - **snižují** periferní odpor.

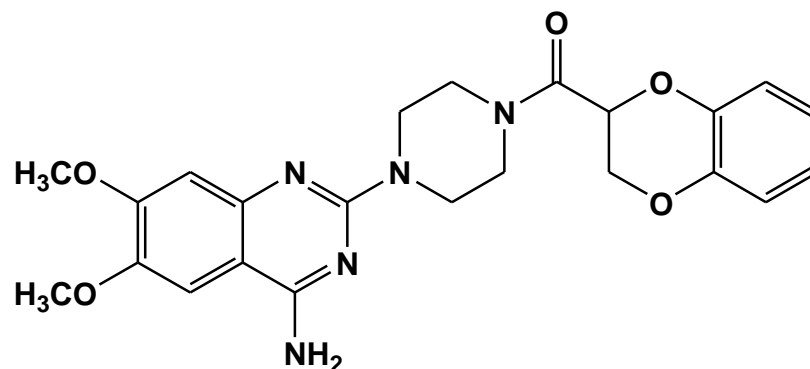


**Metazosin** (Čs. látka)

## Terazosin



## Doxazosin

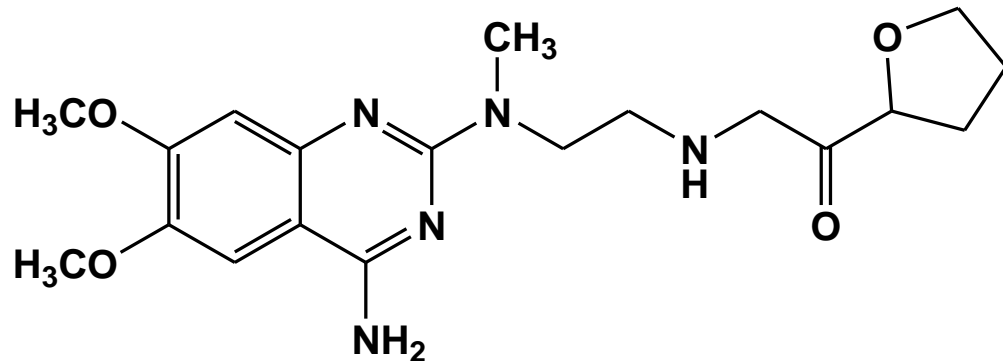


Mají **stabilnější** účinek a **výhodnější** farmakokinetické vlastnosti, které dovolují podávání **1 krát denně**

**Indikace:** hypertenze

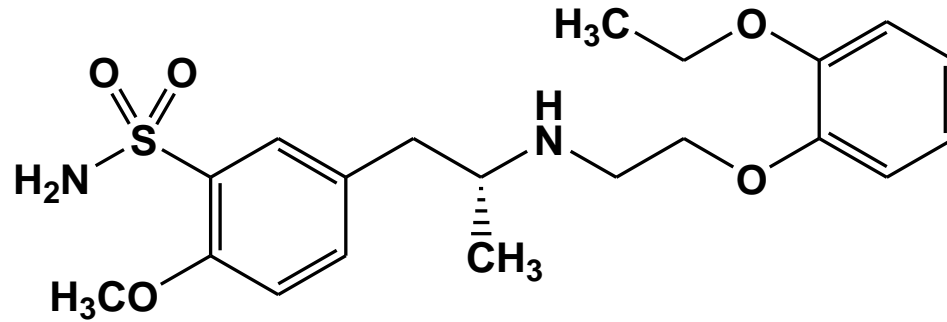
## Alfuzosin

- **Nepůsobí** výrazně antihypertenzně
- Je  $\alpha_1$ -SL s **uroselektivním** účinkem.
- **Blokádou**  $\alpha_1$ -receptoru **prostaty** a **krčku** močového měchýře se **snižuje** napětí hladkého svalstva v této oblasti – **příčina** častého vyprazdňování močového měchýře (blokádu alfa-1-receptorů prostaty a krčku močového měchýře).



**Indikace:** poruchy močení u benigní hyperplazie prostaty (BHP)

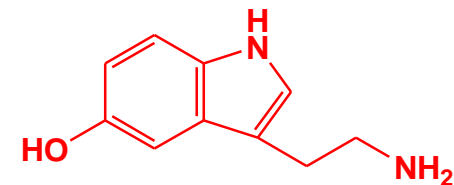
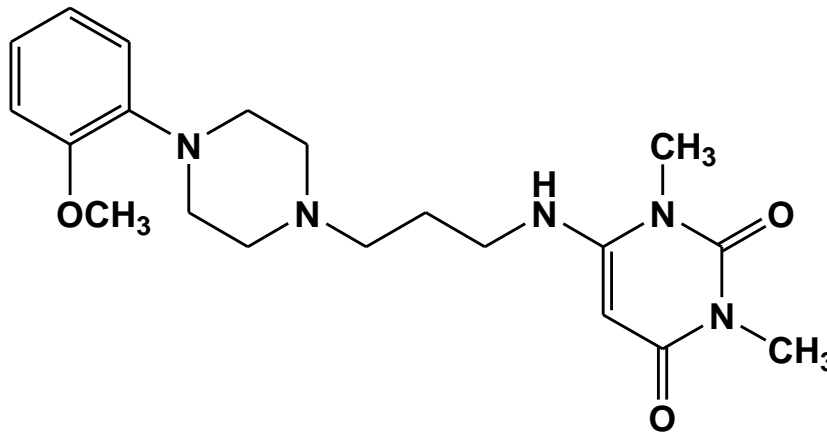
## Tamsulosin - $\alpha_1$ -SL s uroselektivním účinkem.



**Indikace:** benigní hyperplazie prostaty

# Urapidil

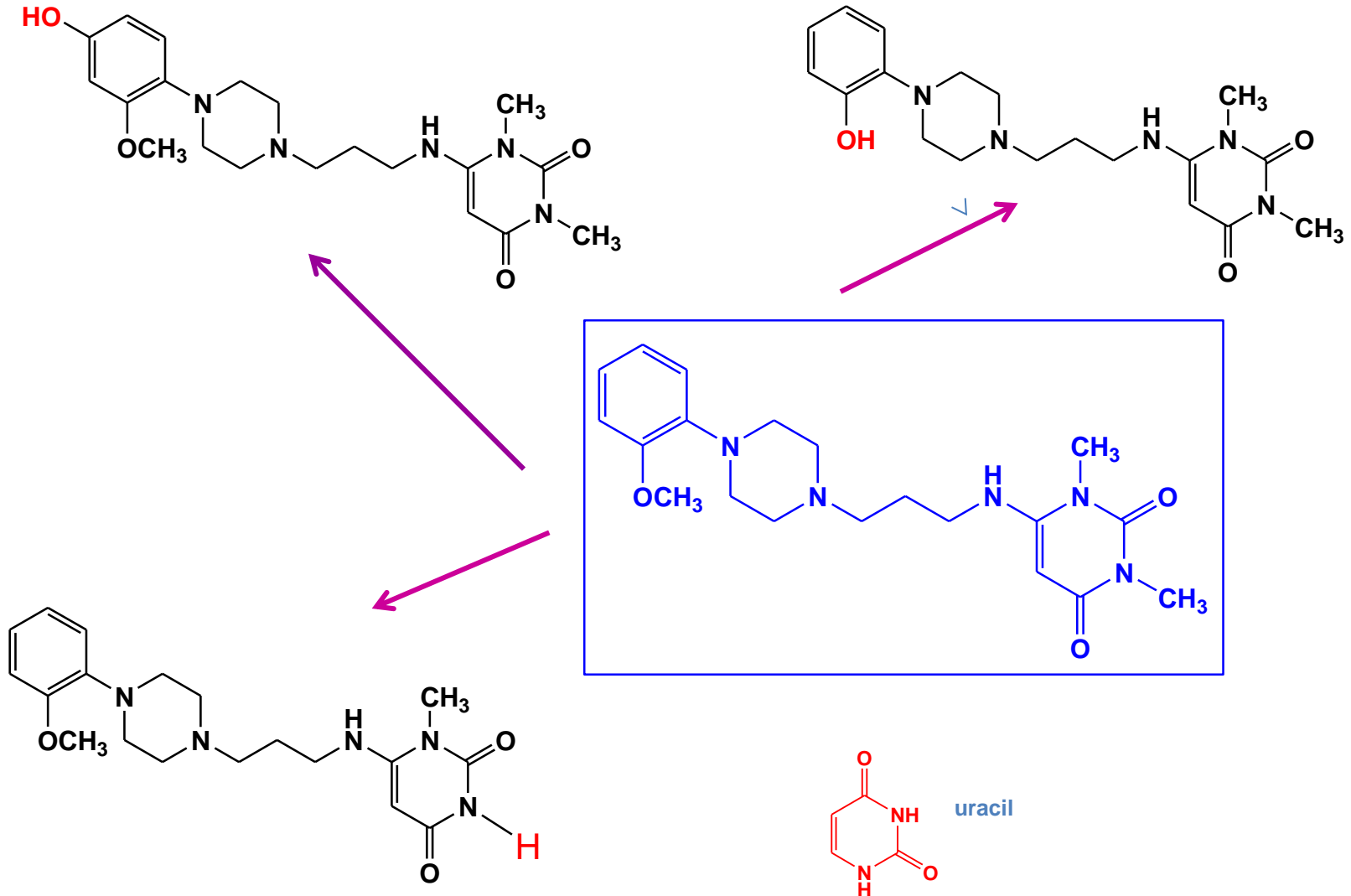
- Blokuje **periferní**  $\alpha_1$ -receptory
- V CNS **aktivuje** receptory pro serotonin ( $5\text{-HT}_{1A}$ ) a centrálním mechanismem snižuje aktivitu sympatiku, vyvolávají periferní vazodilataci



**Indikace:** lék s **rychlým**, téměř okamžitým nástupem efektu a s relativně rychlým **odezníváním** účinku je předurčen pro léčení **emergentních** hypertenzních stavů.

Nově je studovaná možnost jeho využití v terapii symptomů **BHP**.

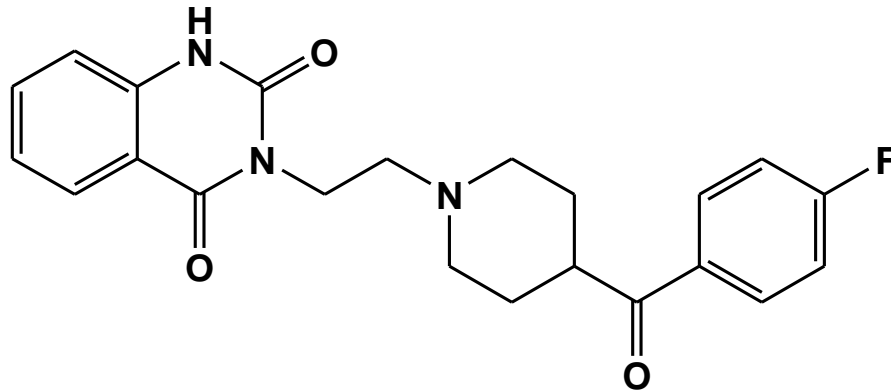
# Metabolismus urapidilu





## Ketanserin - duální mechanismus účinku:

- přednostně blokádu serotoninových **5-HT<sub>2B</sub>**- receptorů – **blokuje** vasokonstrikci mechanismem **uvolnění** NO z cévního endotelu, (**5-HT<sub>2A</sub>** receptor vasokonstrikce),
- a jen v menší míře blokuje periferní **alfa<sub>1</sub>** - adrenoreceptory.



**Zevní aplikace:** **antagonizuje** serotoninem v místě aplikace **vyvolanou**  
**vazokonstrikci:**

- zlepšuje mikrocirkulaci a zvyšuje transport kyslíku - **urychluje granulaci**, např. u bércových vředů a proleženin.

# BLOKÁTORY VÁPŇÍKOVÝCH KANÁLŮ (BVK)

## Proces kontrakce hladkého svalu:

- závisí na **intracelulární** koncentraci vápníkových iontů, které jsou transportovány „**pomalými napěťově závislými vápníkovými kanály**“,
- **zvýšená** koncentrace těchto iontů v cytoplazmě **zesiluje** reaktivitu kontraktilního systému a dochází k vazokonstrikci.

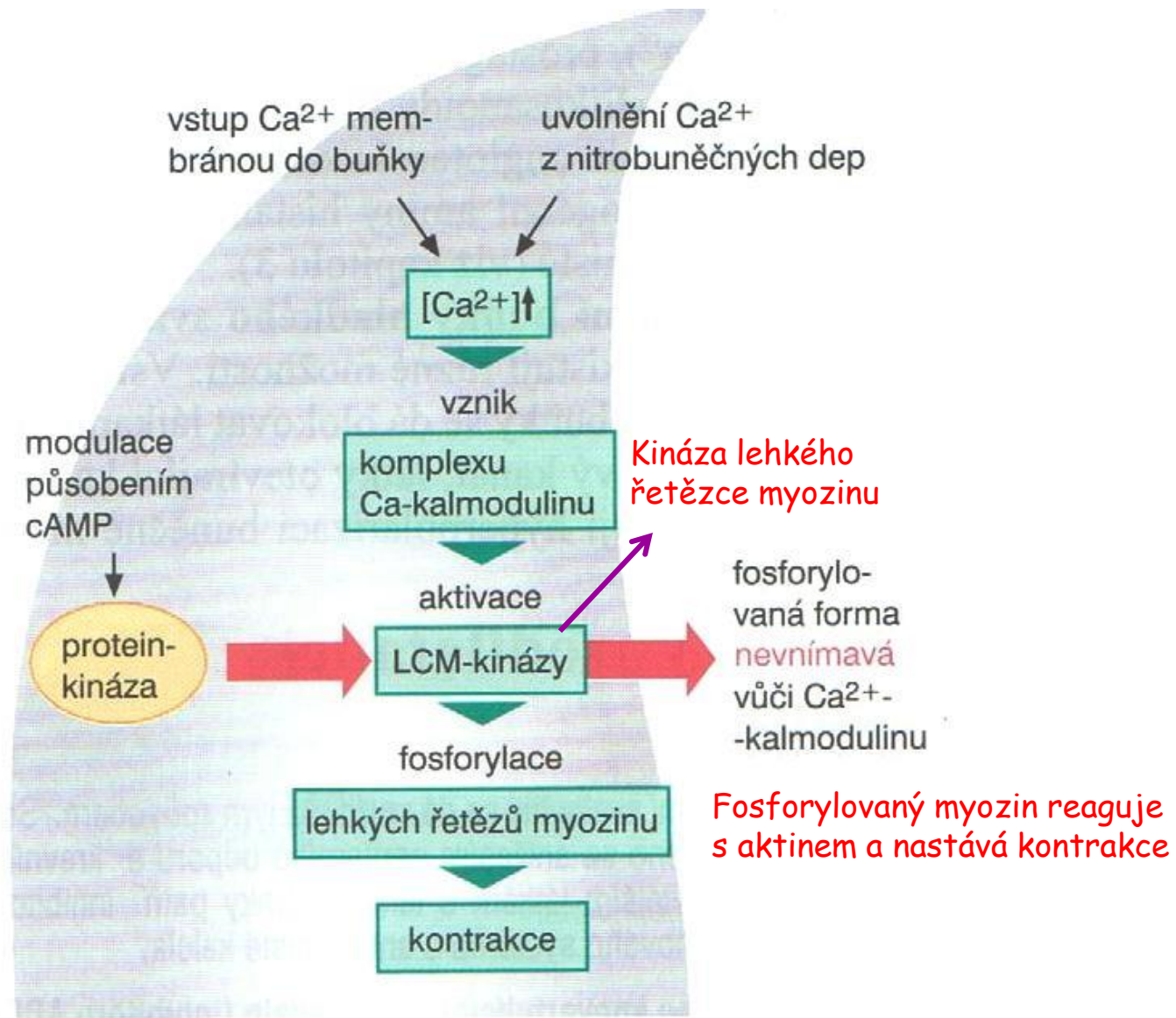
Na srdečních a cévních svalových buňkách jsou dva typy kanálů:

- **kanály typu L** - otevírají se na **delší** dobu (ve zvýšeném počtu se vyskytují v myokardu a hladkém svalstvu);
  - **kanály typu T** - otevírají se pouze **krátkodobě** (SA uzlu)

## BVK

- Specificky **inhibují** průnik iontů  $\text{Ca}^{2+}$  **napětově řízenými hlavně kalciovými L kanály**
- **Ovlivňují** buňky **arteriálních hladkých svalů** a **kontraktilních a vodivých** buněk myokardu.
- **Nižší** kontraktilita - **pokles** spotřeby kyslíku **v myokardu**
- **Snížení** koronárního cévního odporu
- U **hladkého** svalstva, zvláště **vaskulárního** způsobují **relaxaci**.
  - *Nepůsobí na příčně pruhované svaly – nedochází k pravidelným změnám elektrického napětí membrány !*

# Od zvýšení intracelulární koncentrace $\text{Ca}^{2+}$ až po kontrakci buňky hladkého svalu

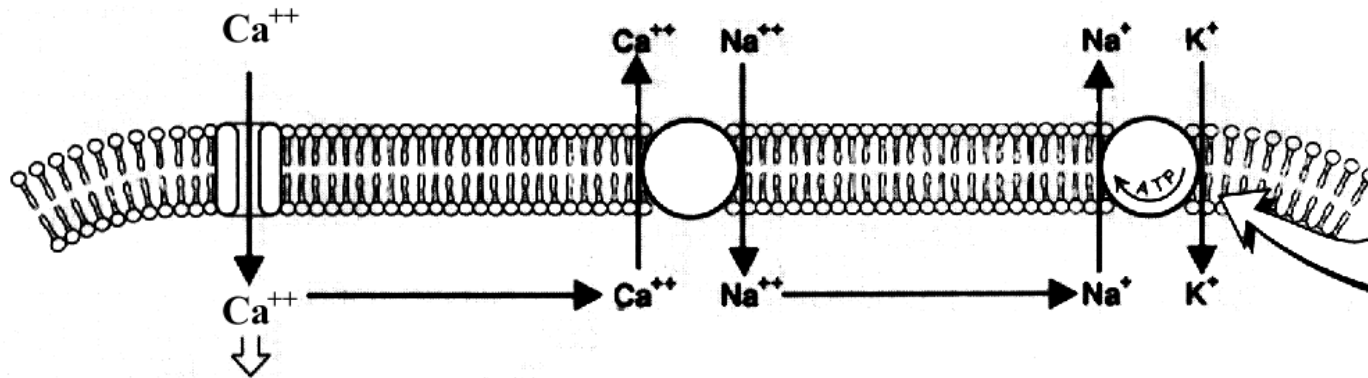


**BVK**

Napětím-řízený  
Ca kanál

$\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$   
protitransport

$\text{Na}^+/\text{K}^+$   
ATPáza

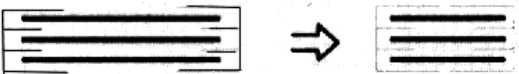


**3** Ca je odstraňováno re-uptakem do sarkoplazmatického retikula a extracelulárně výměnou za Na

**4** nadbytek Na je odstraňován Na/K ATPázou

$\text{Ca}^{++}$  depo  
(Sarcoplasmic  
reticulum)

↑ volný Ca



Myofibrils

**1** influx vápníku intracelulárně vede k uvolnění podstatně většího množství Ca ze sarkopl. retikula

**2** vzestup koncentrace Ca iniciuje proces kontrakce

## BVK typu L

- Dělení podle chemické příbuznosti na **dihydropyridiny** (amlodipin, felodipin, nifedipin, nimodipin, aj.) a **nedihydropyridinovou** skupinu (verapamil, galopamil, tiapamil, a diltiazem).
- **Dihydropyridiny** - výrazný vazodilatační účinek, vyšší permeabilita cévní stěny - souvisí s možným otokem dolních končetin. Zcela zanedbatelný je efekt na srdeční kontraktilitu a vedení.
- U **druhé** skupiny převládá díky vazbě na kardiomyocyty a specializované buňky účinek na srdeční kontraktilitu (negativně **inotropní**), dále efekt na zpomalení tvorby vzruchu v sinusovém uzlu (negativně **chronotropní**) a na vedení vzruchu (negativně **dromotropní**). Efekt na cévní stěnu je jen velmi malý.

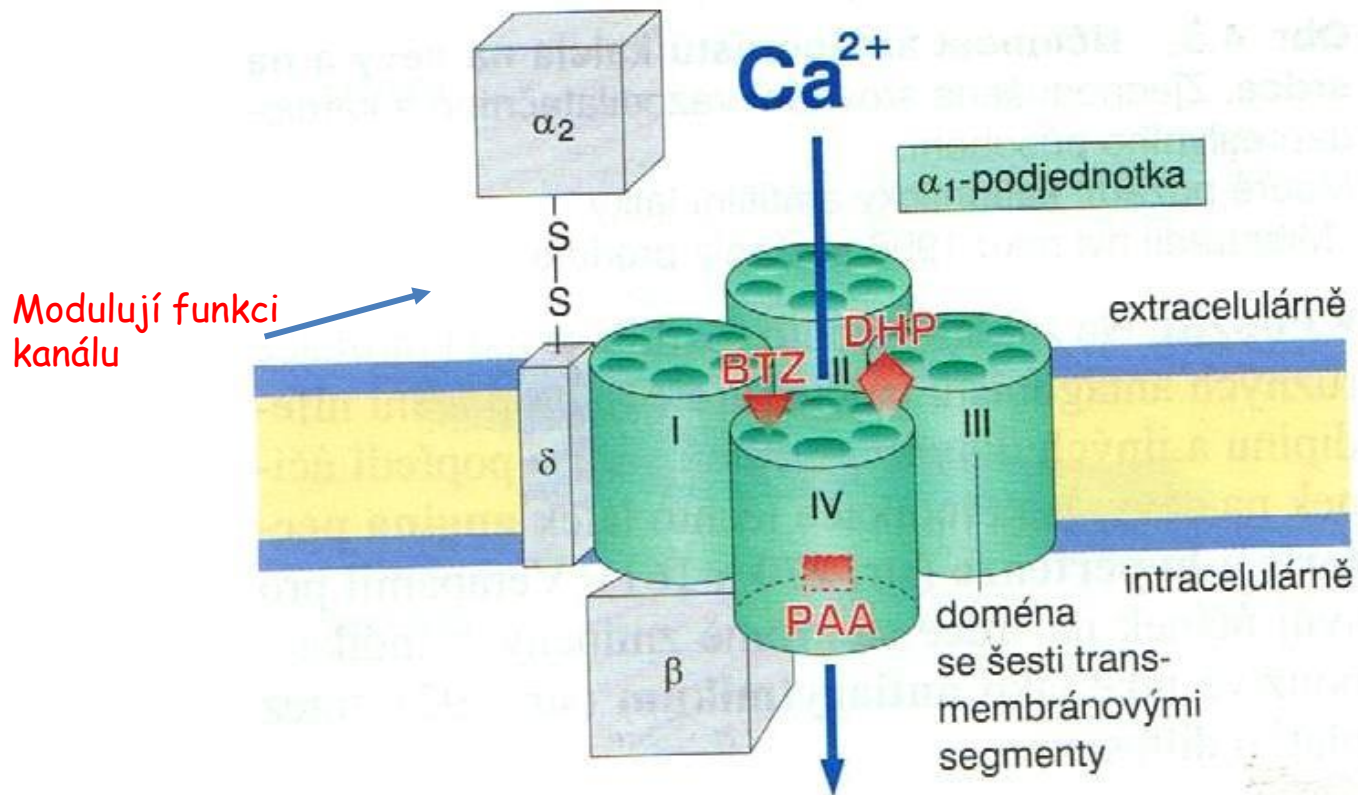
## **Hlavní terapeutické uplatnění BVK:**

**angina pectoris,**

**hypertenze a srdeční arytmie,**

**a poruchy kognitivních funkcí(cerebrální vazodilatační efekt).**

# Kalciový kanál typu L v srdci s vazebnými místy pro $\text{Ca}^{2+}$ -antagonisty



DHP: vazební místo pro dihydropyridiny  
BTZ: vazební místo pro benzothiazepiny  
PAA: vazební místo pro fenylalkylaminy

Lüllmann H. a kol. Farmakologie a toxikologie,  
Grada, 1999, str. 143

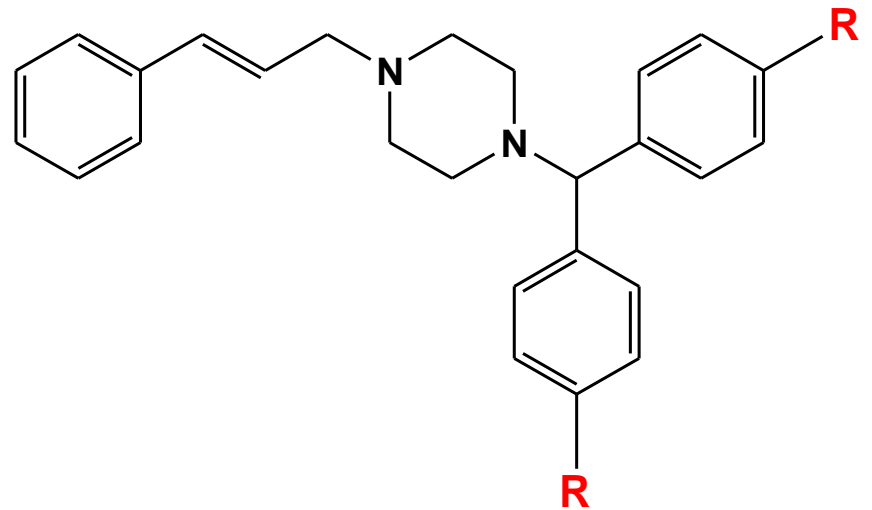


## Deriváty fenylalkylaminu - I. generace BVK

- Mají vazebné místo **uvnitř** na cytosolové straně kalciového kanálu a jsou hydrofilní.
- **Jsou kationticky-amfilní sloučeniny.**
- Mají **depresivní** účinek na myokard, **snižují** sílu kontrakce myokardu, způsobují **zpomalení** tvorby vzruchu v sinusovém uzlu (negativně chronotropní) a na **vedení** vzruchu (negativně dromotropní).
- Účinek na **cévní stěnu** je jen velmi malý (permeabilitu cévní stěny spíše snižují).

**Cinnarizin** R = H

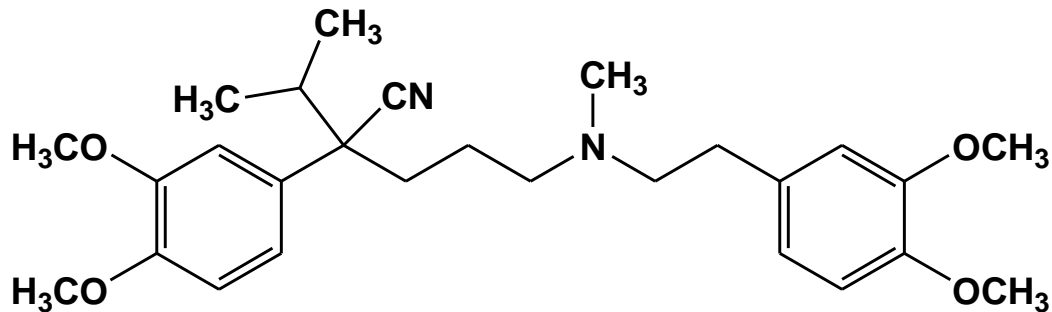
**Indikace:** u periferních a cerebrálních poruch prokrvení, závratí a zvracení a antivertiginóza (antihistaminový efekt).



**Flunarizin** R = F

**Indikace:** profylaxe migrény a závratí (vertigo).

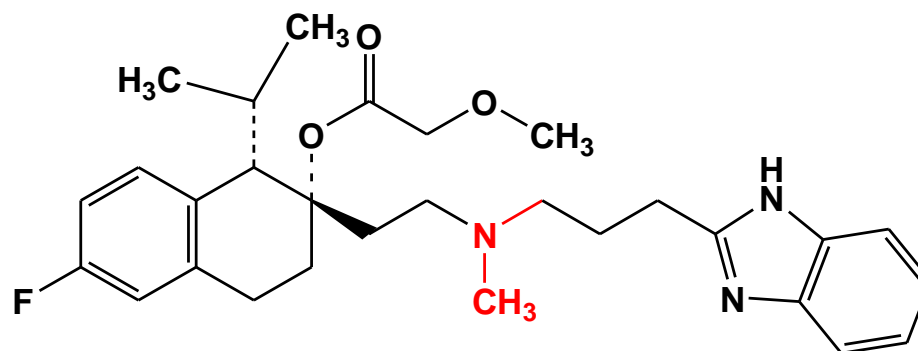
**Verapamil** - v terapeutických dávkách ovlivňuje **hladké svaly i svaly myokardu** (inhibuje depolarizaci sinusového uzlu a AV-uzlu) (*S*)-(-) je úč.



**Indikace:** angina pectoris, určité typy arytmíí i hypertenze a jako **alternativa**  $\beta$ -blokátorů v prevenci po infarktu myokardu.

**Nežádoucí účinky:** bradykardie, AV-blok, nesmí se podávat **současně** s  $\beta$ -sympatolytiky (zvyšuje se neg. působení na srdce).

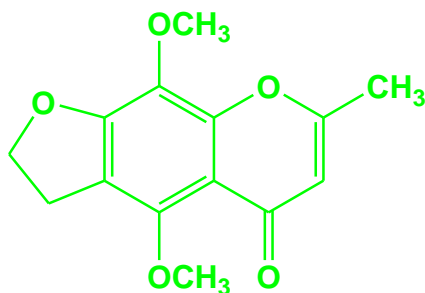
**Mibefradil**- kalciový blokátor **III. generace**, jeho působení je dáno přednostně blokadou napěťově závislých **T-kanálů**.



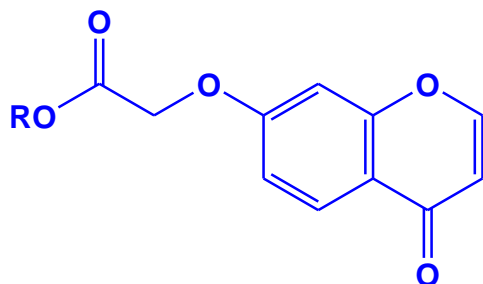
**Indikace:** hypertenze a městnavá srdeční nedostatečnost.

**NÚ:** pro riziko lékových interakcí je stažen z oběhu (současné podávání s beta-blokátory, antihyperlipidemiky nebo cytostatik – léčiva metabolizovaná CYP2D6 a CYP3A4).

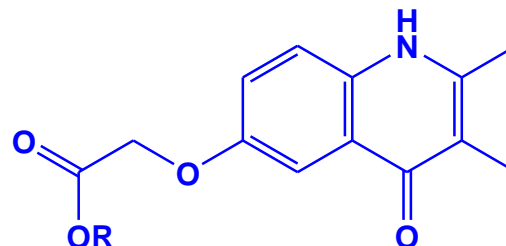
# Geneze dihydropyridinu



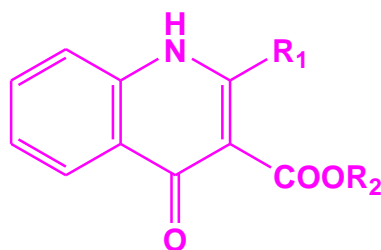
khellin (vazodilatans)



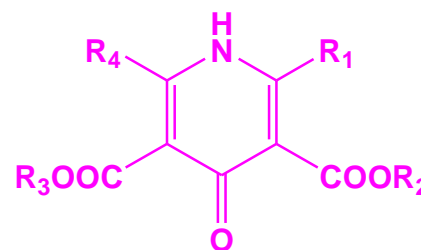
chromony (parenterálně úč.)



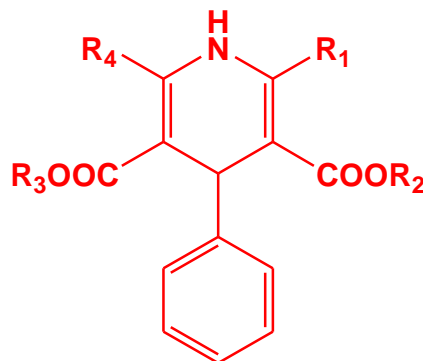
chinolony (parenterálně úč.)



dihydrochinolony



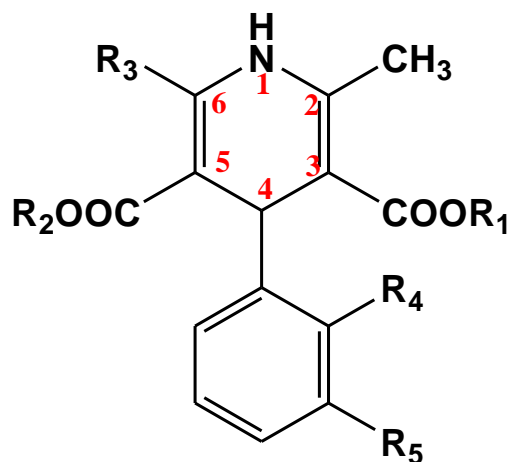
pyridony (neúčinné)



dihydropyridiny (p.o. účinné)

## Dihydropyridiny - vztah struktury a účinku

„Dipiny“ spolu s beta-blokátory a inhibitory ACE zaujímají dnes mezi léčivy hypertenze a kardiovaskulárních poruch dominantní postavení.



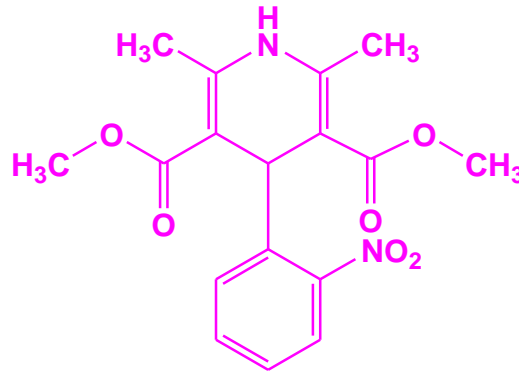
- 4-fenyl-1,4-dihydropyridinový skelet
- C<sub>2</sub> a C<sub>6</sub> – alespoň 1 metyl, kyano nebo amino substituent
- C<sub>3</sub> a C<sub>5</sub> – různě esterifikované karboxyly
- 4-fenyl – R<sub>4</sub> nebo R<sub>5</sub> elektronegativní substituent např. nitro, halogen

# Základní farmakologická charakteristika dihydropyridinových derivátů

- **Vyšší selektivita k cévám** než látky typu fenylalkylaminu, které působí nejen na cévy, ale **blokují** i vstup iontů kalcia do buněk **myokardu**.
- **Minimální** vliv na srdeční kontraktilitu, frekvenci a AV vedení, **nepůsobí** proto antiarytmicky.
- **Ovlivňují hlavně cévy** – jejich indikace angina pectoris a hypertenze.
- **Nežádoucí účinky:** tachykardie (s rizikem arytmií), bolesti hlavy a perimaleolární otoky (okolo kotníků).

## Dihydropyridiny I. generace

**Nifedipin** - má vazodilatační působení hlavně u buněk hladké svaloviny cév, **působení** na převodní systém myokardu je malé.

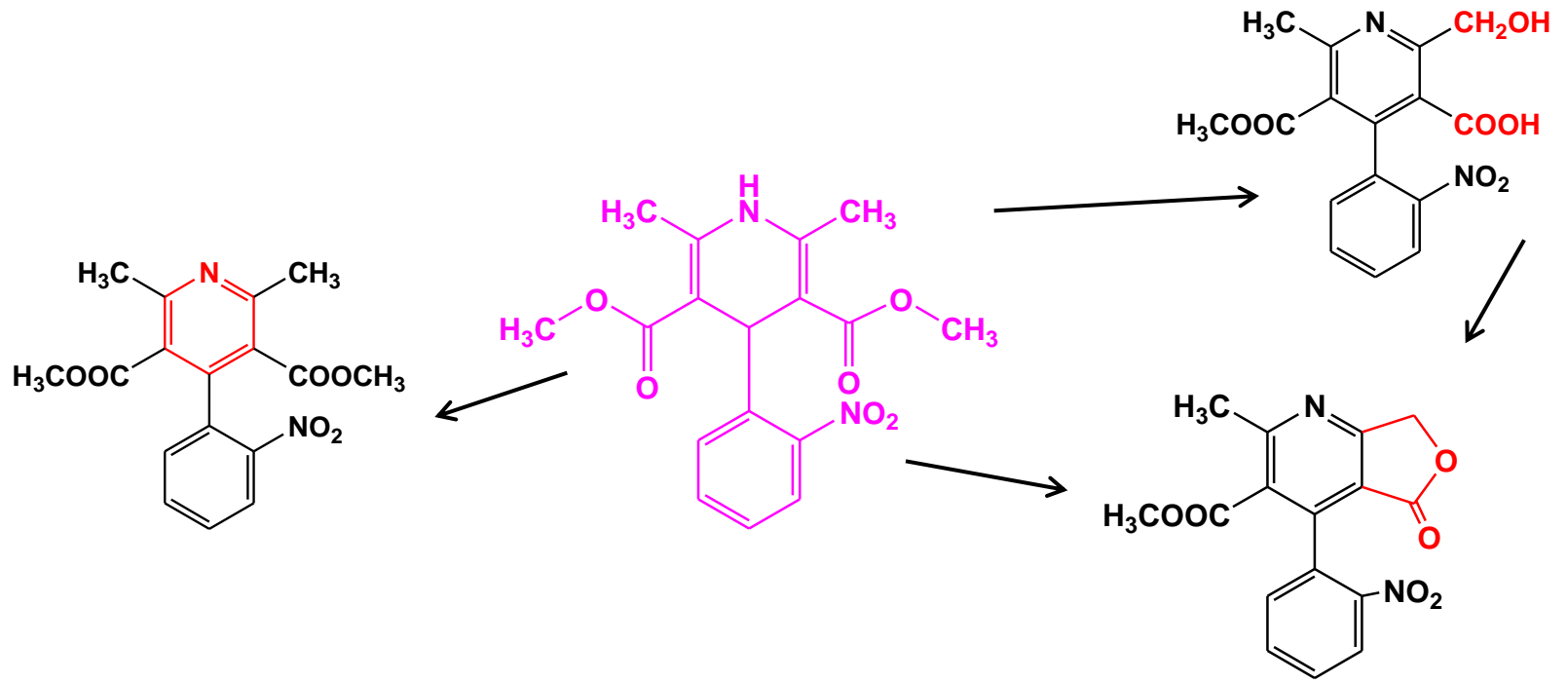


**Indikace:** hypertenze a profylaxe i terapie akutní a chronické koronární insuficience, především anginy pectoris, Raynaudovy choroby, a podobně jako jiné „dipiny“ účinkuje i diuretický a natriuretický.

**NÚ:** bolesti hlavy, zčervenání tváří a pocit horka, nevolnost, pocit zvracení aj.



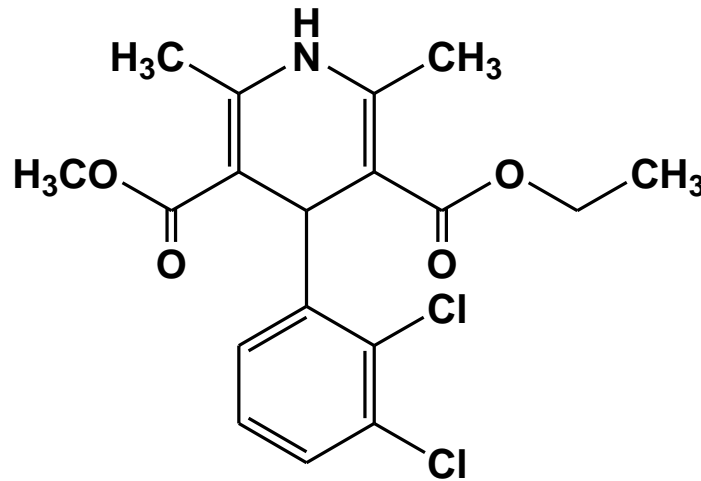
# Nifedipin - metabolism



# Dihydropyridiny II. generace

**Vyšší selektivita k cévám**, menší účinky na srdce a delší doba působení, podobně jako jiné „dipiny“ účinkuje i diureticky a natriureticky

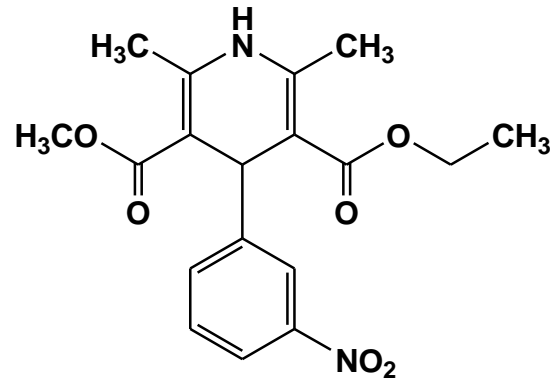
## Felodipin



**Indikace:** mírná a střední esenciální hypertenze

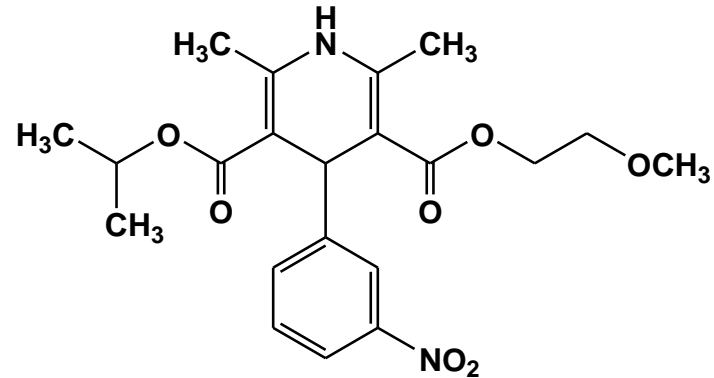
# Dihydropyridiny II. generace

## Nitrendipin



**Indikace:** antihypertenzivum

**Nimodipin** - je **lipofilnější** derivát

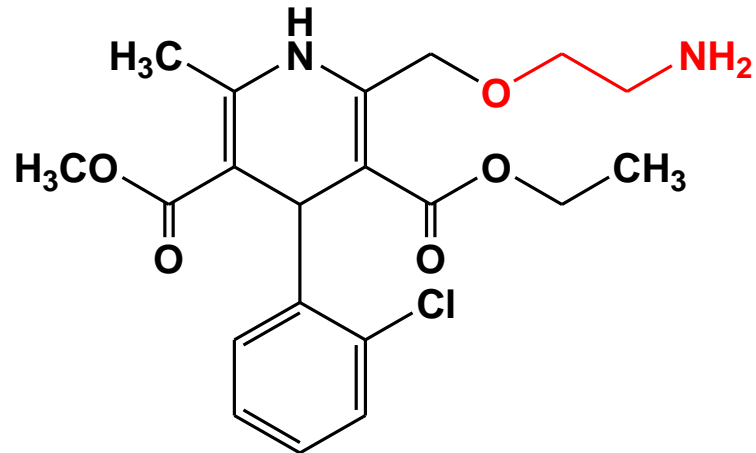


**Indikace:** poruchy **centrálního** prokrvení, včetně kognitivních defektů ve stáří, dále profylaxe a terapie ischemických poruch CNS v důsledku cerebrálních vazospazmů po nitrolebečním krvácení.

## Dihydropyridiny III. generace

Vysoká **selektivita** k cévám, jejich účinek nastupuje **velmi pomalu**, a proto jejich podávání není spojeno **s rizikem** aktivace sympatiku a **vzestupu** srdeční frekvence.

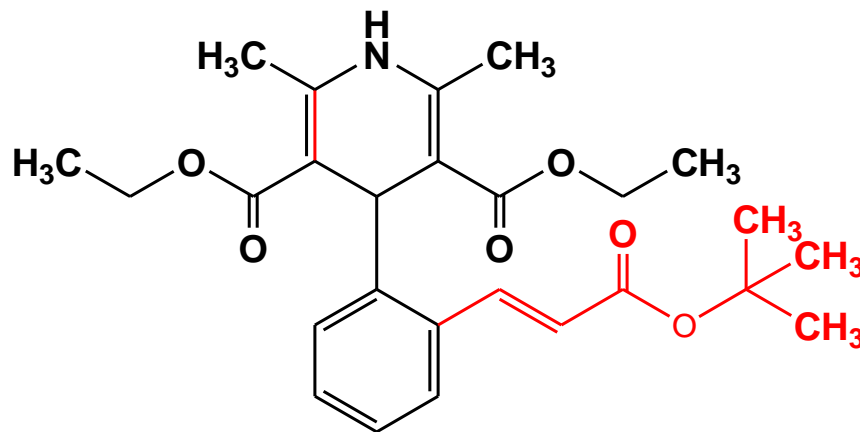
### Amlodipin



**Indikace:** hypertenze, angina pectoris

## Dihydropyridiny III. generace

**Lacidipin** - má vysokou lipofilitu a metabolickou stálost (*terc.* alkohol)

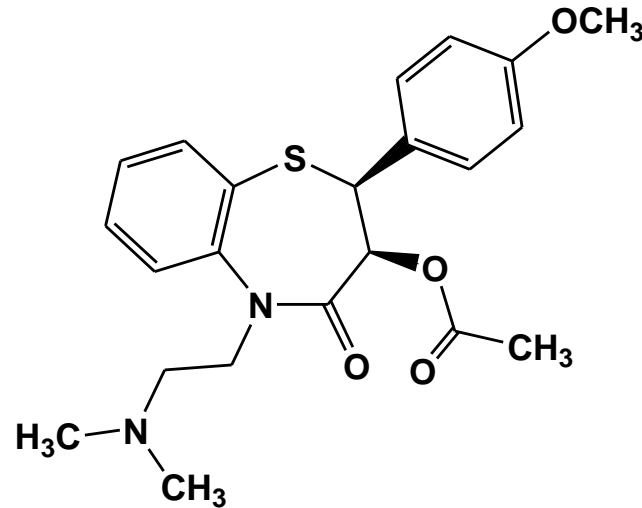


kyselina akrylová

**Indikace:** hypertenze, má **protrahovaný** účinek (dostačující dávka 1x denně), **nově** studován jako hypocholesterolemikum

# Derivát - benzothiazepinu - I. generace

## Diltiazem



**Indikace:** arteriální hypertenze a koronární poruchy, profylakticky u chronické srdeční nedostatečnosti nebo anginy pectoris.

V injekční aplikaci antidysrytmikum u paroxysmální supraventrikulární tachykardie (týkající se oblasti nad srdeční komorou)

# MODULÁTORY RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERONOVÉHO SYSTÉMU (RAAS)

## Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) – dipeptidylkarboxypeptidáza

- Jsou terapeuticky **účinná** a bezpečná **antihypertenziva**, významně se uplatňují také v terapii **srdeční nedostatečnosti a infarktu myokardu**,
- výrazně **snižují** morbiditu a mortalitu i u vysoce rizikových pacientů včetně diabetiků,
- výsledkem působení inhibitorů ACE je **významný pokles periferní cévní rezistence a mírný venodilatační účinek**,
- a **nemají žádné metabolické účinky**, neovlivňují sérové lipidy a glycidy.

## **Nežádoucí účinky:**

hypotenze, hyperkalemie,

**suchý kašel,**

poruchy hlasu,

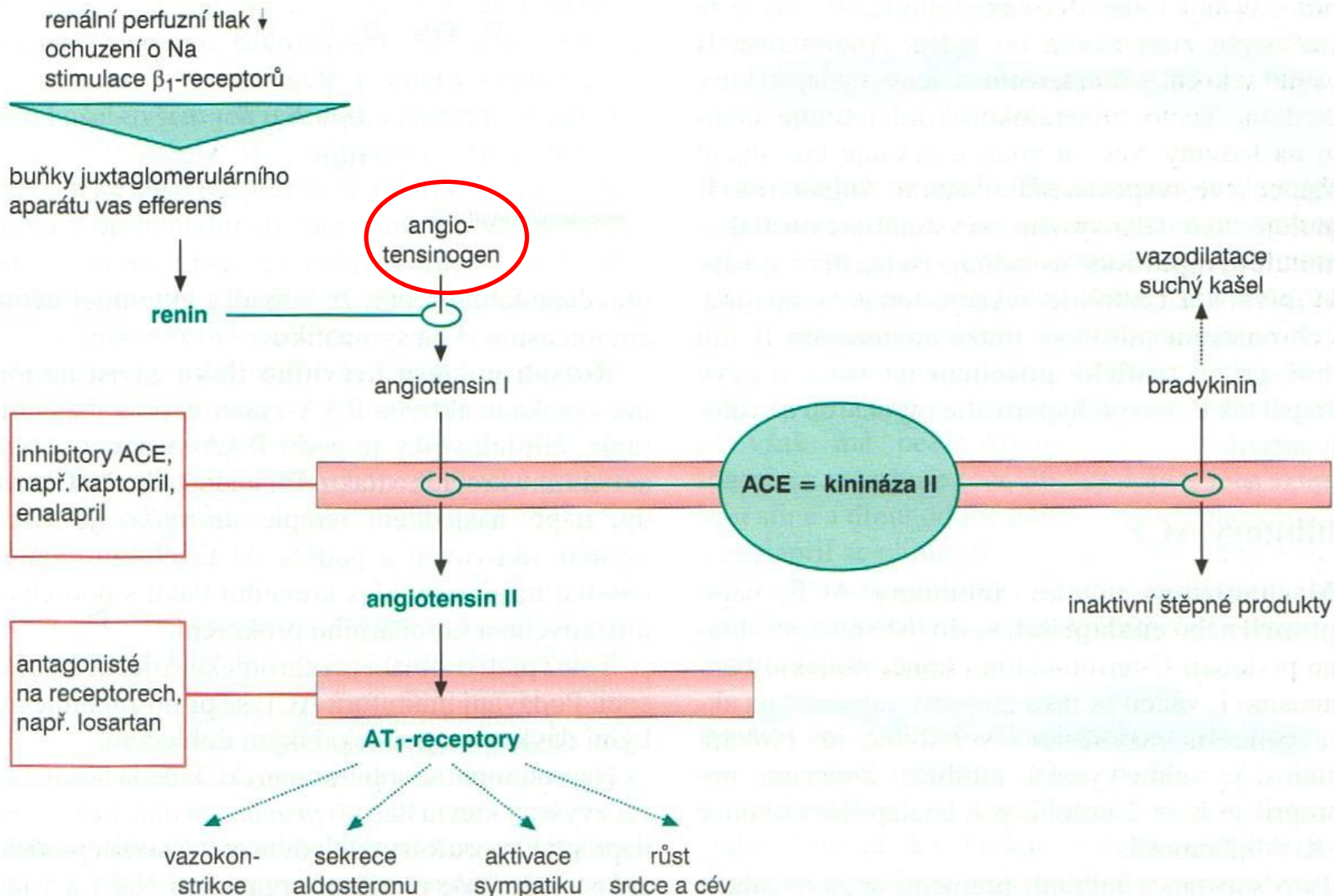
alergické kožní reakce,

angioedém (otok v hlubokých vrstvách kůže)

a zažívací obtíže.



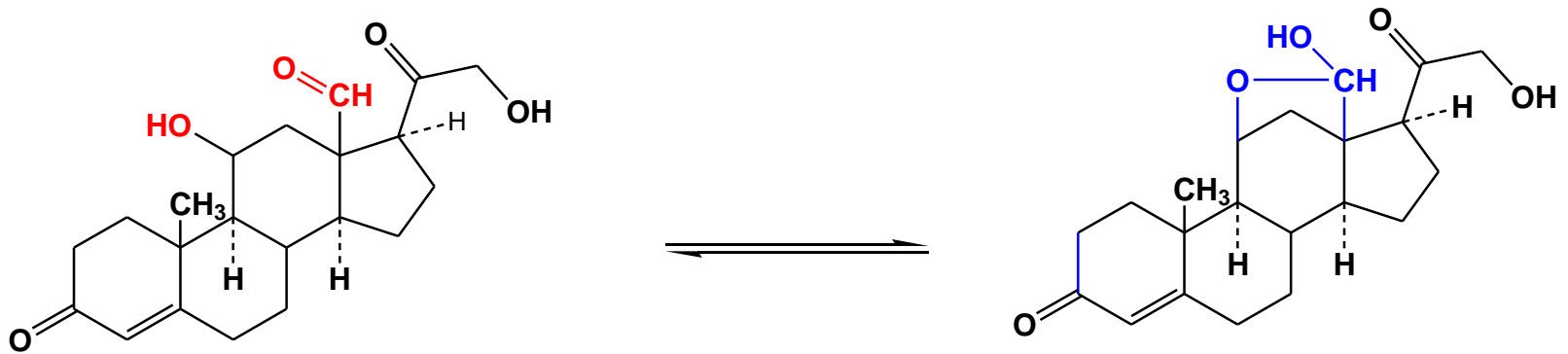
# Renin-angiotensinový systém a farmaka, která jej ovlivňují inhibičně



# Účinky angiotenzinu II

- Angiotensin II se **váže** na speciální receptory označované **AT<sub>1</sub> a AT<sub>2</sub>**.
- Působí mimořádně **silně vazokonstrikčně** (hlavně v arteriálním řečišti, ale i venózním) – **zvýšení** krevního tlaku.
- Zvyšuje **sekreci aldosteronu** a jeho výdej z kůry nadledvin - **retinuje** účinkem na ledviny NaCl a vodu, zvyšuje objem obíhající krve, respektive žilní návrat.
- Angiotensin II **stimuluje sympatikus** – na periférii usnadňuje **synaptický** přenos a centrálně **zvyšuje** tonus sympatiku.
- Při chronickém působení vyvolá **trofické působení na srdce a cévy** – hypertrofie myokardu (zesílení stěny) a svaloviny arterii.

# Aldosteron



## Aldosteron

- Vzniká v **kůře** nadledvin - v *zona glomerulosa*, podporuje ACTH z předního laloku hypofýzy.
- Jeho produkci **stimuluje** hormon angiotensin II (jako konečný produkt renin-angiotensinového systému).
- Podle chemické povahy ho řadíme společně s kortikosteronem do skupiny **mineralokortikoidů**.
- Způsobuje **zpětnou** resorbci  $\text{Na}^+$  iontů a vody v ledvinných tubulech z primární moči a naopak vylučování  $\text{K}^+$  a  $\text{H}^+$  iontů.
- Regulace produkce se děje **zpětnovazebným** mechanismem, tzn. zvýšením tlaku a koncentrací  $\text{Na}^+$  v krvi se produkce aldosteronu brzdí.

## Vývoj ACE inhibitorů

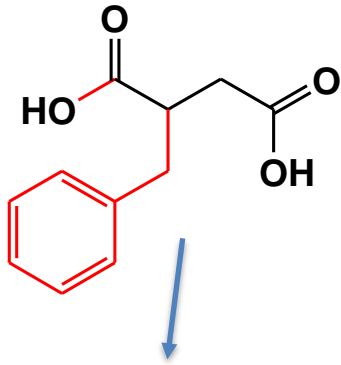
### První inhibitory ACE:

- přírodní peptidy a to **pentapeptid** - **5-oxoPro-Lys-Trp-Ala-Pro**  
(rychlé odbourávání)
- **nonapeptid teprotid izolovaný** z jedu brazilského hada Bothropa jararaca

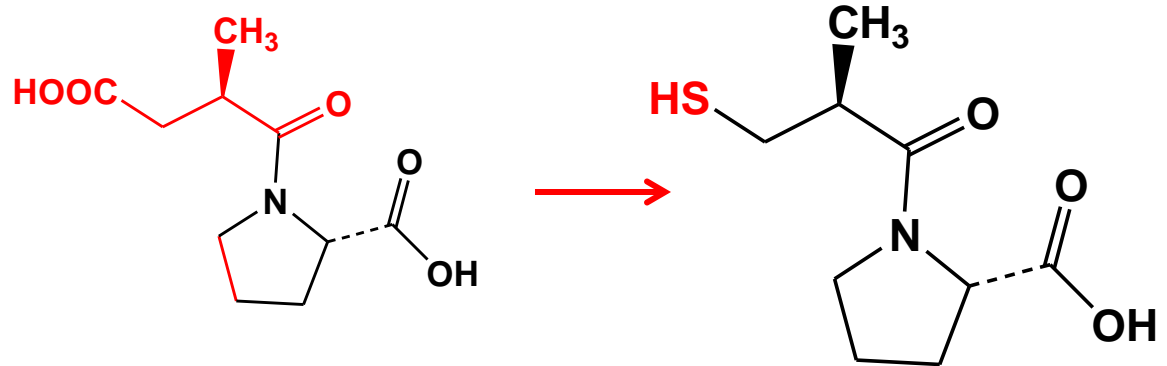
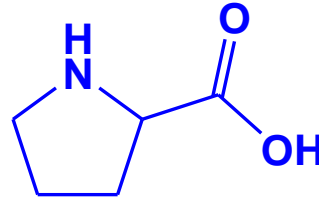


Nákladnost syntézy, **perorální** neúčinnost a nutnost **parenterálního** podávání.

# Vývoj ACE inhibitorů



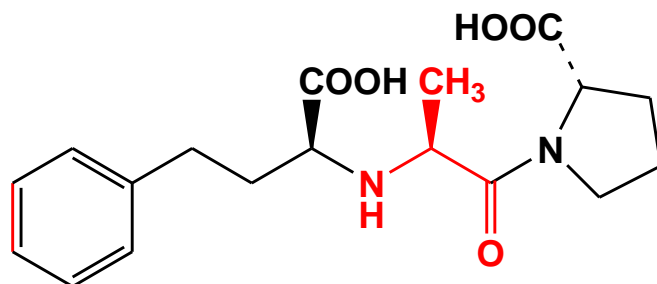
inhibitor karboxypeptidasy



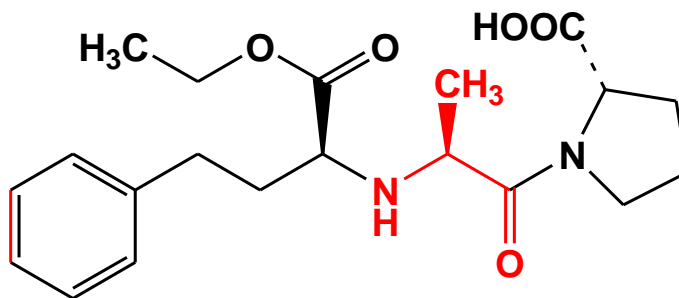
**Kaptopril** - první p.o. inhibitor ACE.

**Indikace:** vedle hypertenze též městnavé srdeční selhání (zadržování tekutiny a tvorba otoků), diuretika účinek zesilují.

## Enalaprilát – špatná vstřebatelnost, **i.v.** aplikace



**Enalapril** - nejužívanější hypotenzivum ze skupiny „prilů“, **perorálně účinný!**

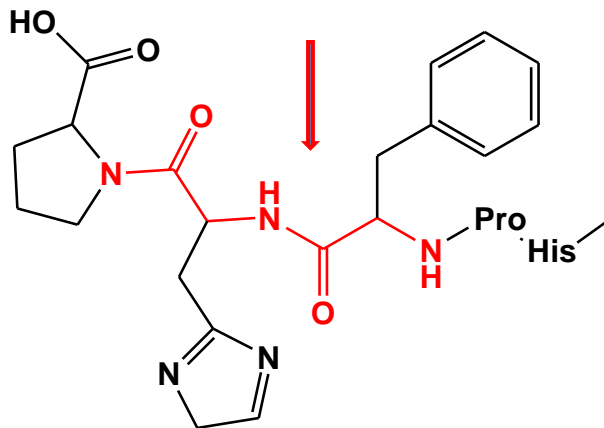


**Indikace:** jsou indikovány u hypertenzí různého stupně a u srdeční nedostatečnosti. Jako ostatní „prily“ jsou vhodné pro **kombinaci** s thiazidovými diuretiky.

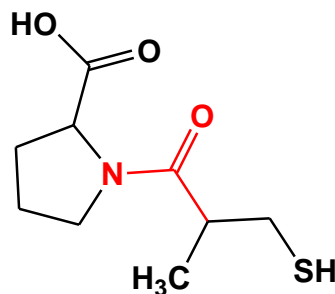
# Mechanismus účinků:

angiotensin I (C-terminal)

rozštěpení účinkem  
ACE

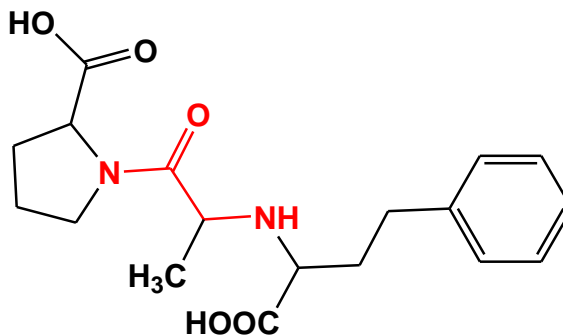


Kaptopril



falešný substrát, vazbou na  
aktivní místo enzymu jej  
reverzibilně blokuje

Enalaprilát

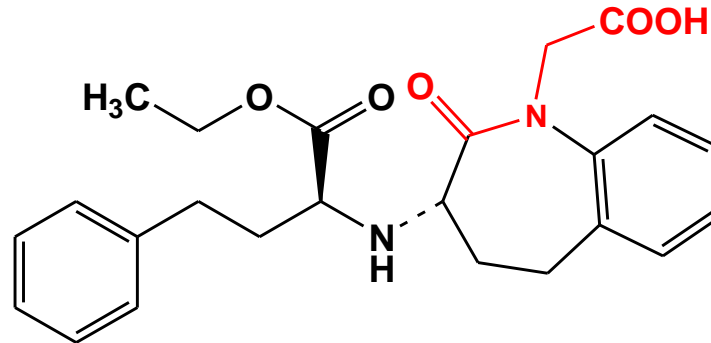




## Další inhibitory ACE

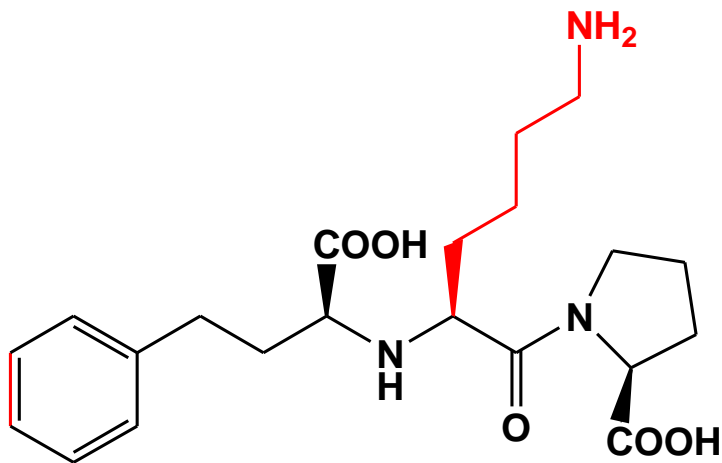
- Výhody - dobrá **účinnost** a **snášlivost** při hypertenzi a při insuficienci myokardu.
- Používané analogické látky jsou **strukturálně** příbuzné enalaprilu.
- **Farmakologicky** se kvalitativně mezi sebou neliší, **rozdíly** jsou ve farmakokinetice.
- Většina látek jsou **prekurzory** (pro-drugs).

### Benazepril

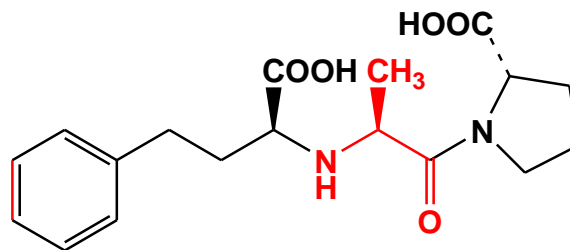


**Indikace:** hypertenze a městnavé srdeční selhání.

**Lisinopril** - není pro léčivem, lysinový fragment zvyšuje lipofilitu, po p.o. aplikaci je dobře vstřebatelný.

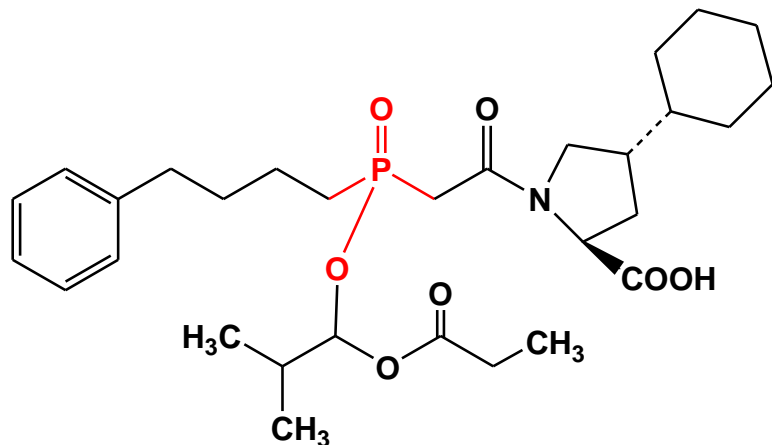


**Enalaprilát**



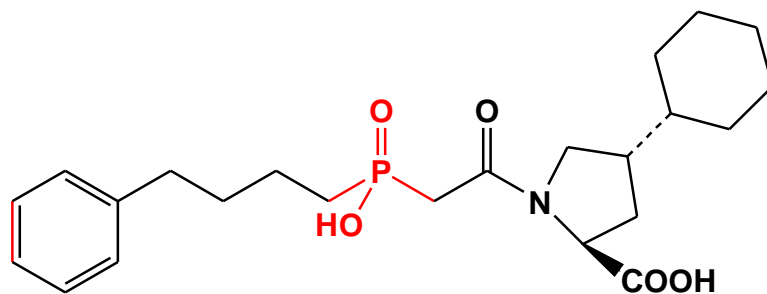
**Indikace:** u esenciální hypertenze i srdeční nedostatečnosti, enalapril v účinku převyšuje.

## Fosinopril - proléčivo

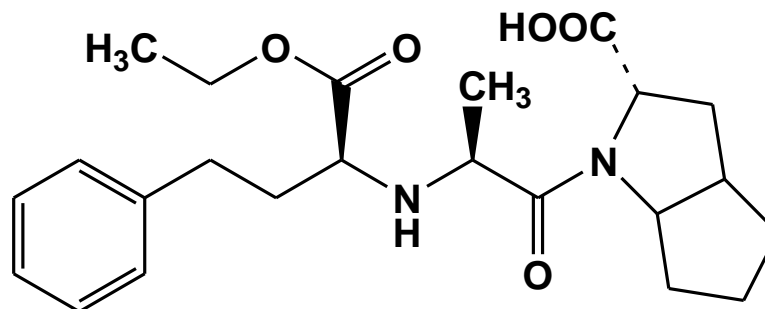


**Indikace:** spolu s enalaprilem a lisinoprilem se řadí mezi **dlouhodobá** antihypertenziva - aplikace **1x denně**.

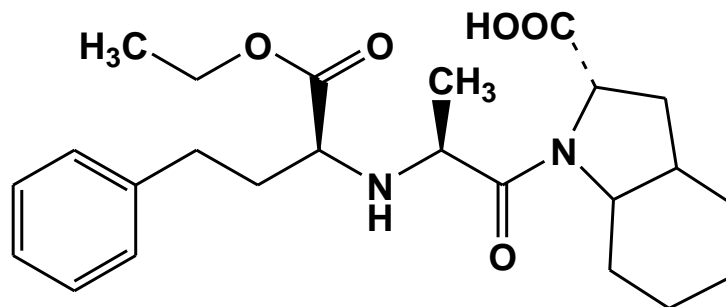
## Fosinoprilát



## Ramipril



## Trandolapril

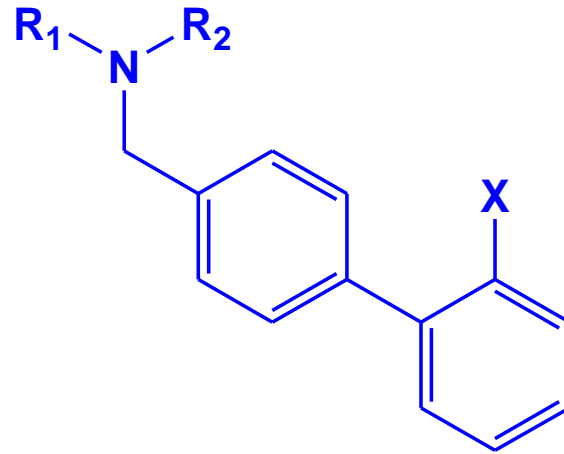
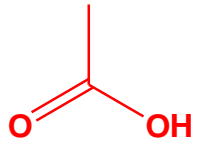
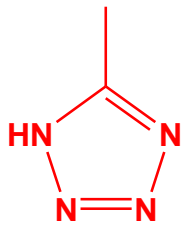


**Indikace:** hypertenze a mírná srdeční nedostatečnost, v **aktivitě** enalapril **převyšují** (zvláště trandolapril).

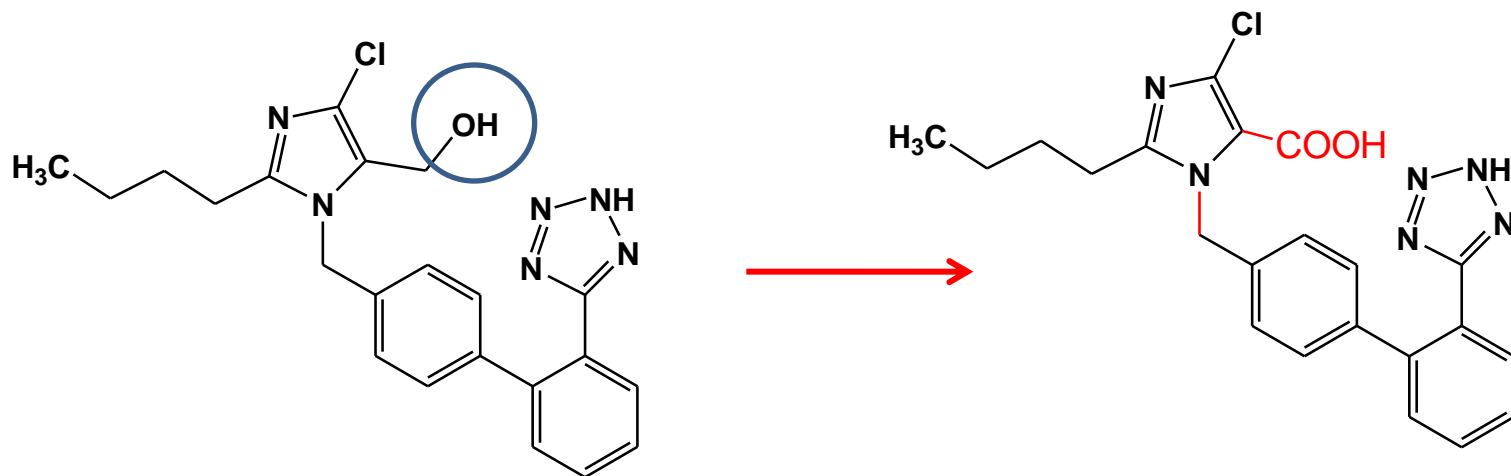
# Kompetitivní antagonisté angiotenzinu II - nová skupina antihypertenziv

- MÚ - kompetitivní antagonismus angiotenzinu II na  $AT_1$ -receptorech.
- Angiotenzin II má **přímý vazokonstrikční účinek** a **stimuluje** také **vyplavování aldosteronu a noradrenalinu**.
- Oproti inhibitorům ACE účinkují i v případě, když dochází ke **konverzi angiotenzinu I na angiotenzin II jinými cestami než ACE** (účinkem nespecifických **aminopeptidáz**).
- **Nezvyšují** koncentraci **bradikininu** a dalších peptidů, kt. jsou zodpovědné za **nežádoucí účinky** – kašel, angioedem (otok vznikající na různých místech organismu).

# Sartany



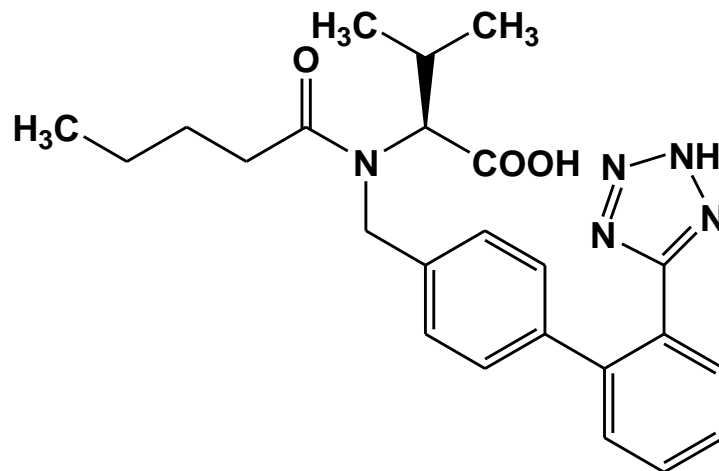
**Losartan** – selektivně blokuje **podtyp AT<sub>1</sub>** - aktivní metabolit - má **dlouhý** eliminační a farmakologický poločas, snižuje celkovou periferní rezistenci.



**Indikace:** esenciální hypertenze, může se **kombinovat** s diuretiky, nebo i **jinými** antihypertenzivy (betalytiky, kalciovými blokátory).

Ovlivňuje **tukový metabolismus** - **nově** studována možnost jeho využití jako anobezika.

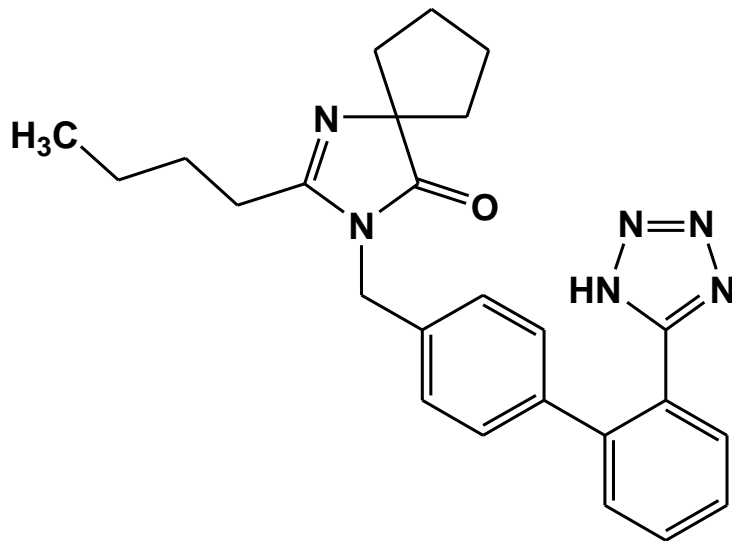
**Valsartan** - blokuje  $AT_1$  – receptory, z hlediska farmakokinetiky i nežádoucích účinků je podobný **Losartanu**.



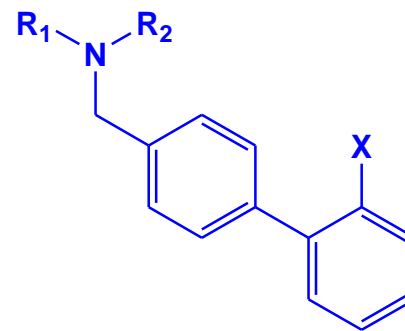
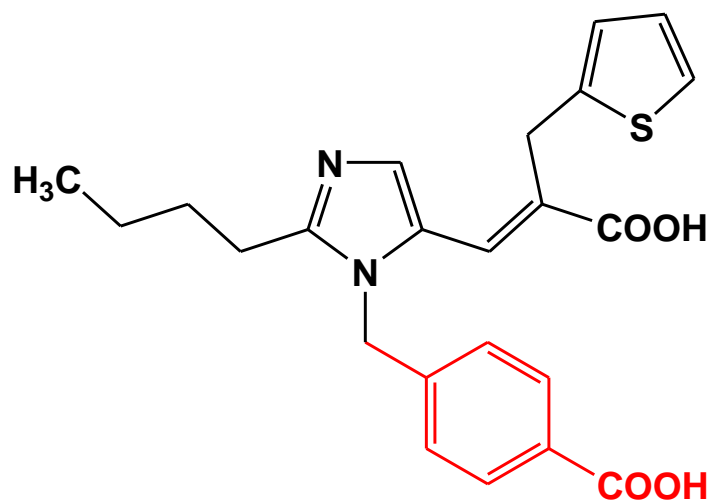
**Indikace:** u *esenciální* hypertenze, ev. též v kombinaci s diuretiky a jinými antihypertenzivy.



**Irbesartan** - liší se od předchozích dvou látek především delším eliminačním poločasem (11 až 15 h) a rychlejším nástupem účinku.



## Eprosartan – výrazné strukturální modifikace



## PŘÍMÁ ANTIHYPERTENZIVA

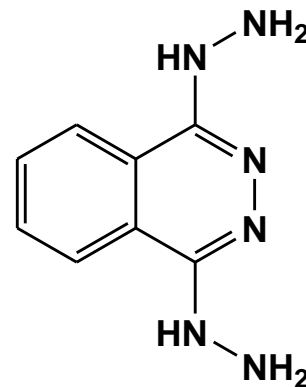
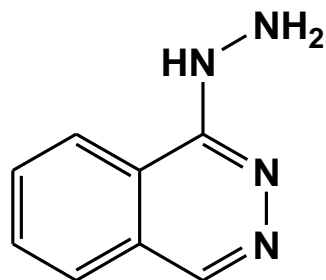
- Vyvolávají **periferní vazodilataci** **přímým** působením na **hladké svalstvo cév**, kterým se snižuje periferní odpor.
- Účinek je vyvolán **bez** účasti sympatiku a jeho receptorů.
- Z chemického hlediska se jedná o **heterogenní** skupinu.

# Hydrazinové deriváty

- Vyvolávají **periferní vazodilataci** a potlačují vazokonstrikční podněty, které mají **původ v CNS**.
- Vazodilatace je důsledkem **přímého působení** na **hladké svalstvo arteriol**, kterým se snižuje periferní odpor.
- **Nežádoucí projevy** - tachykardie a zvýšená sekrece reninu ( retence sodíkových iontů a vody).
- Při delším podávání se doporučuje podávat je **spolu s diuretiky a betalytiky**.
- Byla hojně používána v šedesátých letech - **mají jen okrajový význam**.

**Hydralazin** – vyvolává mohutnou vazodilataci, snížení periferní rezistence je výraznější v koronární, mozkové, ledvinné a splachnické oblasti než v kosterních svalech.

### Dihydralazin



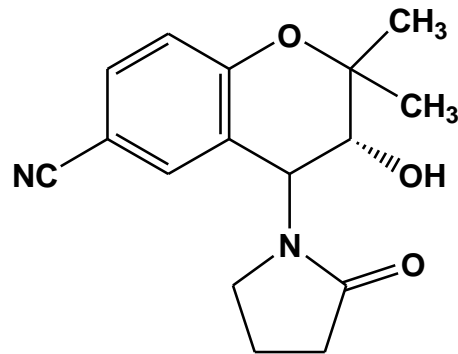
**INDIKACE:** různé druhy hypertenze a srdeční nedostatečnost, vhodná je kombinace s diuretiky a na potlačení nežádoucí tachykardie s betalytiky.

## Aktivátory draslíkových kanálů

- **Výskyt** draslíkových kanálů v CNS, **cévní** systém, bronchy, gastrointestinální a urogenitální trakt, **myokard**.
- Specificky „**otvírají**“ ATP-senzitivní K-kanály ( $K_{ATP}$ -kanály).
- Zvyšuje se **odtok** draslíkových iontů z **vnitřního** do **vnějšího** prostoru buňky.
- **Hyperpolarizace** buněčné membrány a **relaxace svalstva cévních stěn**.
- **Perspektivní látky** jako kardioprotektiva-antiischemika, antiastmatika a léčiva urogenitálních poruch (inkontinence, impotence).

## Aktivátory K-kanálů typu benzopyranů

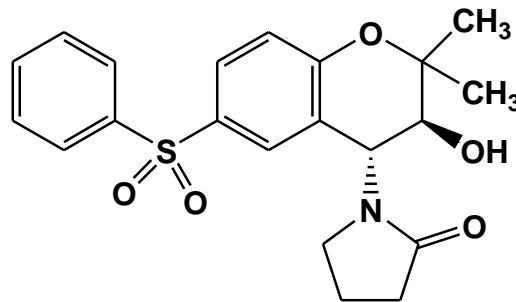
Kromakalim



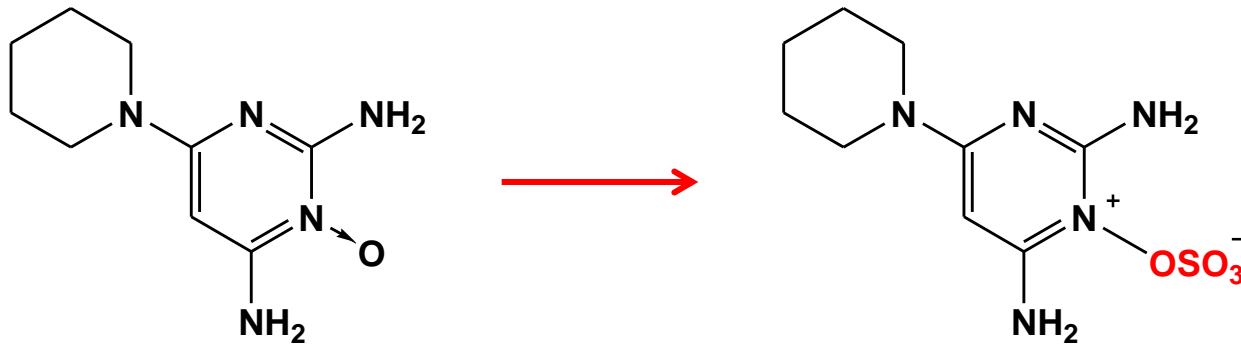
Levkromakalim (S)-(-)

Převyšují účinek blokátorů vápníkových kanálů typu dihydropyridinů

Rilmakalim



**Minoxidil**– je proléčivem, které účinkuje teprve po **metabolické** aktivaci na **minoxidil-O-sulfonát**.

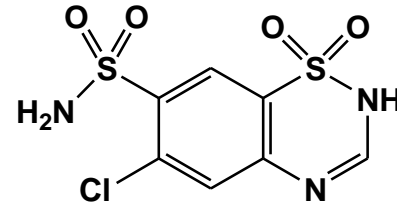
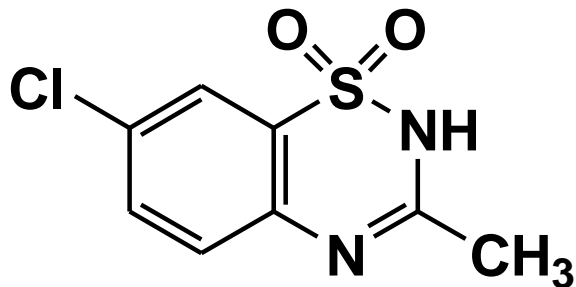


**MÚ:** otevírá K<sup>+</sup> kanály – **stabilizace** membrány, a **potlačuje kontrakční** schopnosti buněk hladkých svalů.

**Indikace:** závažná život **ohrožující** hypertenze, zvláště u hypertenzních pacientů s ledvinným selháním.



**Diazoxid** – nemá diuretické účinky



**Chlorothiazid**

**Indikace:** u náhlých hypertenzních krizí na **krátkodobé** snížení tlaku u těžších **maligních hypertenzí** hospitalizovaných pacientů.

Z důvodu **retence** elektrolytů, doporučuje se současně podávat **diuretika**, která antihypertenzní efekt potencují.