

Jsou léčiva poruch srdeční činnosti.

Nejzávažnější je srdeční **insuficiencie** (nedostatečnost, selhávání) – **nedostatečná** kontrakce srdečního svalu.

Důsledky: **zmenšené** množství srdcem vytlačené krve, **nedostatečné** prokrvení periferních orgánů, **městnání** krve v žilním oběhu a **zvýšení** venózního krevního tlaku.

Symptomy: vleklé plicní městnání a žilní kongesce – klidová dušnost, periferní otoky, ascites (v břišní dutině se hromadí tekutina) a tachykardie.

TERAPIE:

- **akutní insuficiencie** – koronární vazodilatancia a diuretika,
- **chronická insuficiencie** – kardioglykosidy a diuretika.

Kardiaka – *kardiotonika* – **přímím** účinkem na srdeční sval zvyšují jeho kontraktilitu.

Kardiaka – *kardiostimulancia* - účinkují pozitivně inotropně **jinými mechanizmy** (beta-adrenergika, inhibitory fosfodiesterázy)

PŘÍRODNÍ KARDIOTONIKA A JEJICH DERIVÁTY

Historie

Rostlinné drogy s obsahem kardioaktivních glykosidů:

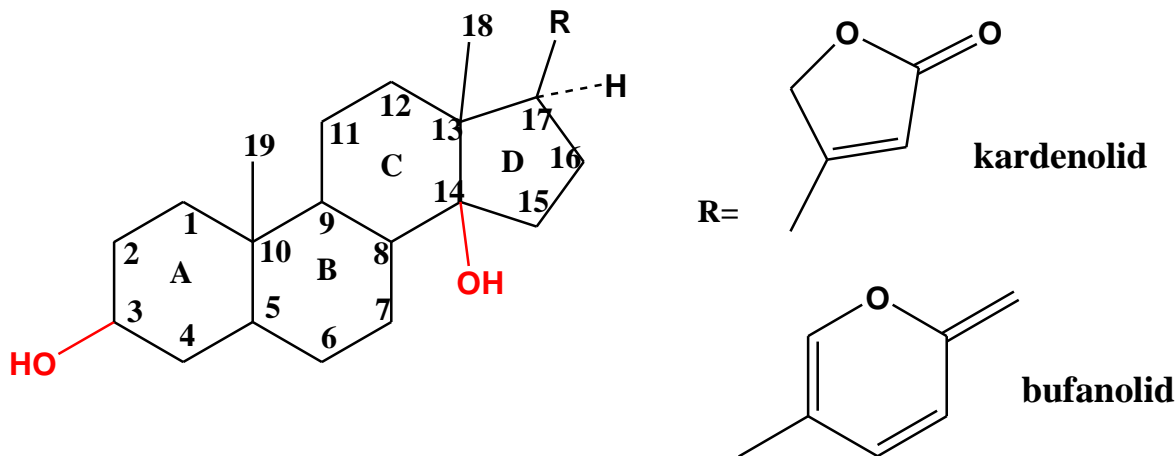
- **mořská cibule** (*Urginea maritima*) – Egyptané – diuretikum a kardiotonikum,
- **čemeřice černá** (*Helleborus niger*),
- **hlaváček jarní** (*Adonis vernalis*),
- **konvalinka** (*Convallaria majalis*) – staré Řecko.

Významné kardioglykosidy

- **Náprstníkové** (Withering 1785-první vědecká studie a popis terapeutického použití).
- **a strofantové** (Fraser 1890) — následně byla objasněna jejich struktura.

Kardioglykosidy jiných rostlin nebo živočišního původu mají jen **teoretický** význam nebo se uplatnily jako pevné nebo tekuté extrakty přípravků typu **fytofarmak** a **homeopatik**.

Kardioglykosidy – steroidní sloučeniny



Aglykony: β -hydroxyly na **C3** a **C14** (u všech), další kyslíkaté funkční skupiny (hydroxy, hydroxymethylová nebo formylová).

Kardioglykosidy: A/B cis-postavení, B/C ve shodě s jinými steroidy v trans, C/D na rozdíl od steroidů jiných v cis –konfiguraci

Cukerní složka: **monosacharidy nebo oligosacharidy** ze 2 až 4 jednotek (D-glukosa, D-digitoxosa, L-rhamnosa, L-oleandrosa, L-thevetososa).

D-monosacharidy jsou vázány β - a L-monosacharidy **α -glykosidicky.**

Vztah struktury a účinku – kardiotonická aktivita

- 5- nebo 6-členný laktonový kruh a **β -orientace**,
- **β -konfigurace** na C3 a C14,
- **cis-konfigurace** kruhu C/D, **trans** deriváty jsou **neúčinné**,
- **steroidní složka** (aglykon) – nositel účinku – vykazují kvalitativně stejný efekt,
- cukerná složka - **farmakokinetické** vlastností - ovlivňuje účinek kvantitativně (absorpce, distribuce, metabolismus, eliminace),
- aglykony jsou pro použití nevhodné – **rychlý** metabolismus ve formě 3-O-glukuronových nebo sulfátových metabolitů.

Mechanismus účinku

Kardioglykosidy se **selektivně** vážou na membránu kardiomyocytů na **Na⁺ K⁺-ATPázu** kterou inhibují.

Blokádou pumpy dochází ke **zvýšení koncentrace Na⁺** a **snížení koncentrace K⁺** uvnitř buněk – vznik spontánních akčních potenciálů.

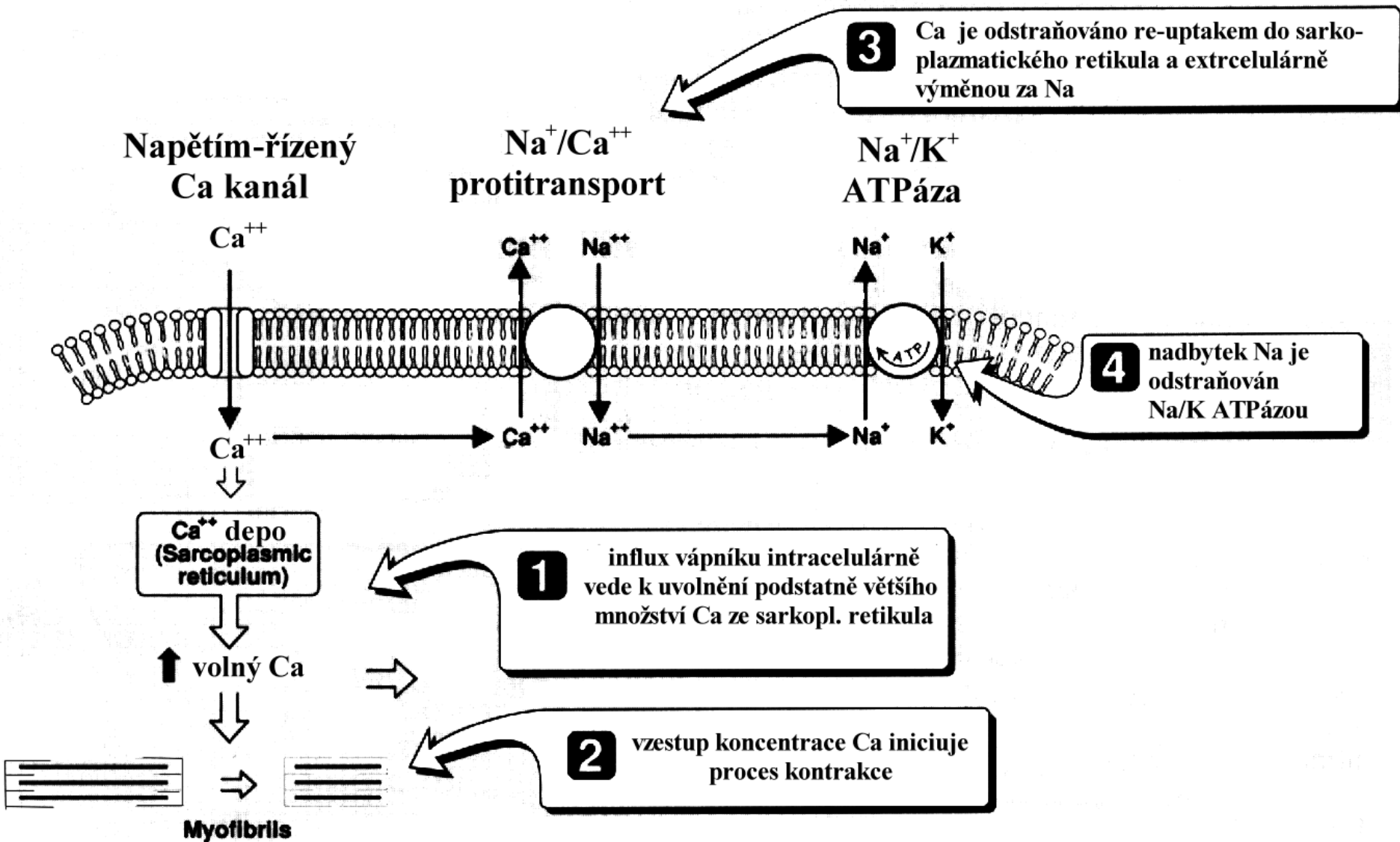
Vzestup intracelulárního Na⁺ je provázen **zvýšeným vstupem Ca²⁺** do buněk, které vede ke zvýšenému uvolňování kalcia ze sarkoplazmatického retikula - **zvýšení srdeční kontrakility.**

Terapeutický účinek

- Je spojen s **20-40%** inhibicí enzymu, více než **40%** inhibice enzymu již vede k **toxickým účinkům**.
- Dochází k velkému **nahromadění kalcia v cytoplazmě** kardiálních buněk (vznik extrasystol) a ke stimulaci K^+ kanálu (zvýšení dráždivosti).

Terapeutický index = poměr TD_{50}/ED_{50} - vyjadřuje bezpečnost léčiva
(<2 - nelze použít, kolem 2,5 - monitorování, >10 - **bezpečná léčiva**)

Terapeutická šíře = rozdíl mezi TD_{50} a ED_{50} - méně vhodný



Farmakologické účinky

- **pozitivně inotropní účinek** (kontraktilita, stažlivost myokardu)
- **negativně chronotropný účinek** (tvorba vzruchu v sinoatriálním uzlu)
- **negativně dromotropný účinek** (rychlost vedení vzruchu v srdci, zejm. v atrioventrikulárním uzlu)
- **pozitivně batmotropní účinek** (ovlivňující dráždivost svalů, obv. srdečního)
- **tlumí** sympatickou aktivaci
- **zvyšují** prokrvení orgánů včetně ledvin a dochází ke snížení aktivity renin-angiotenzinového systému

Klinické užití

- Používají se v léčbě **srdečního selhání a u supraventrikulárních tachykardií** (týkající se oblasti nad srdeční komorou)
- **Jednoznačnou indikací je symptomatické chronické srdeční selhání při systolické dysfunkci** (fáze srdečního cyklu, při niž dochází ke kontrakci srdeční síně nebo komory s vypuzením krve)

Nežádoucí účinky

- mají **malou terapeutickou šíři** (dochází poměrně často k intoxikaci, rozdíl mezi TD50 a ED50)
- nežádoucí reakce – nechutenství, nauzea, zvracení, dezorientace, zrakové poruchy
- lékové interakce s chinidinem, amiodaronem, propafenonem, verapamilem a parenterálně aplikovanými solemi kalcia

Kardenolidy - glykosidy rostlin čeledi:

Plantaginaceae (**Digitalis** - rod),

Apocynaceae (**Strophantus** - rod, **Nerium** - rod),

Ranunculaceae (**Adonis**),

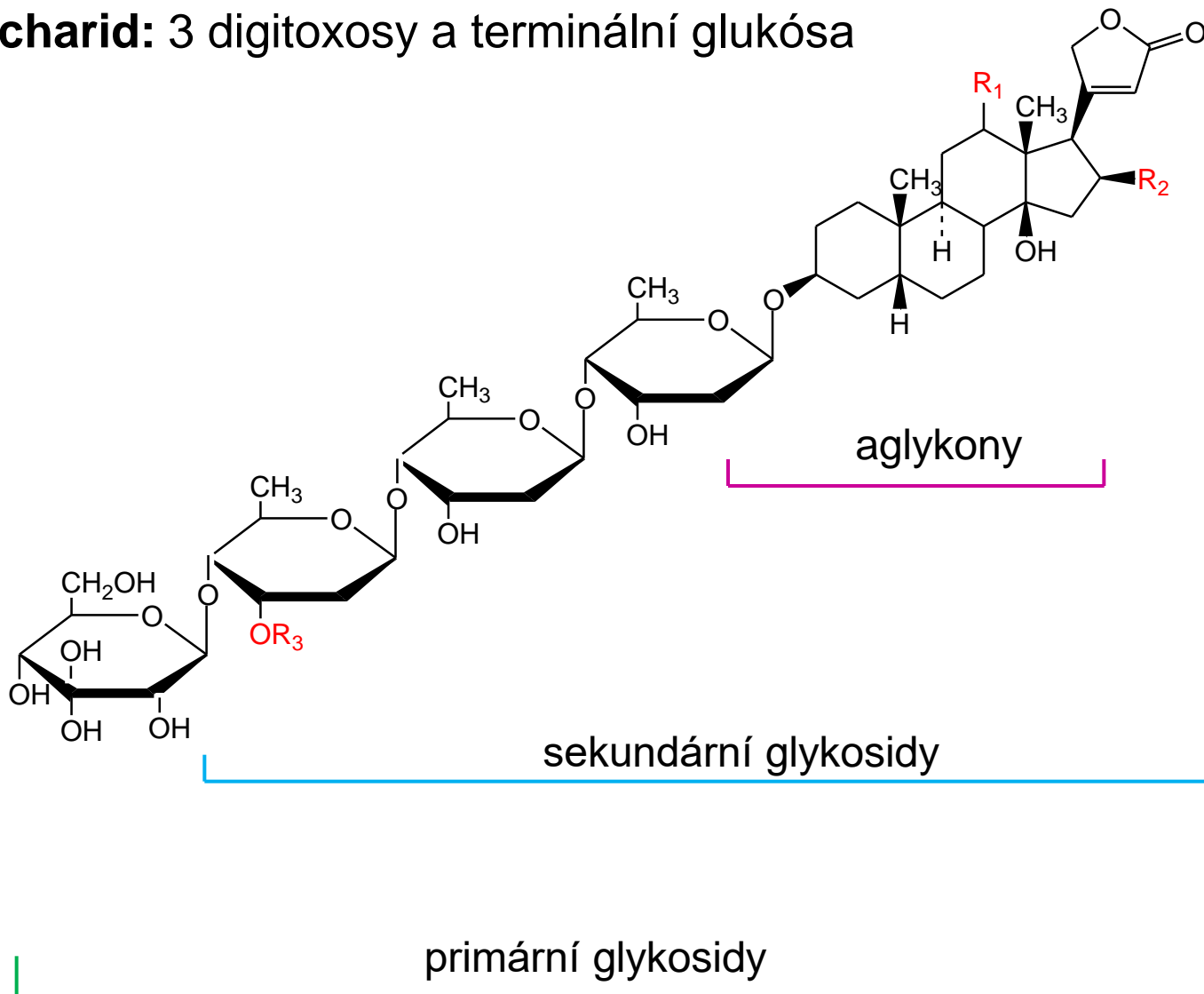
Liliaceae (**Convallaria**) aj.

Náprstníkové glykosidy: náprstník červený (*Digitalis purpurea*),
náprstník vlnatý (*Digitalis lanata*) – méně se kumuluje, lépe vstřebává
i vylučuje, rychlejší nástup účinku.

Použití: sušené drogy pro přípravu čaje nebo pevné a tekuté
extrakty – srdeční nedostatečnost (úzká terapeutická šíře).

Struktura náprstníkových glykosidů

Tetrasacharid: 3 digitoxosy a terminální glukósa



Přehled náprstníkových glykosidů

Primární	sekundární	aglykon	R ₁	R ₂	R ₃
pupureaglykosid A	digitoxin	digitoxigenin	H	H	H
pupureaglykosid B	gitoxin	gitoxigenin	H	OH	H
lanatosid A	acetyldigitoxin	digitoxigenin	H	H	COCH ₃
lanatosid B	acetyldigitoxin	gitoxigenin	H	OH	COCH ₃
lanatosid C	acetyldigitoxin	digitoxigenin	OH	H	COCH ₃
deslanosid	digoxin	digoxigenin	OH	H	H

Náprstník vlnatý: lanatosid A, B a C

Náprstník červený: pupureaglykosid A a B

Příprava: izolace z drogy

Vlastnosti náprstníkových glykosidů:

- jsou citlivé na **kyselé i zásadité prostředí** - otevření a destrukce laktonového kruhu;
- primární i sekundární glykosidy účinkují na srdeční sval **kvalitativně stejně**, liší se **kvantitativně**;
- vykazují **odlišné farmakokinetické** vlastnosti (absorpce, distribuce, vazba na plazmatické bílkoviny, vylučování);
- **liší se** v rychlosti nástupu a síle účinku, délky působení a rychlosti odeznění účinku;
- jsou vylučovány v **nezměněné formě**, **částečně vznikají** neúčinné glukuronové nebo sulfátové konjugáty, nebo dochází k parciálnímu odštěpení terminálních monosacharidů (vylučování je biliární nebo ledvinami).

Používaná léčiva

Lanatosid C – náprstník vlnatý (*Digitalis lanata*)

Na plazmatické bílkoviny je méně vázán, má krátkou latenci nástupu účinku a rychlou eliminaci.

Indikace: chronická insuficience srdce

Digitoxin - náprstník červený (*Digitalis purpurea*)

Má pomalý nástup účinku a pro pomalou eliminaci je riziko toxických projevů z kumulace v organizmu.

Indikace: chronická insuficience srdce

Digoxin - náprstník vlnatý (*Digitalis lanata*)

Má dobrou terapeutickou dostupnost, účinek digoxinu nastupuje středně rychle. Je nepatrně kumulován – riziko intoxikace je nízké.

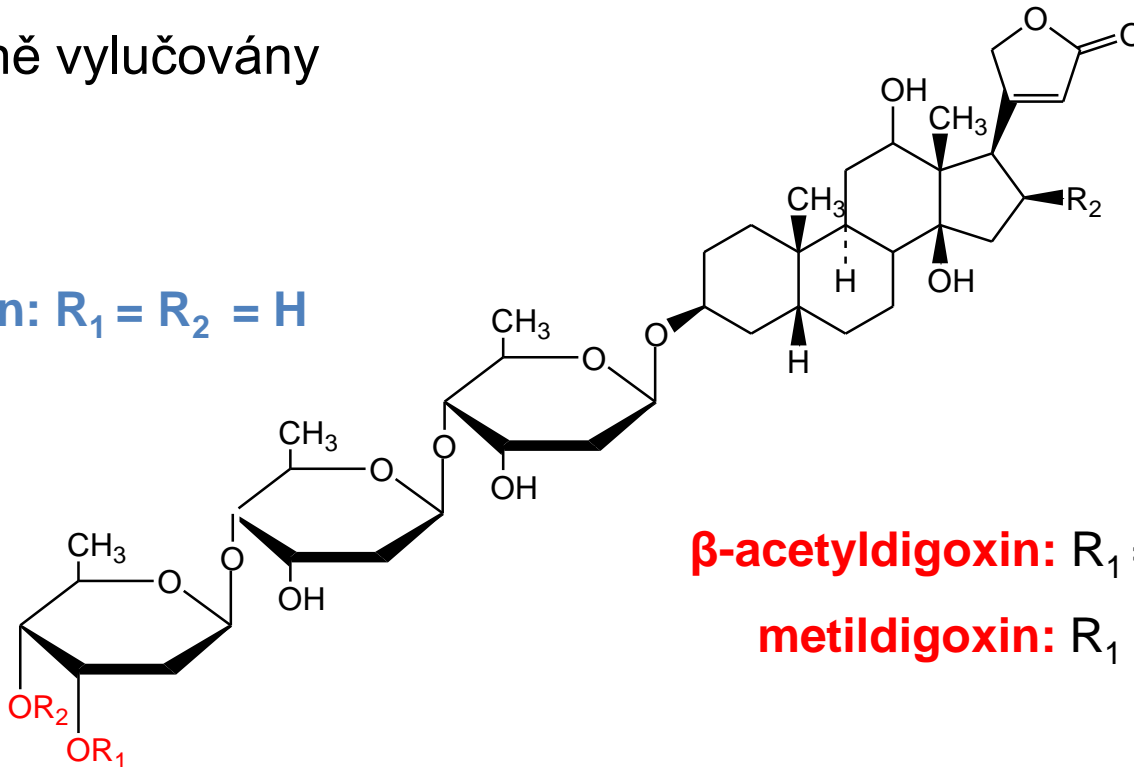
Indikace: je **nejužívanějším** kardiotonikem zejména u chronické insuficience srdce.

Deriváty náprstníkových glykosidů – polosyntetické léčiva

Modifikace fyzikálně-chemických vlastností:

- zvýšení biologické dostupnosti;
- příprava **lipofilnějších** derivátů – lepší vstřebávání a distribuce.
- jsou lépe **enterálně** vstřebávány a relativně rychle renálně vylučovány

Digoxin: $R_1 = R_2 = H$



β -acetyldigoxin

Indikace: supraventrikulární tachykardie a kmitání a fibrilace síní.

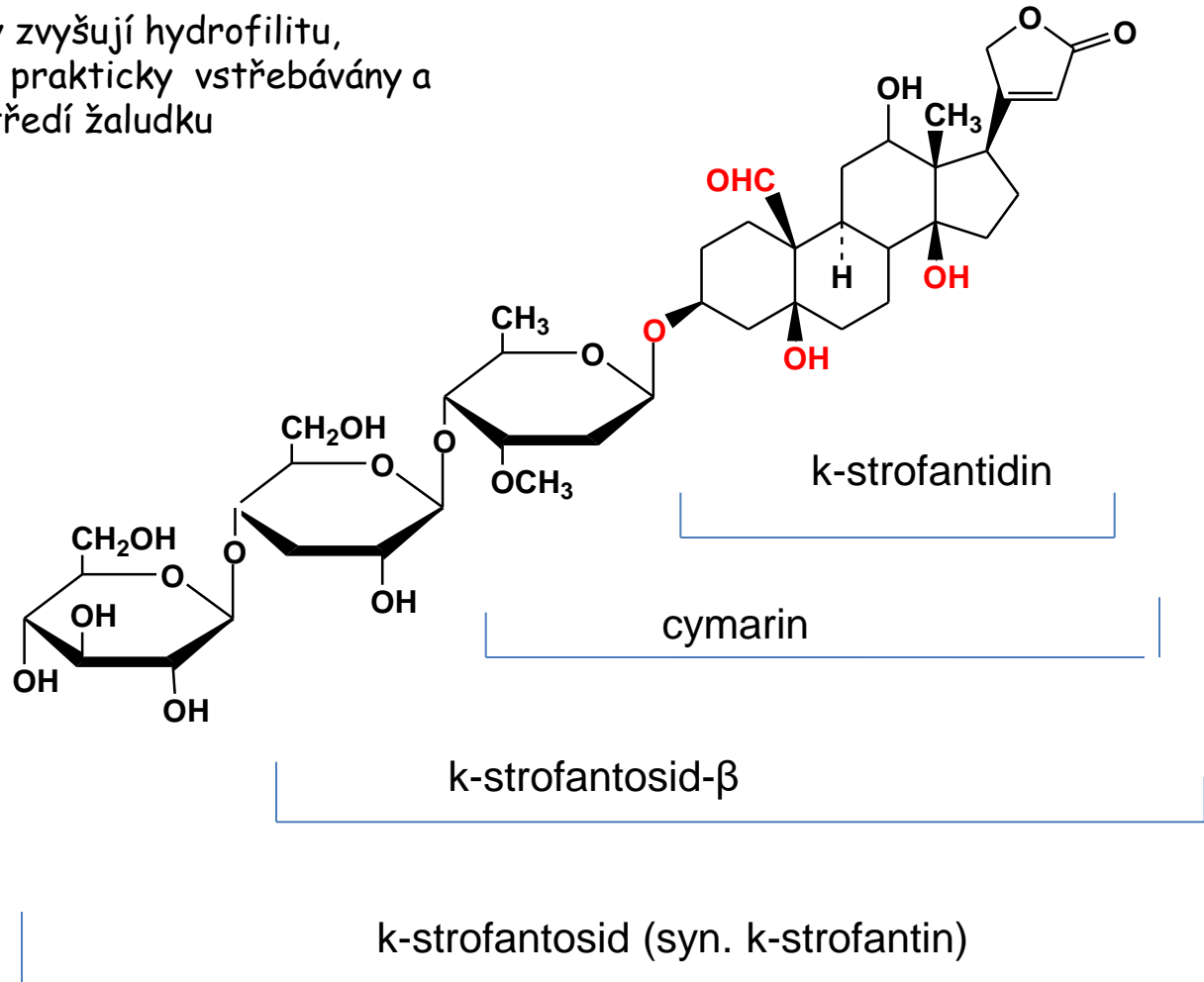
metildigoxin

Má rychlý nástup účinku, v organizmu je částečně demethylován na digoxin, je vylučován více močí, méně stolicí, jednak v nezměněné formě, jednak ve formě metabolitů.

Strofantové glykosidy (čeleď Apocynaceae)

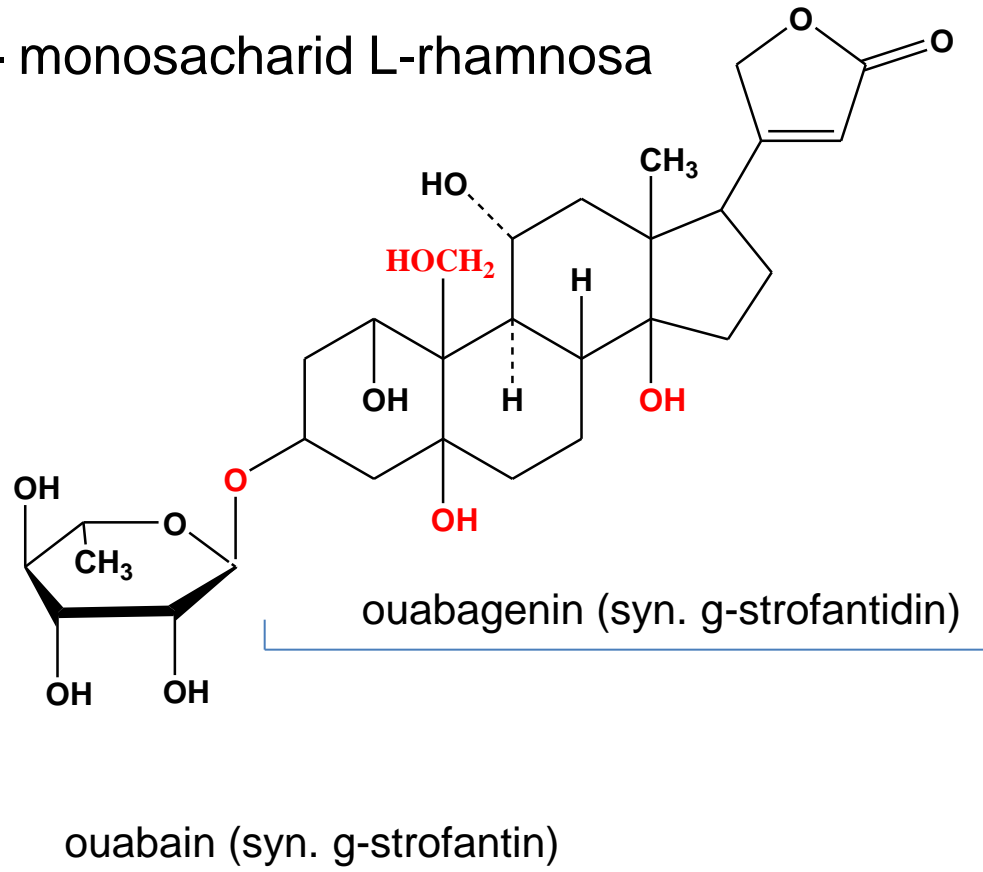
Strophantus kombe – trisacharid – D-cymarosa a 2 D-glukosy

Hydroxylové skupiny zvyšují hydrofilitu,
glykosidy nejsou p.o. prakticky vstřebávány a
jsou v kyselém prostředí žaludku
hydrolyzovány -
i.v. aplikace



Strofantové glykosidy (čeleď Apocynaceae)

Strophantus gradus – monosacharid L-rhamnosa

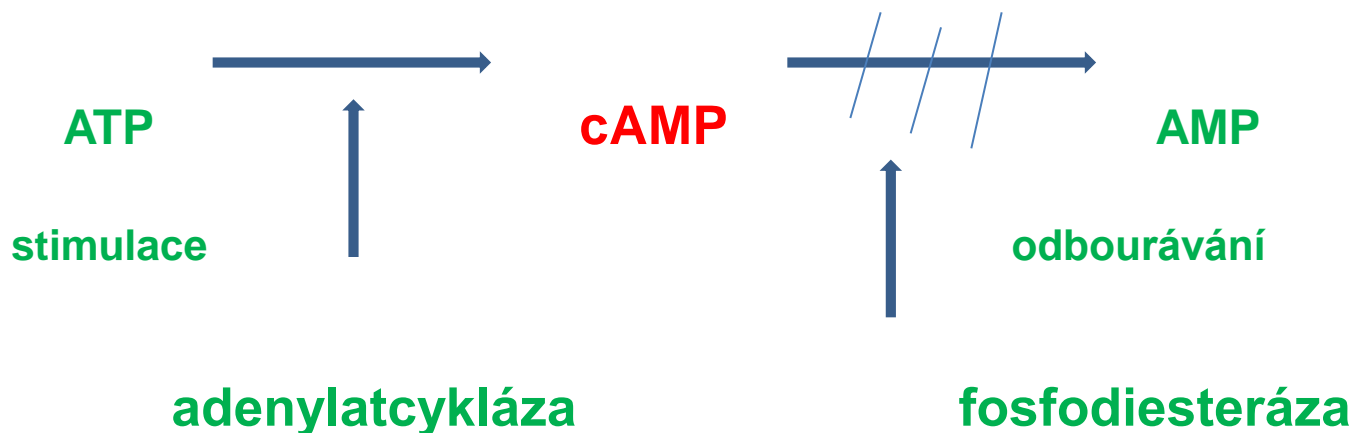


Indikace: **Ouabain i k-strofantin** – akutní srdeční selhání, srdeční insuficience, supraventrikulární tachykardie

SYNTETICKÁ KARDIOTONIKA (inotropika a inodilatancia)

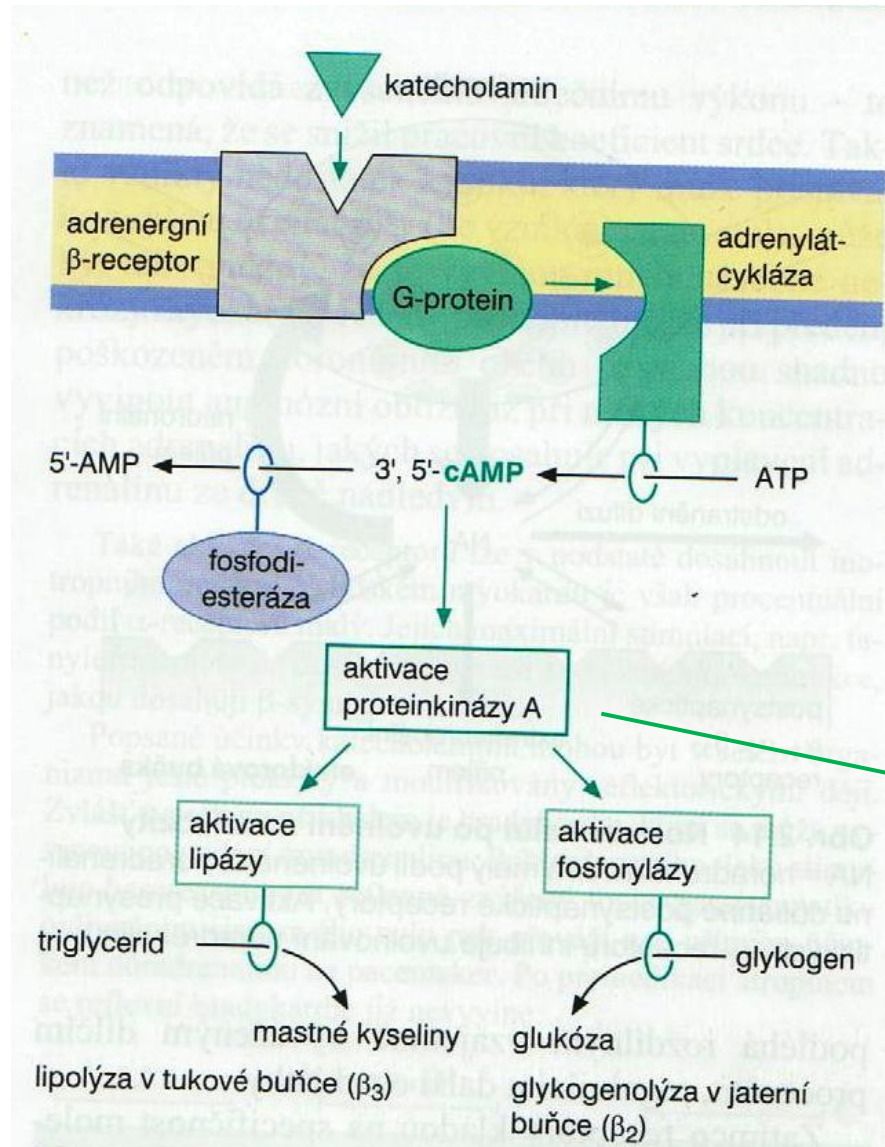
SYNTETICKÉ SLOUČENINY TYPU ADRENERGIK A INHIBITORŮ FOSFODIESTERÁZY

Mechanismus účinku: zvyšují hladinu cAMP

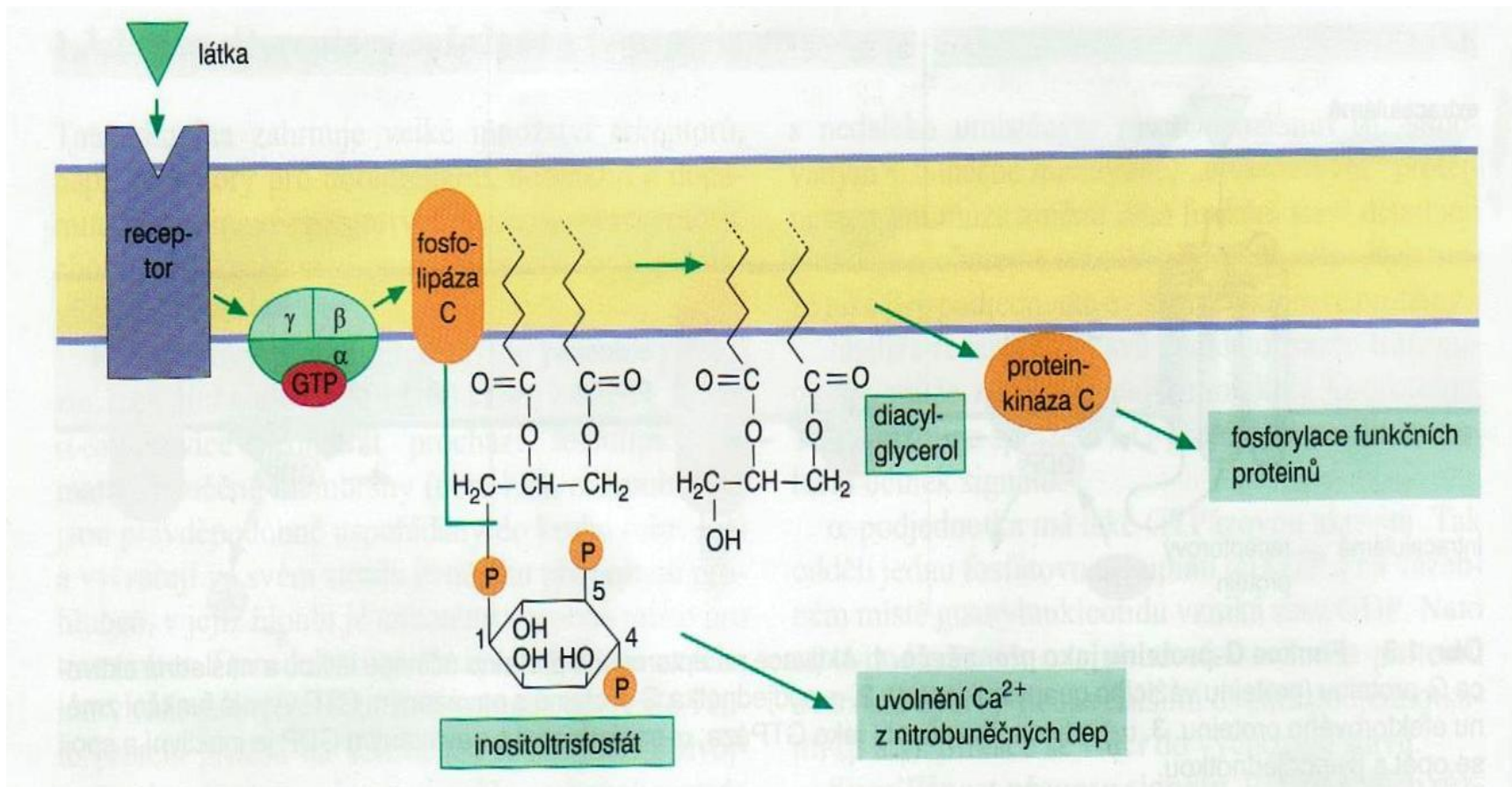


Účinky: pozitivně inotropní účinek, zvyšují srdeční frekvenci, spotřebu kyslíku, aktivitu reninu a mohou působit i vazokonstrikčně.

Pozitivně inotropní účinek – vliv katecholaminů



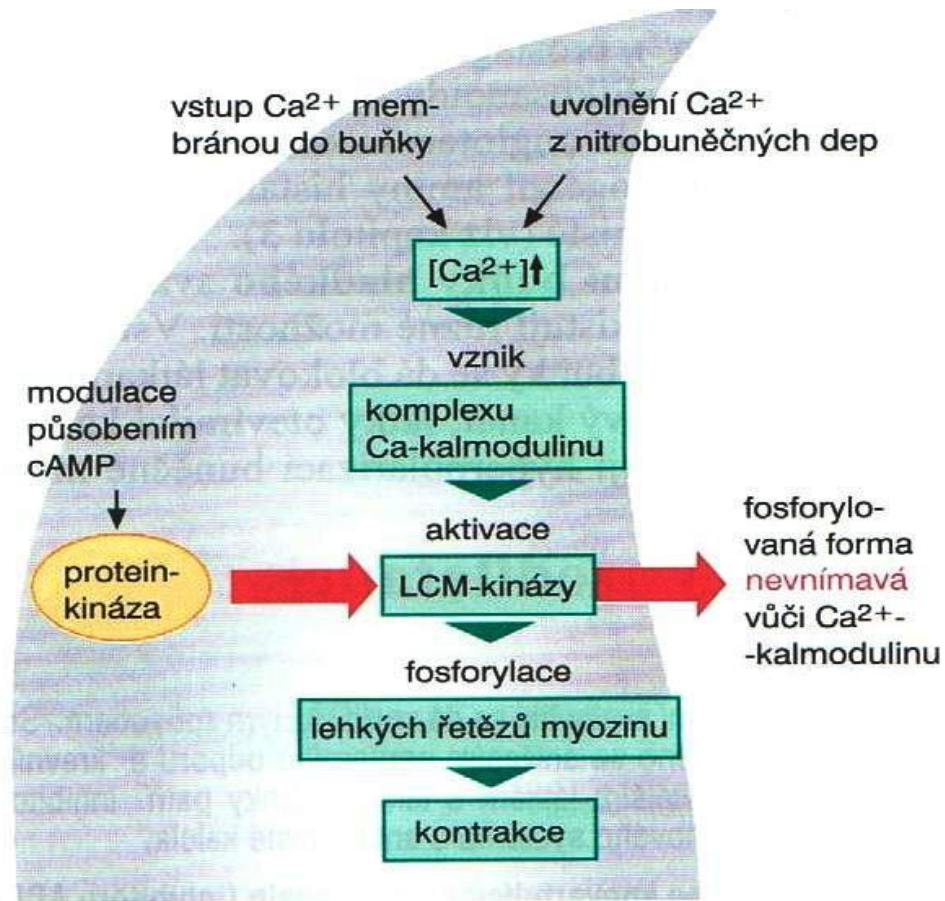
Myokard – fosforylace proteinů membránových Ca^{2+} kanálů - kontrakce



Lüllmann, H. a kol. Farmakologie a Toxikologie, GRADA, str. 24

M₃-receptory zvyšují sekreci žláz,
α-receptory zvyšují tonus hladkého svalstva

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

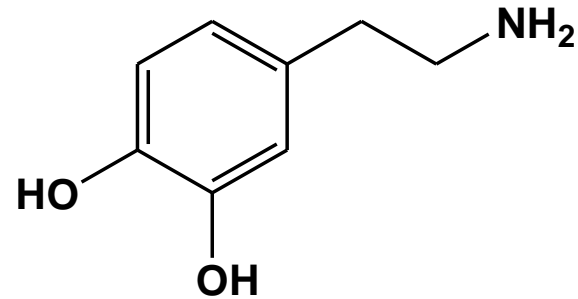


Pozitivně inotropní účinek sympatomimetik:

- **aktivace α -adrenergních receptorů** (fosfolipasa C- stimuluje endoplazmatické retikulum k výdeji kalciových iontů do cytosolu- zvyšují tonus hladkého svalstva);
- **hlavní význam má aktivace β_1 -receptorů** (adenylatcykláza - zvýšení hladiny cAMP v buňkách, otevření kalciových kanálů, stoupá síla srdeční kontrakce).

Deriváty fenylethylaminu

Dopamin



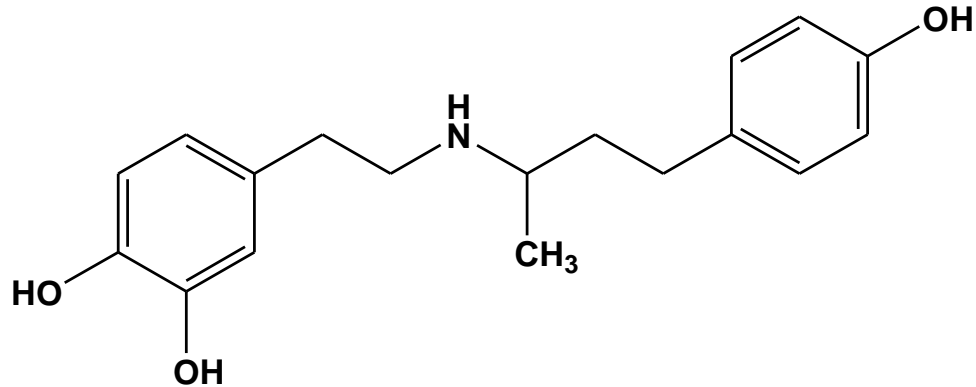
Ovlivňuje periferní receptory D_1 a D_2 , **adrenergní β_1** a ve vysokých dávkách i adrenergní α -receptory.

Indikace: kardiostimulans při srdeční zástavě

Dopamin (a jiné neurotransmitery – adrenalin aj.) může být podáván pouze i.v. infuzi, protože se v organismu **velice rychle rozkládá**.

- **D₁-receptory jsou postsynaptické** a stimulují adenylatcyklázu a zvyšují hladinu cAMP – vazodilatace.
- **D₂-receptory – presynaptické** a stejně jako α_2 -receptory **snižují** aktivitu adenylátcyklázy (jsou propojeny s G_i – *inhibičním proteinem*) a **inhibují** uvolňování noradrenalinu ze sympatických zakončení.
- **Inhibice** adenylcyklázy, snížení hladiny cAMP, otevření draslíkových kanálů a snížení vstupu kalcia do buněk - D₂-receptory .

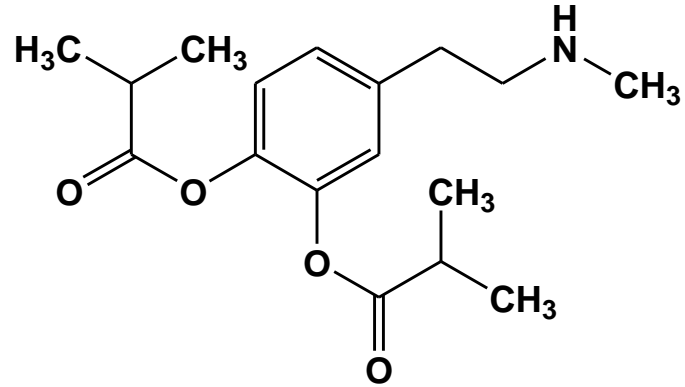
Dobutamin



Působí hlavně na β_1 -receptory, výrazněji ovlivňuje inotropii než chronotropii.

Indikace: akutní srdeční selhání, šokové stavy po kardiochirurgických zákrocích aj., je možné podávat pouze ve formě **i.v. infuze** (rychlé se rozkládá).

Ibopamin



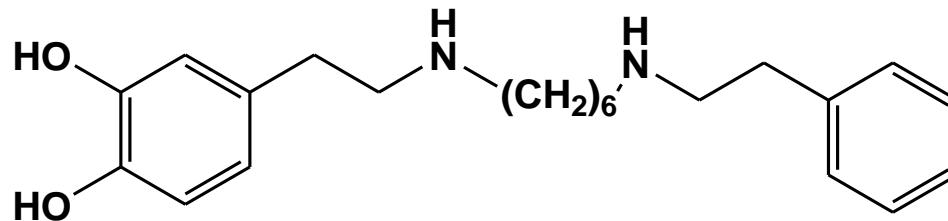
Působí pozitivně **inotropně** a nezvyšuje výrazně srdeční frekvenci, je **proléčivo**, podává se p.o.

Stimuluje především **β_1 -receptory** a působí i na dopaminové D₁ a D₂-receptory.

Indikace: těžké stavy srdečního selhání.

Dopexamin – syntetický analog dopaminu

Agonistický účinek na D₁-receptory (vazodilatace v ledvinách), D₂ (presynaptické snížení uvolňování noradrenalinu) a na **β-adrenergní** receptory.



Indikace: při těžkých poruchách kontraktivity myokardu, bez výrazné tachykardie. Podává se formě i.v. infuze.

Inhibitory fosfodiesterázy (PDE)

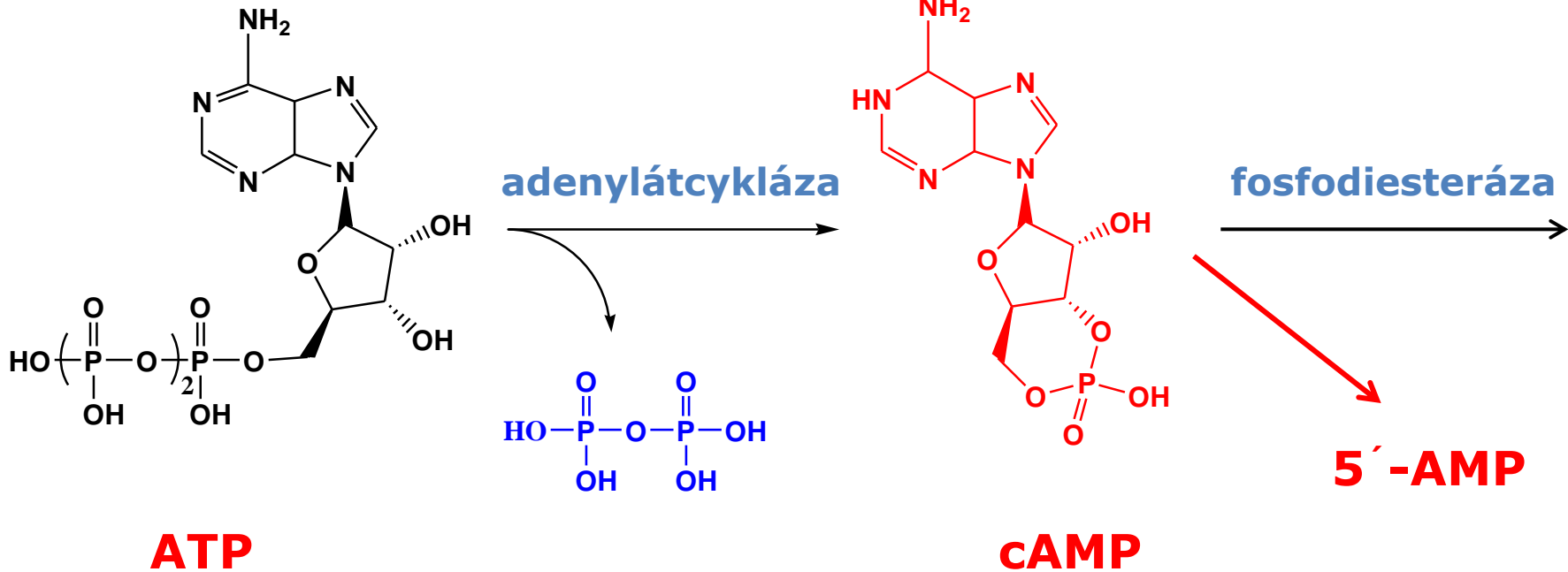
Cyklický adenosinmonofosfát (cAMP) je derivátem ATP a většina prokaryotických i eukaryotických buněk ho využívá jako vnitrobuněčného **druhého posla** v řadě signálních drah.

Působí obvykle jako aktivátor **proteinkináz** (konkrétně proteinkinázy A), která následně fosforyluje další enzymy, a tím je **aktivují** nebo **deaktivují**.

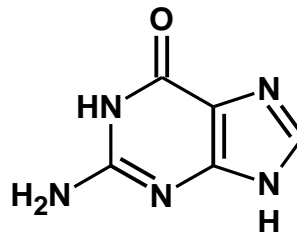
PDE hydrolizuje fosfodiesterové vazby v cAMP a rozkládá ho na 5'-AMP, **nemá** cyklickou fosfátovou skupinu a **nedokáže** regulovat buněčné procesy v takové míře jako cAMP.



Cyklický 3',5'- adenosinmonofosfát



guanin

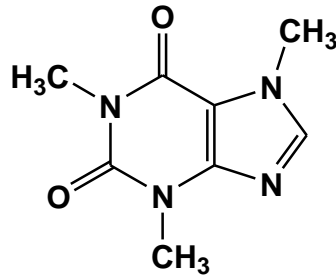


PDE reguluje hladinu *druhých poslů* v cytoplazmě:

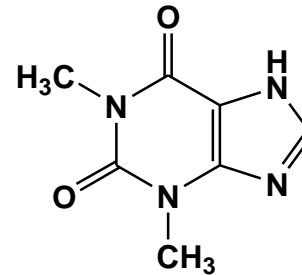
- **PDE I** inaktivuje cyklický **guanosin monofosfát** (cGMP),
- **PDE II** inaktivuje cyklický **guanosin monofosfát** a cyklický **adenosin monofosfát** (cAMP),
- **PDE III** inaktivuje **selektivně** cyklický **adenosin monofosfát**, je lokalizován především v **myokardu a hladkých svalech**.

Nejstarší inhibitory PDE – xanthinové sloučeniny

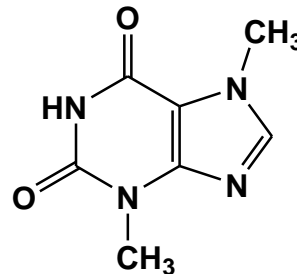
Kofein



Theofilin



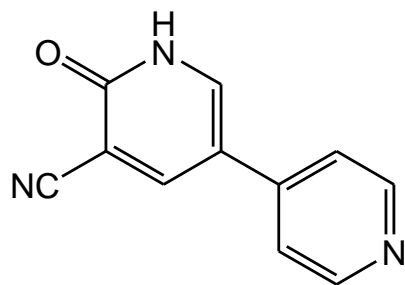
Theobromin



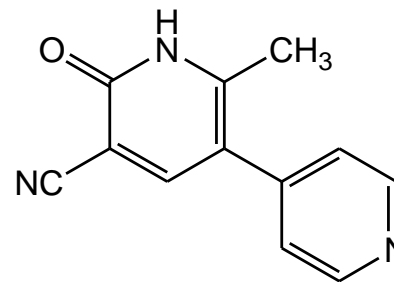
Indikace: vykazují **nespecifický** účinek, jako léčiva srdeční insuficience se podávají spíše výjimečně, využívají se v terapii onemocnění dýchacích cest např. astmatu.

Inhibitory PDE III – typu 2-pyridonu (**inodilatancia** - pozitivně inotropný efekt je doplněný vazodilatačním účinkem)

Amrinon



Milrinon



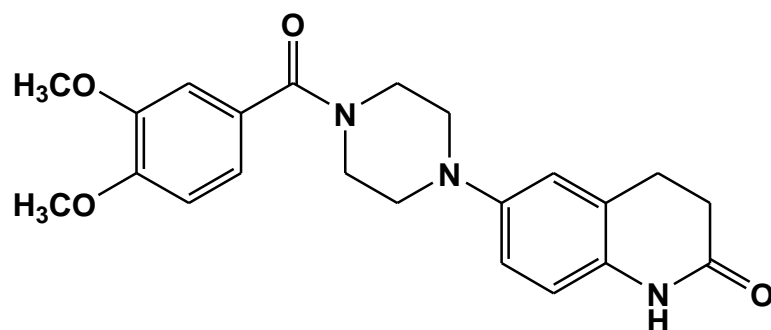
Vlastnosti: obě látky vykazují pozitivně inotropní a vazodilatační efekt.

Nežádoucí účinky: vyvolávají např. trombocytopenii (nedostatek krevních destiček v krvi v důsledku jejich malé tvorby) , poruchy funkce jater aj.

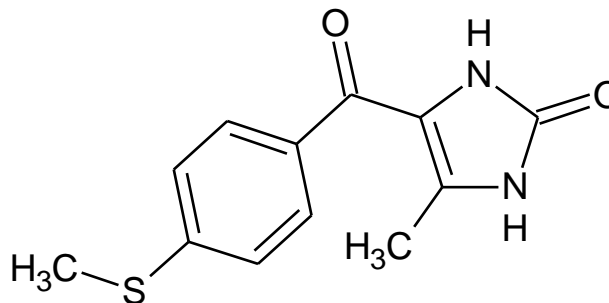
Indikace: podávají se krátkodobě a to u velmi těžkých stavů akutního srdečního selhání.

Inhibitory PDE III – typu chinolinolů a imidazolinů (inodilatancia)

Vesnarinon



Enoximon



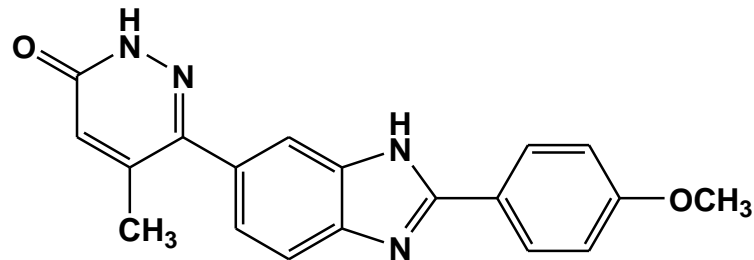
Indikace: léčba akutního a chronického srdečního selhání

Kalciové senzitivátory

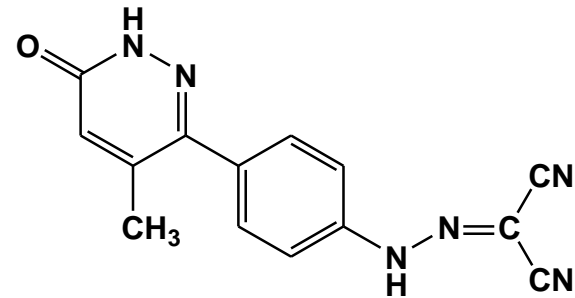
- Zvýšená citlivost troponinu C ke kalciumu, **senzibilizují** myofibrily na působení kalcia, zpomalují disociaci kalcia od kontraktilních proteinů
- Jejich zásadní **výhodou** je zvýšení kontraktility myokardu bez nárůstu koncentrace intracelulárního kalcia a energetických požadavků myokardu

- **Troponin** (trimer obsahující vazebné místo pro vápenaté ionty) a **tropomyosin** (je vláknitá bílkovina) jsou bílkoviny tvořící komplex s **aktinem** tenkého vlákna svalu, které podmiňují citlivost interakce aktin-myosin na vápenaté ionty.
- Komplex **aktin-troponin-tropomyosin** je **inertní** vůči myosinu v nepřítomnosti vápenatých iontů.
- Vápenaté ionty jsou za klidového stavu skladovány v **sarkoplasmatickém retikulu** (Ca²⁺-ATPasa).
- Po **uvolnění** kalcia z endoplazmatického retikula (nervový signál způsobí vyplavení), část kalcia se **váže** na troponin, způsobuje jeho **změnu** tvaru a vystavení **vazebních** míst pro **myosin** na **aktinových** vláknech.

Pimobendan



Levosimendan



Zvyšují kontraktilitu myokardu zvýšením senzitivity myofilament k působení iontu vápníku, nezvyšují intracelulární koncentraci vápníku.

Vazodilatace cestou otevření ATP řízených kaliových kanálu a hyperpolarizace membrány hladkých svalových buněk cév.

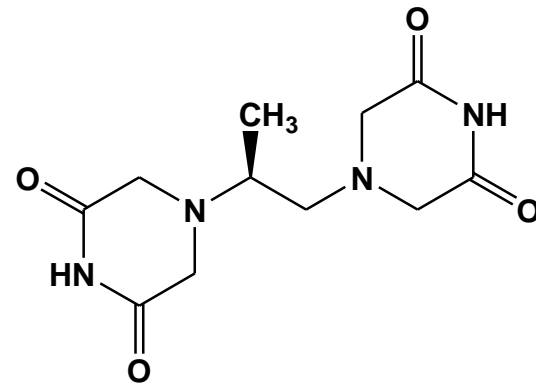
Indikace: akutní forma srdečního selhání, ischemická choroba srdeční.

JINÁ KARDIOFARMAKA

Kardioprotektiva – potlačují kardiotoxicitu některých léčiv – např. vznik volných radikálů

Dexrazoxan – snadno proniká do intracelulárního prostoru, kde jako chelatační agens dotoxikuje volné radikály.

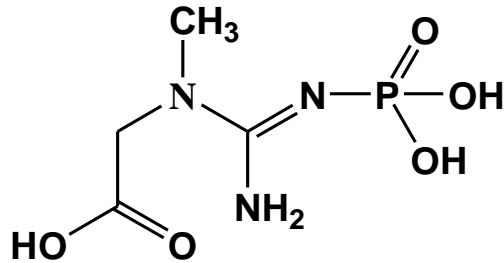
Razoxan - cytostatikum



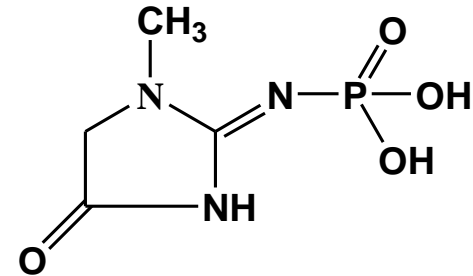
Klinické užití: kardiomyopatie (svalové nezánettivé onemocnění) vyvolané antracyklinovými cytostatiky (doxorubicin), nebo vlivy prozánettivých a infekčních.

JINÁ KARDIOFARMAKA

Fosfokreatin



Fosfokreatinin



Klinické užití: vykazují mírný pozitivně **inotropní** efekt, jsou koadjuvancia v terapii kardyomyopatií, mají význam pro energetický metabolismus (úlohou kreatinu v tělech obratlovců je zásobování svalových a nervových buněk energií).

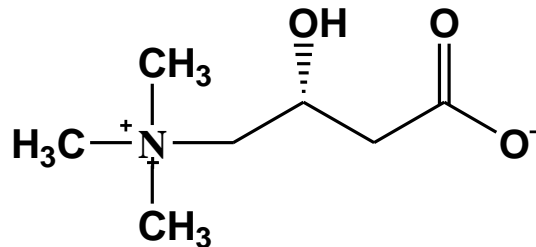
Zdrojem kreatinu z běžné potravy jsou především různé druhy masa.

V rostlinách kreatin není obsažen.

JINÁ KARDIOFARMAKA

Levokarnitin – esenciální faktor metabolismu mastných kyselin, účastní se přenosu mastných kyselin do mitochondrií (ve formě acyl-CoA)

Je syntetizován z molekuly lysinu a methioninu.



Indikace: svalový deficit karnitinu ve svalech – svalová dystrofie a familiární dilatované kardiomyopatie.

LÉČIVA ZLEPŠUJÍCÍ PROKRVENÍ

Zasahují do **nerovnováhy** mezi metabolickými nároky a možnostmi perfuze (průtok krve).

Nevyvážený poměr **dodávky** a **potřeby** krví přiváděné výživy a zvláště kyslíku.

Poruchy prokrvení (ischemické choroby):

příčinou mohou být spazmy, zánětlivé procesy nebo aterosklerotické změny cév.

Děli se na:

- **periferní** – oběhové poruchy ve svalech končetin nebo kůže;
- **cerebrální** – poruchy cirkulace v mozkových cévách;
- **koronární v myokardu** – vznikají zúžením věnčitých cév v myokardu, nebo nedostatečným přívodem krve zvýšeným pracovním zatížením srdce (**nejzávažnější**).

Ischemické poruchy myokardu - jedna z forem se projevuje jako ***angina pectoris a infarkt myokardu***

Příčiny: arterioskleróza věnčitých artérií, hypertenze, hypercholesterolemie, obezita nebo cukrovka.

Klinické projevy: svíravá bolest na hrudi, která někdy vyzařuje do ramen nebo čelisti.

Léčiva zlepšující prokrvení (antiischemika)

- **vazodilatancia** – upravují prokrvení dilatací cév
- **reologika** – upravují prokrvení úpravou tokových vlastností krve
- **antikoagulancia a fibrinolytika** – upravují tokové vlastnosti

VAZODILATANCIA

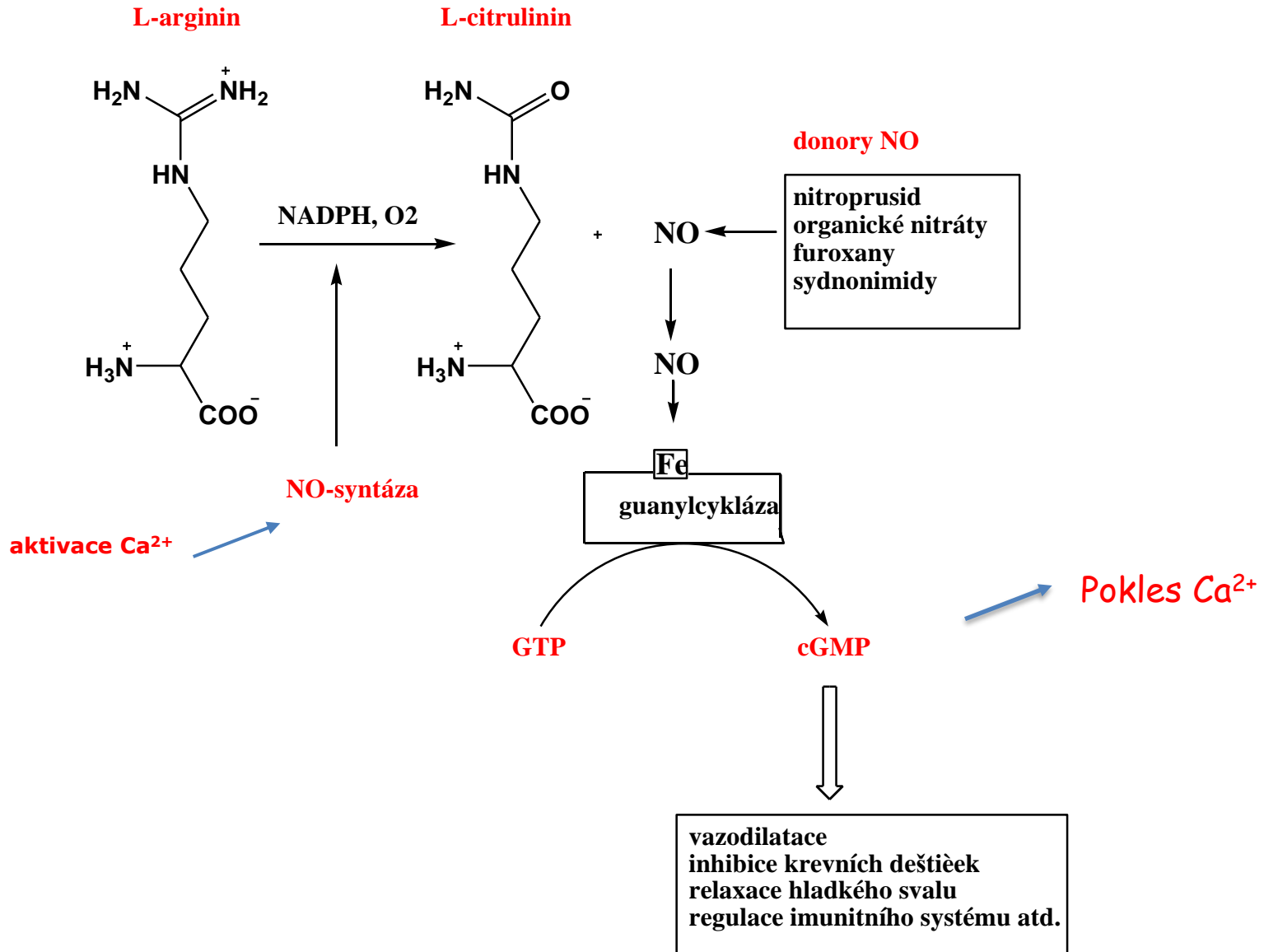
Oxid dusnatý – NO

- volný radikálový plyn je jednou z **deseti nejméně** stabilních molekul v přírodě;
- **anorganické** oxidy dusíku – významné pro biologický dusíkový cyklus (mikroby a rostliny);
- NO syntetizovaný v savčích buňkách je důležitá látka, kt. se **uplatňuje** za **fyziologických**, ale i za **patologických** podmínek;
- NO účinkuje jako **klíčový signální mechanismus v kardiovaskulárním a nervovém systému**, má významnou úlohu také v obranyschopnosti organismu;
- NO je tvořen podobně jako eikosanoidy ve **všech** buňkách organismu.

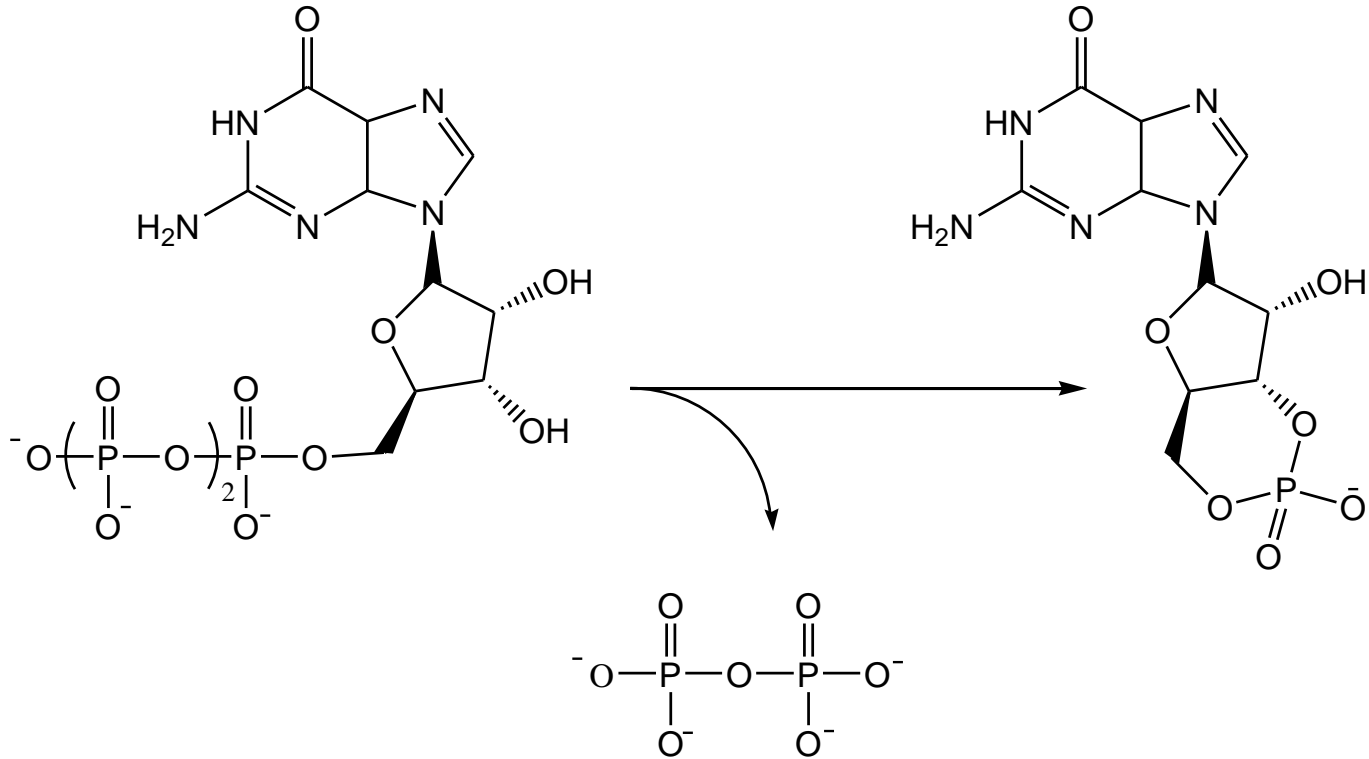
Fyziologická funkce NO:

- byla objevena nejprve v **cévním** systému - NO je **totožný** s endogenním relaxačním faktorem (EDRF, Endothelium derived relaxing factor), vznikajícím v intaktních buňkách **endotelu** cév z argininu,
- působí jako **sekundární** messenger v mnoha buňkách včetně nervů, hladkých svalů, monocytů a krevních destiček,
- V 80. letech 20. století - laureáti Nobelové ceny za medicínu a fyziologii (Furchgott, Ignarra a Murada).

Tvorba a mechanismus účinku NO



Tvorba cGMP



Estery kyseliny dusité, dusičné a jiná No-farmaka

Nitrovazodilatátory ovlivňují příznaky anginy pectoris:

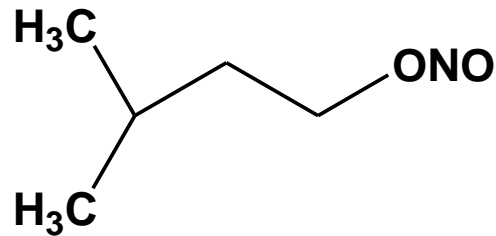
- **uvolňují** velké **artérie** (tj. hlavní cévy vedoucí krev od srdce a snižují nároky na "vypuzování" krve ze srdce),
- **uvolňují** také **vény** (žíly, tj. cévy, které vedou krev do srdce, zvyšují jejich kapacitu a tak snižují tlak, vedoucí krev do srdce).

Nitrovazodilatátory ovlivňují příznaky anginy pectoris:

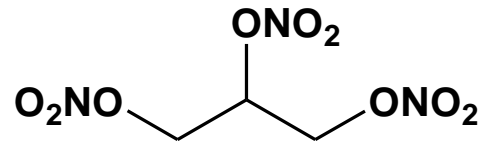
- Působením na **žíly**, **zvyšují** krevní kapacitu žil, a tak **snižují** tlak, vedoucí krev do srdce (tzv. srdeční preload).
- Rozšíření **artérií** zase **snižuje** nároky na "vypuzování" krve ze srdce (tzv. srdeční afterload).
- **Snížení** srdečního „přetížení“ i „dotížení“ vede k **významnému snížení nároku** srdce na kyslík, který spotřebovává při své práci.
- **Úspora** kyslíku, který spotřebovává srdeční tkáň, způsobuje **zlepšení** ischemických příznaků anginy pectoris.
- Kromě toho, nitrovazodilatátory **snižují** kontrakci věnčitých tepen, čímž zlepšují přísun krve k srdeční tkáni a zlepšují její okysličení.

Estery kyseliny dusité, dusičné a jiná No-farmaka

ISOAMYLNITRIT – jedna z prvních látek z esterů kyseliny dusité.



Indikace: účinkuje rychle a krátkodobě u akutních záchvatů anginy pectoris

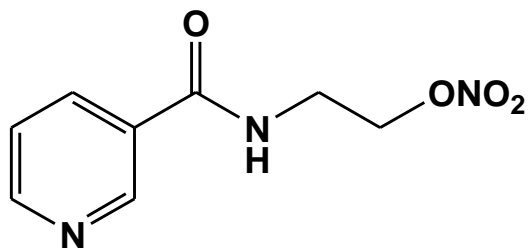


NITROGLYCERIN

Indikace: k přerušení akutního záchvatu sublingválně nebo ve spreji.

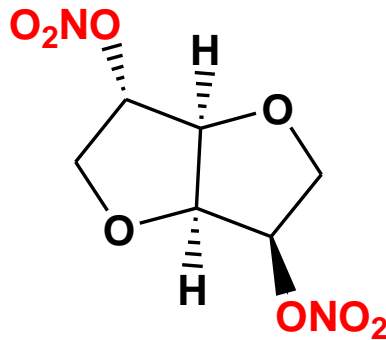
Účinek se projevuje během několika minut a trvá 20-30 minut.

NIKORANDIL – vykazuje duální aktivitu (účinkuje jako „nitrát“, i aktivátor draslíkových kanálů, zvyšuje se odtok draslíkových iontů a dochází k hyperpolarizaci)



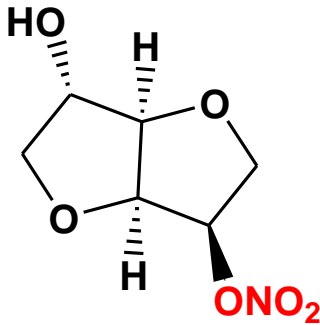
Indikace: angina pectoris

ISOSORBIDDINITRÁT – v léčbě akutního záchvatu, i v léčbě chronických forem onemocnění.



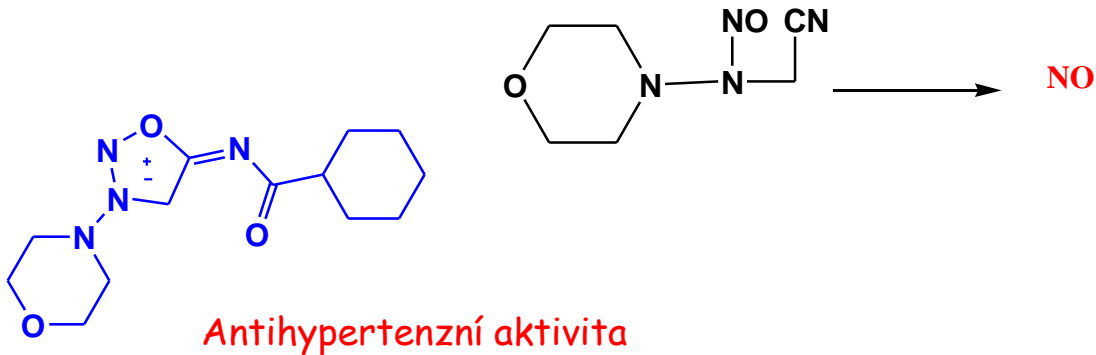
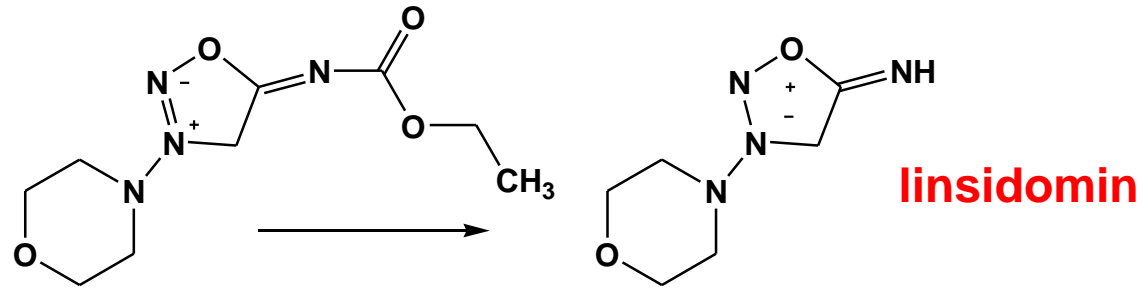
Sublingválně podaný má **rychlý** nástup účinku, kt. trvá cca 1 h, **perorální a retardované** lékové formy mají opožděný nástup účinku a působí cca 6 h.

ISOSORBIDMONONITRÁT – má malou lipofilitu a **nevstřebává** se ústní sliznicí, účinek nastupuje během desítek minut a přetrvává **6-12 h.**



Indikace: prodloužené působení je vhodné zejména při dlouhodobé léčbě ischemické choroby srdeční.

MOLSIDOMIN



Indikace: p.o. jako profylaktikum záchvatu anginy pectoris a na doléčení infarktu myokardu.

I.v. aplikace – akutní srdeční selhání, akutní formy ischemické choroby srdeční a při hypertenzní krizi.

Inhibitory fosfodiesterázy

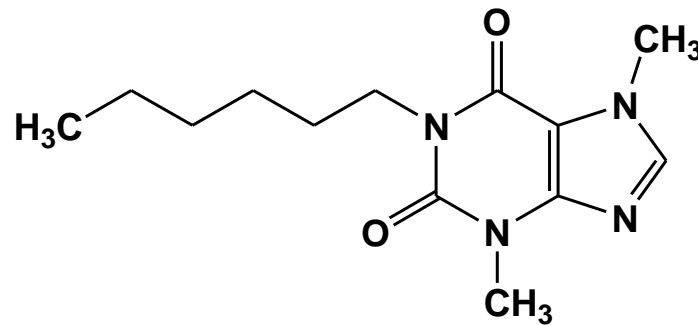
Fosfodiesterázy – vyskytují se v různých izoformách a dekomponují **cAMP** a **cGMP**.

Funkce cAMP a cGMP – intracelulární messengery:

- **metabolizmus** (proteinkinasa A - zvyšuje glykogenolýzu a lipolýzu)
- regulace **síly** srdeční kontrakce
- hladké svalstvo **snižují** tonus

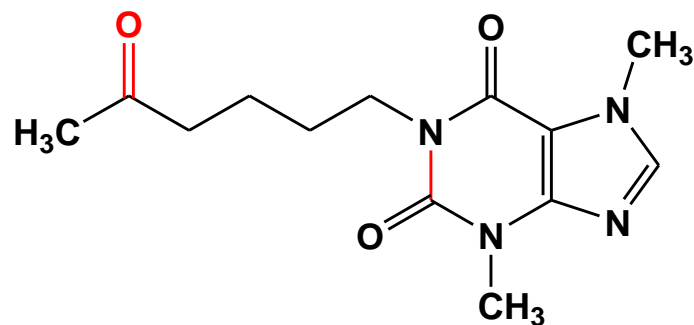
Deriváty a analoga xanthinu – inhibitory enzymu **PDE III** –
zvýšení koncentrace cAMP – **dilatace** cév a pozitivně **inotropní** a
chronotropní efekt na srdce.

PENTIFYLIN – zlepšuje prokrvení mozku, vnitřního ucha a oka.



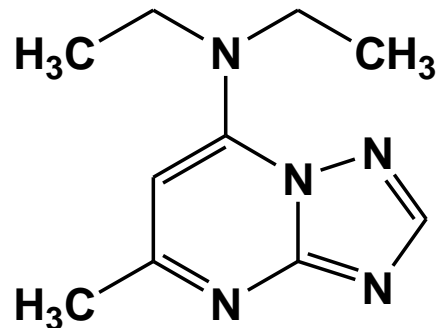
Indikace: v geriatrii u poruch prokrvení mozku.

PENTOXIFYLIN – zlepšuje reologické vlastnosti krve (zvyšuje flexibilitu erytrocytů a blokuje agregaci trombocytů).



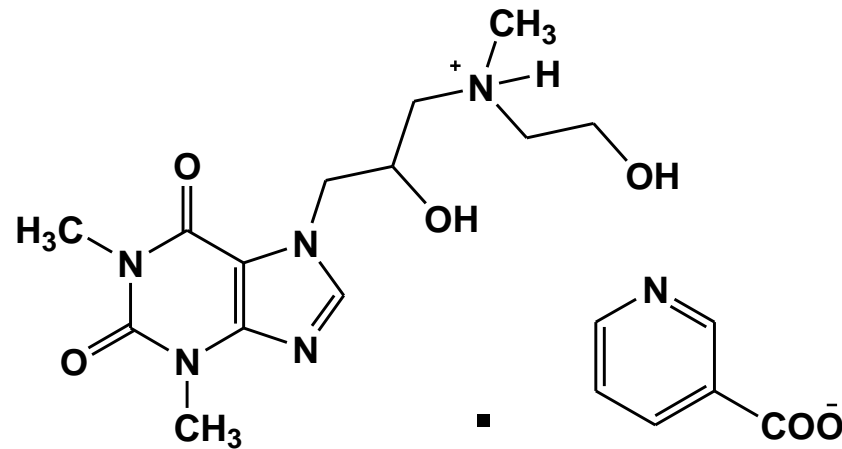
Indikace: poruchy periferního prokrvení dolních končetin i centrálního prokrvení mozku.

Trapidil – inhibuje PDE, nemá purinový skelet



Indikace: účinkuje koronárně vazodilatačně a jeho indikací je ischemická choroba srdce.

Xantanol-nikotinát



Indikace: poruchy periferního a centrálního prokrvení, terapie hypercholesterolemie a hypertriglyceridemie.

PDE V – selektivně inhibuje cGMP

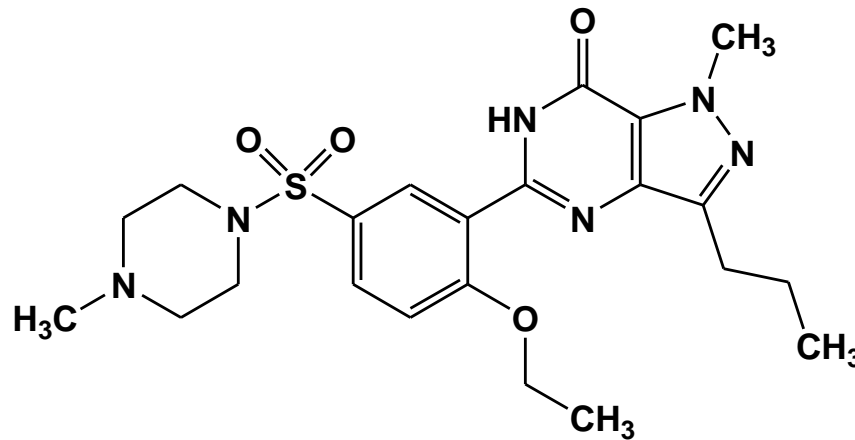
Výskyt:

v ledvinách, v prostatě, v srdci, v játrech, v **corpora cavernosa penisu**, v děloze, v plicích, v hladké svalovině viscerálních orgánů a cévního systému.

Inhibitory PDE V – poruchy erekce a plicní hypertenze (zvyšuje se koncentrace cGMP – pokles intracelulární koncentrace Ca^{2+} iontů – snížení cévního odporu a vazodilatace).

Sildenafil

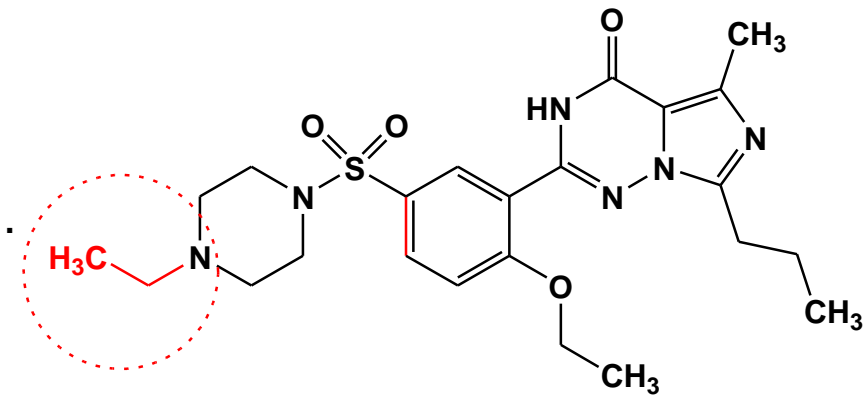
- selektivně inhibuje cGMP-závislou PDE-V
- vyvolává vazodilataci kavernózních těles v penisu



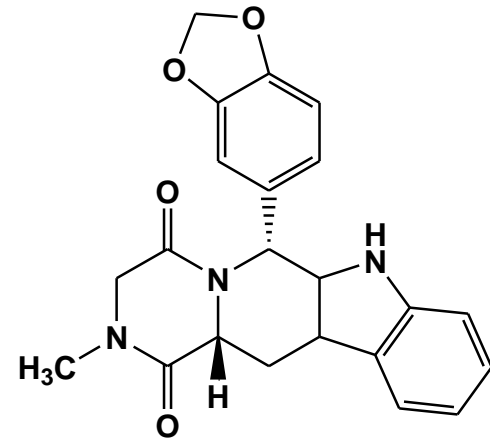
Indikace: perorální terapie erektilní nedostatečnosti.

Kontraindikace: 48 h po jejich podání **nelze** aplikovat organické nitráty – hrozí náhlá hypotenze.

Vardenafil



Tadalafil



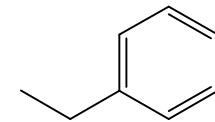
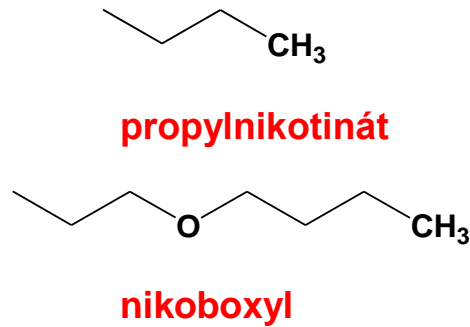
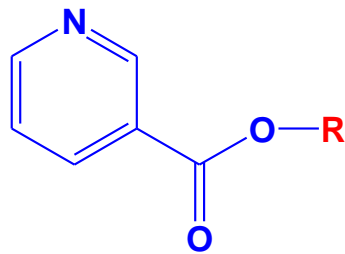
Deriváty kyseliny nikotinové

Kyselina nikotinová - fyziologická látka s funkcí vitamínu, ve formě amidu je přítomna v živých buňkách.

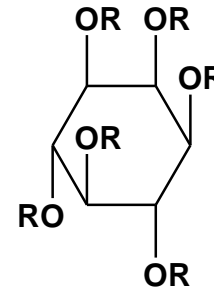
Má **duální** aktivitu:

- v nízkých dávkách účinkuje **periferně vazodilatačně** (je preferováno kožní prokrvení hlavy a horní poloviny těla);
- ve vyšších dávkách je **antihyperlipidemikem**.

Nikotinová kyselina a deriváty - zvyšují periferní prokrvení vazodilatací –
derivační účinek



benzyl-nikotinát



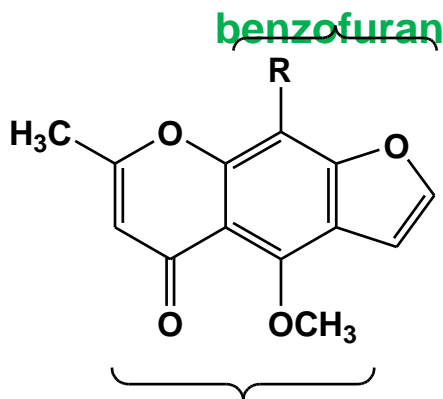
inositolnikotinát

Indikace: poruchy periferního prokrvení - revmatické bolesti, záněty šlach,
u sportovních poranění (výrony, vyvrtnutí apod.), u mírných omrzlin.

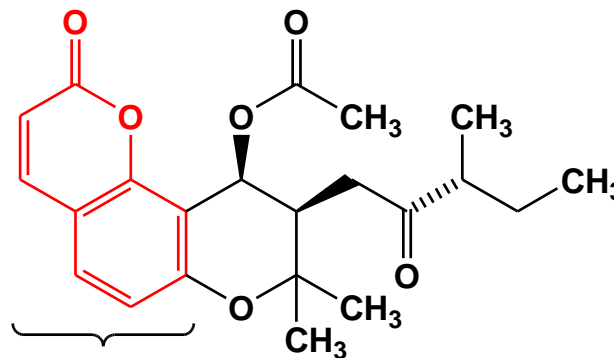
Deriváty chromonu a kumarinu

Amni visnaga (Pakmín visnaga) - rostlina obsahuje chromony, hlavně khellin, visnagin a visnadin.

Použití: vnitřně se droga používá v odvaru jako **spazmolytikum a vazodilatans** při křečích močových a žlučových cest, hlavně k vypuzení ledvinových, močových a žlučových kaménků.



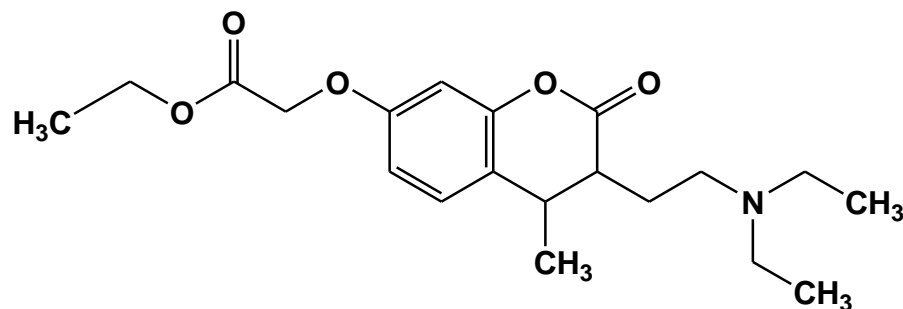
4-chromon



kumarin

visnadin

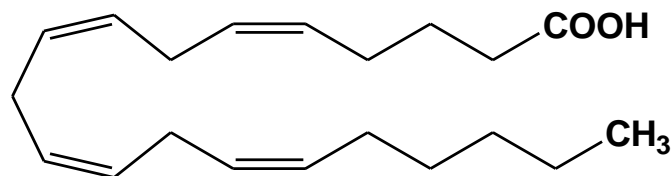
Karbokromen - inhibuje fosfodiesterázu a zvyšuje anaerobní glykolýzu, zajišťují dostatečnou energii v myokardu i při sníženém přívodu kyslíku.



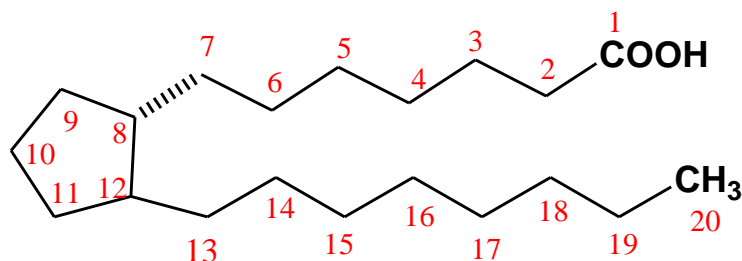
Indikace: je indikován u poruch koronárního prokrvení a působí rovněž antiarytmicky (u poruch vyvolaných kardioglykosidy).

Prostaglandiny a jejich analoga

Kyselina arachidonová (kyselina eikosatetraenová) – je součástí biologických membrán – uvolňuje **fosfolipáza A₂**



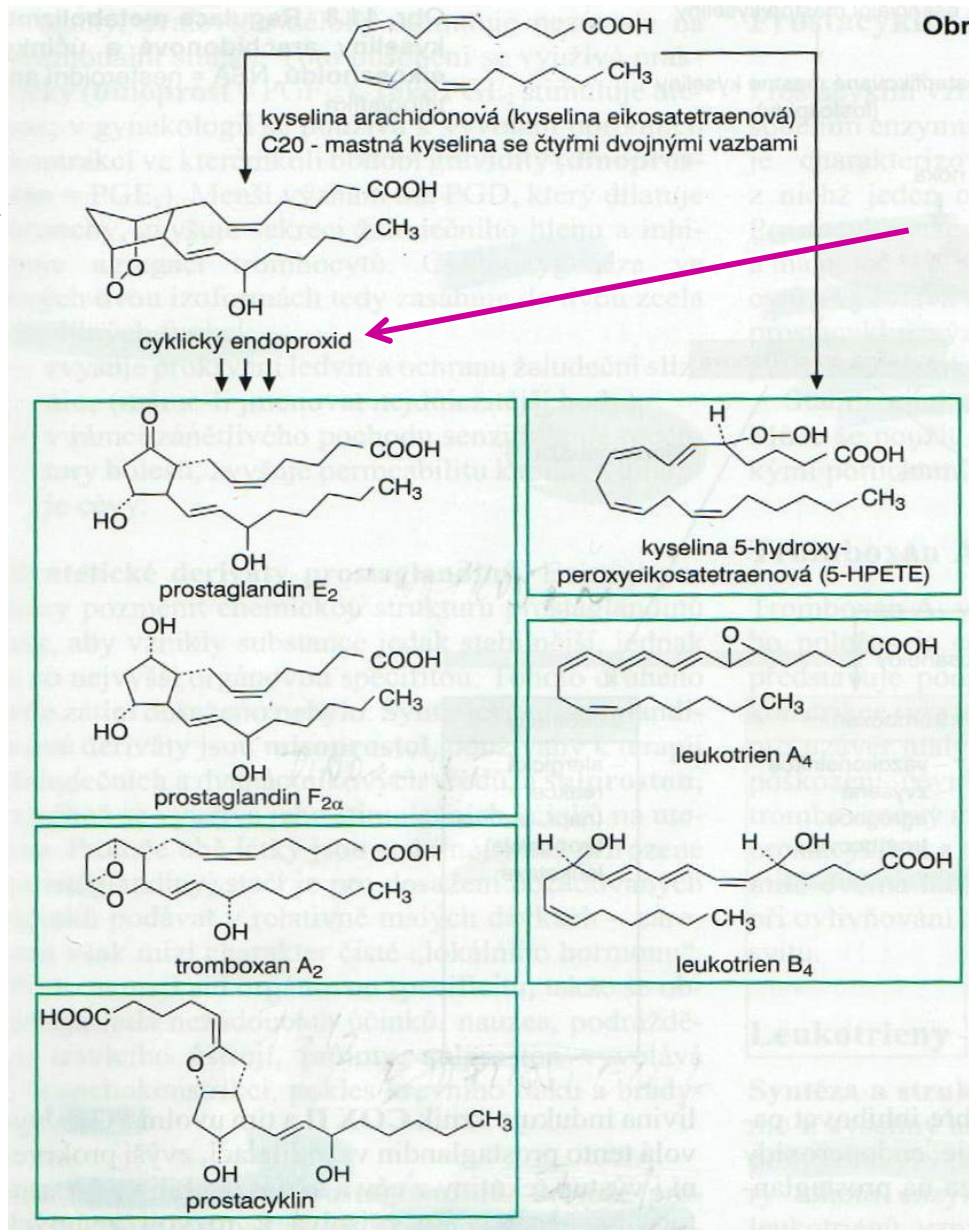
Eikosanoidy: cyklizované mastné kyseliny - deriváty **kyseliny prostánové**.



Dělí se do 4 rozdílných skupin: prostaglandiny, prostacykliny, tromboxany a leukotrieny.

Syntéza prostaglandinů

cyklooxygenáza



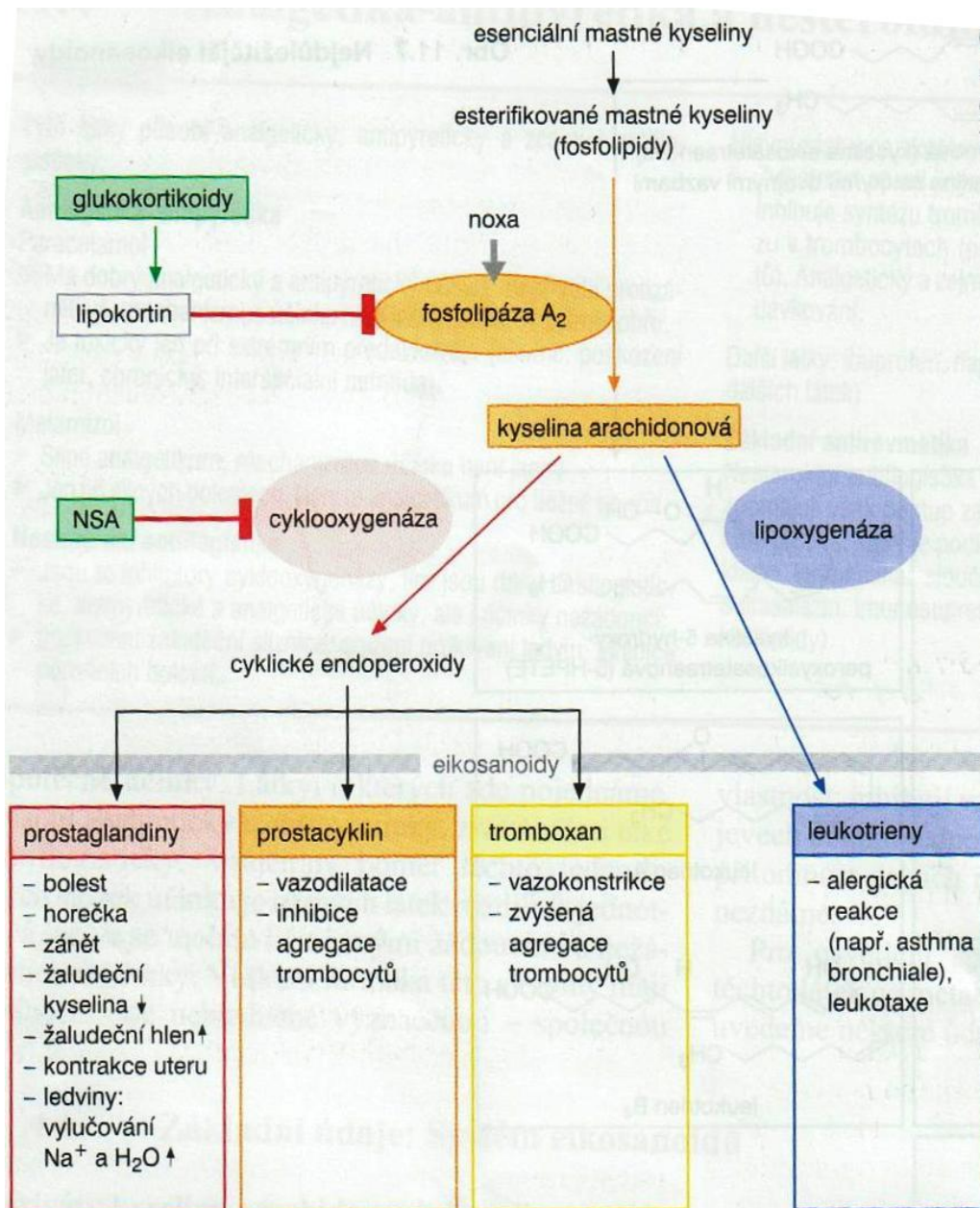
reduktáza (PGF),
izomeráza (PGD a PGE)

lipoxygenáza



H. Lüllmann a kol. Farmakologie
toxikologie. Georg Thieme
Verlag. Stuttgart, SRN, 1999,
str. 325

Regulace metabolismu kyseliny arachidonové a účinky eikosanoidů



H. Lüllmann a kol.
Farmakologie a
toxikologie. Georg
Thieme Verlag.
Stuttgart SRN, 1999,
str. 326

Prostaglandíny ovlivňují celou řadu fyziologických i patologických procesů:

- základní mediátory **zánětu**;
- různým způsobem ovlivňují **hladkou svalovinu cév**, trávicího systému, **bronchů**;
- **kontrahují** hladkou svalovinu dělohy;
- mají **cytoprotektivní** účinek na žaludeční sliznici

Mechanismus účinku:

- působí prostřednictvím receptorů **spražených s G-proteiny**;
 - **aktivují adenylátcyklázu** a tím **zvyšují** hladinu cAMP

Účinky prostaglandinů

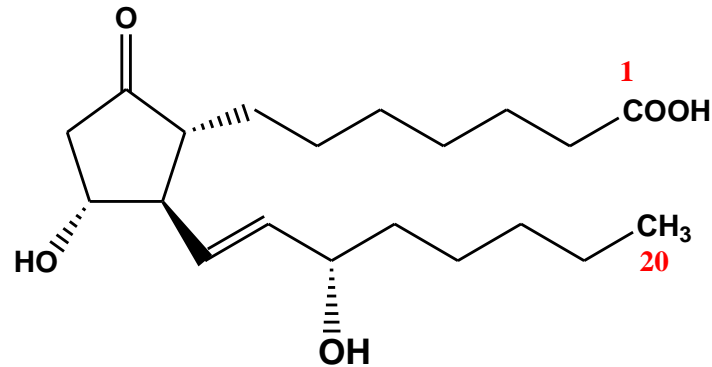
Prostaglandiny řady E (PGE): mají silné **vazodilatační** účinky ve většině cév, způsobují relaxaci bronchiálního svalstva, tlumí **sekreci** HCl v žaludku.

Prostaglandiny řady D (PGE): při **nižších** koncentracích působí **vazodilatačně**, při **vyšších** vazokonstrikčně, kontrahují bronchiální svalstvo, zvyšují sekreci reninu.

Prostaglandiny řady F_{2α} (PGF_{2α}): působí vazokonstrikčně v plicních artériích a vénách, kontrahují bronchiální svalstvo a **svalstvo dělohy**.

Prostaglandiny – inhibují lymfocytární funkce (lymfocyt druh bílé krvinky, kt. se významně podílí na specifické imunitě organismu) a potlačují imunologickou odpověď.

Alprostadi, syn. prostaglandin E₁ (PGE₁) jeden z **prvních** prostaglandinu, izolovaný ze semenných žláz ovcí.

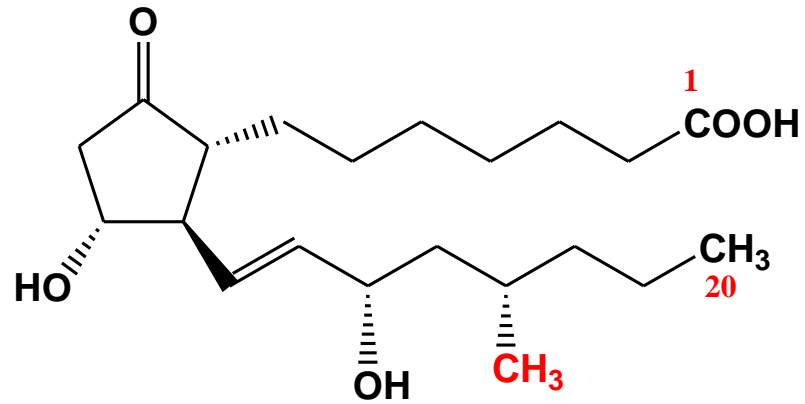
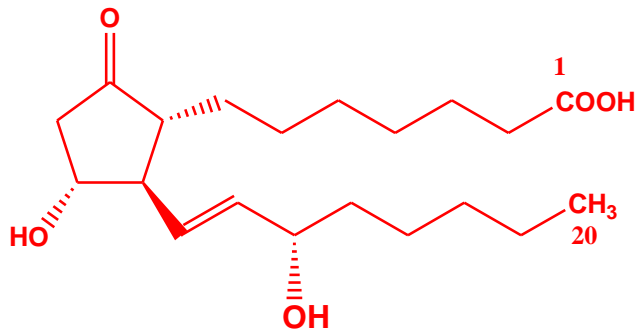


Metabolizmus: probíhá rychlé odbourávání beta- a omega-oxidací na neúčinné metabolity.

Indikace: **snižuje** cévní odpor, zlepšuje reologické vlastnosti krve (antiagregační vlastnosti), **upravuje** poruchy prokrvení končetin.

Raynaudová nemoc –vazokonstrikce, ischemie - poškození cév, špatné prokrvení např. rukou i nekrotické změny.

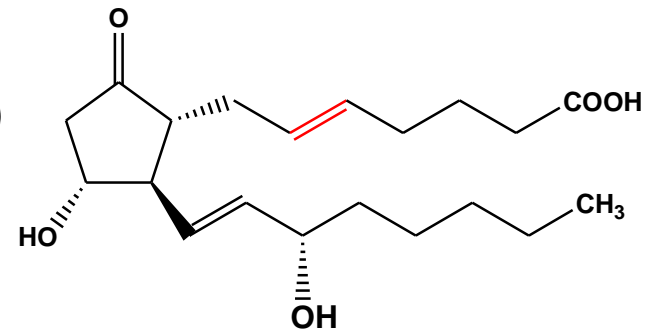
Limaprost



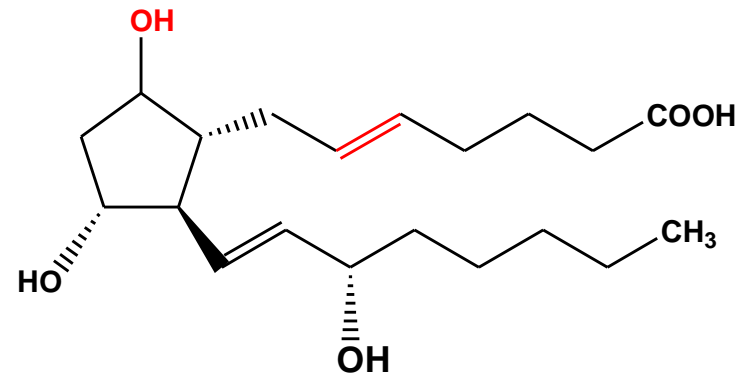
Alprostadil

Indikace: periférní cévní poruchy (Raynaudová a Buergerová choroba)

Dinoproston, syn. prostaglandin E₂(PGE₂)



Dinoprost, prostaglandin F_{2α} (PGF_{2α})

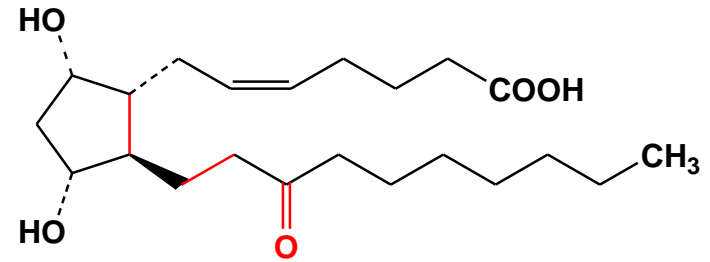


PGE₂ a PGF_{2α} stimulují produkci žaludečního hlenu, **snižují** tvorbu HCl, **rozšiřují cévy**, zužují bronchy **stimulují svalovinu dělohy** nezávisle od hormonální situaci.

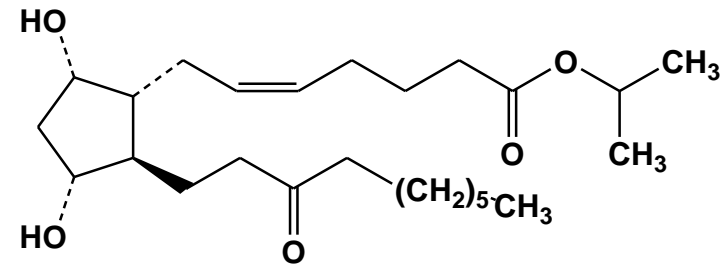
Indikace: uterotonikum, vyvolání porodu.

Polosyntetické deriváty

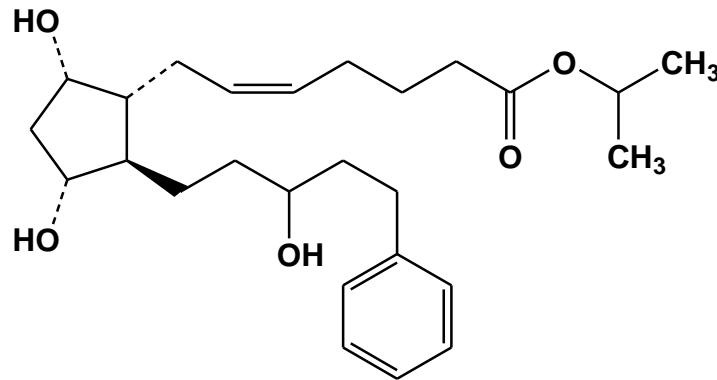
Unoproston (odvozen od dinoprostu)



Izopropylester unoprostonu



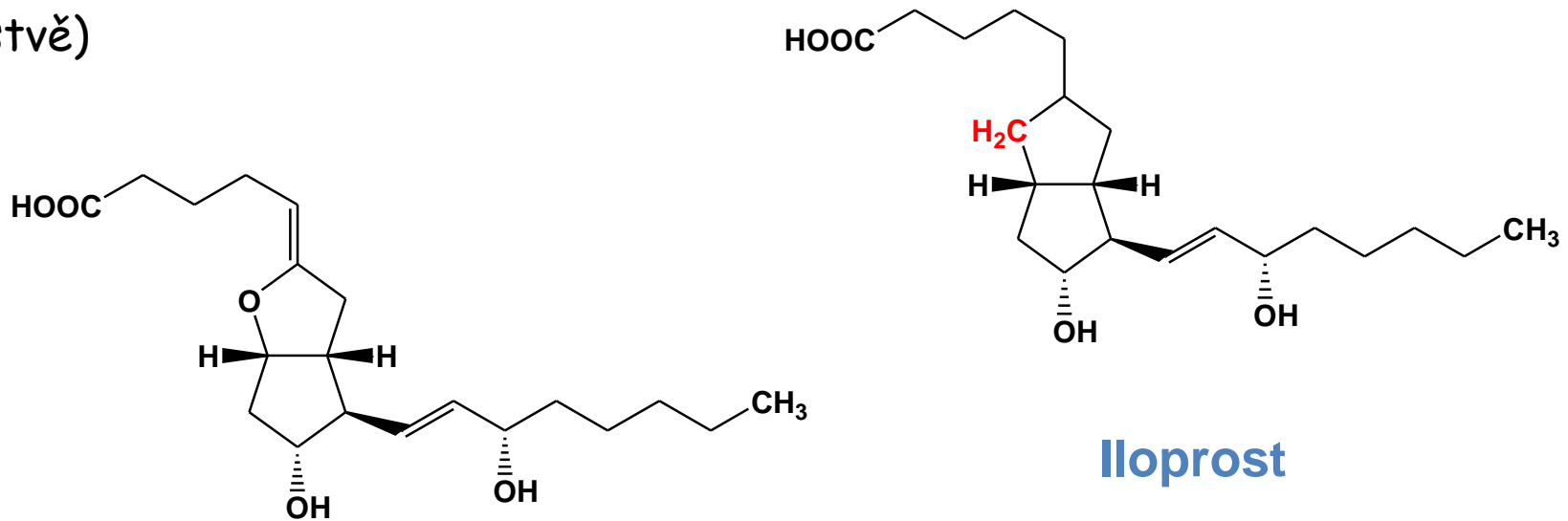
Latanoprost



Indikace: hydrolyzou uvolňují kyselinu snižující zvýšený nitrooční tlak u glaukomu.

Epoprostenol, syn. prostacyklin

Indikace: účinkuje **periferně vazodilatačně**, v antiagregační aktivitě převyšuje zhruba 30x alprostadil – **antiagregans**, u hemolýzy místo heparínu (štěpením etherového můstku přechází v neúčinnou ketokyselinu - roztoky se připravují čerstvě)



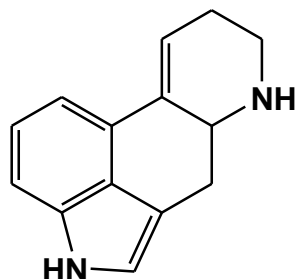
Indikace: kombinovaný antiagregační a **periferně vazodilatační** účinek – trombangiitidy, zánětlivé onemocnění tepen a žil (Buergerová choroba).

VAZODILATANCIA RŮZNÝCH STRUKTUR

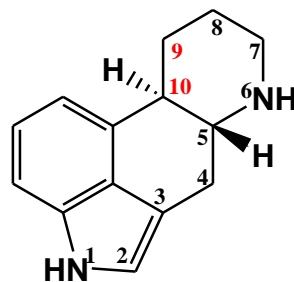
Přírodní látky rostlinného původu

Námelové alkaloidy - produkuje je paličkovice nachová
(*Claviceps purpurea*), houba parazitující na žitě.

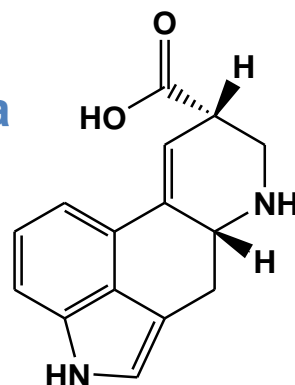
ergolen



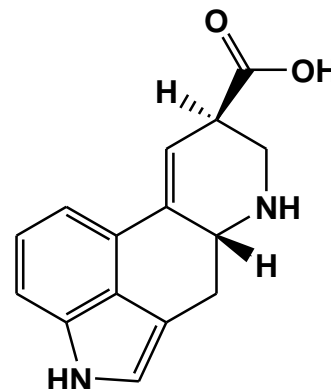
ergolin



lysergová kyselina



isolysergová kyselina



**Podle struktury a fyzikálně chemických vlastností se
námelové alkaloidy dělí do tří skupin:**

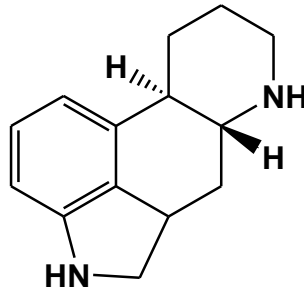
- **ergotaminová** – ergopeptidy (amidicky vázan tripeptid)
- **ergotoxinová** – ergopeptidy (amidicky vázan tripeptid)
- **ergometrinová (lysergamidy)** – jednoduché amidy
kyseliny lysergové

**Deriváty jsou dnes častým základem léků, používaných v porodnictví,
psychiatrii a interním lékařství.**

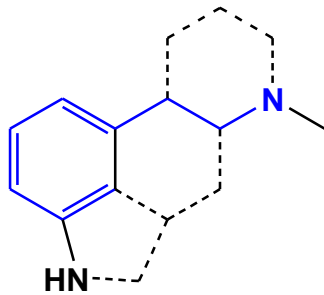
Farmakologické účinky:

- **α -sympatolytický** – blokáda α -receptorů způsobuje **vazodilataci** a pokles TK;
- **dopaminergní** – jsou stimulovány centrální **dopaminergní** receptory (antiparkinsonický efekt) a je **brzděna** tvorba prolaktinu;
- **antiserotoninový** – je daný blokádou serotoninu v CNS;
- **vazokonstrikční** – je vyvolána kontrakce převážně periferních cév s následným zvýšením TK;
- **oxytocinové** – přímé účinky na svalstvo dělohy zesilují jeho kontrakce.

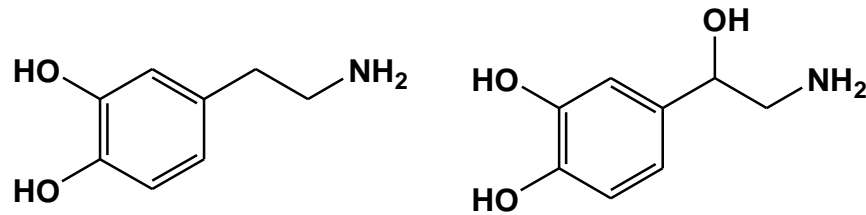
Ergolinový fragment – neuroreceptory námelových alkaloidů



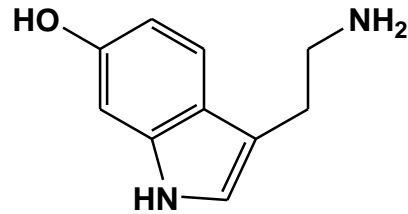
ergolin



dopamin



norepinefrin



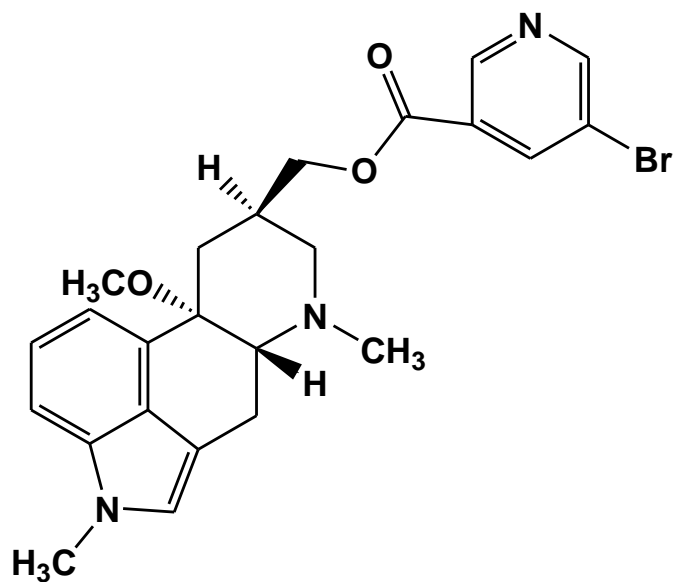
serotonin

Dihydroergotoxin -směs alkaloidů s ergotoxinové řady, je silným α -sympatolytikem.

Indikace: poruchy **periferního** prokrvení, zejména v geriatrici.

Dihydroergokristin – jako α -sympatolytikum účinkuje u poruch **periferního** a **cerebrálního** prokrvení, též mírně antihypertenzně.

Nicergolin - derivát vzniklý adicí H_2O na dvojnou vazbu.



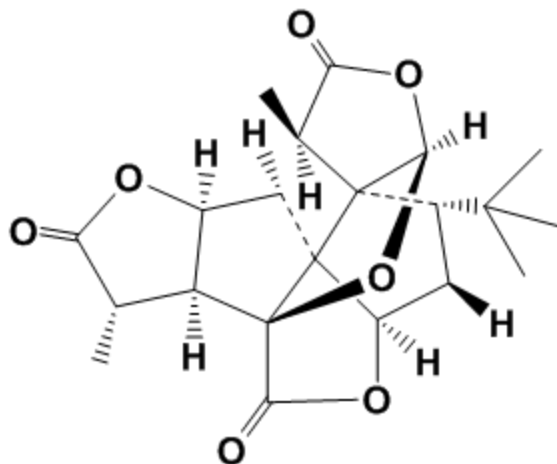
Indikace: mozkové cévní příhody, chronická mozková insuficience a demenční stavy v geriatrii (**cerebrální** vazodilatans).

Přírodní látky rostlinného původu

Ginkgolidy – obsahové látky východoasijského stromu jinanu dvoulaločného (Ginkgo biloba) – **flavonoidy a ginkgolidy** (podporují periferní a cerebrální prokrvení).

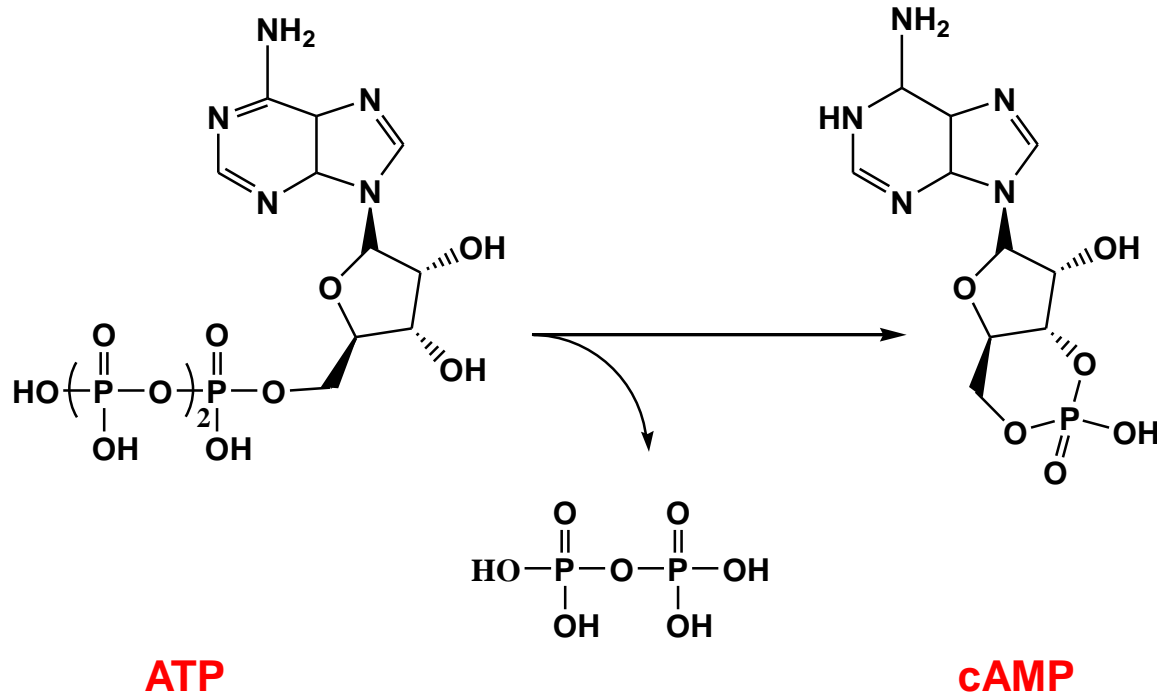
Ginkgolidy – jako antagonisté PAF (faktor aktivující deštičky) blokádou agregace trombocytů zlepšují reologické vlastnosti krve a účinkují i neuroprotektivně.

Indikace: poruchy paměti provázané neschopnosti soustředit se, syndrom senilní demence, oběhové poruchy dolních končetin provázané bolestmi.



Ginkgolide A

Adenosintrifosfát - je zdrojem energie a spolu s adenosinem je neuromediator.



Adenosintrifosfát - je vazodilatans – poruchy periferního prokrvení.

Adenosin – antiarytmikum