

18. Léčiva oběhového systému (1)

Kardiovaskulární systém

srdce - čerpadlo

cévy (tepny, tepénky, kapiláry, žíly) – rozvodný systém

krev - transportní médium

Základní funkce:

- zásobování tkání kyslíkem a živinami
- odvádění zplodin metabolismu (především CO₂)
- informační kanál endokrinního systému (transport hormonů a dalších endogenních působků).

Poruchy oběhového systému stojí na předním místě mezi příčinami úmrtí v technicky vyspělých zemích.

Příčiny

- genetická dispozice
- civilizační rizikové faktory (nevhodná skladba potravy a její vysoký příjem, málo pohybu, stres, kouření apod.).

Nejčastější poruchy (často se kombinují, bývají vzájemně podmíněné)

Srdce - snížená kontraktilita srdečního svalu
- dysrytmie

Cévy - snížená průchodnost v důsledku aterosklerózy
- vysoký krevní tlak (hypertenze)

Krev poruchy hemostázy (spontánní zastavení krvácení z poškozené krevní cévy)
- trombóza (tvorba trombů – krevních sraženin – v cévách); riziko embolie
- snížená srážlivost; krvácivost

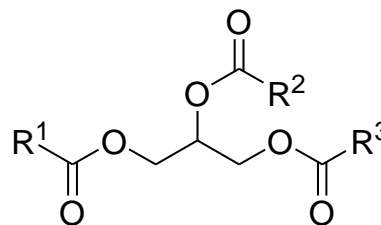
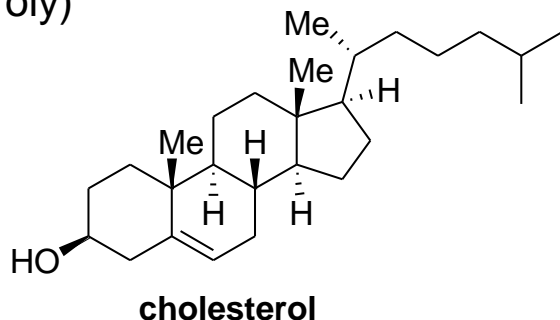
18. Léčiva oběhového systému (2)

Většina kardiovaskulárních onemocnění má souvislost s ukládáním tuků v cévních stěnách

Hypolipidemika

Látky snižující hladinu **lipoproteinů** v plazmě.

Lipidy: estery mastných kyselin s cholesterolem (cholesteryl-estery) nebo s glycerolem (triacylglyceroly)



triacylglyceroly

(R¹, R² a R³ jsou mastné alkyly)

Lipoproteiny:

asociáty lipidů s proteiny; ve formě těchto asociátů jsou lipidy transportovány krví.

HDL (*high density lipoproteins*), průměr částic od 8 až 11 nm, tzv. **good cholesterol**

IDL (*intermediate density lipoproteins*)

Rizikové faktory (tzv. **bad cholesterol**):

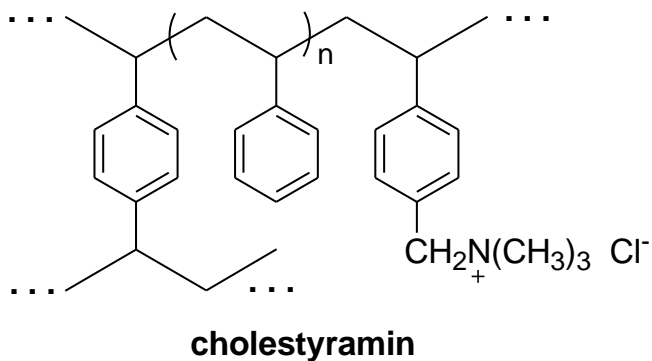
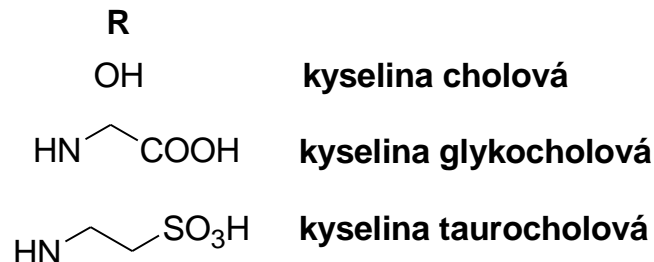
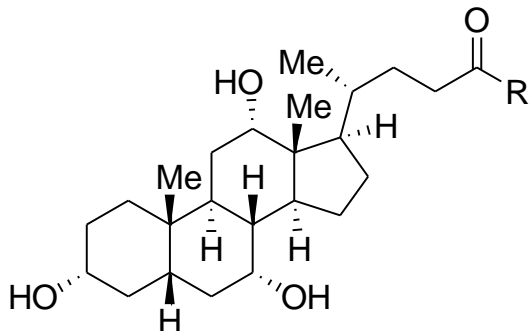
LDL (*low density lipoproteins*), průměr částic 18 až 25 nm

VLDL (*very low density lipoproteins*), průměr částic 30 až 80 nm; obsahují vysoký podíl triacylglycerolů

18. Léčiva oběhového systému (3)

Ionexy jako hypolipidemia

žlučové kyseliny (pocházející z cholesterolu) jsou *de facto* anionické tenzidy; solubilizují tuky přijímané v potravě; enterohepatálním cyklem se vrací do jater

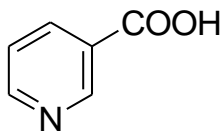


Silně bazický anex; váže žlučové kyseliny (výměna za ionty Cl^-) a nevratně je odvádí se stolicí z těla.

Tím urychluje katabolismus LDL

18. Léčiva oběhového systému (4)

Léčiva potlačující syntézu lipoproteinů

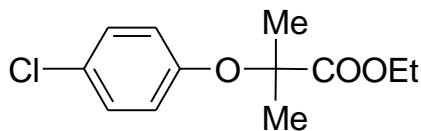


kyselina nikotinová

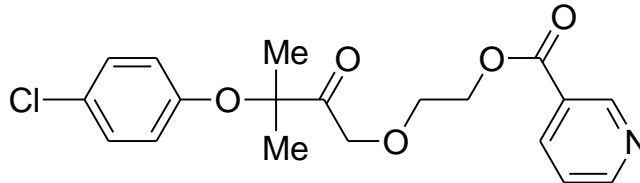
- Potlačuje syntézu triacylglycerolů, což vede ke snížení sekrece VLDL a následně i LDL.
- Učinkuje rovněž jako periferní vasodilatans.
- Vitamin B₃

Deriváty α -aryloxyalkanových kyselin - fibráty

Podporují vylučování VLDL. Používají se při lehčích formách hyperlipidemie.



klofibrát

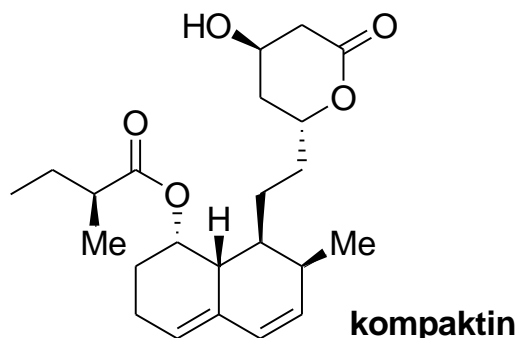


etofibrát

18. Léčiva oběhového systému (5)

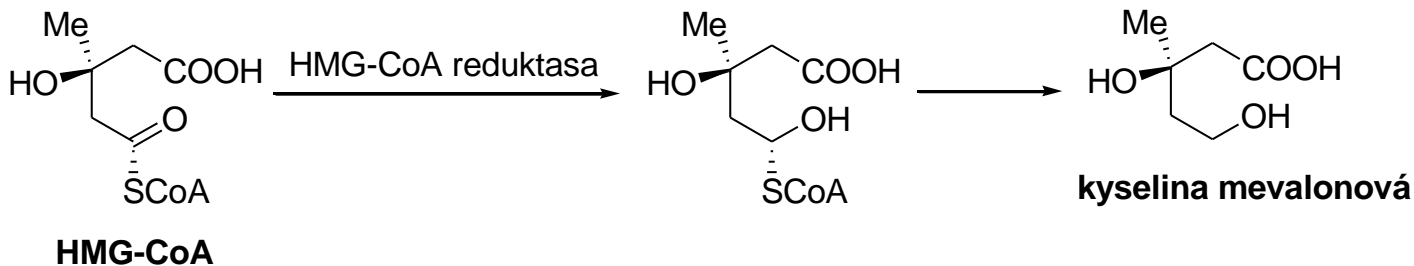
Inhibitory HMG-CoA reduktasy - statiny

V 70. letech Endo a Kuroda systematicky studovali mikroorganismy produkující cholesterol. Vycházeli z předpokladu, že takové organismy musí obsahovat rovněž zpětnovazební systémy inhibující jeho syntézu. Zjistili, že **kompaktin** izolovaný z kultur *Penicillium citricum* a *Aspergillus terreus*, významně snižuje hladinu cholesterolu v krevní plasmě.



β -Hydroxy- δ -laktonový cyklus kompaktinu je strukturně podobný HMG-CoA. Tato podobnost je podstatou jeho inhibičního působení na HMG-CoA reduktasu.

HMG-CoA reduktasa redukuje β -hydroxy- β -methylglutaryl-CoA na kyselinu mevalonovou. Tato reakce je rychlost určujícím stupněm biosyntézy cholesterolu.

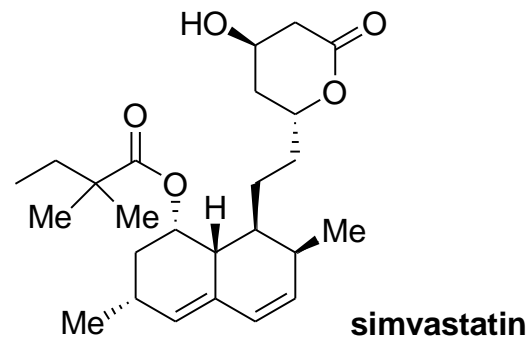
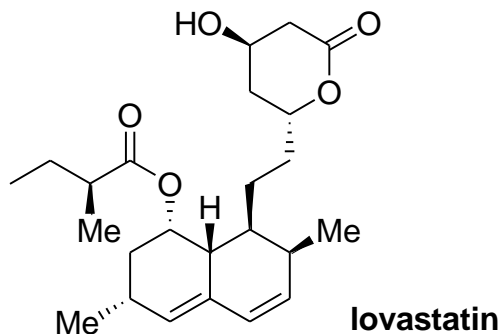


Kyselina mevalonová po dekarboxylaci, fosforylaci primárního hydroxylu difosfátem a eliminaci terciárního hydroxylu představuje tzv, **aktivní isopren**, ze kterého se buduje cholesterol.

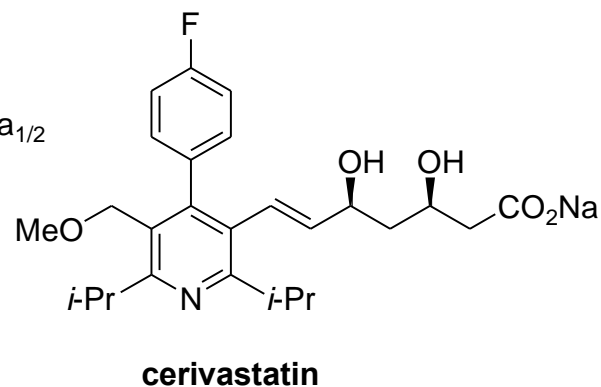
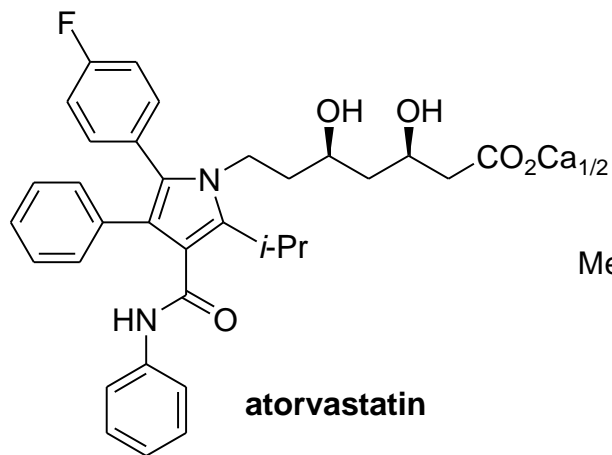
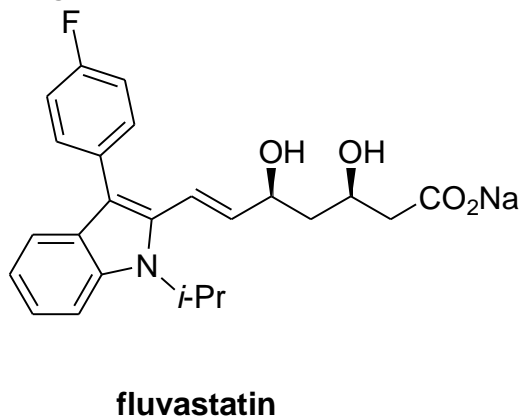
18. Léčiva oběhového systému (6)

Příklady terapeuticky využívaných inhibitorů HMG-CoA reduktasy (statinů)

a) připravované fermentačně



b) syntetické



Vyráběn firmou Baeyer; v r. 2001 byl stažen z trhu po řadě úmrtí pacientů na rhabdomyolýzu.

18. Léčiva oběhového systému (7)

Léčiva ovlivňující srážlivost krve

Hemostáza

spontánní zastavení krvácení z poškozené krevní cévy vznikem **trombu** (krevní sraženiny).

Tromby

vznikají koagulací (srážením) krve. Postup při vzniku trombu:

- agregace krevních destiček (trombocytů) na poraněné cévní stěně
- zpevnění primárně vzniklé trombocytové zátky tvorbou vláken **fibrinu** z proteinu **fibrinogenu**, který je rozpustný v plazmě

Fibrinolýza

odstranění trombu po zahojení cévní stěny; proteolytický enzym **plasmin** rozpouští vlákna fibrinu.

Hemokoagulace i fibrinolýza jsou ve zdravém organismu v rovnováze.

Nadměrná hemokoagulace může vést k trombózám, naopak nedostatečná hemokoagulace nebo nadměrná fibrinolýza má za následek zvýšenou krvácivost.

Antitrombotika:

- **antiagregancia** brání agregaci krevních destiček
- **antikoagulancia** potlačují vznik trombů
- **fibrinolytika** rozpouštějí již vzniklé tromby.

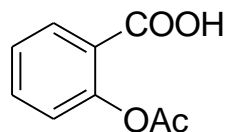
Hemostatika (antifibrinolytika)

blokuji nadměrnou fibrinolýzu vyvolanou patologickými procesy nebo léčivy; jde tedy o antagonisty fibrinolytik.

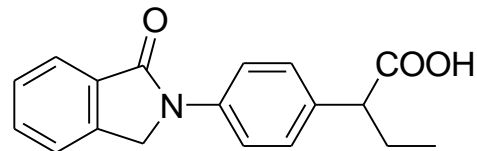
18. Léčiva oběhového systému (8)

Antiagregancia

Mechanismus účinku většiny antiagregancií spočívá v inhibici vzniku agregačního faktoru tromboxanu A_2 , patřícího mezi metabolity kyseliny arachidonové (eikosanoidy).



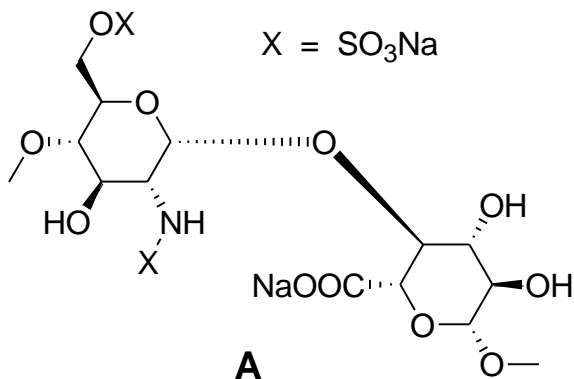
kyselina acetylsalicylová



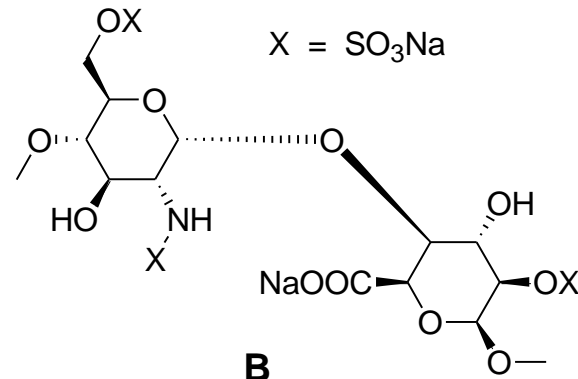
indobufen

Antikoagulancia

a) **přímá** blokují faktory koagulace



A

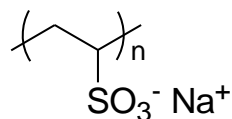


B

heparin

směs sulfatovaných mukopolysacharidů o molekulové hmotnosti 6×10^3 až 20×10^3

18. Léčiva oběhového systému (9)

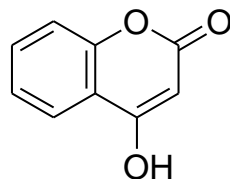


Patří mezi tzv. **heparinoidy**

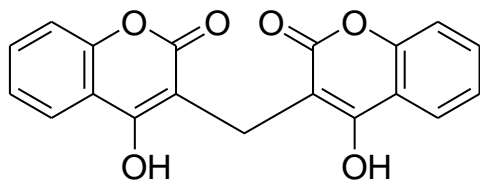
natrium-apolát (HEPARINOID)

b) **nepřímá** inhibují biosyntézu faktorů koagulace; většinou jde o kompetitivní inhibici vitaminů řady K.

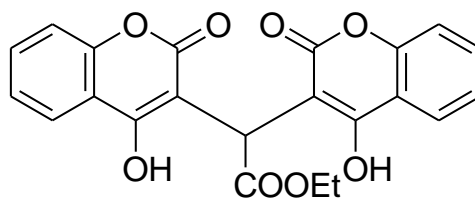
Nejznámější antikoagulancia - deriváty **kumarinu**



kumarin

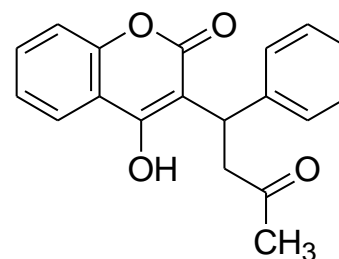


dikumarol



ethylbiskumacetát

PELENTAN



warfarin

COUMADINE

18. Léčiva oběhového systému (10)

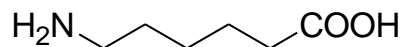
Hemostatika (antifibrinolytika)

blokují nadměrnou fibrinolýzu, jde tedy o antagonisty fibrinolytik.

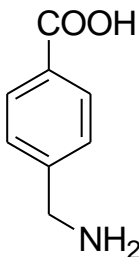
a) Materiály biologického původu

želatina, kolagen, plasma, humánní fibrinogen a trombin.

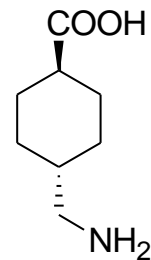
b) Chemická antifibrinolytika



kyselina ϵ -aminokapronová



kyselina *p*-(aminomethyl)benzoová



kyselina tranexamová

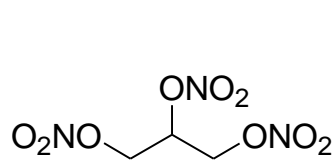
18. Léčiva oběhového systému (11)

Vasodilatancia

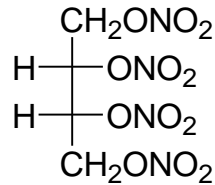
způsobují dilataci koronárních i periferních tepen a tím zlepšují prokrvení tkání.

Použití: ischemická choroba, angina pectoris

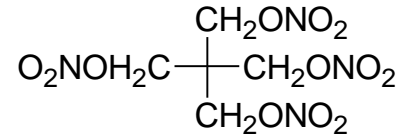
Nejznámější vasodilatancia: estery kyseliny dusité a dusičné



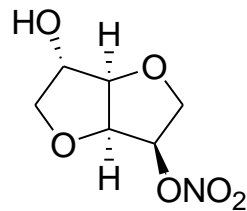
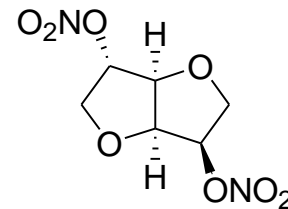
nitroglycerín



erythritol-tetranitrát



pentaerythritol-tetranitrát

**isosorbid-mononitrát****isosorbid-dinitrát**

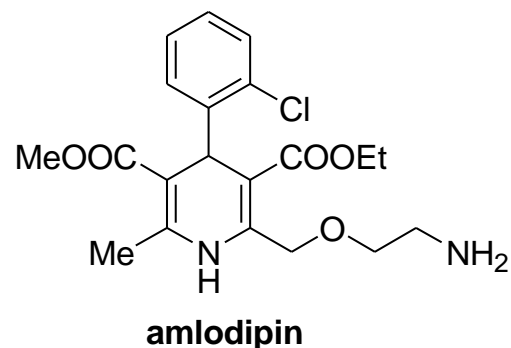
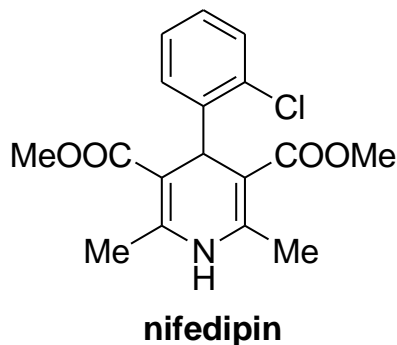
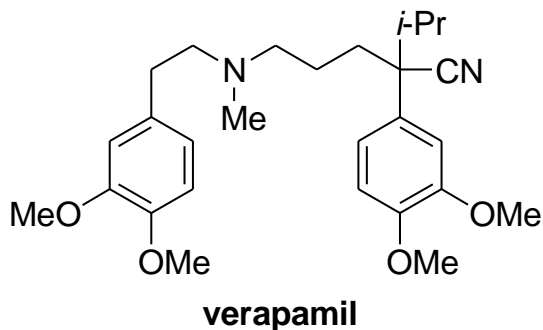
18. Léčiva oběhového systému (12)

Vasodilatancia – antagonisté kalcia

(blokátory kalciových kanálů, *calcium-channel blockers*)

Kontrakce většiny typů hladkého svalstva a myokardu vyžaduje transmembránový influx iontů Ca^{2+} . Depolarizace membrán v důsledku otevření Ca^{2+} kanálů zvyšuje tonus hladkého svalstva cév, a tak vyvolává vazokonstrikci.

Příklady:



18. Léčiva oběhového systému (13)

Antihypertenziva

Hypertenze - opakovaný nálezn zvýšeného krevního tlaku.

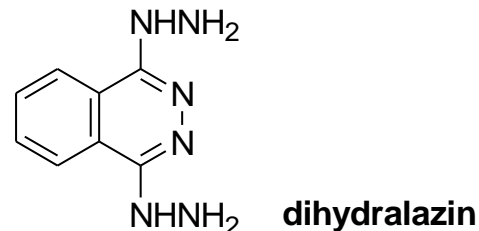
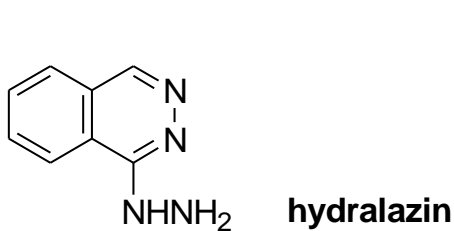
Patří k nejrozšířenějším civilizačním chorobám

Princip léčení - rozšíření periferních cév nebo na snížení objemu cirkulující krve.

Léčiva (příklady)

- α_2 adrenergika (methyldopa a klonidin)
- α_1 antiadrenergika (prazosin, terazosin a urapidil)
- β_1 antiadrenergika (propranolol, metoprolol, atenolol, labetalol (komb. α i β))
- přímá antihypertenziva (viz níže)
- diuretika
- blokátory Ca^{2+} kanálů (verapamil, nifedipin, amlodipin, ...)
- inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACE) (viz níže)

Přímá antihypertenziva (příklady):



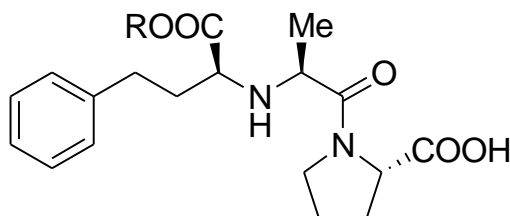
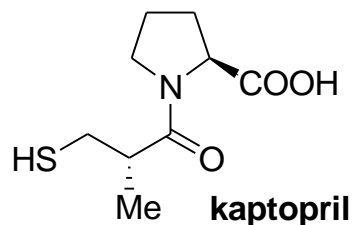
18. Léčiva oběhového systému (14)

Inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACE)

Mechanismus účinku zjednodušeně:

1. Při poklesu krevního tlaku začnou ledviny vylučovat **renin** (proteolytický enzym).
2. **Renin** odštěpuje z α_2 -globulinu **angiotensinogenu** dodekapeptid **angiotensin I**.
3. **Angiotensin konvertující enzym (ACE)** převádí **angiotensin I** na **angiotensin II**.
4. **Angiotensin II** je vysoce účinný vasokonstriční působek. Inhibicí ACE tedy lze potlačit vasokonstrikci a tím dosáhnout snížení krevního tlaku.

Příklady:



enalaprilát (R = H)
enalapril (R = Et) **proléčivo**