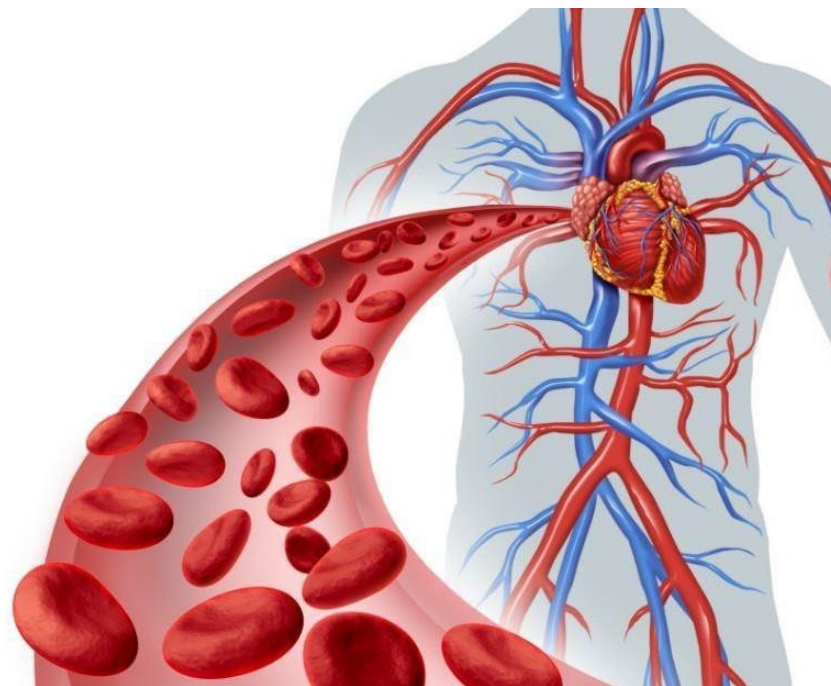


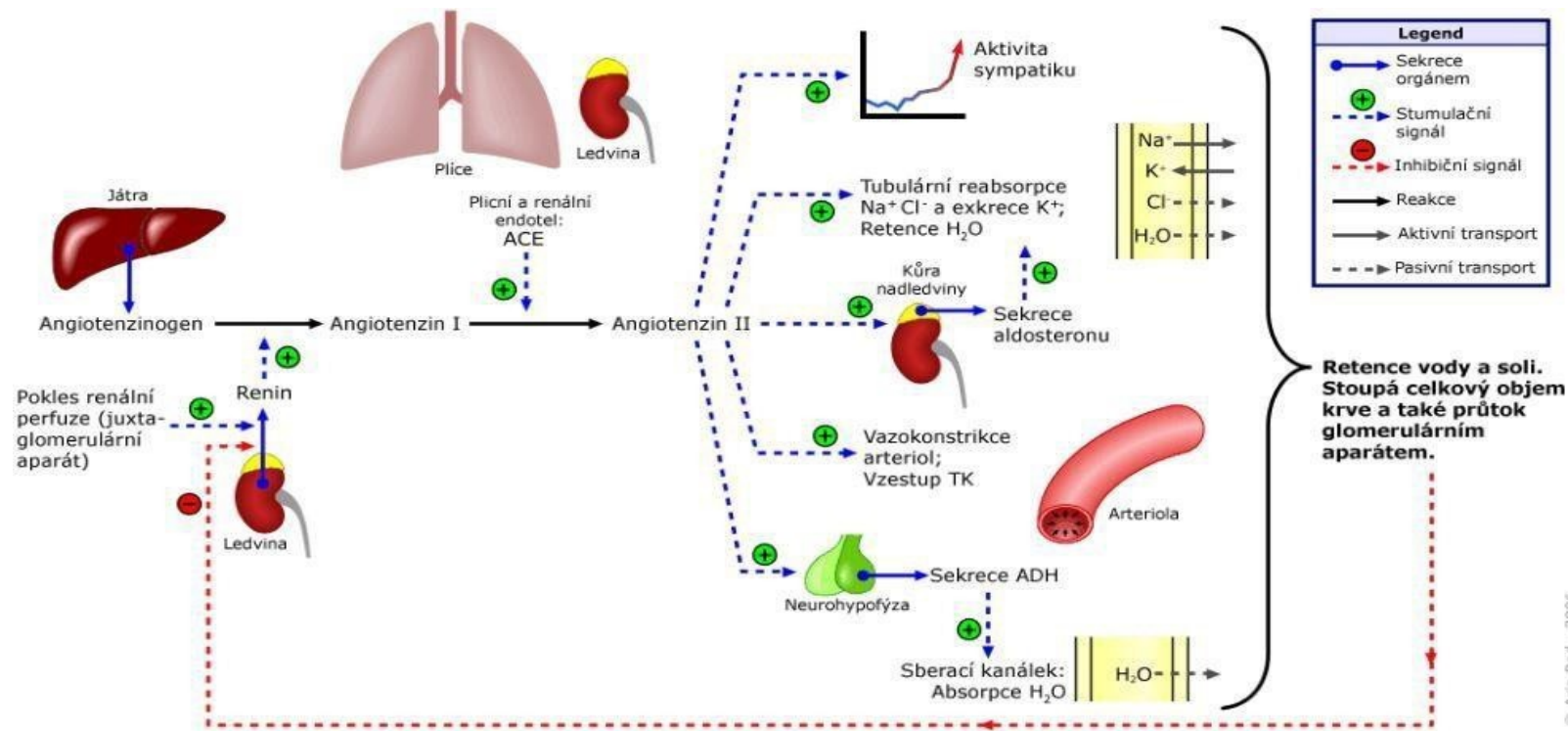
Léčiva používaná k terapii KVS



Skupiny léčiv

- Léčiva ovlivňující osu RAAS
- B – blokátory (v kapitole sympatikus)
- Kalciové blokátory
- Centrálně působící antihypertenziva
- Diuretika
- Antiarytmika
- Nitráty a vazodilatancia
- Digitalisové alkaloidy
- Hypolipidemika

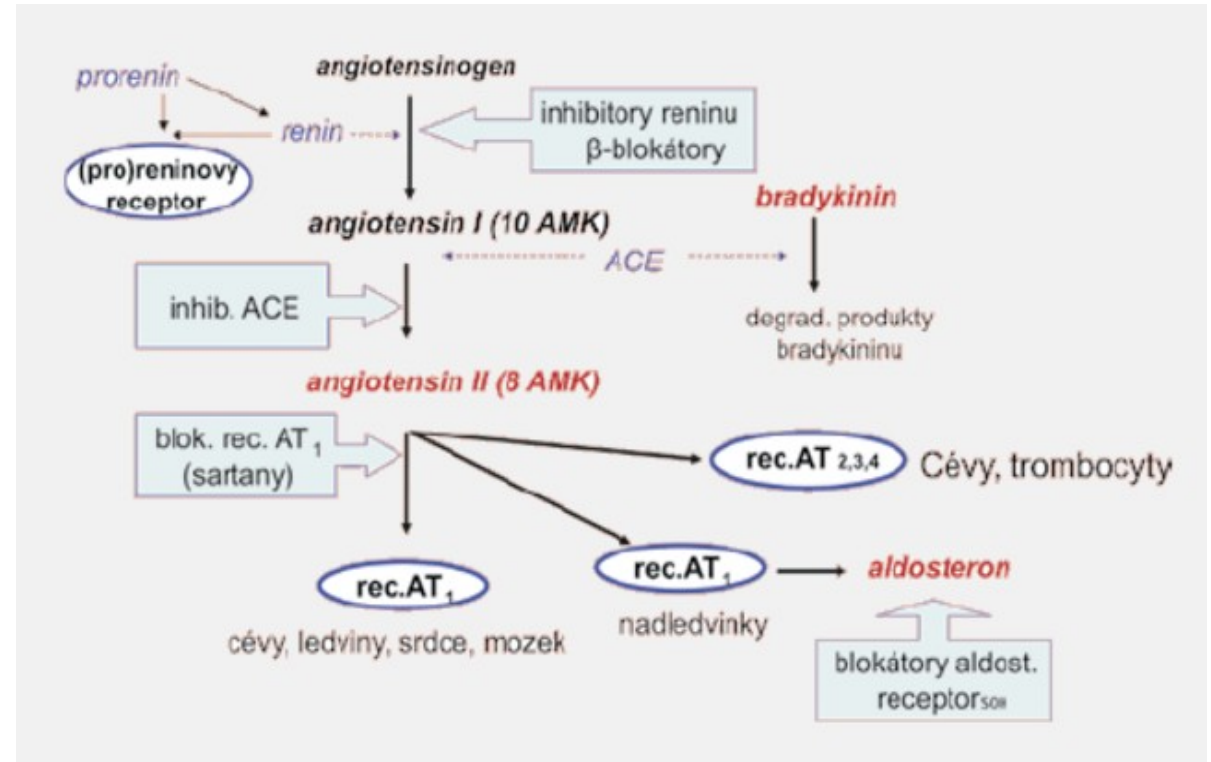
Léčiva ovlivňující osu RAAS



Při poklesu tlaku v ledvině tepně je stimulován výdej **reninu** → ten mění neaktivní **angiotenzinogen** (z jater) na **angiotenzin I (AI)** a ten je měněn **angiotenzin-konvertujícím** enzymem (ACE; z plic) na účinný **angiotenzin II (AII)**. Při navázání AII na AT₁ receptor dojde k: - vazokonstrikci, zadržování vody, zvýšené sekreci antidiuretického hormonu, zvýšené sekreci aldosteronu= **ZVÝŠENÍ TLAKU KRVE**

Léčiva ovlivňující osu RAAS

- Efekt osy RAAS
 - Zachování objemu tělesných tekutin
 - Konstantní hodnota krevního tlaku
- Ovlivnění osy RAAS:
 - 1) Inhibice ACE (ACE inhibitory)
 - 2) Blokáda AT1 receptorů (sartany)
 - 3) Kompetitivní inhibice reninu



Léčiva ovlivňující osu RAAS

- ACE inhibitory – zabraňují přeměně AI na All tím že zablokují ACE.
 - Dochází k inhibici degradaci bradykininu:
 - Bradykinin jako vazodilatanc snižuje TK (+)
 - Způsobuje vznik suchého kašle (-) → obvykle záměna terapie na *sartany*, které tento NÚ nemají
- NÚ: suchý kašel, zhoršení renálních funkcí, hyperkalémie, hypotenze po první dávce
- KI: těhotenství, závažná renální insuficience, hyperkalémie

Léčiva ovlivňující osu RAAS

- ACE I

- Zástupci:

- *Perindopril* (Prestarium Neo[®])
 - *Ramipril* (Piramil[®], Ramil[®])
 - *Kaptopril* (Tensiomin[®])
 - *Enapril* (Enap[®])
 - *Lisinopril* (Diroton[®])
 - *Trandolapril* (Gopten[®])

Léčiva ovlivňující osu RAAS

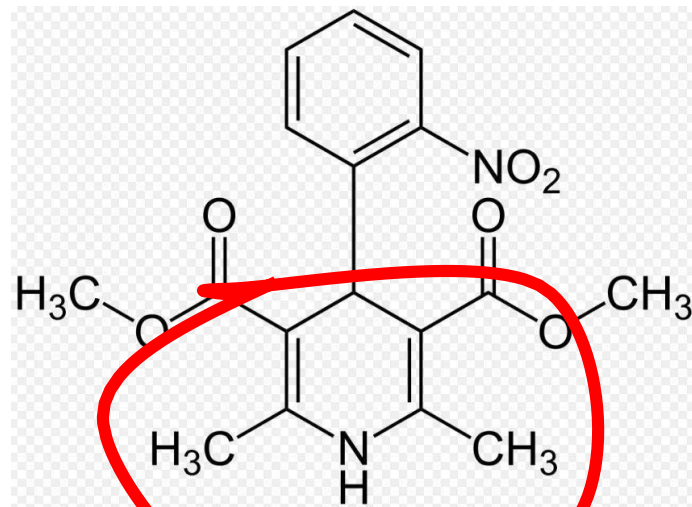
- Sartany (blokátory receptorů pro angiotenzin II)
 - Přímě blokují receptor pro ATII
 - Neinhibují degradaci bradykininu → lepší snášenlivost (není suchý kašel jako po ACEI)
- Zástupci:
 - *Losartan* (Lozap[®])
 - *Telmisartan* (Micardis[®])
 - *Valsartan* (Valsacor[®])
 - *Irbesartan*
 - *Candesartan* (Carzap[®])

Léčiva ovlivňující osu RAAS

- Přímé inhibitory reninu
 - V ose RAAS působí hned na začátku – inhibují *renin*, který přeměňuje neaktivní **angiotenzinogen** na **angiotenzin I**
- Z: *aliskiren* (Rasilez[®]), v současné době minimálně používán

Kalciové blokátory

- 2 skupiny:
 - Dihydropyridiny
 - Non-dihydropyridiny (*verapamil, diltiazem*)



nifedipin

Kalciové blokátory - dihydropyridiny

- Selektivně blokují vstup Ca^{2+} **do buněk cév** a tím **zabraňují kontrakci hladké svaloviny** cév (relaxace hladké svaloviny cév → vazodilatace)
- Z:
- *Amlodipin* (Agen[®]) – velmi používán k léčbě hypertenze
- *Lerkanidipin* (Kapidin[®]) – velmi používán k léčbě hypertenze
- *Nitrendipin* (Nitresan[®])
- *Nifedipin* (Cordipin[®])
- *Felodipin* (Presid[®])

Kalciové blokátory

- Non-dihydropyridiny
 - Starší léčiva, primárně ne na hypertenzi
 - Ovlivňují i elektrickou aktivitu myokardu (antiarytmika), léčba ICHS, tachyarytmie, léčba anginy pectoris
- Z:
 - *Verapamil* (Isoptin)
 - *Diltiazem* (Diacordin)

Betablokátory

- Kompetitivní antagonisté na β - receptorech (srdce, cévy)
- Tlumí účinky sympatiku
 - Snižují srdeční frekvenci (-chronotropní)
 - Snižují kontraktilitu myokardu (-inotropní)
 - Snižují vodivost (-dromotropní)
 - Snižují dráždivost (-bathmotropní)

Betablokátory - dělení

- **NESELEKTIVNÍ $\beta_1 \beta_2$** - *sotalol, propranolol*
- **SELEKTIVNÍ bez ISA** – *betaxolol, atenolol, metoprolol, bisoprolol, nebivolol, esmolol*
- **SELEKTIVNÍ s ISA** – *acebutolol*
- **KOMBINOVANÝ $\alpha + \beta$** – *carvedilol, celiprolol*
– má vazodilatační efekt

Betablokátory

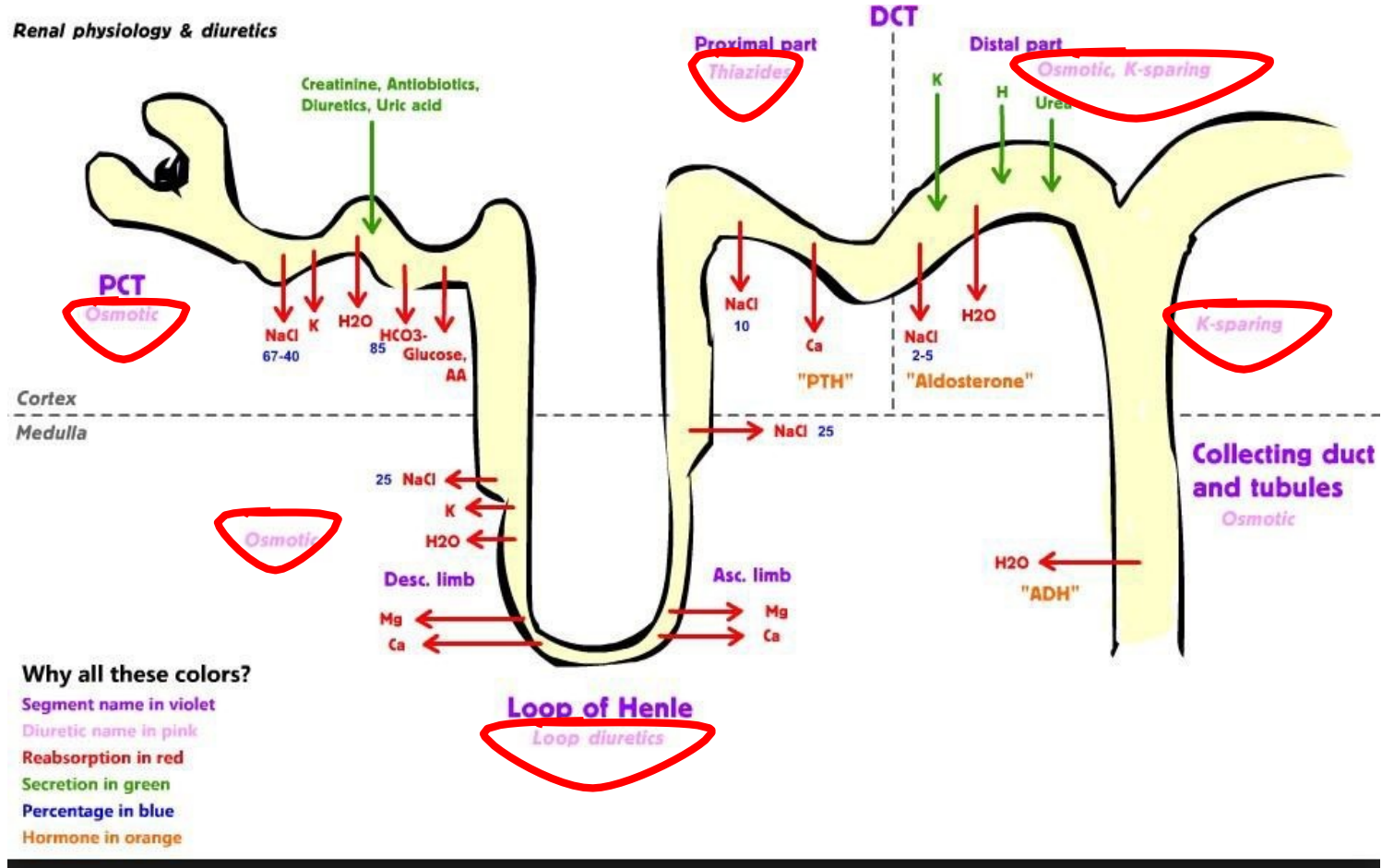
INDIKACE

- Arteriální hypertenze
- Srdeční arytmie
- ICHS
- Srdeční selhání
- Galukom
- *Migréna, esenciální třes*

NÚ

- Bradykardie
- Hypotenze
- Snížení srdečního výdeje
- Bronchokonstrikce
- Chladné končetiny
- Deprese
- Hyperkalémie
- ↑ TAG, ↓HDL

Diuretika



Diuretika

- 1) Kličková diuretika
- 2) Thiazidová diuretika
- 3) Kalium-šetřící diuretika
- 4) Inhibitory karboanhydrázy
- 5) Agonisté vazopresinu

Diuretika

- Kličková diuretika
- Působí v Henleové kličce
- Silná diuretika
- Zvyšují vylučování Na^+ , K^+ , Cl^-
- NÚ: **hypokalémie!!!** (proto často do kombinace s kalium šetřícími diuretiky – *spironolakton* nebo suplementace kálie)
- Použití: hypertenzní krize, plicní edém
- Z: *furosemid* (Furon[®])

Thiazidová/ thiazidům podobná diuretika

- Slabá až středně silná diuretika
- Zvyšují vylučování Na^+ a Cl^-
- léčba hypertenze, otoků, srdečního selhání
- Pozor u diabetiků – zasahují do metabolismu lipidů (**hyperlipidémie**), snižují glukózovou toleranci, způsobují **hyperurikémii** – pozor u pacientů se sníženým vylučováním kys.močové (dna)
- Z: *indapamid, hydrochlorothiazid*

Kálium šetřící diuretika

- U pacientů, kteří mají sklony k hypokalémii
- MÚ: **antagonisté aldosteronu**
- Diuretický efekt je menší, často v kombinaci např. s *furosemidem* (velké ztráty K⁺)
- NÚ: antiandrogenní působení (gynekomastie, poruchy menstr.cyklu, impotence)
- Z: *spironolakton* (Verospiron[®]) *eplerenon* (Eplefa[®]); *kanreonát* (Aldacton[®]) – pouze i.v.

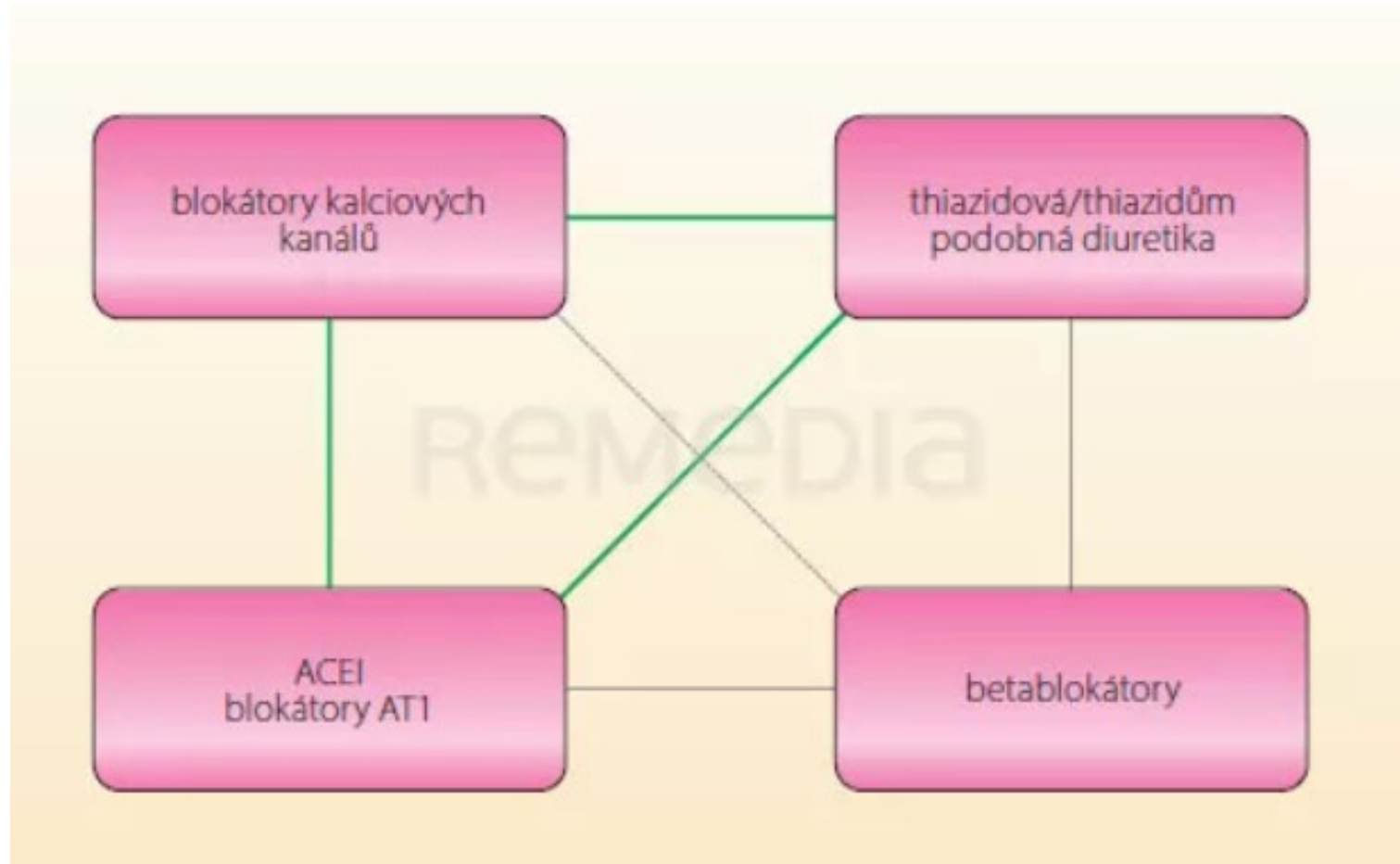
Inhibitory karboanhydrázy

- Karboanhydráza(CA)-mj↑ v oku produkci nitrooč.tekutiny
 - V ledvinách se podílí na udržení ABR
- Slabý diuretický efekt, půs. v proxim. tubulu
- Léčba hypertenze, glaukomu
- Z: *acetazolamid* (Diluran[®])
- V očních kapkách *dorzolamid*+ betablokátor (Cospot[®])= léčba **galukomu**
- Diluran[®] – korekce metabolické alkalózy, profylaxe výškové nemoci

Centrálně působící antihypertenziva

- Léčiva nebývají v první linii k léčbě hypertenze, ale přidávají se do kombinace k základním léčivům
- Agonisté imidazolinových receptorů
- (stimulací imidazolinových receptoru dochází ke snížení aktivity sympatiku a tím k poklesu TK, snižují reabsorpci Na^+ v ledvinách (natriuretický eff.)
 - *Rilmenidin* (Tenaxum[®])
 - *Moxonidin* (Cynt[®])

Základní kombinace



Antiarytmika

- Léčba srdečních arytmií

- Dělení:

- I. Třída – inhibitory rychlého Na^+ kanálu
- II. Třída – betablokátory (již dříve popsány)
- III. Třída – inhibitory K^+ kanálu
- IV. Třída – blokátory Ca^{2+} kanálu (již dříve popsány)

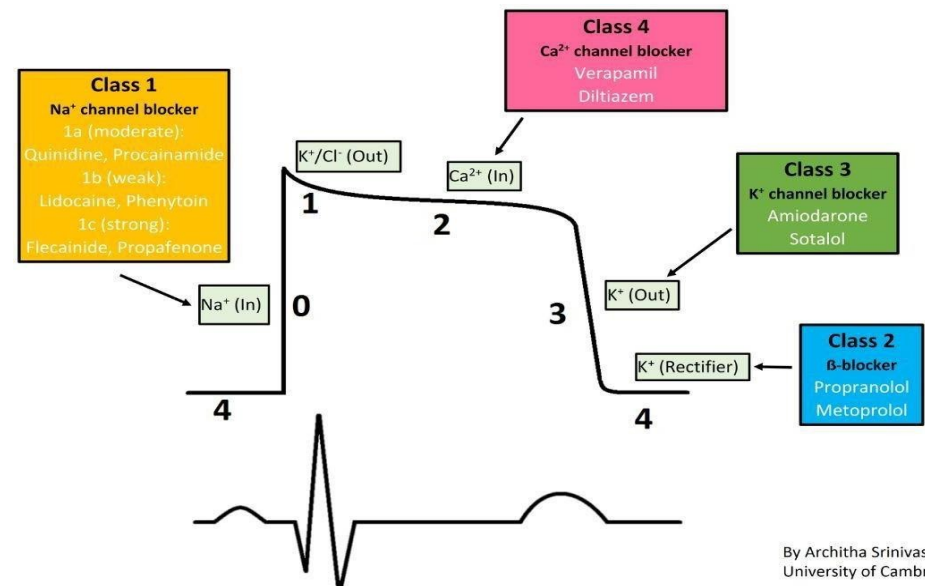
1 depolarizace – otevření Na kanálů

2 rychlá repolarizace – zavření Na kanálů

3 fáze plató – pomalé otevření Ca kanálů

4 konečná repolarizace – uzavření Ca kanálů a únik K z bb

4-klidový AP



Antiarytmika

- **I. třída – rozdělená do 3 podskupin**
 - Ic – *propafenon*- (Rytmonorm[®], Propanorm[®])– zkracují AP
 - I: supraventrikulární tachyarytmie, paroxysmální FiS

- **III. Třída – prodlužují AP**
 - Z: *amiodaron* (Cordarone[®]), *sotalol* (Sotahexal[®]) *dronedaron* (Multaq[®])
 - I: supraventrikulární tachyarytmie, paroxysmální i perzistující FiS
 - Prodlužují QT interval!!
 - *amiodaron* – ukládání v tukové tkáni – obrovský distribuční objem, dlouhý biologický poločas, stále velmi používané antiarytmikum, pro řadu indikací není jiná alternativa

Nitráty a vazodilatancia

- NITRÁTY
- Indikovány k léčbě ICHS, nestabilní angině pectoris
- Donory -NO → působí relaxačně na hladkou svalovinu cév-
vazodilatace
- Z: isosorbid mononitrát(Monosan[®]), isosorbid dinitrát (Isoket[®]),
glycerol nitrát (Nitromint[®])
- Ve formě tbl, spr, inf

Nitráty a vazodilatancia

- VAZODILATANCIA
- Použití u: aterosklerózy, diabet.angiopatie, cerebrovaskulární onemocnění, spíše obsolentní léčiva
- *pentoxyfilin* (Pentomer[®]) → Ischemická choroba dolních končetin (na podkladě obliterující aterosklerózy, diabetu, vaskulitidy)
- *etofylin* (Oxantil[®]) → poruchy prokrvení centrálního nervového systému (mozková malárie, trombóza i embolie, ateroskleróza mozkových cév)

Digitálisové alkaloidy

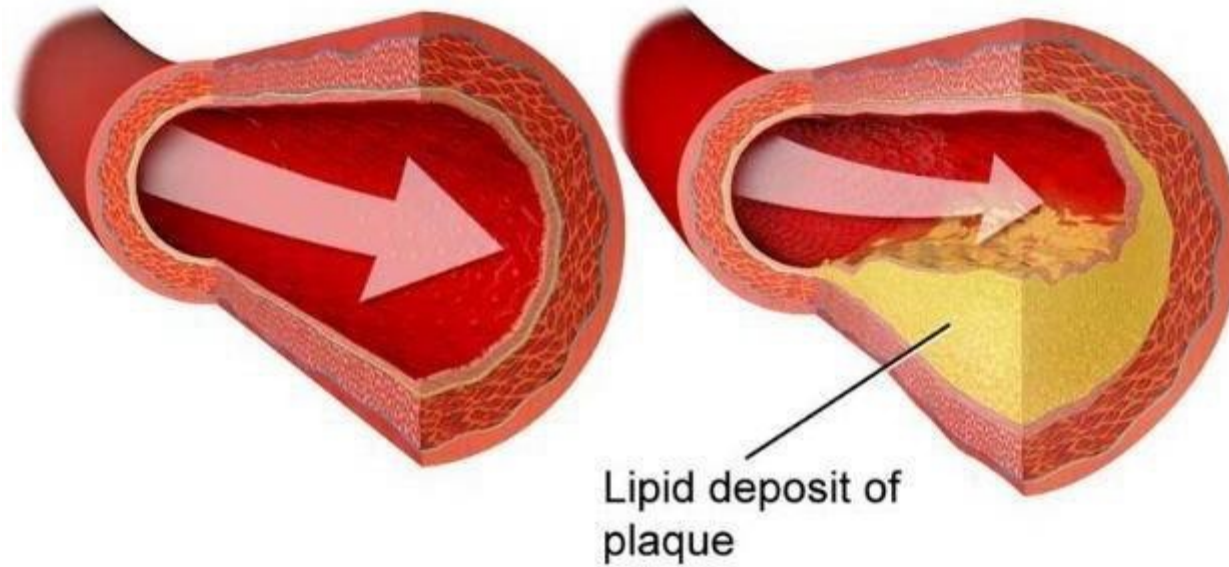
- Kardioglykosidy (*digoxin*) se vyskytují v listech náprstníku
- **Působí pozitivně inotropně (stažlivost)** – kardiotonika-
- MÚ: inhibice Na^+/K^+ pumpy se zvýší intracelulární množství nátria, které je přes $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ pumpu směněno za kalcium – zvýšení kontraktility myokardu
- Dnes nejsou léčivy první volby, přesto u fibrilace síní s rychlou odpovědí komor (FIS ROK), popř. u některých forem chronického srdečního selhání – stále používán

Digitálisové alkaloidy

- Toxicita digoxinu:
 - Úzké terapeutické spektrum (0,5-1,5ng/mL; více jak 2ng/mL - toxické)
 - Při vysoké hladině: zpomalení vedení a srdečního rytmu, zažívací obtíže, bolesti hlavy, malátnost a **poruchy vidění** (žluto zelené)
 - Pozor na hladinu draslíku!!



Léčiva ovlivňující hladinu cholesterolu - hypolipidemika



Dyslipidémie

LABORATORNÍ HODNOTY

Celkový cholesterol: < 5 mmol/l

LDL-cholesterol: < 3 mmol/l

TAG: < 1,7 mmol/l

HDL: u muže > 1 mmol/l; u ženy > 1,2 mmol/l

HYPOLIPIDEMIKA

- 1) statiny
- 2) fibráty
- 3) iontoměniče
- 4) blokátory přenašeče sterolů
- 5) *kyselina nikotinová*
- 6) monoklonální protilátky

Statiny

- Inhibitory HMG – CoA reductázy – je to enzym, který se podílí na syntéze cholesterolu v játrech, jeho inhibicí k syntéze nedojde + sníženou tvorbou cholesterolu dojde ke zvýšenému vychytávání LDL chol z krevního oběhu = pokles LDL v plazmě
- Stabilizace již vzniklého ateroskl.plátu
- NÚ: myopatie, rabdomyolýza
- Z: *atorvastatin* (Sortis) *simvastatin* (Zocor)
rosuvastatin (Rosucard) *fluvastatin* (Lescol XL)

Statin Dose Equivalents by Drug					
Atorvastatin (Lipitor [®])	Simvastatin (Zocor [®])	Pravastatin (Pravachol [®])	Lovastatin (Mevacor [®])	Fluvastatin (Lescol [®])	Rosuvastatin (Crestor [®])
—	10 mg	20 mg	20 mg	40 mg	—
10 mg	20 mg	40 mg	40 mg	80 mg	—
20 mg	40 mg	80 mg	80 mg		5 mg
40 mg	80 mg				10 mg
80 mg					20 mg
					40 mg

FIBRÁTY

- Zvyšují aktivitu lipoproteinové lipázy a blokují lipolýzu
- Zvyšují HDL, snižují VLDL
- Z: *fenofibrát* (Fenofix)

IONTOMĚNIČE

- Tzv. „pryskyřice“ – vycytávají ve střevě žlučové kyseliny a brání jejich návratu do jater- v játrech se pak zvýší tvorba žlučových kyselin z cholesterolu = **pokles hladiny cholesterolu v plazmě**
- Z: cholestyramin (Vasosan P)

BLOKÁTORY PŘENAŠEČE STEROLŮ

- Blokací přenašeče sterolu inhibuje vstřebávání cholesterolu ze střeva
- Dává se do kombinace se statiny
- *ezetimib* (Ezetrol), *ezetimib + simvastatin* (Inegy)

Monoklonální protilátka

- *Evolokumab* (Repatha)
- s.c. podání 1x za 2 týdny nebo 1x měsíčně
- MÚ: Zvyšuje vstup cholesterolu do jater
- Snížení LDL o cca 55% (během 2 týdnů)
- Preskripční a indikační omezení – preskripce vázána na specializovaná pracoviště



Glifloziny

Glifloziny a jejich vliv na kardiovaskulární systém

•Mechanismus účinku

- Inhibitory SGLT2 (sodium-glucose co-transporter 2) snižují reabsorpci glukózy v proximálních tubulech ledvin, čímž zvyšují její vylučování močí (glykosurii).
- Výsledkem je snížení glykémie, krevního tlaku a tělesné hmotnosti.

•Kardiovaskulární benefity

- Glifloziny (např. dapagliflozin, empagliflozin, kanagliflozin) prokazují významné snížení rizika hospitalizací pro srdeční selhání (HF) u diabetiků i nediabetiků.
- Redukují kardiovaskulární mortalitu, zejména u pacientů s HF se sníženou ejekční frakcí (HFrEF).
- Snižují výskyt velkých kardiovaskulárních příhod (MACE: infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, úmrtí na kardiovaskulární příčiny) u vysoce rizikových pacientů.

•Účinky na hemodynamiku a metabolismus

- Snížení preloadu a afterloadu díky diuretickému efektu (osmotic diuresis) a natriuréze.
- Zlepšení energetického metabolismu myokardu prostřednictvím zvýšeného využití ketolátek.
- Potlačení chronického zánětu a oxidačního stresu v cévním endotelu.

Zapamatovat

Znát ACEi/sartany – léky první volby na vysoký krevní tlak, aspoň – zástupce

- NÚ ACEi- suchý kašel, sartany ho nemají
- Kombinace ACEi a sartanu není racionální (převažuje riziko NÚ nad benefitem)

Kalciové blokátory dihydropyridiny – antihypertenziva (zástupci – amlodipin, lerkanidipin aj.), non-dihydropyridiny – jiná indikace (antiarytmikum)

Betablokatory – znát indikace a jejich efekt na srdce

Diuretika- znát indikace, základní zástupci (furosemid, spironolakton aj.)

Kombinace při léčbě hypertenze (ACEi/sartany +- kalciové blokátory +- betablokátory +- diuretika)

Znát digoxin, amiodaron – zařazení (není třeba přesné rozdělení antiarytmik a přesný MÚ), indikace, NÚ

Statiny- zástupci, mechanismus účinku, indikace