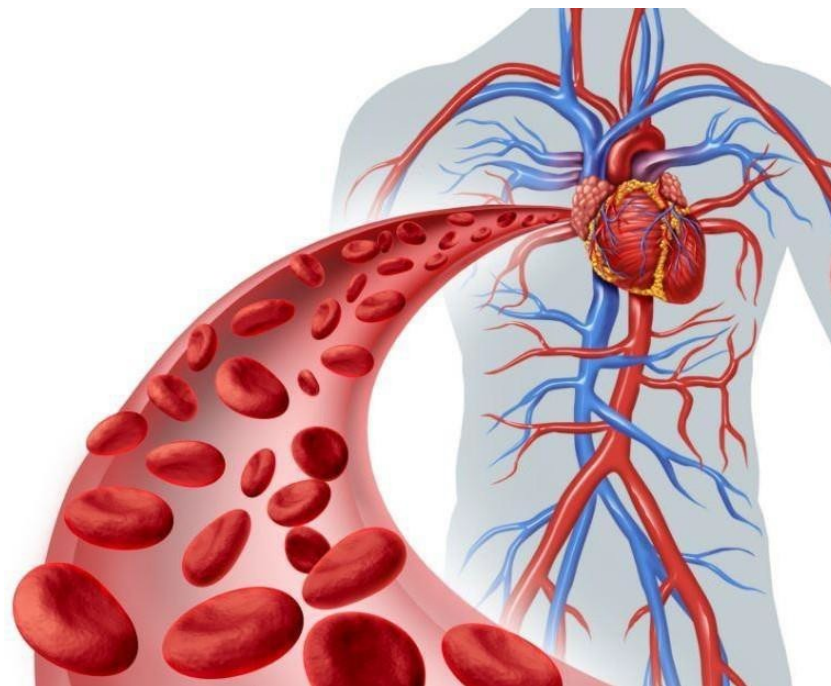


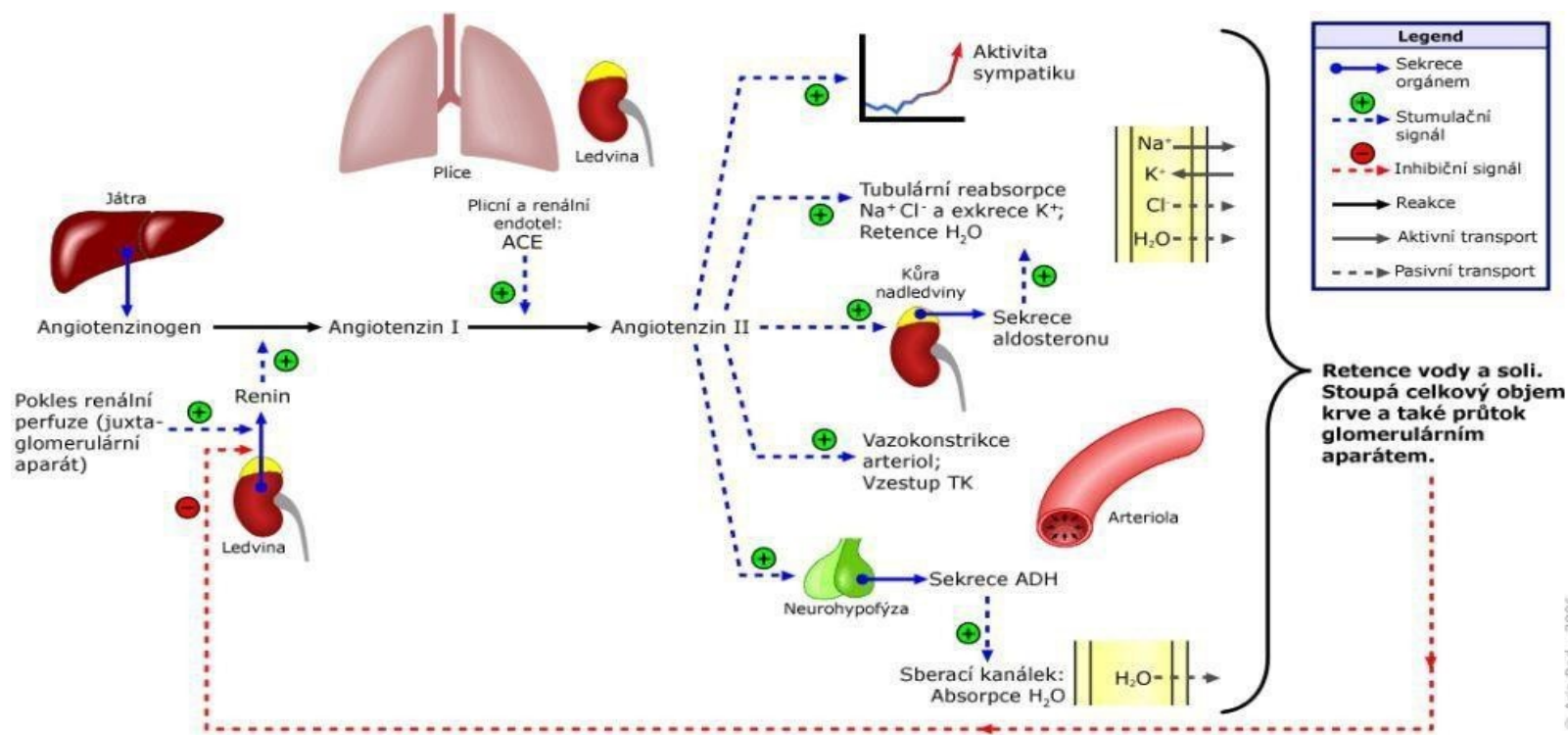
# Léčiva používaná k terapii KVS



# Skupiny léčiv

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

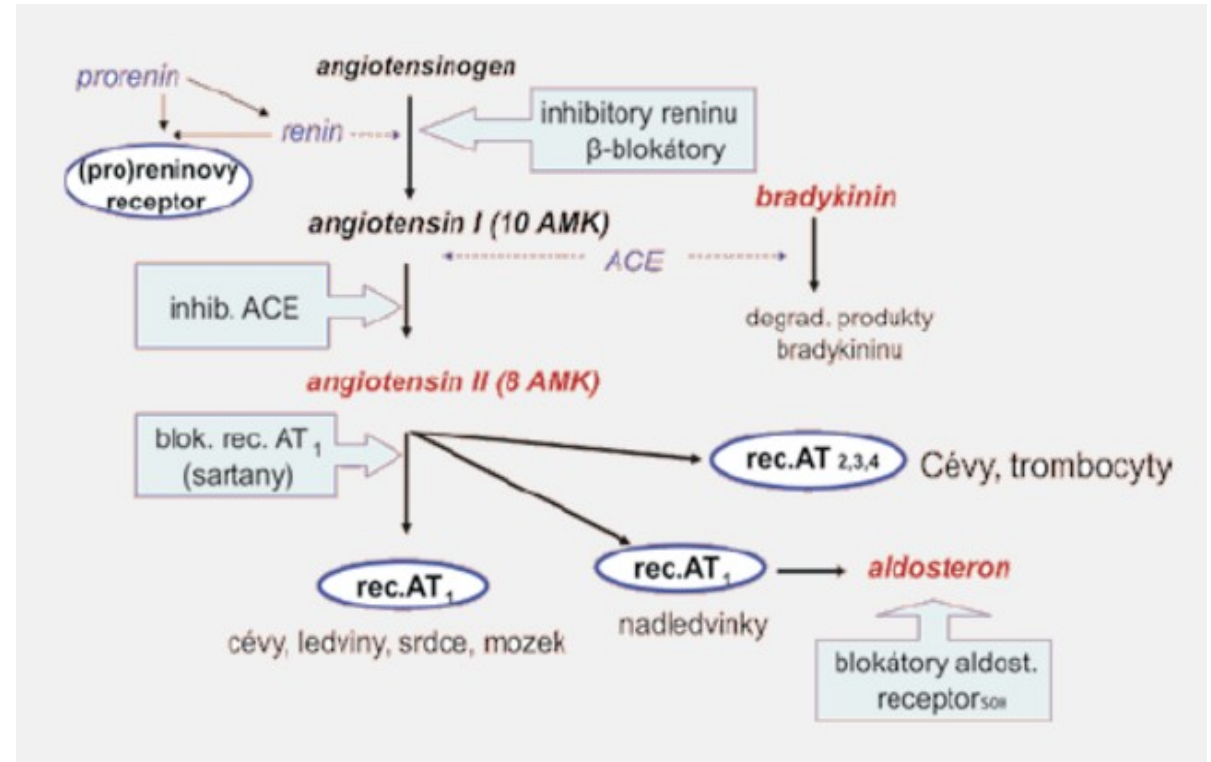
# Léčiva ovlivňující osu RAAS



Při poklesu tlaku v ledvinné 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 AT<sub>1</sub> 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 AII 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<sup>®</sup>)
    - *Ramipril* (Piramil<sup>®</sup>, Ramil<sup>®</sup>)
    - *Kaptopril* (Tensiomin<sup>®</sup>)
    - *Enapril* (Enap<sup>®</sup>)
    - *Lisinopril* (Diroton<sup>®</sup>)
    - *Trandolapril* (Gopten<sup>®</sup>)

# 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<sup>®</sup>)
  - *Telmisartan* (Micardis<sup>®</sup>)
  - *Valsartan* (Valsacor<sup>®</sup>)
  - *Irbesartan*
  - *Candesartan* (Carzap<sup>®</sup>)

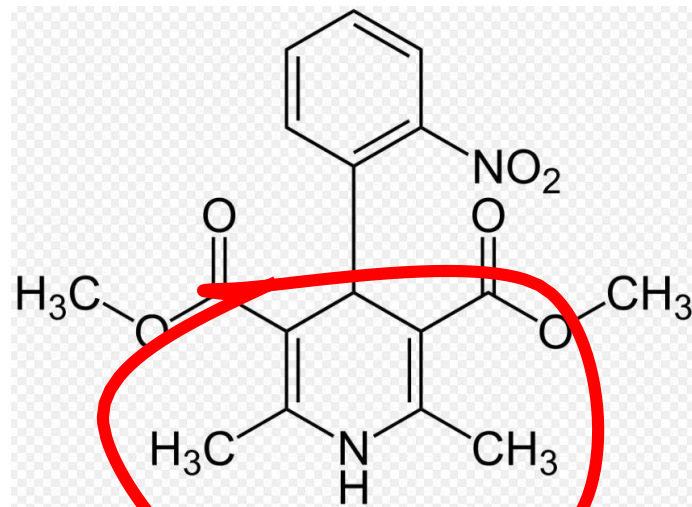
# Léčiva ovlivňující osu RAAS

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



# Kalciové blokátory

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



*nifedipin*

# Kalciové blokátory - dihydropyridiny

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

# 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  $\beta$ - 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

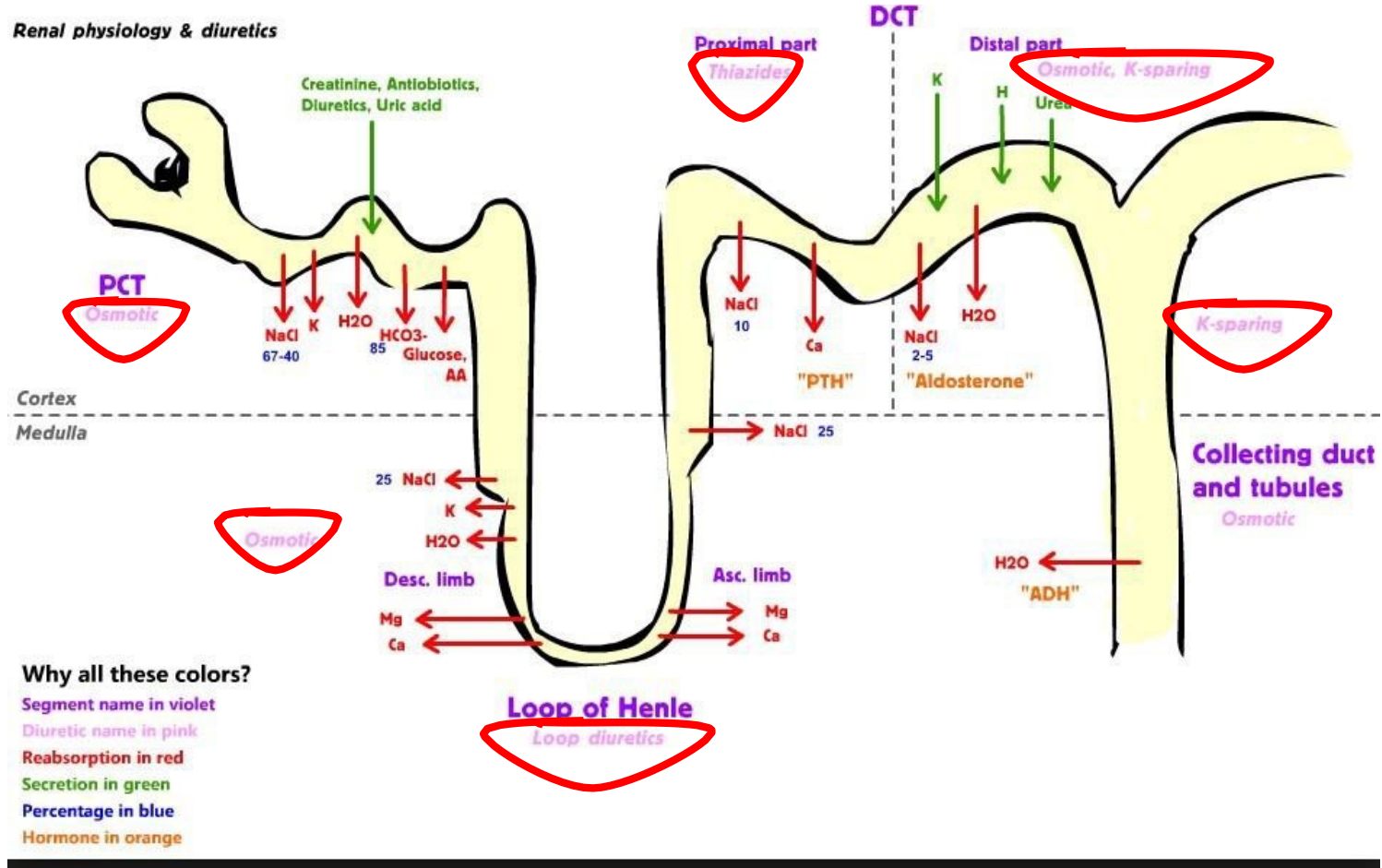
## INDIKACE

- 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  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$
- NÚ: **hypokalémie!!!** (proto často do kombinace s kalium šetřícími diuretiky – *spironolakton* nebo suplementace kálie)
- Použití: hypertenzní krize, plicní edém
- Z: *furosemid* (Furon<sup>®</sup>)

# Thiazidová/ thiazidům podobná diuretika

- Slabá až středně silná diuretika
- Zvyšují vylučování  $\text{Na}^+$  a  $\text{Cl}^-$
- 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<sup>+</sup>)
- NÚ: antiandrogenní působení (gynekomastie, poruchy menstr.cyklu, impotence)
- Z: *spironolakton* (Verospiron<sup>®</sup>) *eplerenon* (Eplefa<sup>®</sup>); *kanreonát* (Aldacton<sup>®</sup>) – pouze i.v.

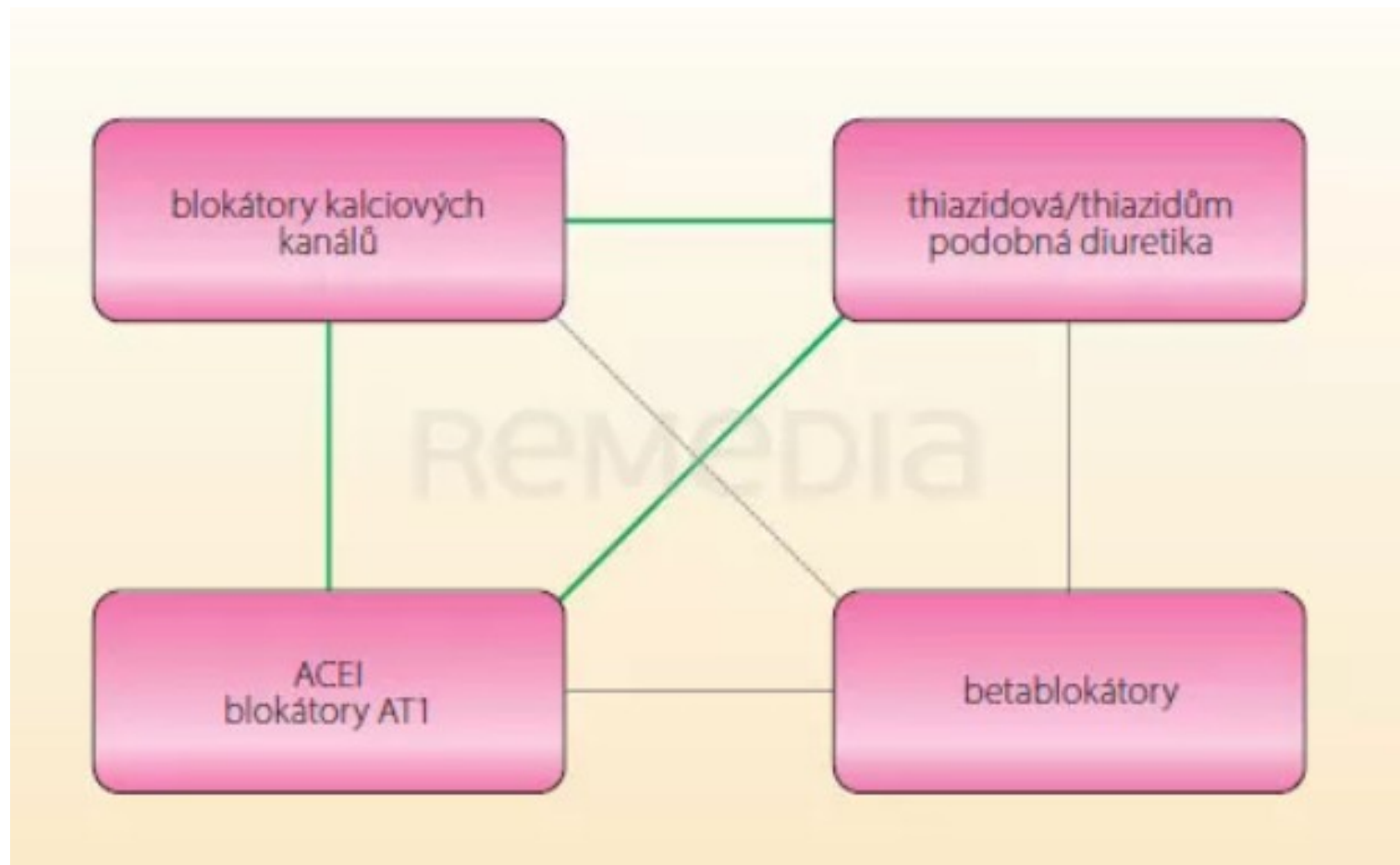
# Inhibitory karboanhydrázy

- 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<sup>®</sup>)
- V očních kapkách *dorzolamid*+ betablokátor (Cospot<sup>®</sup>)= léčba **galukomu**
- Diluran<sup>®</sup> – 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<sup>+</sup> v ledvinách (natriuretický eff.)
  - *Rilmenidin* (Tenaxum<sup>®</sup>)
  - *Moxonidin* (Cynt<sup>®</sup>)

# Základní kombinace



# Antiarytmika

- Léčba srdečních arytmií

- Dělení:

- I. Třída – inhibitory rychlého Na<sup>+</sup> kanálu
- II. Třída – betablokátory (již dříve popsány)
- III. Třída – inhibitory K<sup>+</sup> kanálu
- IV. Třída – blokátory Ca<sup>2+</sup> kanálu (již dříve popsány)

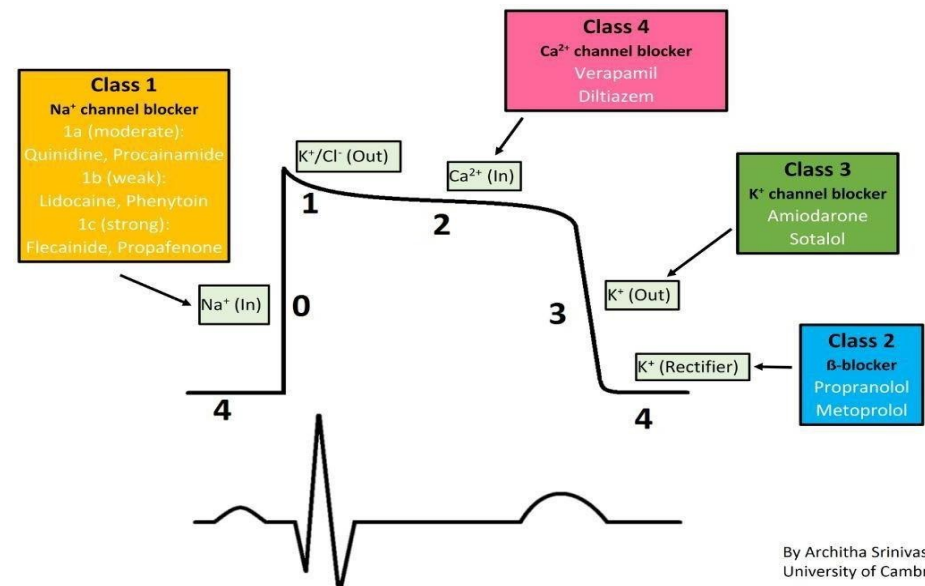
1 depolarizace – otevření Na kanálů

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<sup>®</sup>, Propanorm<sup>®</sup>)– zkracují AP
    - I: supraventrikulární tachyarytmie, paroxysmální FiS
  
- **III. Třída – prodlužují AP**
- Z: *amiodaron* (Cordarone<sup>®</sup>), *sotalol* (Sotahexal<sup>®</sup>) *dronedaron* (Multaq<sup>®</sup>)
- 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<sup>®</sup>), isosorbid dinitrát (Isoket<sup>®</sup>),  
glycerol nitrát (Nitromint<sup>®</sup>)
- Ve formě tbl, spr, inf

# Nitráty a vazodilatancia

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

# Digitálisové alkaloidy

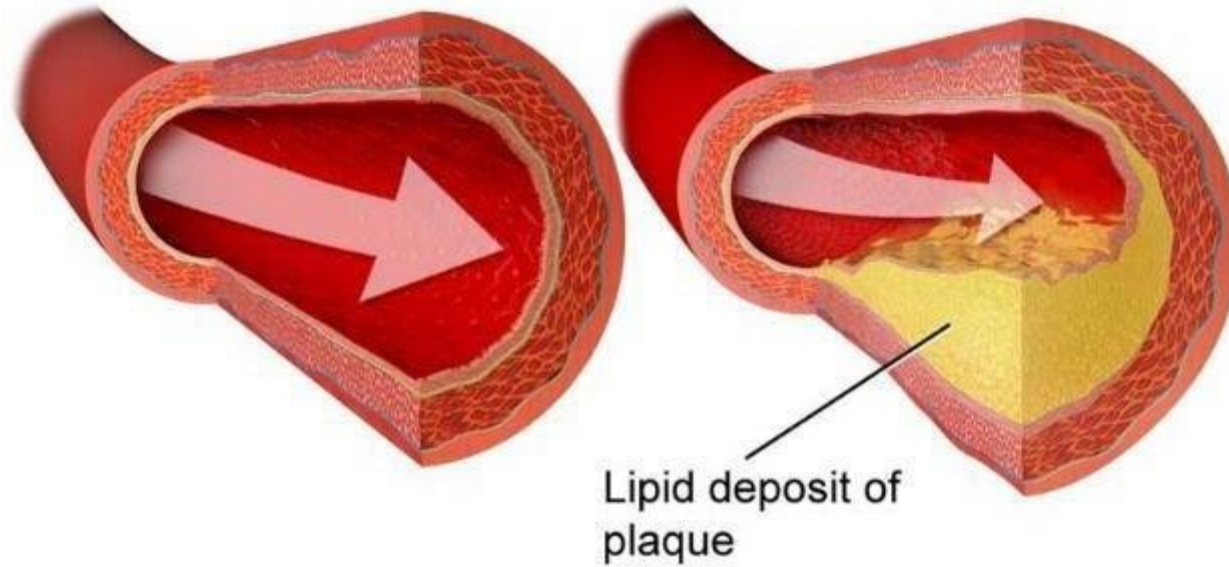
- Kardioglykosidy (*digoxin*) se vyskytují v listech náprstníku
- **Působí pozitivně inotropně (stažlivost)** – kardiotonika-
- MÚ: inhibice  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  pumpy se zvýší intracelulární množství nátria, které je přes  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  pumpu směněno za kalcium – zvýšení kontraktility 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 <sup>®</sup> )	Simvastatin (Zocor <sup>®</sup> )	Pravastatin (Pravachol <sup>®</sup> )	Lovastatin (Mevacor <sup>®</sup> )	Fluvastatin (Lescol <sup>®</sup> )	Rosuvastatin (Crestor <sup>®</sup> )
—	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