

Léčiva používaná k terapii kardiovaskulárního systému

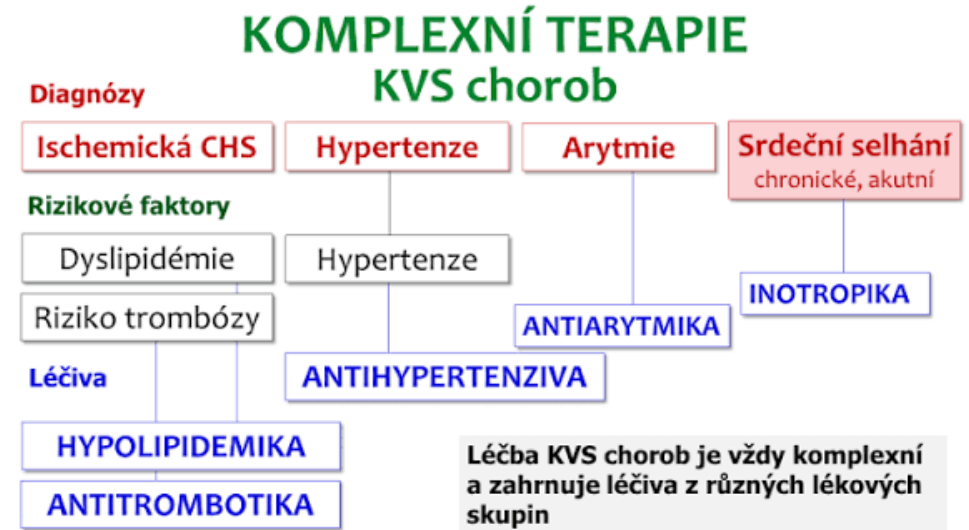


PharmDr. Alice Sychrová, Ph.D.

Phyto Consulting: www.phytoconsulting.cz

Co mohou léčiva ovlivnit?

- srdeční frekvenci a sílu srdeční kontrakce
- krevní tlak
- objem tekutin v organismu
- srdeční rytmus
- srážení krve a tvorbu trombů
- šíří cév a průtok krve



Vazokonstrikce

→ **zúžení cév** → ↑ cévní odpor → zpravidla ↑ **krevní tlak**

Vazodilatace

→ **rozšíření cév** → ↓ cévní odpor → zpravidla ↓ **krevní tlak**

Co ovlivňuje krevní tlak?

Krevní tlak závisí především na:

Srdci

- srdeční frekvence
- síla srdeční kontrakce
→ ↑ srdeční výdej → ↑ **TK**

Cévách

- **vazokonstrikce** → ↑ cévní odpor → ↑ **TK**
- **vazodilatace** → ↓ cévní odpor → ↓ **TK**

Objemu tekutin

- ↑ zadržování Na^+ a vody → ↑ objem krve → ↑ **TK**
- ↑ vylučování Na^+ a vody → ↓ objem krve → ↓ **TK**

Co ovlivňuje krevní tlak?

Nervovém systému a hormonech

- sympatikus → α_1 : vazokonstrikce + β_1 : ↑ srdeční činnost → ↑ TK
→ β_2 : vazodilatace (zejména v cévách kosterního svalstva)
- angiotenzin II → vazokonstrikce + zadržování Na^+ a vody → ↑ TK
- ADH (vazopresin) → zadržování vody → ↑ objem krve
- NO → vazodilatace → ↓ TK
- ANP (atriální natriuretický peptid/faktor) → ↑ vylučování Na^+ a vody → ↓ TK

↑ TK:

 ↑ srdeční výdej +  vazokonstrikce +  ↑ objem krve

↓ TK:

 ↓ srdeční výdej +  vazodilatace +  ↓ objem krve

Antihypertenziva



Věk	Normální tlak krve	Nízký tlak krve	Vysoký tlak krve
Kojenci (do 1,5 roku)	80/45	< 80/45	> 85/50
Větší děti (do 18 let)	110/70	< 110/70	> 120/80
Dospělí muži	120/80	< 100/60	> 140/90
Dospělé ženy	120/80	< 100/70	> 140/90
Pacienti trpící onemocněním ledvin	110/80	< 110/60	> 120/80
Pacienti potýkající se s cukrovkou	130/80	< 110/60	> 130/80

Mechanismy snížení krevního tlaku

 ↓ srdeční frekvence a kontraktility

→ **β-blokátory**

 ↓ aktivita RAAS

→ **ACE inhibitory, sartany, antagonisté aldosteronu**

 ↓ cévního odporu / vazodilatace

→ **blokátory Ca^{2+} kanálů, ACE inhibitory, sartany, vazodilatancia**

 ↓ aktivita sympatiku

→ **centrálně působící antihypertenziva, α_1 -blokátory**

 ↓ objemu cirkulující krve

6 → **diuretika**

Betablokátory

β -BLOKÁTOR (**β -sympatolytika**) = antagonisté β -adrenergních receptorů

Mechanismus účinku: β_1 blokáda v srdci

- ↓ srdeční frekvence
- ↓ síla srdeční kontrakce
- ↓ srdeční výdej
- ↓ **krevní tlak**

↓ srdeční frekvence → ↓ spotřeba O_2 myokardem → zmírnění ischemie

Hlavní indikace:

- hypertenze
- ischemická choroba srdeční
- některé arytmie
- chronické srdeční selhání

Betablokátory

Nežádoucí účinky:

- **bradykardie**
- **AV blokády**
- hypotenze
- únava
- **bronchokonstrikce** při blokádě β_2 → pozor zejména u astmatu
- při náhlém vysazení → **rebound fenomén**

Důležité interakce:

- další léčiva zpomalující srdeční frekvenci/AV vedení → např. **verapamil, diltiazem, digoxin** → ↑ riziko bradykardie a AV blokády
- **NSAID** mohou snižovat antihypertenzní účinek některých β -blokátorů

Betablokátory - zástupci

Kardioselektivní (β_1):

- **metoprolol** – Egilok[®], Betaloc[®]
- **bisoprolol** – Bisocard[®], Concor[®]
- **atenolol** – Tenormin[®], Apo-Atenol[®]
- **betaxolol** – Lokren[®], Betaxa[®]
- **nebivolol** – Nebilet[®]

ZOK, SR = prodloužené uvolňování

→ léčivo se uvolňuje postupně,

účinek trvá déle

 **nedrtit** → riziko rychlého uvolnění dávky a NÚ

Kardioselektivní s vnitřní sympatomimetickou aktivitou (VSA):

- **acebutolol** – Sectral[®]

Neselektivní ($\beta_1 + \beta_2$):

- **propranolol**
- **carvedilol** – Coryol[®]

Léčiva RAAS systému

Při poklesu krevního tlaku nebo průtoku krve ledvinami:

Ledvina → renin → angiotenzin I → ACE → angiotenzin II

ACE je přítomen především v plicním endotelu a zde dochází k významné přeměně angiotenzinu I na angiotenzin II.

Angiotenzin II:



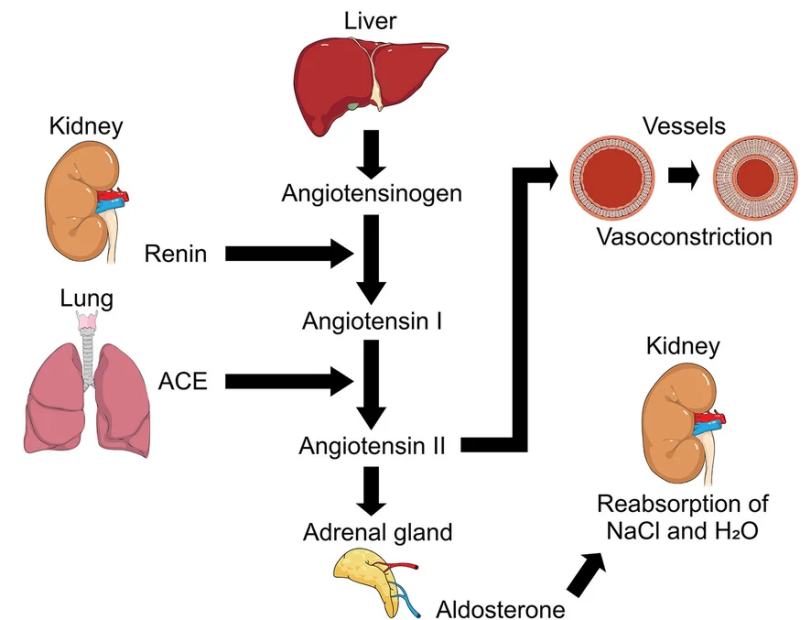
vazokonstrikce → ↑ TK



stimuluje aldosteron → zadržování Na^+ a vody → ↑ objem krve → ↑ TK

ACE inhibitory

→ blokují ACE → ↓ angiotenzin II → **vazodilatace + ↓ zadržování Na^+ a vody → ↓ TK**



ACE inhibitory

MÚ: ACE ↓ → ↓ angiotenzin II → **vazodilatace** + ↓ aldosteron → ↓ zadržování Na⁺ a vody → ↓ **TK**

Indikace:

- hypertenze
- chronické srdeční selhání
- po IM
- některé nefropatie

NÚ:

- suchý dráždivý kašel
- hypotenze (zejména po první dávce)
- hyperkalémie
- zhoršení renálních funkcí
- angioedém

 **Proč ACE inhibitory způsobují kašel?** 
ACE normálně pomáhá odbourávat **bradykinin**. Když ACE zablokujeme, bradykininu je více → může dráždit dýchací cesty → vzniká **suchý, dráždivý kašel**.

ACE inhibitory - zástupci

Důležité:

- ⚠ ACEi + K⁺ šetřící diuretika → ↑ riziko hyperkalémie
- ⚠ ACEi + sartany → běžně nekombinovat

Zástupci:

- ramipril – Tritace[®]
- perindopril – Prestarium[®], Prenessa[®]
- enalapril – Enap[®]
- kaptopril – Tensiomin[®]
- trandolapril – Gopten[®]
- quinapril – Accupro[®]

Sartany

= blokátory receptorů pro angiotenzin II (AT₁)

MÚ:

blokáda AT₁ receptoru → ↓ účinek angiotenzinu II → **vazodilatace** + ↓ **aldosteron**
→ ↓ **TK**

Indikace:

- hypertenze
- chronické srdeční selhání
- některé nefropatie

Důležité:

⚠ sartany + K⁺ šetřící diuretika → ↑ riziko hyperkalémie

⚠ sartany + ACEI → běžně nekombinovat

Sartany

NÚ:

- **hypotenze**
- **hyperkalémie**
- zhoršení renálních funkcí
- bolest hlavy, nevolnost

Zástupci:

- **losartan** – Lorista[®], Lozap[®]
- **valsartan** – Valsacor[®], Kylotan[®]
- **telmisartan** – Micardis[®]
- **kandesartan** – Carzap[®]

BLOKÁTORY KALCIOVÝCH KANÁLŮ

MÚ: blokáda napětově řízených Ca^{2+} kanálů

→ ↓ vstup Ca^{2+} do buněk → **relaxace hladké svaloviny / ovlivnění srdeční činnosti**

1. Dihydropyridiny – hlavně CÉVY

→ vazodilatace → ↓ cévní odpor → ↓ TK

Zástupci:

amlodipin – Agen[®], Zorem[®], Cardilopin[®]

felodipin – Plendil[®]

nitrendipin – Lusopress[®]

2. Nedihydropyridiny – hlavně SRDCE

→ ↓ srdeční frekvence + ↓ AV vedení + ↓ kontraktilita

Zástupci:

- **verapamil** – Isoptin[®], Verogalid[®]
- **Diltiazem** – Diacordin[®]

BLOKÁTORY KALCIOVÝCH KANÁLŮ

Indikace:

- hypertenze
- angina pectoris
- verapamil/diltiazem → některé **arytmie**

NÚ:

- **kotníkové otoky** – hlavně dihydropyridiny
- hypotenze, bolesti hlavy
- **bradykardie / AV blokády** – hlavně verapamil, diltiazem
- **zácpa** – zejména verapamil



⚠ Důležitá interakce

β-blokátor + verapamil/diltiazem → oba zpomalují srdeční činnost a AV vedení
→ ↑ **riziko bradykardie a AV blokády**

DIURETIKA

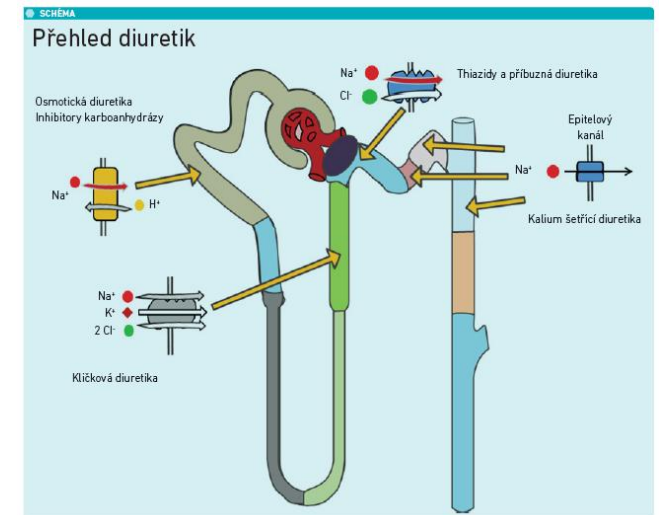
= léčiva zvyšující **vylučování Na^+ a vody močí**
→ ↓ objem cirkulující krve → ↓ TK

Kličková – vysoce účinná

- **furosemid** (Furon[®], Furosemid[®])
- **I:** edémy, plicní edém, závažná hypertenze, poruchy bilance tekutin
- **NÚ:** hypokalémie, hypovolémie, ↓ $\text{Mg}^{2+}/\text{Ca}^{2+}$, hyperurikémie, ototoxicita i.v. podání

Thiazidová / thiazidům podobná

- **hydrochlorothiazid, indapamid** (Indap[®]), chlortalidon
- **I:** především hypertenze
- **NÚ:** hypokalémie, hyponatrémie, hyperurikémie → pozor u dny



DIURETIKA

K⁺ šetřící

- **amilorid, spironolakton** (Verospiron®)
- slabší diuretický účinek, často v kombinacích
- ↓ vylučování K⁺ → **riziko hyperkalémie**
- spironolakton → **gynekomastie**

Další:

- **acetazolamid** – proximální tubulus → glaukom, metabolická alkalóza
- **mannitol** – osmotické diuretikum → zvyšuje vylučování vody



! Zapamatovat:

- **kličková + thiazidová** → ↓ K⁺
- **K⁺ šetřící** → ↑ K⁺

OPAKOVÁNÍ

Skupina

β -blokátory

ACEI

Sartany

BKK

Diuretika

Hlavní účinek



↓ SF, ↓ kontraktilita → ↓ srdeční výdej



↓ angiotenzin II → vazodilatace



blokáda účinku angiotenzinu II



vazodilatace / u některých ↓ srdeční činnost



↑ vylučování Na^+ a vody → ↓ objem krve

SYMPATOMIMETIKA

= léčiva **stimulující adrenergní receptory** → napodobují účinky sympatiku

α_1 → vazokonstrikce → ↑ TK

Noradrenalin

- $\alpha_1 > \beta_1$
- **vazopresor 1. volby u septického šoku**
- → ↑ cévní odpor → ↑ TK

Adrenalin

- $\alpha_1 + \beta_1 + \beta_2$
- **anafylaxe, srdeční zástava**
- → vazokonstrikce + ↑ srdeční činnost

β_1 → ↑ srdeční frekvence + ↑ kontraktilita

Dobutamin

- převážně β_1
- → ↑ srdeční výdej
- **akutní srdeční selhání, kardiogenní šok**

Isoprenalin

- $\beta_1 + \beta_2$
- výrazně ↑ srdeční frekvence
- **specifické použití u některých bradyarytmií**

SYMPATOMIMETIKA

$\alpha + \beta \rightarrow$ účinek na cévy i srdce

Dopamin

- účinek závisí na dávce
- $\rightarrow \uparrow$ srdeční činnost a při vyšších dávkách vazokonstrikce
- **některé stavy akutního oběhového selhání**

NÚ:

- **tachykardie, palpitace**
- **hypertenze**
- arytmie
- ischemie při výrazné vazokonstrikci
- třes

Zapamatovat:

α_1 = cévy $\rightarrow$ STAŽENÍ

β_1 = srdce $\rightarrow$ ZRYCHLENÍ + SILNĚJŠÍ STAŽ

Srdeční selhání

Fenotyp: pravostranné / levostranné • akutní / chronické • s / bez retence tekutin

Chronická terapie: betablokátory • ACE inhibitory • spironolakton • glifloziny • digoxin

Akutní: kardiotonika • diuretika • ev. vazodilatancia • tekutiny

Kardiotonika – zvyšují stažlivost (pozitivně inotropní účinek)

- **Digoxin (i.v., p.o.)** – blokáda Na^+/K^+ -ATPázy $\rightarrow \uparrow$ intracelulární $\text{Na}^+ \rightarrow \uparrow \text{Ca}^{2+} \rightarrow \uparrow$ síla stahu
- **Inhibitor fosfodiesterázy III – milrinon (i.v.)** – $\uparrow$ cAMP $\rightarrow \uparrow$ kontraktilita + vazodilatace
- **β_1 -sympatomimetikum – dobutamin (i.v.)** – stimulace β_1 -receptorů $\rightarrow \uparrow$ kontraktilita
- **Kalciový senzitizer – levosimendan (Simdax®)** – $\uparrow$ citlivost kontraktilních bílkovin ke $\text{Ca}^{2+} \rightarrow \uparrow$ kontraktilita

Angina pectoris

Forma ICHS – nepoměr mezi dodávkou a spotřebou O_2 v myokardu v důsledku zúžení koronárních tepen (ateroskleróza, hypertrofie...).

Stenokardie – bolest na hrudi při ischemii myokardu.

Chronická terapie – farmakologická:

- betablokátory (ev. verapamil)
- **nitráty** – antianginózní léčiva
- kyselina acetylsalicylová – antiagregační léčba
- statiny – hypolipidemika (atorvastatin – Sortis[®], Atoris[®]; rosuvastatin – Rosucard[®])

Akutní formy ICHS – akutní koronární syndrom (ACS):

- antiagregancia – kyselina acetylsalicylová (Kardegic[®])
- antikoagulancia – nefrakcionovaný heparin (Heparin Léčiva[®])
- nitráty – např. nitroglycerin (Perlinganit[®])
- opioidy – při silné bolesti
- kyslík – při hypoxémii
- diuretika – např. furosemid při známkách srdečního selhání

Angina pectoris - nitráty

Mechanismus účinku: uvolnění NO z molekuly nitrátu → aktivace guanylátcyklázy → ↑ cGMP → ↓ intracelulární Ca^{2+} → relaxace hladké svaloviny a **vazodilatace**

Vysoký first-pass efekt → některé nitráty se podávají **s.l.**

Tachyfylaxe = rychle se rozvíjející tolerance

NÚ: bolest hlavy, ortostatická hypotenze, závrať, tachykardie

Rescue – rychlý nástup účinku:

- nitroglycerin (Nitroglycerin Slovakofarma®)
- ISDN – isosorbid-dinitrát (Isoket Spray®)

Profylaxe – dlouhodobá léčba při častých potížích:

- ISMN – isosorbid-mononitrát (MonoMack Depot®, Monosan®...)

i.v.:

- ISDN – isosorbid-dinitrát (Isoket®)
- nitroglycerin (Perlinganit®, Nitro Pohl®)

Antiarytmika

Léčiva poruch srdečního rytmu – upravují patologickou tvorbu nebo vedení vzruchů v srdci

Poruchy rytmu: bradyarytmie • tachyarytmie • extrasystoly • fibrilace síní

Farmakologická léčba – 4 třídy antiarytmik dle Vaughan-Williamse:

I. Blokátory Na^+ kanálů – zpomalují vedení vzruchu

- **propafenon** (Rytmonorm[®], Prolekofen[®], Propanorm[®]), **lidokain**

II. Betablokátory – zpomalují srdeční frekvenci a vedení vzruchu

- **sotalol** (Sotahexal[®]), ostatní betablokátory – viz betablokátory

III. Léčiva prodlužující repolarizaci – blokáda K^+ kanálů

- **amiodaron** (Cordarone[®], Amiokordin[®], Amiohexal[®]), **sotalol**

IV. Blokátory Ca^{2+} kanálů – zpomalují vedení vzruchu přes AV uzel

- **verapamil** (Isoptin[®], Lekoptin[®], Verahexal[®])

Další antiarytmika:

- **adenosin** (Adenocor[®]) – některé supraventrikulární tachykardie
- **atropin** – bradyarytmie
- **magnesium** – některé poruchy srdečního rytmu

Hypolipidemika



Hypolipidemika

Léčiva snižující hladinu lipidů v krvi

→ především **LDL-cholesterol** → prevence aterosklerózy a kardiovaskulárních příhod

Statiny – základ léčby

- **atorvastatin** (Sortis[®], Atoris[®]), **rosuvastatin** (Rosucard[®])
- inhibice syntézy cholesterolu v játrech → ↓ LDL-cholesterol

Další hypolipidemika:

- **ezetimib** – snižuje vstřebávání cholesterolu ve střevě, **fibráty** – především snižují triglyceridy

Nežádoucí účinky statinů:

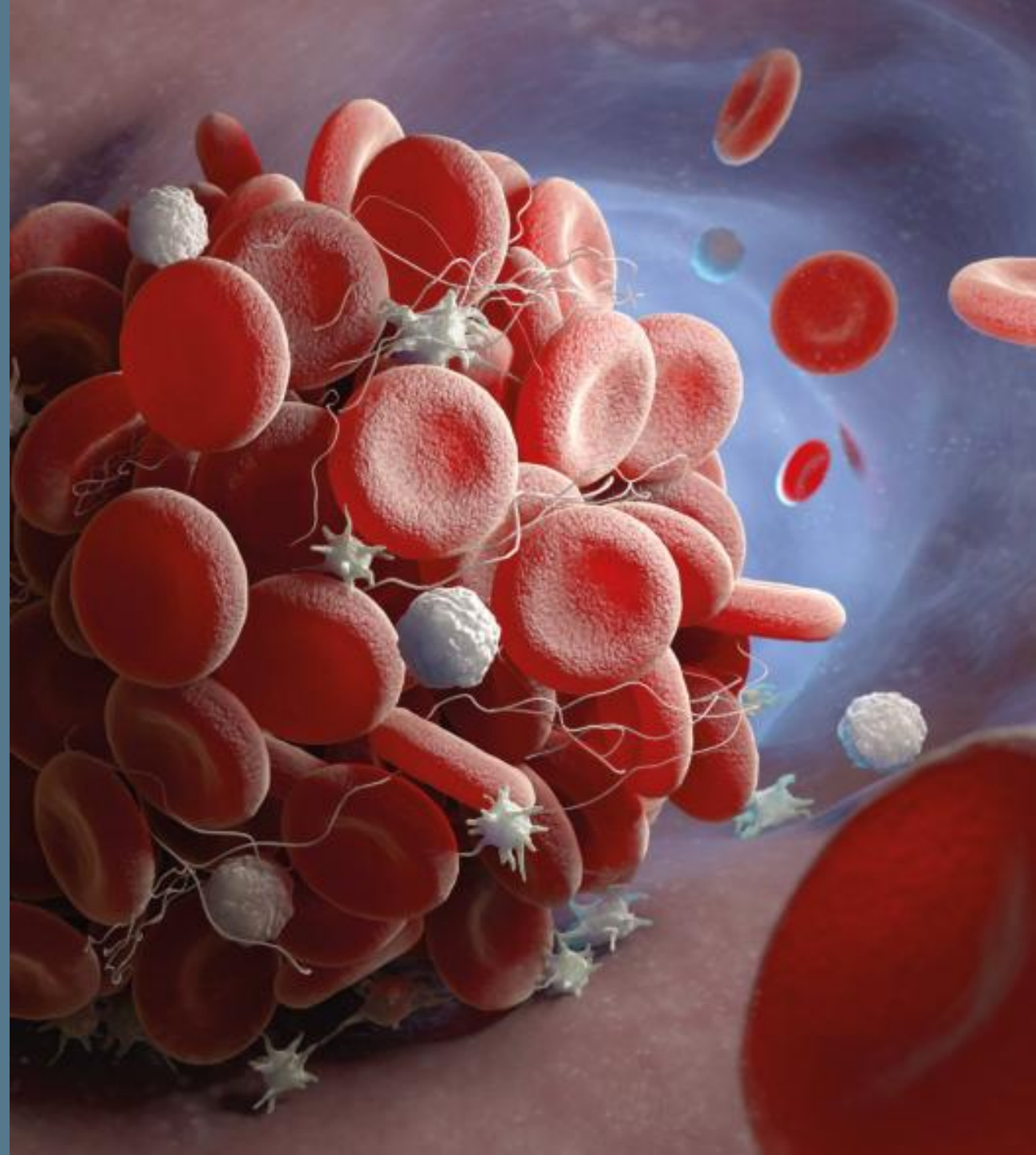
- bolesti svalů, svalová slabost, vzácně závažné poškození svalů – **rhabdomyolýza**
- možné zvýšení jaterních enzymů

Indikace:

- Hypercholesterolémie
- **prevence kardiovaskulárních příhod**
- léčba pacientů s ICHS, po infarktu myokardu apod.

Antiagregancia

Antikoagulancia



Fáze krevního srážení

Poranění cévy = Spouštěč

Reflexní vazokonstrikce (snížení krevních ztrát)

PRVNÍ POMOC

Trombocyty

Přilepí se a vytvoří záplatu

Adheze, aktivace a agregace destiček v místě poškození cévní stěny → doprovázeno uvolňováním řady faktorů, které **aktivují další trombocyty** (**destičková fáze hemokoagulace**)

Aktivace koagulačních faktorů

**PŘEDÁVÁ SE ŠTAFETA
VYTVOŘÍ SE LEPIDLO/SÍŤ**

Hemokoagulace, tzn. **kaskádová aktivace koagulačních faktorů** → **přeměna rozpustného plazmatického proteinu fibrinogenu na nerozpustný fibrin** a **vytvoření trombu**

ÚKLID PO AKCI

Fibrinolýza, též trombolýza = **rozpuštění** vytvořené krevní fibrinové sraženiny **pomocí plazminu**

Antiagregancia

Léčiva snižující agregaci trombocytů – brání jejich shlukování a tvorbě destičkového trombu

Podle mechanismu účinku:

Inhibitory COX a syntézy tromboxanu A₂

- **kyselina acetylsalicylová (ASA)** – Kardegic[®], Anopyrin[®]
- **ireverzibilní účinek – působí po celou dobu života destičky**
- **antiagregační účinek již při nízkých dávkách (cca 100–300 mg/den)**

Antagonisté receptoru P2Y₁₂ pro ADP

- **klopidogrel** – Trombex[®]
- **prasugrel** – Efient[®]
- **ticagrelor** – Brilique[®]
- **cangrelor** – Kengrexal[®]

Antiagregancia

Inhibitory GP IIb/IIIa

- **eptifibatid** – Integrilin®

Nežádoucí účinek: krvácení

Indikace:

- prevence kardiovaskulárních příhod (CMP, AIM)
- akutní koronární syndrom
- nestabilní angina pectoris
- po cévních operacích a intervenčních výkonech

Antikoagulancia

Léčiva snižující srážlivost krve – zasahují do koagulační kaskády a brání tvorbě fibrinu

Podle mechanismu účinku:

Inhibitory trombinu (faktor IIa)

- **přímé:** hirudin • **dabigatran (Pradaxa®)** → přímé perorální antikoagulans (DOAC)
- **nepřímé:** působí prostřednictvím antitrombinu III – **nefrakcionovaný heparin** (Heparin Léčiva®) • **nízkomolekulární hepariny** (enoxaparin – Clexane®, nadroparin – Fraxiparine®)

Inhibitory faktoru Xa

- **přímé:** **rivaroxaban (Xarelto®)** • **apixaban (Eliquis®)** → přímá perorální antikoagulancia (DOAC)
- **nepřímé:** nefrakcionovaný heparin • nízkomolekulární hepariny – působí prostřednictvím antitrombinu III

Antikoagulancia

Antagonisté vitaminu K

- **warfarin** – snižuje tvorbu koagulačních faktorů II, VII, IX a X
- antidotum: **vitamin K (Kanavit®)**

Podle cesty podání:

parenterálně: nefrakcionovaný heparin • nízkomolekulární hepariny

perorálně: warfarin • dabigatran • rivaroxaban • apixaban

NÚ: krvácení • heparinem indukovaná trombocytopenie • pozor na intramuskulární podání

Indikace: prevence a léčba hluboké žilní trombózy a plicní embolie • prevence cévní mozkové příhody při fibrilaci síní • prevence tromboembolických komplikací u některých pacientů s náhradou srdeční chlopně

Léčiva používaná k terapii nemocí krve



Léčiva používaná k terapii nemocí krve

Kyselina listová (folát) – např. Acidum folicum Léčiva®

- hydrofilní vitamin
- nezbytná pro **syntézu nukleových kyselin a buněčné dělení**
- **megaloblastická anémie**, prevence a léčba nedostatku
- těhotenství, nedostatečný příjem ve stravě
- současně s **metotrexátem** v některých indikacích
- **p.o.**

Vitamin B12 (cyanokobalamin) – Vitamin B12 Léčiva® 300 µg/ml, 1000 µg/ml

- hydrofilní vitamin
- nezbytný pro **krvetvorbu a správnou funkci nervového systému**
- **megaloblastická anémie**, nedostatek vitaminu B12, neurologické poruchy
- porucha syntézy nukleových kyselin
- **i.m. nebo hluboko s.c.; nepodává se i.v.**

Léčiva používaná k terapii nemocí krve

Železo

- součást hemoglobinu, nezbytné pro transport O_2 ; také kofaktor enzymů
- **sideropenická anémie**, prevence a léčba nedostatku železa

Perorální podání:

- **Maltofer®** – polymaltózový komplex železa(III)
- **Sorbifer Durules®, Tardyferon®** – síran železnatý
- časté jsou **gastrointestinální obtíže** – nauzea, bolesti břicha, zácpa, průjem
- snášenlivost závisí na **formulaci, dávce a režimu podávání**

Intravenózní podání:

- **Ferinject®** – železitá karboxymaltóza, **Ferrlecit®** – železitý glukonát, **Venofer®** – železitá sacharóza
- riziko **hypersenzitivní reakce a hypotenze**, zejména při rychlém podání

Lékové interakce:

- železo může ↓ vstřebávání některých ATB – **chinolonů** (např. ciprofloxacin) a **tetracyklinů** (např. doxycyklin); **levodopy**