

ANTIHYPERTENZIVA

Farmakologický ústav, LF MU Brno, jarní semestr 2019
Doc. RNDr. Ladislava Bartošová, Ph.D.

KOMPLEXNÍ TERAPIE KVS chorob

Dyslipidémie a diabetes

**HYPOLIPIDEMIKA
ANTIDIABETIKA**

Vysoký TK

ANTIHYPERTENZIVA

**Prevence vzniku trombů
ve venózním řečišti**

ANTIAGOAGULANCIA

**Sekundární
prevence AIM**

ANTIAGREGANCIA

Příčiny hypertenze

- **zúžení cév**

změna periferní rezistence cév snížením elasticity a poddajnosti velkých tepen

- **zvýšení volumu**

poškozená a snížená funkce glomerulů ledvin a snížený průtok ledvinami

CÍLEM LÉČBY je dosáhnout hodnot TK **pod 140/90 mm Hg** a tím snížit riziko vzniku KV příhod.

U pacientů s vysokým rizikem KVS příhod (DM 1. i 2. typu, s poruchou funkce ledvin, po CMP...) ⇒ na cílovou hodnotu **140/85 mm Hg**

Klasifikace HYPERTENZE

➤ PODLE ETIOLOGIE

Primární – esenciální hypertenze

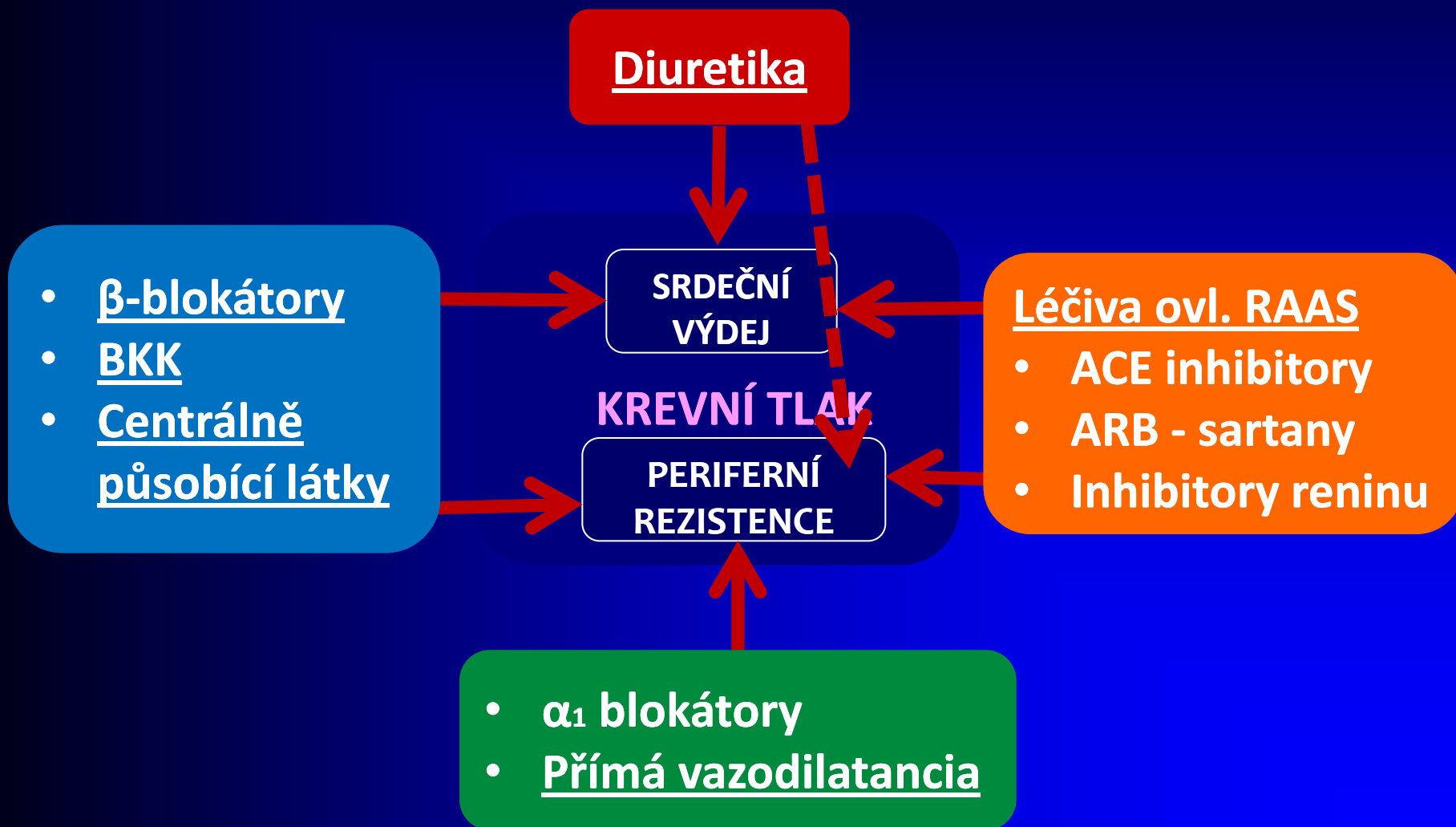
- Cca 90 % všech nemocných s hypertenzí
- Multifaktoriální choroba bez známé organické příčiny

Sekundární hypertenze

Onemocnění se zjistitelnou organickou příčinou, jejímž důsledkem je zvýšení krevního tlaku:

- **Nefrogenní** – nejčastější, provází onemocnění ledvin
- **Endokrinní** – onemocnění kůry či dřeně nadledvin, štítné žl.
- **Léková (iatrogenní)** – dlouhodobé podávání kortikoidů, NSAIDs, steroidních hormonů (HAK), sympatomimetik...
- **Gestační** – hypertenze v těhotenství

FARMAKOTERAPIE HYPERTENZE



SKUPINY ANTIHYPERTENZIV

Antihypertenziva 1. linie (léky první volby)

- ACE-inhibitory (ACEi)
- Blokátory receptorů angiotensinu II - ARB (sartany)
- Blokátory kalciových kanálů (BKK)
- Diuretika
- Beta blokátory (BB)

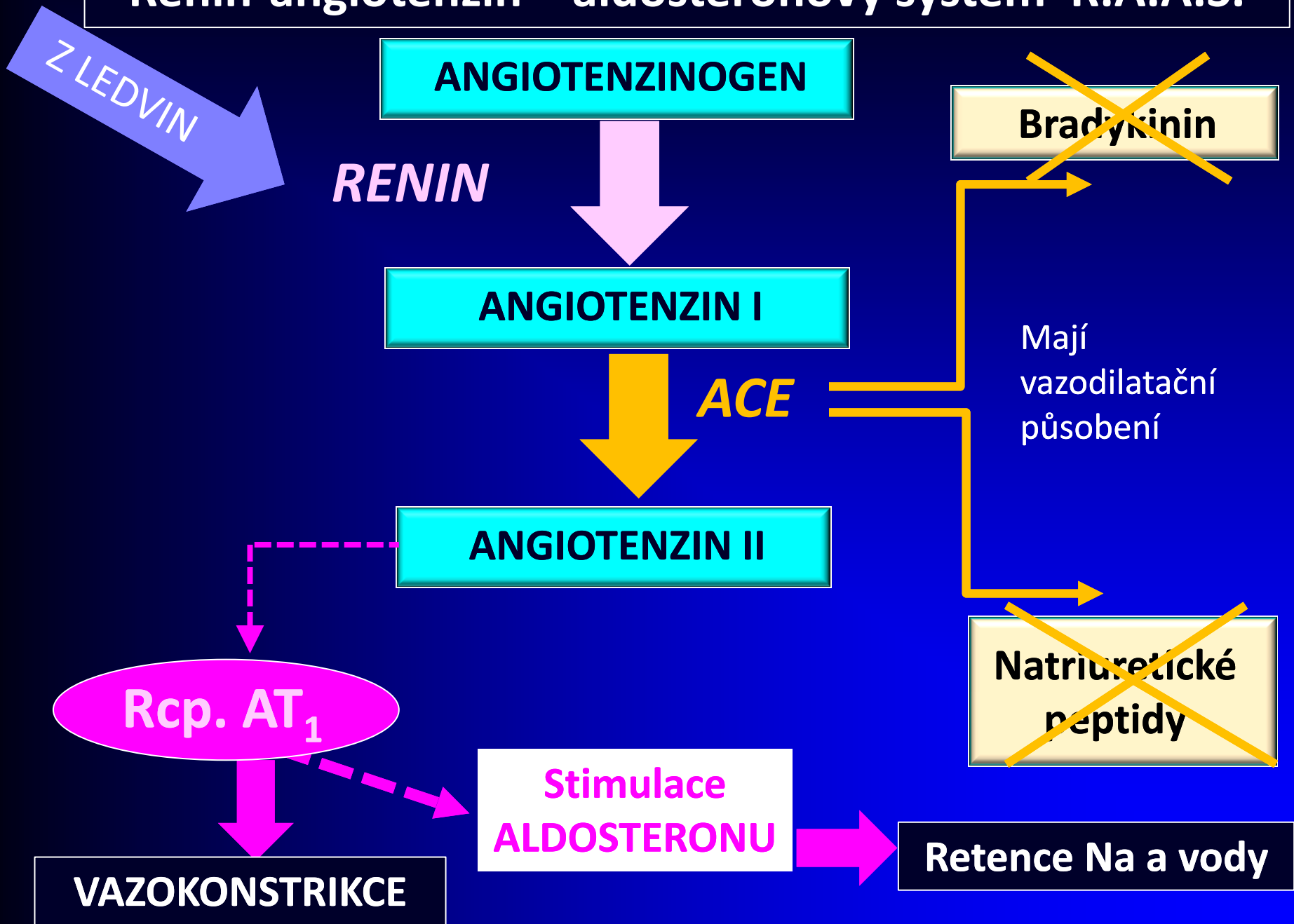
Antihypertenziva 2. linie (léky druhé volby)

- Centrálně působící látky
- Přímá vazodilatancia
- Blokátory periferních α_1 -receptorů
- Inhibitory reninu - kireny

Součástí léčby všech nemocných s hypertenzí je také NEFARMAKOLOGICKÁ LÉČBA

- ✓ Změna životního stylu - omezení příjmu Na⁺, kouření, alkoholu, NSAIDs, kortikoidů
- ✓ Aerobní zátěž a dynamická svalová činnost (izotonická kontrakce)
- ✓ Vyloučení izometrické zátěže (nemění se délka svalu, ale jeho napětí)
- ✓ Zvýšení podílu nenasycených mastných kyselin ve stravě, K⁺, Ca²⁺
- ✓ Snížení tělesné hmotnosti

Renin-angiotenzin – aldosteronový systém R.A.A.S.



Léčiva inhibující R.A.A.S.

ACEi

Blokáda enzymu ACE, tím z AT I nevzniká AT II a je zpomalená degradace bradykininu

kaptopril, lisinopril, perindopril, trandolapril

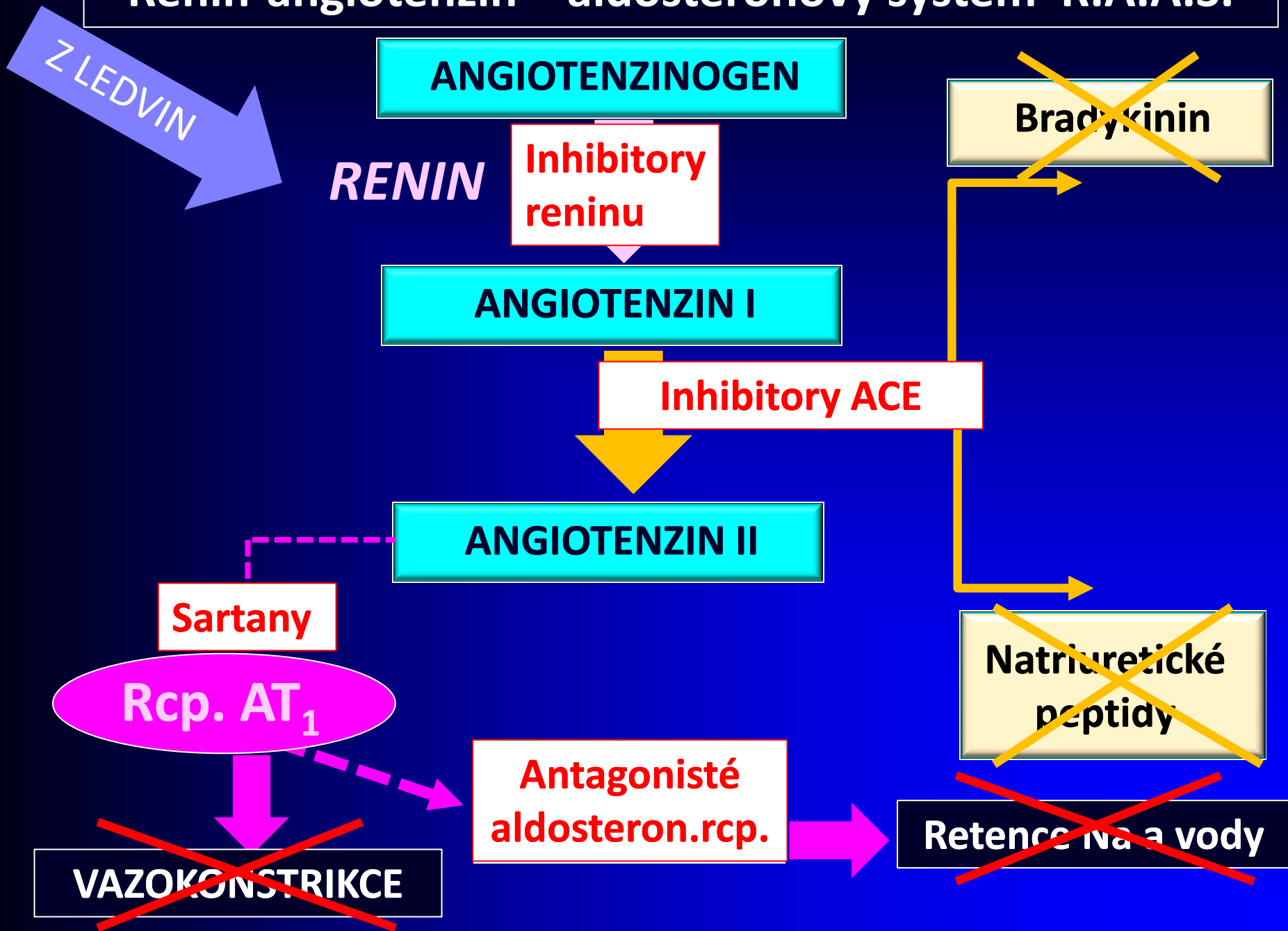
ARB - sartany

Blokáda receptoru pro AT II

valsartan, losartan, telmisartan

KOMBINACE: valsartan + sakubitril = ARNI léčiva

Renin-angiotenzin – aldosteronový systém R.A.A.S.



ZÁSTUPCI

KAPTOPRIL

LISINAPRIL

PERINDOPRIL

TRANDOLAPRIL

SHRNUTÍ

- Velmi bezpečná a účinná ATH v monoterapii i v kombinaci.
- Vhodná i pro diabetiky a pacienty s metabolickým syndromem
- Mají kardioprotektivní efekt (vhodné pro pacienty s hypertrofií LK, po IM)
- Mají renoprotektivní účinek (nesnižují prokrvení ledvin)
- Kontraindikací je těhotenství

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

ACEi

- **Neproductivní, suchý dráždivý kašel.** Nejčastější NÚ.
Je dán zpomaleným odbouráváním bradykininu a následnou kongescí plic (překrvení plic a městnání vody do plic)
- **Hyperkalémie** (méně aldosteronu \Rightarrow inhibice Na/K antiport)
Během léčby vhodný monitoring hladin K, urey a kreatininu.
- **Angioneurotický edém.** U pacientů s přecitlivělostí na ACEi, vyšší riziko je u černošské rasy.
- **Teratogenita.** Podávání by vedlo ke zpomalení vývoje až k agenezi ledvin u plodu

ZÁSTUPCI (-sartan)

LOSARTAN

TELMISARTAN

- má příznivý metabolický dopad (agonistické působení na rcp PPAR- γ)
- má nejdelší dobu účinku (24 hodin)

SHRNUTÍ

- Velmi dobře snášena při dlouhodobém užívání, nejméně NÚ
- Stejná indikace a kontraindikace jako ACEi
- Vhodné pro pacienty s kašlem po užívání ACEi

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Sartany

- NEVYVOLÁVAJÍ suchý dráždivý kašel jako po ACEi
- Hyperkalémie** (méně aldosteronu \Rightarrow inhibice Na/K antiport)
Během léčby vhodný monitoring hladin K, urey a kreatininu.
- **Angioneurotický edém je méně častý** jako po ACEi.
- Teratogenita jako u ACEi.
- **Náhlý pokles tlaku může vyvolat hypotenzi až synkopu**

DIURETIKA a antagonisté aldosteronu

Thiazidová d. hydrochlorothiazid, chlortalidon, indapamid

Klíčková d. furosemid

Kálium šetřící d. amilorid

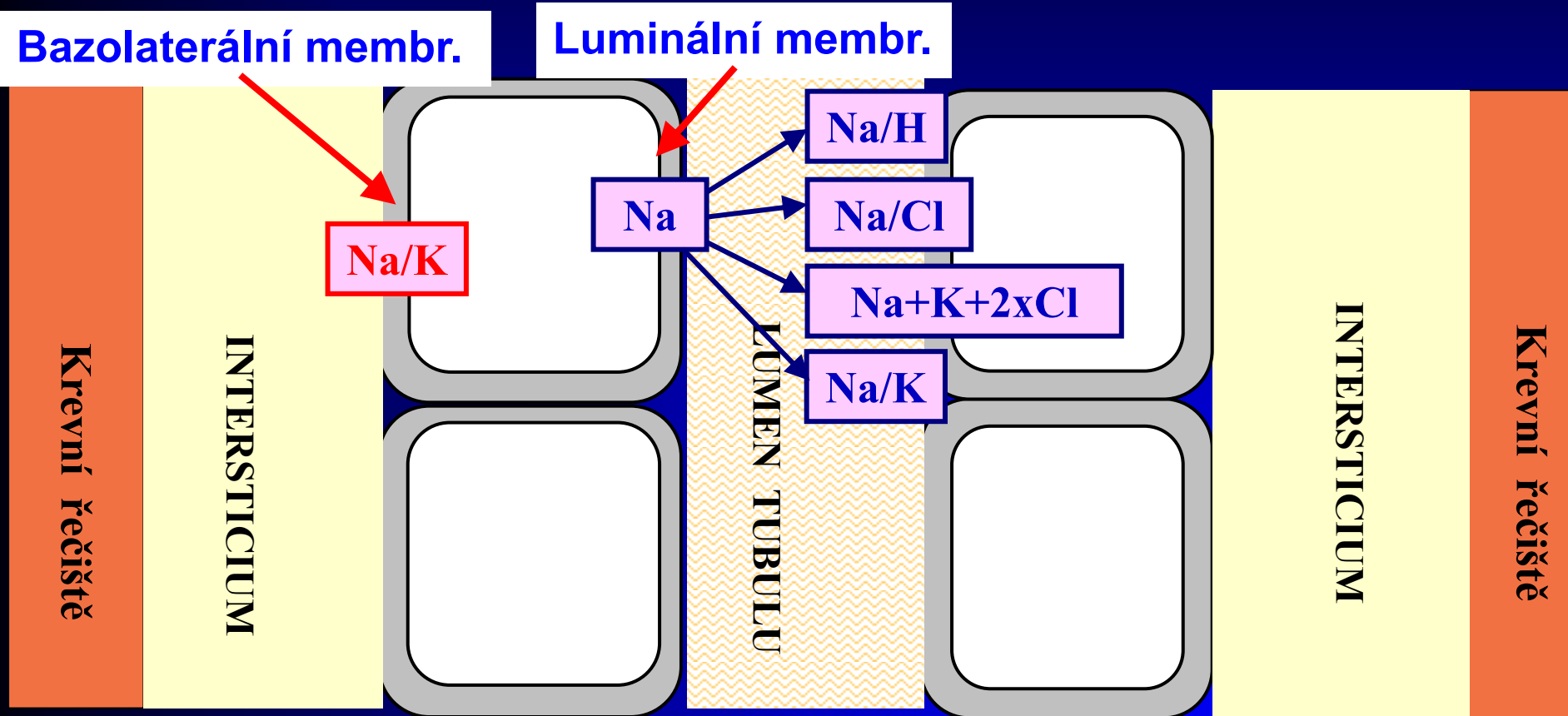
Antagonista aldosteronu spironolakton

MÚ: Jsou to léčiva zvyšující diurézu ⇒ snižují plazmatický objem ⇒ **SNÍŽENÍ TK**

JAK ZVYŠUJÍ DIURÉZU?

zasahují do zpětné resorpce vody v **TUBULÁRNÍM SYSTÉMU LEDVIN**

Transportní mechanismy pro Na^+ ionty na luminální membráně tubulárního systému ledvin



○ THIAZIDOVÁ DIURETIKA

MÚ: Působí v distálním tubulu, **inhibují SYMPORT Cl^- a Na^+ iontů**. Inhibice resorpce Na^+ iontů \Rightarrow inhibice návratu vody do organismu \Rightarrow **zvýšená diuréza**

○ KLIČKOVÁ DIURETIKA

MÚ: Působí v tlustém vzestupném raménku Henleho kličky. **Inhibují čtyř-iontový KOTRANSPORT $\text{Na}, \text{K}, 2\text{xCl}$**
 \rightarrow zablokování přestupu iontů do intersticia \rightarrow snížení osmolarity intersticia \rightarrow nižší přestup vody z lumen v následujícím úseku tubulu \rightarrow **ZVÝŠENÁ DIURÉZA**

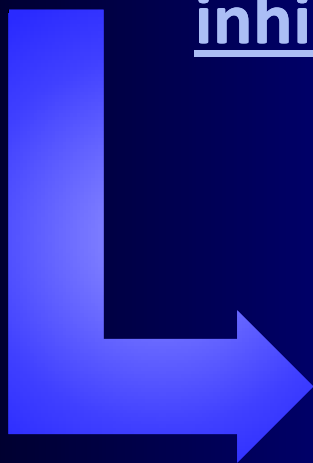
JSOU TO VYSOCE ÚČINNÁ DIURETIKA

Nevýhodou jsou velké iontové ztráty a možnost aktivace RAAS.

Výhodou, že účinkuje i u pacientů s insuficiencí ledvin.

- Kálium šetřící DIURETIKA
- Antagonisté aldosteronových receptorů

MÚ: Působí v korové části sběrných kanálků, kde inhibují antiport Na^+/K^+

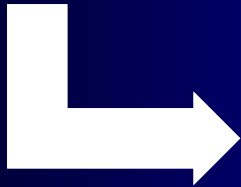


- působí **buď přímo na tento kanál**
⇒ **AMILORID** (k.š.d.)
- působí **na aldosteronový receptor** jako antagonistu ⇒ **SPIRONOLAKTON**

inhibice **zpětné resorbce** Na^+ iontů + vody → jde ven
inhibice **exkrece** K^+ iontů → zůstává v organismu
(= kálium „šetřící“)

Spironolakton má ještě také :

- ✓ extrarenální účinky dané aldosteronem: **inhibice proliferace fibroblastů ve stěně cévní a myokardu**
- ✓ mají „šetřící“ efekt nejen vůči K^+ iontům, ale také Mg^{2+} iontům.



**vhodné pro pacienty
s chron. srd. selháním**

Má příznivý efekt na remodelační změny myokardu.

Specifické NÚ SPIRONOLAKTONU:

(je schopen blokovat nejen aldosteronové, ale také androgenní receptory = antiandrogenní látka)

- gynekomastie u mužů
- poruchy menstruačního cyklu u žen
- poruchy reprodukce u obou pohlaví

INDIKACE DIURETIK

- **HYPERTENZE** – nejlépe v kombinacích (thiazidová, kálium šetřící)
u pacientů s renálním selháním (kličková)
rezistentní (antg.aldosteronu)
- **SRDEČNÍ SELHÁNÍ** – chronické (thiazidová, kálium šetřící)
městnavé (kličková)
- **FORSÍROVANÁ DIURÉZA** (kličková, osmotická)

VÝHODY diuretik

- Mají velký kombinační potenciál s ostatními ATH
- Nemají žádné CNS - NÚ
- **Dobrý antihypertenzní efekt vykazují zvl. u starších lidí a černošské populace**
- Mají nízkou cenu

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY diuretik obecně

1. HYPOVOLÉMIE (kličková d.)

Riziko prerenálního selhání a zvýšené riziko trombóz

2. HYPOKALÉMIE (thiazidová a kličková d.)

HYPERKALÉMIE (kálium šetřící, antg. aldosteronu)

Poruchy srdečního rytmu, poruchy nervosvalového přenosu
vzruchu

3. MOŽNOST NAVOZENÍ METABOLICKÉ ALKALÓZY (z hypokalémie) nebo METABOLICKÉ ACIDÓZY (z hyperkalémie)

4. HYPOMAGNEZÉMIE, HYPOKALCÉMIE (kličková d.)

Osteoporóza

5. HYPERGLYKÉMIE

Inhibice sekrece inzulínu v β buňkách daná hyperkalémií

6. METABOLICKÉ PORUCHY (thiazidová d.)


- glycidové tolerance
- lipidového metabolismu (hyperlipoproteinémie)
- hyperurikémie



Thiazidová diuretika jsou eliminována exkrečním systémem pro organické kyseliny \Rightarrow **zvýšení hladiny kyseliny močové (dna)**

7. OTOTOXICITA (kličková d.)

- změna elektrolytů (Na, Cl, K, Mg, Ca) v endolymfě
- ovl. VIII. hlav. nervu (*n. vestibulocochlearis*) při kombinaci furosemidu a aminoglykosidů

NÚ jsou silně závislé na dávce, proto je nyní snaha používat dávkování na dolní hranici terapeutického rozmezí, s výjimkou kombinační léčby těžké hypertenze.  **kombinační terapie**

Blokátory kalciových (vápníkových) kanálů BKK

BKK - dihydropyridiny

„-DIPINY“: nifedipin, amlodipin, lacidipin...

BKK - non-dihydropyridiny

diltiazem, verapamil

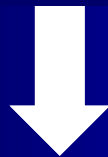
MECHANISMUS ÚČINKU BKK

Specificky inhibují vstup Ca^{2+} iontů do buněk hladké svaloviny a kardiomyocytů přes **napětově řízené kanály typu L**

Převodní systém srdeční

(SA, AV uzel)

Koronární artérie



Zpomalení tvorby a vedení

vzruchů ⇒

SNÍŽENÍ VODIVOSTI

SNÍŽENÍ KONTRAKTILITY

SNÍŽENÍ SF

Hladká svalovina stěny cév

(systémové řečiště)

Hladká svalovina arteriol bronchů,
GIT (motilita střev) dělohy



Vazodilatace

⇒ **SNÍŽENÍ PERIFERNÍ**

REZISTENCE

Blokáda vápníkových kanálů „L“ vede k:

- ❖ **Vazodilataci v systémovém řečišti** ⇒ **pokles TK**
(dilatace arteriol)

ATH

POZNÁMKA: Je-li příliš rychlá ⇒ aktivace sympatiku
⇒ **reflexní tachykardie**

- ❖ **Dilatace koronárních tepen** ⇒ **antiischemický efekt**

ICHS - Angina Pectoris

- ❖ **Ovlivnění buněk SA a AV uzlu** (↓ vodivosti, kontraktility a SF) ⇒ **antiarytmický efekt**

Antiarytmikum

Vápník ovlivňuje vznik akčního potenciálu a depolarizaci v těchto buňkách

ROZDĚLENÍ

DIHYDROPYRIDINY

- Neblokují vápníkové kanály v kardiomyocytech ani buňkách převodního systému srdečního, pouze v hladké svalovině (= jsou vazoselektivní) ⇒ funkce myokardu ovlivněna není, snižují krevní tlak

Antihypertenziva
(samostatně i v kombinacích)

NON-DIHYDROPYRIDINY

- Působí nejen na hladkou svalovinu cév ale působí i na myokard (= nejsou vazoselektivní)

ICHS - AP

Antiarytmika

KONTRAINDIKACE

- Kardiogenní šok, akutní srdeční selhání

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

- **Nejčastější NÚ**

na dávce závislé perimaleolární otoky (kolem kotníků), návaly krve v obličeji (flush), hyperplázie dásní. *Obvykle ustoupí po snížení dávky.*

- **U neretardovaných LF s rychlejším nástupem účinku**

výrazná hypotenze až kolapsové stavy, bolesti hlavy, návaly a palpitace, reflexní tachykardie

VÝHODY BKK

- navozují systémovou vazodilataci, přesto dlouhodobě působící preparáty **nevyvolávají ortostatickou hypotenzi**
- nevedou tedy k retenci Na^+ iontů, nevyvolávají bronchokonstrikci.
- Neovlivňují lipidový ani glukózový metabolismus
- Mají skvělý bezpečnostní profil
- Jak NÚ, tak i KI vyplývají z mechanismu jejich účinku

BETABLOKÁTORY

Antagonisté beta adrenergických
receptorů - **BB**

Kardioselektivní BB

Bez ISA: atenolol, betaxolol, bisoprolol, metoprolol (ZOK),
esmolol,

s ISA: acebutolol, celiprolol

Kombinované: nebivolol, karvedilol, labetalol

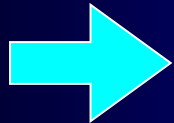
Neselektivní BB

Jiné indikace než kardiovaskulární

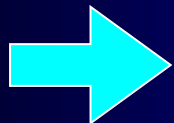
Sotalol, timolol, karteolol

MECHANISMUS ÚČINKU

Betablokátory reverzibilně blokují **adrenergní reakce** zprostředkované převážně přes adrenergní β_1 **receptory** (GPCR). Jsou kompetitivní antagonisté endogenních katecholaminů



Účinky na kardiovaskulární systém (KVS)



Účinky na další orgány (sympatikus - přes β rcp.)

bronchokonstrikce, snížení tvorby komorové vody, ovlivnění metabolismu sacharidů a tuků (snížení glykogenolýzy, inhibice lipolýzy)

Dlouhodobá blokáda β rcp. \Rightarrow hypersensitizace receptorů.

Náhlé vysazení \Rightarrow REBOUND FENOMÉN !

Účinky betablokátorů na KVS

○ Účinky antihypertenzní

zpomalení srdeční akce, snížení srdečního výdeje a pokles cévní rezistence (je v korelaci s mírou snížení TK)

INHIBICE sekrece reninu

○ Přímé účinky na myokard

negativně chronotropní (SF), inotropní (kontraktilita)
dromotropní (vedení vzruchu) a bathmotropní (excitabilita)

○ Kardioprotektivní účinky

- antiischemický (zpomalení srdeční akce a snížení srdečního výdeje ⇒ snížení práce srdce ⇒ snížení spotřeby kyslíku)

- antiarytmický (elevace fibrilačního prahu) – **antiarytmika II.tř.**

- snížení SF ⇒ delší diastola ⇒ lepší průtok koronár. cévami

ROZDĚLENÍ BB:

- **Selektivita** (neselektivní x kardioselektivní)
- **Parciální agonistická aktivita** (s ISA x bez ISA)
- **Další kombinované účinky** (blokáda α -receptoru, přímý vazodilatační efekt...)

ISA = VSA

Intrinsic Sympatomimetic Activity =
= Vnitřní sympatomimetická aktivita

Parciální agonistická aktivita zabraňuje výrazné bradykardii

ZÁSTUPCI BB

Beta blokátory kardioselektivní β_1 selektivní

BEZ ISA	atenolol betaxolol bisoprolol metoprolol esmolol
S ISA	acebutolol celiprolol má ISA na β_2 -rp \Rightarrow VAZODILATACE
Kombinovaný BEZ ISA	nebivolol

**Mírné vazodilatační účinky
(zprostředkované NO)**

Betablokátory s kombinovanými účinky

(alfa a beta blokátory)

- ❖ Přes α_1 -rp \Rightarrow vazodilatační účinek
- ❖ Přes β -rp \Rightarrow má účinky na myokard

LABETALOL

těžké hypertenzní stavy včetně hypertenze v těhotenství

KARVEDIOL

INDIKACE BB V KARDIOLOGII

1. Terapie HYPERTENZE

Samostatně nebo v kombinacích

2. Terapie akutních i chronických forem ICHS

→ pozitivní vlivy také bradykardizující účinek →

→ snižují srdeční práci a energetické nároky myokardu

→ prodlužují diastolu a tím zlepšují perfúzi LK

3. Terapie SRDEČNÍHO SELHÁNÍ

pozitivní je potlačení hyperaktivace sympatiu a antitachykardický účinek

Vhodná léčiva **BISOPROLOL, METOPROLOL, KARVEDILOL, NEBIVOLOL**

4. Terapie a profylaxe SRDEČNÍCH ARYTMÍÍ

5. Sekundární prevence KVS příhod u osob po IM

Využívá se efektu: antihypertenzního, antiischemického i antiarytmického

V terapii by měly být preferovány **BETABLOKÁTORY**
vysoce kardioselektivní přípravky s dlouhým biologickým
poločasem (např. nebivolol, bisoprolol, metoprolol, betaxolol nebo celiprolol)

Současné působení na α_1 -receptory je výhodou z důvodu **periferní**
vazodilatace (karvedilol)

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY BB

▪ PORUCHY SPÁNKU

až insomnie, sedace, deprese, celková únava – průnik přes HEB

▪ NEGATIVNÍ OVLIVNĚNÍ lipidového a glycidového METABOLISMU (zvl. u neselektivních BB)

- ✓ zvýšení inzulinorezistence periferních tkání
- ✓ snížení glykogenolýzy
- ✓ inhibice lipolýzy

Negativní efekt na metabolismus sacharidů nemají

KARVEDILOL, NEBIVOLOL, CELIPROLOL (ISA na β_2)

- **Maskování někt. příznaků hypoglykemie** u diabetiků (např. palpitace, tremor a anxieta)
- **Zhoršení psoriázy**

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY BB

U neselektivních léčiv (přes blokádu β_2 -rcp).

- **BRONCHOSPASMUS** \Rightarrow relativní KI: pacienti s AB nebo CHOPN (volíme vysoce kardioselektivní BB v nižší dávce –nebivolol)
- **PORUCHY PROKRVENÍ** – chlad v končetinách
- **EREKTILNÍ DYSFUNKCE** přes blokádu β_2 -rcp v urogenitální oblasti mohou vyvolat nebo zhoršit erektilní dysfunkci (volíme vysoce selektivní léčiva s vazodilatační aktivitou např. **NEBIVOLOL**)

U léčiv bez ISA (dáno výraznou β -blokádou)

- **ZESÍLENÉ ÚČINKY NA KVS**
 - ✓ výrazná hypotenze a malátnost
 - ✓ bradykardie
 - ✓ **AV-blokády** (častější u lipofilních léčiv, kde je hůře predikovatelná plazmatická hladina)

KONTRAINDIKACE BB

- **Oběhově nestabilní srdeční selhání**
- **SA a AV blokády** (II. a III. stupně)
- **Výrazná hypotenze**
- **Bradykardie** (<50 tepů/min) a jiné závažné bradyarytmie

RELATIVNÍ KONTRAINDIKACE

- **Astma bronchiale**
- **Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN)**
- **Diabetes mellitus**
- **Deprese**
- **Poruchy erekce**

**CENTRÁLNĚ PŮSOBÍCÍ
ANTIHYPERTENZIVA
+ Blokátory periferních α_1 rcp.**

Pro léčbu hypertenze se přidávají do kombinací se základními skupinami antihypertenziv

Ovlivňují aktivitu sympatiku centrálně:

- ✓ Stimulací tzv. imidazolinových I_1 receptorů \Rightarrow
(v prodloužené míše i v ledvinách)

INHIBICE SYMPATIKU + INHIBICE DIURÉZY

MOXONIDIN, RILMENIDIN

- ✓ Stimulací presynaptického α_2 receptoru \Rightarrow
SNÍŽENÍ VÝDEJE NORADRENALINU

METHYLDOPA

KLONIDIN

Někt. centrálně působící ATH ještě **NAVÍC** inhibují i periferní α_1 rcp.

URAPIDIL

Jiné inhibují selektivně pouze na periferní α_1 rcp.

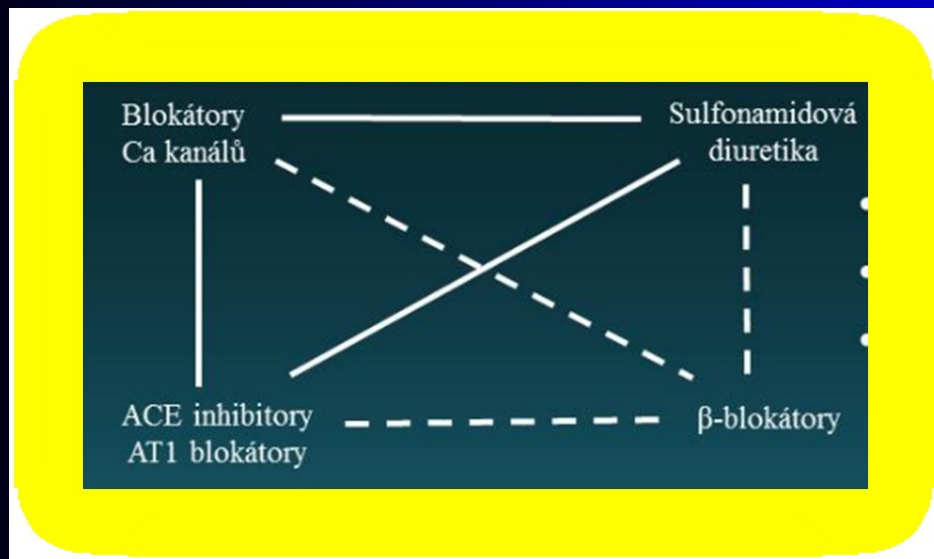
DOXAZOSIN

TERAZOSIN

KOMBINACE ANTIHYPERTENZIV

MONOTERAPIE hypertenze bývá úspěšná max. u 30 %
U ostatních nutné použít **kombinaci dvou a více antihypertenziv**

DVOJKOMBINACE:



TROJKOMBINACE

s nejširším použitím je:

ACEI/sartany

+ BKK

+ diuretikum

Možno použít i **fixní kombinace** (2 v 1) zvyšující compliance pacienta