

Farmakológia kardiovaskulárneho systému



Mgr. et Mgr. Marián Čurda

- farmakoterapia kardiovaskulárnych chorôb tvorí trvalý problém súčasnej medicíny
- kardiovaskulárne choroby sú na prvom mieste v príčinách úmrtnosti obyvateľstva
- u nás postihujú vyše 50 % populácie



Rozdelenie

- **Kardiotoniká**
- **Antiarytmiká**
- **Antianginózne látky**
- **Blokátory kalciových kanálov**
- **Antihypertenzíva**



Kardiotoniká

- sú to látky, kt. zvyšujú tonus srdcového svalu a zosilňujú kontrakciu myokardu bez zvýšenia spotreby energie
- zlepšujú výkonnosť srdca efektívnejším využitím energie

Rozdelenie:

- srdcové glykozidy (glykozidové kardiotoniká)
- neglykozidové kardiotoniká

Srdcové glykozidy

Hlavným predstaviteľom srdcových glykozidov:

- digoxín

z listov náprstníka vlnitého



(Digitalis lanata)

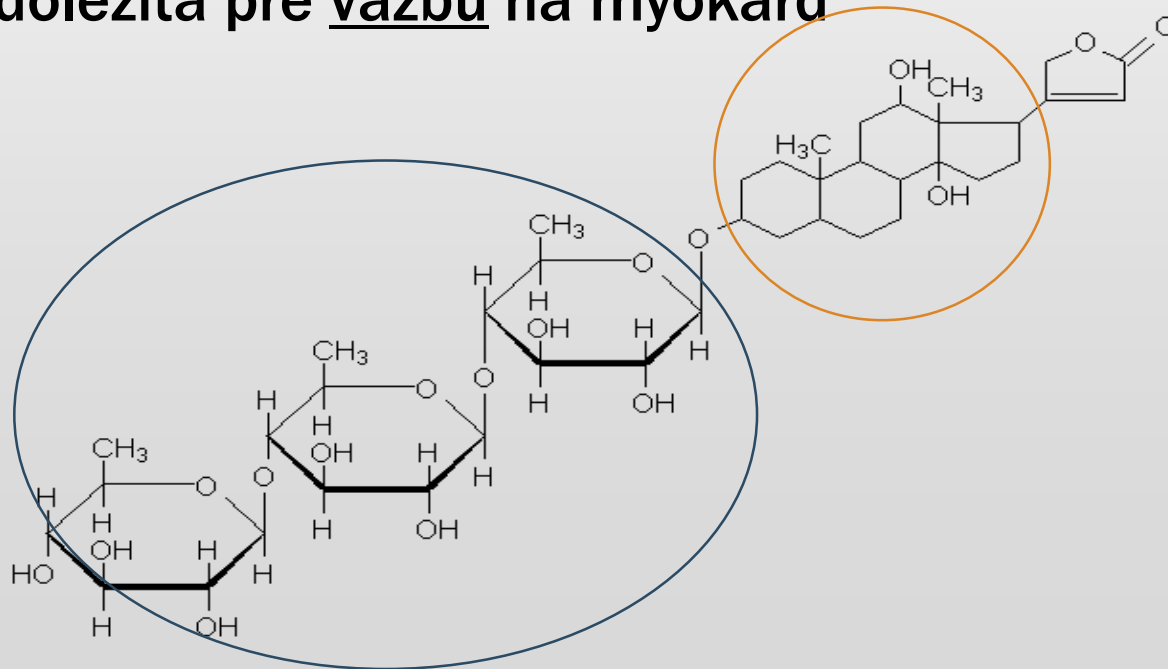
- digitoxín

z listov náprstníka červeného



(Digitalis purpurea)

- základ kardiotonického účinku → tzv. **genín-aglykón** → steroidné jadro, na kt. je v polohe C17 naviazaný 5- al. 6-členný laktónový kruh
- **cukorná zložka** naviazaná na OH-sk. v polohe C3 → zvýšenie solubility → dôležitá pre väzbu na myokard



kardenolidy
bufadienolidy

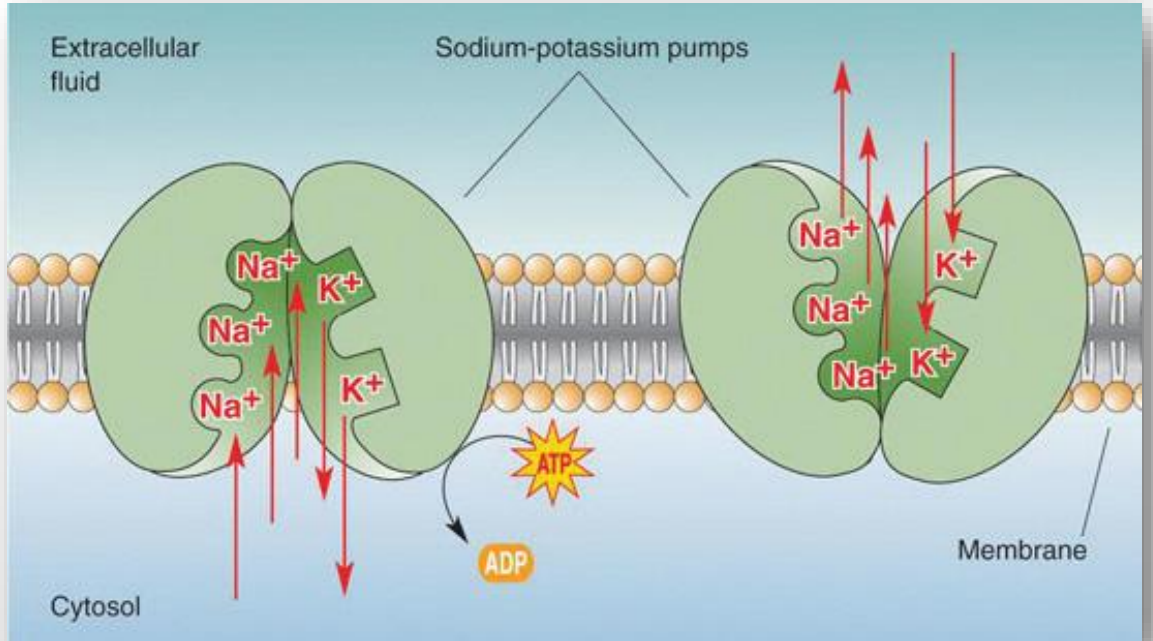
Digoxín

- priamy účinok na myofibrily
- nepriamy účinok zvýšením aktivity parasimpatikového systému

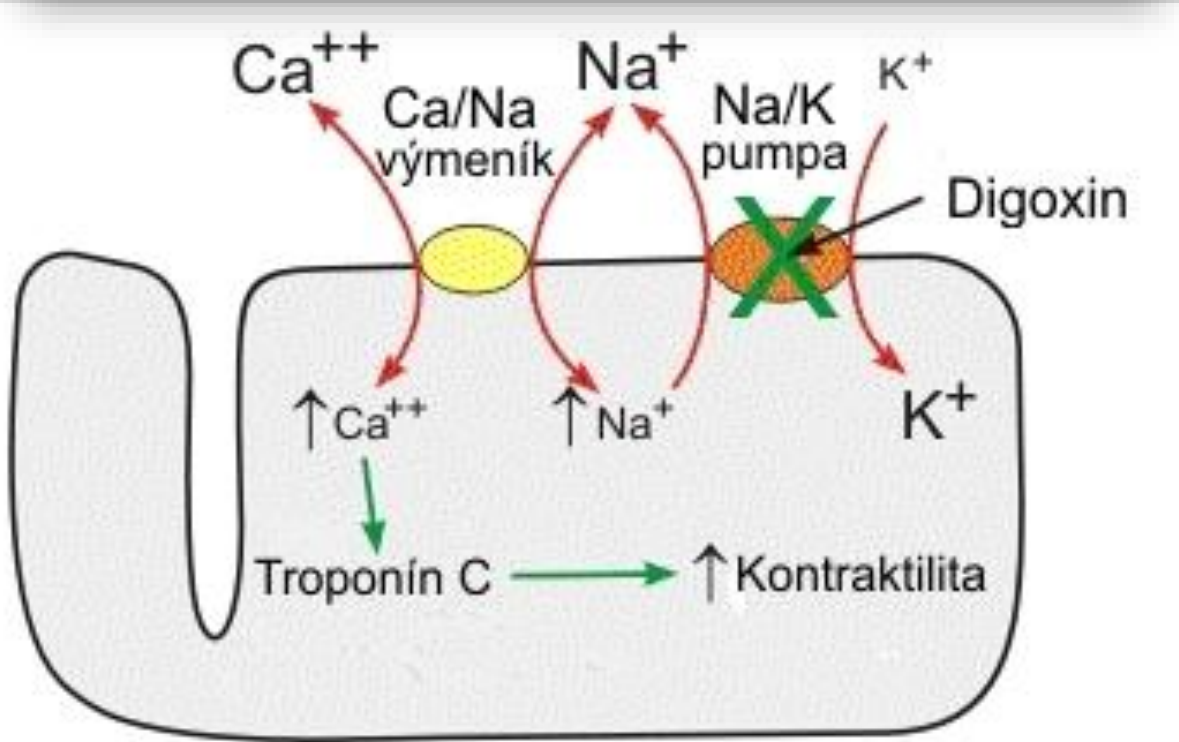
Mechanizmus:

1. priamy účinok

Po blokáde Na^+/K^+ -ATP-ázy sa zvyšuje intracelulárna koncentrácia sodíkových iónov, čo vedie k ovplyvneniu výmenného $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ mechanizmu, v dôsledku čoho sa zvyšuje koncentrácia intracelulárneho Ca^{2+} v myofibrile srdcového svalu
→ **pozitívne inotropný účinok** (zvýšenie kontrakility)



So vzostupom koncentrácie Ca²⁺ klesá v myokarde koncentrácia draslíka, čím sa zvyšuje dráždivosť



2. nepriamy účinok

Zosilnením účinku parasympatikového systému

▪ Výsledok

- negatívny chronotropný efekt (pokles frekvencie)
- negatívny dromotropný účinok (spomalenie vedenia vzruchu)
- pozitívny batmotropný účinok (zvýšenie dráždivosti)

Klinické využitie digoxínu

- liek voľby pri chronickej forme srdcového zlyhania s fibriláciou (chvenie) a flutterom (kmitanie) predsiení
- predsieňové tachyarytmie
- účinok **digoxínu** na zdravé srdce sa neprejaví

NÚ

- nízky terapeutický index - predávkovanie
- kardiálne - bradykardia, arytmie, ...
- extrakardiálne – nauzea (nevoľnosť), vracanie, poruchy videnia (zelené, žlté, červené videnie), bolesti hlavy

Neglykozidové kardiotoniká

- Inhibitory fosfodiesteráz

amrinon, milrinon

- Biogénne amíny

dopamín, dobutamín

Antianginózne látky



Angina pectoris

- základný prejav ischemickej choroby ♥ (ICHS) - náhly nepomer medzi prívodom a spotrebou kyslíka v myokarde
- záchvatové ochorenie s bolesťou v prekordiu, lokalizácia bolesti môže variovať

Príčina

- nedostatočný prívod O_2 sklerotickou cievou pri záťaži alebo nedostatok spôsobený spazmom koronárnej artérie

Farmakoterapia:

- zníženie spotreby O_2 a zlepšenie prietoku krvi koronárnymi artériami

rizikové faktory:

- hyperlipoproteínemia
- hypertenzia
- diabetes mellitus
- fajčenie, obezita
- rodinná predispozícia
- mužské pohlavie





**Zdravý
lumen cievy**



- vnútro tepny postihnutej aterosklerózou
- so zväčšovaním sa plátu zužuje sa cievny lumen
a
obmedzuje sa dodávka krvi do srdcového svalu



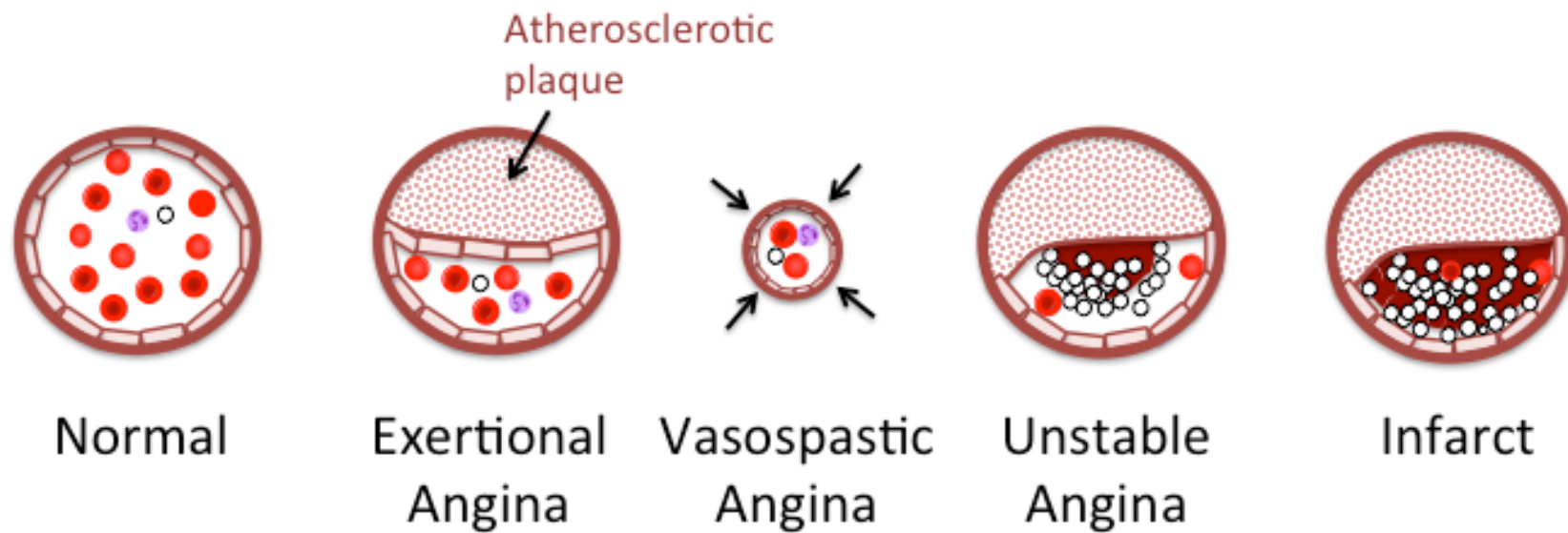
- príznaky ochorenia sa objavujú pri zúžení tepny asi o 75 - 80 % normálneho prievitu
- (napr. anginózne bolesti na hrudi)

Základné formy:

- **ponámahová** (stabilná, typická)
 - dôsledok **koronárnej sklerózy** → obštrukcia koronárnej artérie a redukcia krvného prietoku, nedostatočný prívod O₂ pri fyzickej alebo psychickej záťaži
 - súčasť chronickej ICHS
 - príznaky sa dajú zmierniť **nitroglycerínom**

- **kľudová** (nestabilná)
 - ak stav pokojovej AP trvá dlhšie ako 20 min.
 - nedostatok O₂ spôsobený koronárnou sklerózou a **hromadením krvných doštičiek** v cieve
 - súčasť akútnej formy ICHS; stav medzi stabilnou AP a infarktom myokardu (IM)
 - príznaky sa nedajú zmierniť **nitroglycerínom**

- **variantná** (Prinzmetalova, vazospastická, pokojová)
 - znížený prietok krvi srdcom v dôsledku prechodného **spazmu** koronárnych ciev → môže vyústiť až do IM, arytmii alebo náhlej srdcovej smrti
 - nie je spojená s fyzickou aktivitou, ani so zvýšenou srdcovou frekvenciou alebo zvýšeným TK
 - príznaky sa dajú zmierniť **nitroglycerínom** alebo **blokátormi Ca²⁺ kanálov**



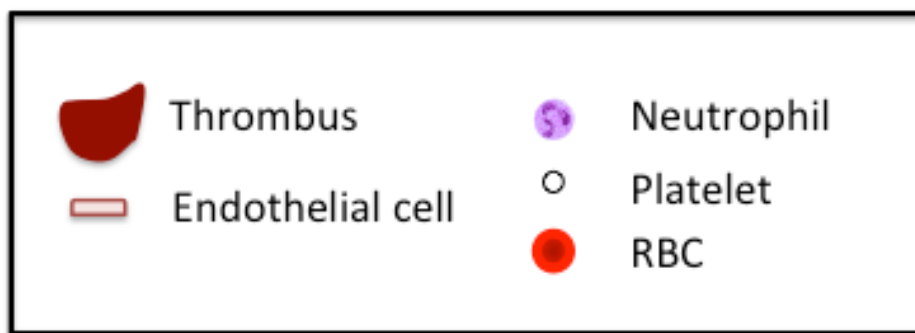
Normal

Exertional
Angina

Vasospastic
Angina

Unstable
Angina

Infarct



Rozdiely v stenokardii pri AP a akútnom IM

	AP	Akútny IM
Začiatok	Pri záťaži	V pokoji
Trvanie	Do 5 min.	Viac než 20 min.
Intenzita	Obvyklá	Intenzívna, veľmi silná bolesť
Sprievodné problémy	Väčšinou žiadne	Dušnosť, vegetatívne prejavy
Reakcia na nitroglycerín	Áno	Nie

Rozdelenie liečiv:

- **organické nitráty** (liečivá 1. voľby)
 - nitroglycerín (*N. Slovakofarma, Nitromint*)
 - izosorbit-dinitrát (*Cardiket Retard, Isoket*)
 - 5-izosorbit-mononitrát (*Imdur, Mono Mack Depot, Monosan, Monotab, Olicard, Sorbimon*)
 - amylnitrit, nitroprusid sodný
- **blokátory Ca²⁺ kanálov**
 - amlodipín (*Accel, Agen, Atordapin, Normodipine, Recotens, Tenox*)
 - felodipín (*Plendil, Presid*)
 - nifedipín (*Cordipin Retard*), nikardipín
 - verapamil (*Isoptin, Verogalid*)
 - diltiazem (*Blocalcin, Diacordin*)

- **β-antagonisty**

- atenolol (*Atenobene*), bisoprolol (*Bisocard, Bisogamma, Bisomerck, Concor, Coronal, Rivocor*), metoprolol (*Betaloc ZOK, Corvitol, Egilok, Vasocardin*), propranolol, metipranolol (*Trimepranol*), betaxolol (*Betac, Lokren*), karvedilol (*Carvedigamma, Coryol, Talliton*), celiprolol

- **iné koronárne vazodilatanciá**

- molsidomín
- nikorandil

- **novšie antianginózne liečivá**

- trimetazidín
- ivabradín

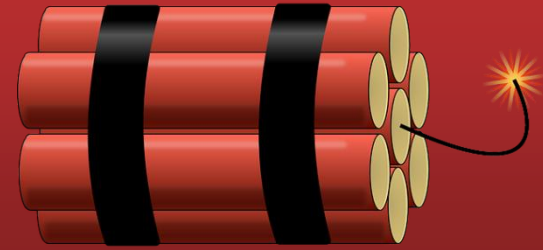
β -blokátory

- Srdce: β_1 receptory - stimulácia $\beta_1 \rightarrow \uparrow$ frekvencie, \uparrow vedenia vzruchu, \uparrow kontraktility



- β_1 – sympatikolytiká \rightarrow blokujú β_1 receptory v srdci \rightarrow opačný efekt ako pri stimulácii
 - metiprolol, acebutolol, atenolol, ...
- zlyhávajúce srdce
 - karvedilol, bisoprolol, etoprolol

Organické nitráty

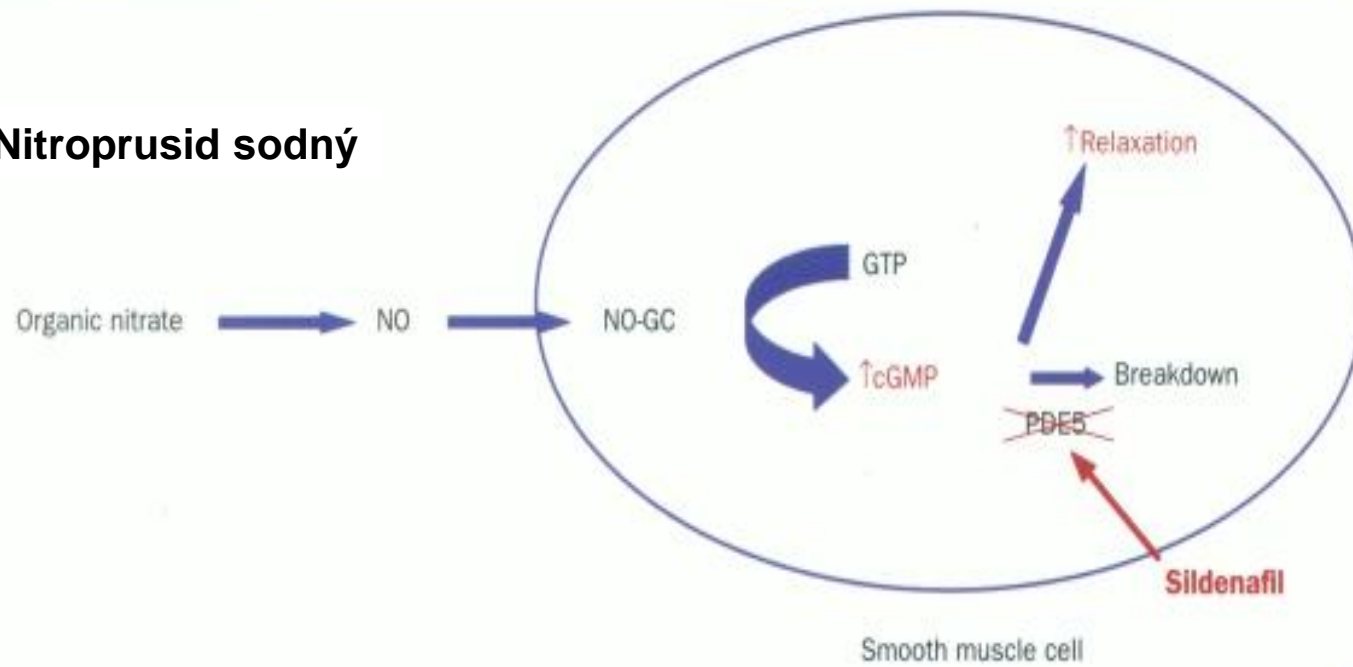


- 1867 anglický lekár L. Brunton
- pozorovaním pri výrobe dynamitu (Nobel) vyplynulo, že hlavná súčasť výbušniny glyceryltrinitrát (**nitroglycerín**), pomáha pri záchvate angina pectoris
- metabolizmus organických nitrátov je spojený s tvorbou **NO** →
mechanizmus účinku

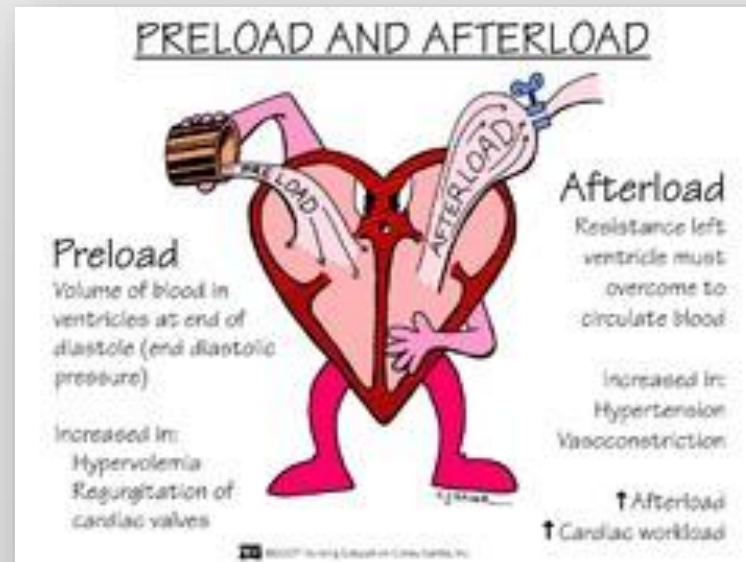
- organické nitráty sa viažu na tkanivové -SH skupiny, pričom sa uvoľní nitritový ión NO^{2-} , ktorý sa mení v bunke na **NO**
- NO – aktivuje guanylátcyklázu → **cGMP**
- cGMP – aktivuje proteínkinázu → **relaxácia cievnej svaloviny**
(↓ intracelulárneho Ca^{2+} alebo ovplyvnenie kontraktilných bielkovín)
- **nitroglycerín, nitroprusid sodný, izosorbid dinitrát**

Sildenafil and organic nitrates: mechanism of action

Nitroprusid sodný



- výrazná venodilatácia s redukciou venózného tlaku a zmenšenie žilového návratu krvi do srdca (redukcia preloadu)
- dilatácia artérií a zníženie periférneho odporu vedie k zníženiu TK a poklesu afterloadu
- v koronárnom riečisku **nitráty** rozširujú predovšetkým veľké koronárne artérie a otvárajú kolaterály, čím redistribujú krv z normálneho do ischemického tkaniva
- vazodilatácia ciev v oblasti hlavy, menej renálne a kožné ciev (s výnimkou tváre)



Blokátory vstupu kalcia

- **látky inhibujúce vstup kalcia z extracelulárneho priestoru do bunky cez pomalé Ca^{2+} kanály → znižuje činnosť srdca a tonus ciev**
- **nepôsobia depresívne na NS a na kostrové priečne pruh. svalstvo**

Farmakologické účinky:

- cievy, hlavne artérie, účinok na vény je nepatrný
- dilatácia koronárnych artérii a odstránenie ich spazmov
- ↓ TK → redukcia periférneho odporu a pozáťaže srdca
- spomalenie vzniku a vedenia vzruchu

- angína pectoris: **dihydropyridíny, diltiazem**
- arytmie: **verapamil, diltiazem**
- srdcová nedostatočnosť
- hypertenzia: **dihydropyridíny**
- ostatné (migréna)

Antihypertenzíva

Hypertenzia = zvýšenie arteriálneho TK

- zvýšenie periférneho odporu, minútového objemu srdca alebo kombinácia
- hraničná hodnota = 140/90 mmHg (Torr)

Nefarmakologická liečba

- zníženie telesnej hmotnosti
- zníženie príjmu NaCl a alkoholu
- zákaz fajčenia
- vyhýbať sa stresovým situáciám
- primeraný telesný pohyb

Farmakologická liečba

- ACE inhibítory
- β -sympatikolytiká
- blokátory Ca^{2+} kanála
- diuretiká

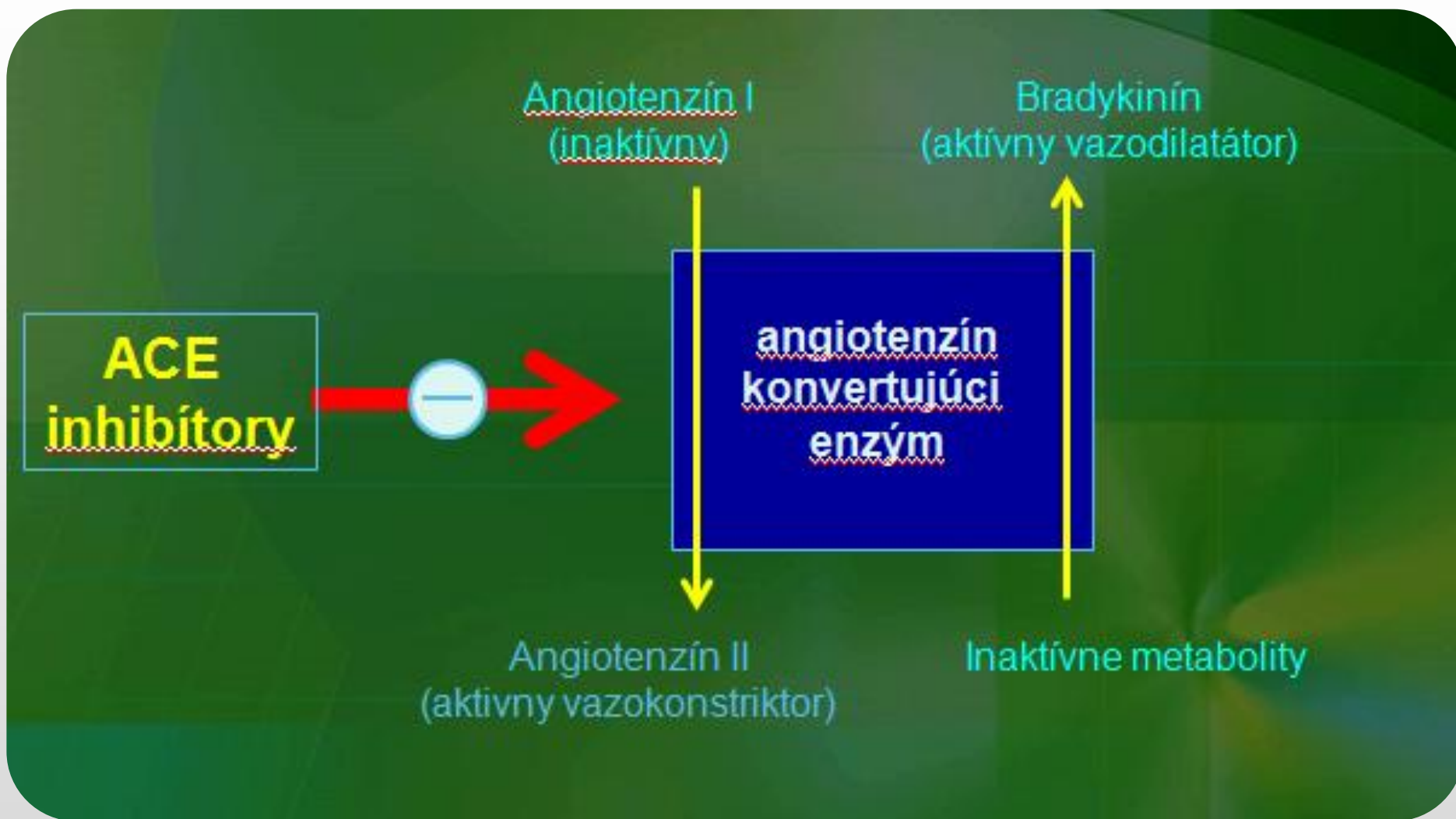


ŠTÁDIÁ HYPERTENZIE

Štádium	Popis
I	bez orgánových zmien
II	orgánové poruchy (hypertrofia LK, zmeny na očnom pozadí), ale bez poruchy funkcie
III	orgánové poruchy aj s poruchou funkcie (srdcové zlyhanie, retinopatia, poruchy funkcie obličiek)

ACE inhibítory

- inhibítory angiotenzín-konvertujúceho enzýmu
 - renín- angiotenzín- aldosterónový hormonálny systém → súčasť fyziologických mechanizmov pre reguláciu hemodynamiky → regulácia tlaku krvi a objemu krvi
- najčastejšie používané **antihypertenzíva**
- **enalapril, kaptopril, lisinopril, ramipril, trandolapril**



(ακτινυλ υαζοκονστρικτοί)

υαθιολογία II

υαθιολογία I (αγγειο)

Diuretiká

- látky zvyšujúce produkciu moču tým, že blokujú resorpciu sodíka a vody v rozdielnych častiach obličkového tubulu
 - proximálne diuretiká
 - slučkové diuretiká: **furosemid**
 - distálne diuretiká: **tiazidy** (najčastejšie)
 - kálium šetriace diuretiká
 - osmotické diuretiká

ANTIARYTMIKÁ



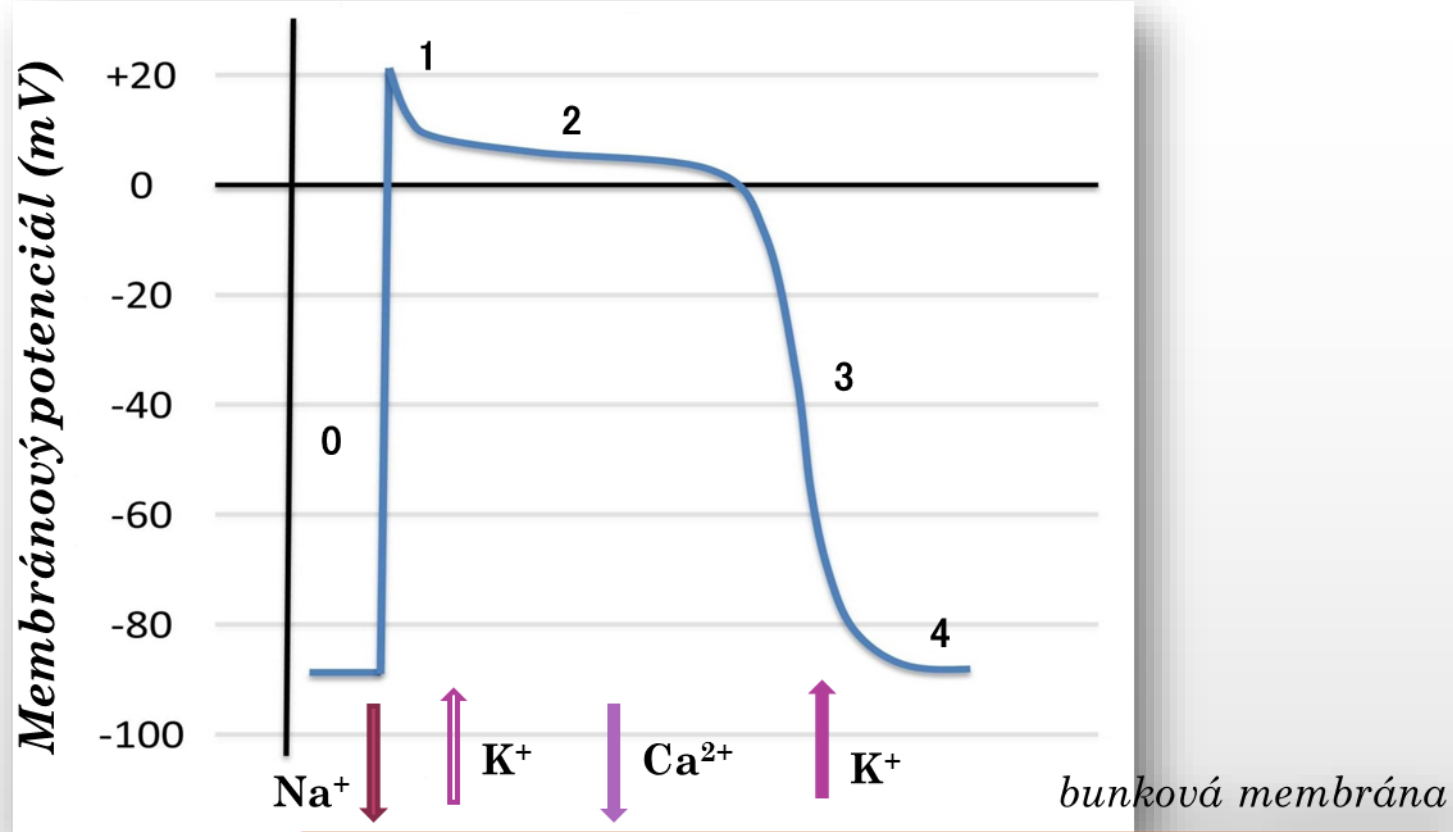
- liečivá na úpravu porúch srdcového rytmu (porúch pri tvorbe alebo vedení vzruchu v autonómnom prevodovom systéme ♥)
- **rozdelenie** na základe elektrofyziologických úč. (Vaughan-Williamsova klasifikácia)
 - zahrňuje iónové mechanizmy ich účinku, a účinky na membránovej úrovni
 - základ novej klasifikácie - tzv. **Sicílskeho gambitu**
 - ale nezohľadňuje súčasné pôsobenie na Na⁺, K⁺ a Ca²⁺ kanály, a na niekt. receptory (α, β, M, P)

Príčiny arytmií:

- štrukturálne postihnutie srdcového svalu
 - ICHS, infekcia
- nekardiálne
 - hypokalémia, pH, tyreotoxikóza, anémia
- lieky
 - kardiotoniká
 - antiarytmiká
 - TCA
 - anestetiká
 - katecholamíny

Delenie arythmií:

- pri poruche frekvencie
 - tachykardia (> 100 tepov/min.)
 - bradykardia (< 60 tepov/min.)
- pri poruche rytmu
 - extrasystoly
 - fibrilácie
 - flutter
- pri spomalení vedenia vzruchu
 - blokáda na úrovni vodivého systému
- pri zrýchlení vedenia vzruchu
 - syndrómy preexcitácie
- parasystólia



FÁZY AP:

0 = rýchla depolarizácia (otvorenie rýchlych napäťovo závislých Na⁺ kanálov a vstup Na⁺ do bunky → ↑ AP)

1 = rýchla repolarizácia (uzatvorenie rýchlych napäťovo závislých Na⁺ kanálov, krátkodobý výstup K⁺ z bunky)

2 = fáza *plató* (otvorenie pomalých napäťovo závislých Ca²⁺ kanálov, vstup Ca²⁺ do bunky)

3 + 4 = pomalá repolarizácia (uzatvorenie Ca²⁺ kanálov a vyčerpanie K⁺ iónov), návrat do pôvodného stavu

- **triedy:**

- **I. trieda - blokátory Na⁺ kanála**

- **Ia** → disopyramid, **chinidín**, prokaínamid, ajmalín, **prajmalín** (*Neo-Gilurytmal*)

- **Ib** → **trimekaín** (*Mesocain 1%*), **lidokaín**, mexiletín, tokainid

- **Ic** → fenytoín, **flekainid** (*F. Sandoz*), **propafenón**

- **II. trieda - β-antagonisty**

- propranolol, metoprolol (*Betaloc ZOK, Corvitol, Egilok, Vasocardin*), atenolol (*Atenobene*)

- **III. trieda - blokátory K⁺ kanála**

- amiodarón, bretýlium, sotalol, **ibutilid, dronedarón**

- **IV. trieda - blokátory Ca²⁺ kanála**

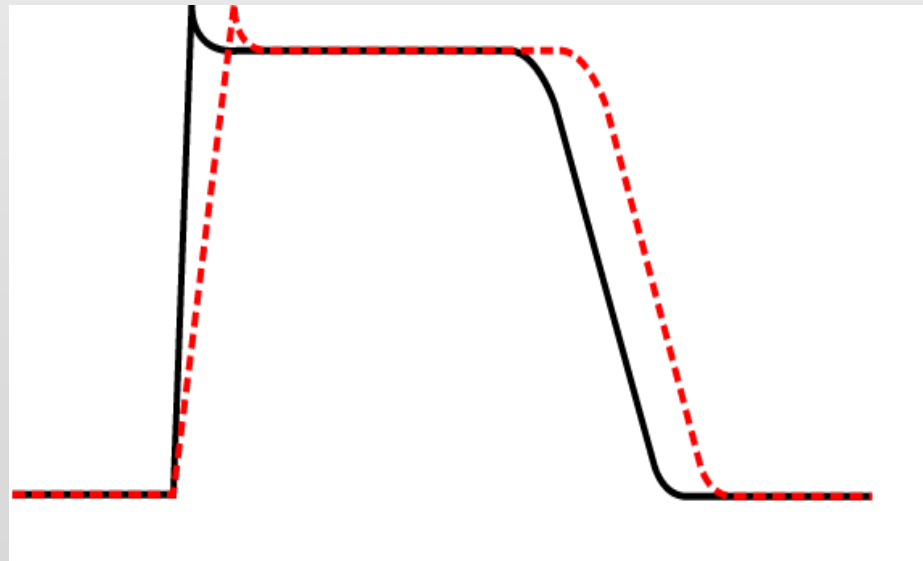
- verapamil (*Isoptin, Verogalid*), diltiazem (*Altiazem, Blocalcin, Diacordin*)

- **iné (V. trieda)**

- adenozín, atropín (*A. Biotika*), digoxín (*D. Léčiva*), **vernakalant**

▪ TRIEDA Ia

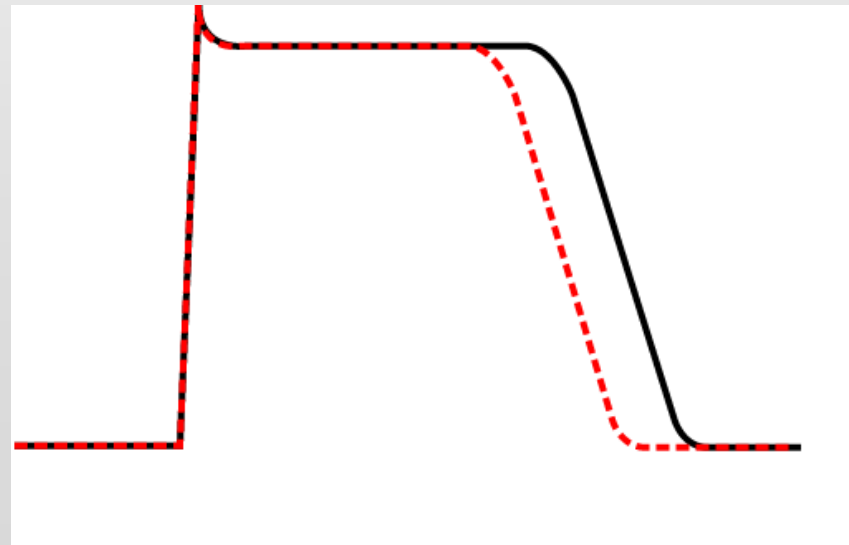
- blokáda Na^+ kanála vo fáze 0 transmembránového akčného potenciálu → zníženie rýchlosti depolarizácie → predĺženie refraktérnej fázy → predĺženie transmembránového akčného potenciálu → spomalenie vedenia vzruchu



- afinita k Na⁺ kanálom v **aktivovanom** stave → úč. pri predsieňových a komorových arytmiách
- možný **proarytmogénny účinok** (hl. u pacientov s porušenou funkciou LK a ICHS) → pokles v používaní týchto liečiv

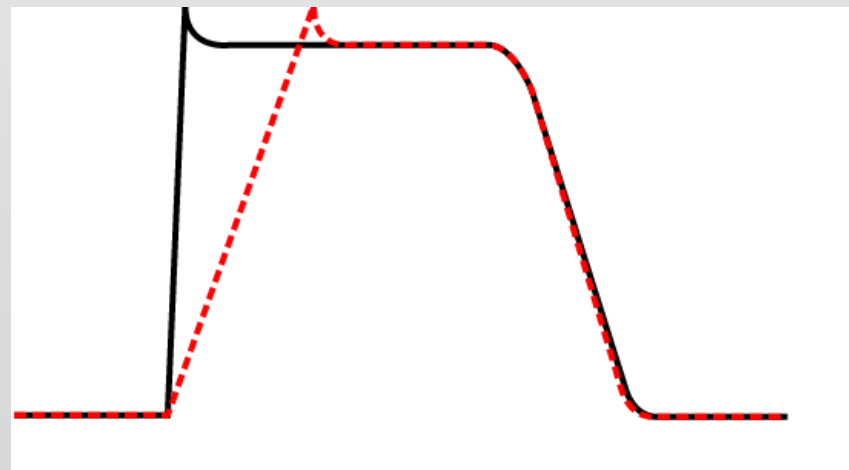
▪ TRIEDA Ib

- blokáda rýchleho Na^+ kanála
- skrátenie transmembránového akčného potenciálu, zníženie excitability, spomalenie vedenia vzruchu
- väzba na **inaktivované** kanály → th. komorových arytmií po IM



▪ TRIEDA Ic

- blokáda rýchlych Na⁺ kanálov → pokles vzostupnej fázy 0 transmembr. akčného potenciálu, jeho skrátenie v Purkyňových vláknach
- spomalenie intraventrik. vedenia normálnych impulzov → možný proarytmogénny úč.
- väzba len na **aktivované** kanály → úč. pri predsieňových aj komorových arytmiách

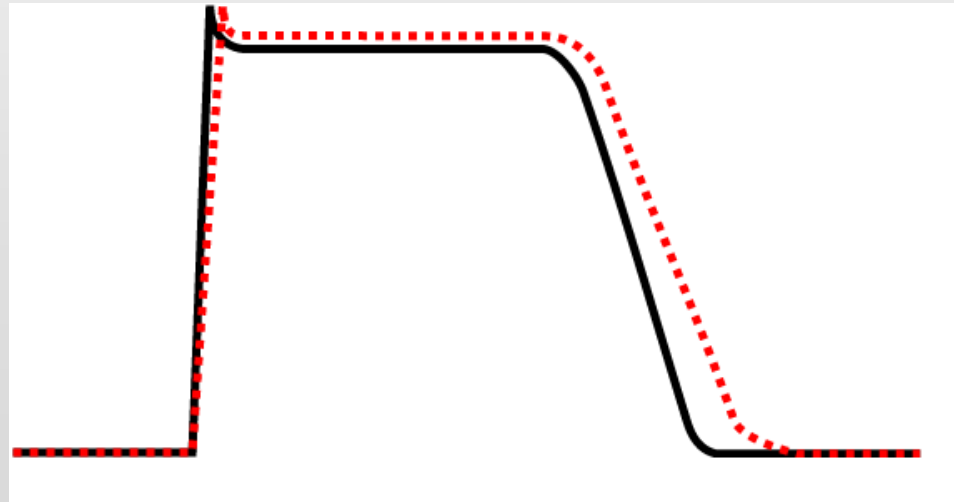


▪ TRIEDA II

- znižujú automáciu, vodivosť, excitabilitu aj kontraktilitu myokardu
- účinky:
 - negatívne chronotropný úč. → spomalenie tepovej frekvencie
 - inhibícia abnormálnej automácie
 - inh. katecholamínmi indukovanej hypokalémie
 - predĺženie refraktérnej fázy
 - zvýšenie fibrilačného prahu predsieňového aj komorového myokardu
 - membránostabilizujúce úč. → posilnenie bradykardie
- I:
 - arytmie v dôsledku zvýšenej sympatikovej aktivity
 - znižujú mortalitu po prekonaní IM

▪ TRIEDA III

- predĺžujú akčný potenciál a refraktérnosť srdcových tkanív → predovšetkým blokádou K^+ kanálov
- aj blokáda Na^+ a Ca^{2+} kanálov, blokáda β -rec., vplyv na reuptake KA



- **TRIEDA IV**

- blokujú vstup Ca^{2+} v 2. fáze transmembránového akčného potenciálu
- diltiazem - spomaľuje vedenie v SA uzle
- **verapamil** - spomaľuje vedenie v AV uzle
- **I:**
 - supraventrikulárne tachykardie
 - fibrilácia a flutter predsiení

Trieda	Mechanizmus	Zástupcovia
I	blokáda Na ⁺ kanála	
Ia	predĺženie depolarizácie	<i>chinidín, disopyramid, prokaínamid, prajmalín</i>
Ib	skrátene depolarizácie	<i>trimekaín, lidokaín, mexiletín, tokainid</i>
Ic	nezmenená depolarizácia	<i>flekainid, propafenón</i>
II	blokáda β -rec.	<i>propranolol, atenolol, metoprolol</i>
III	blokáda K ⁺ kanála, spomalenie repolarizácie	<i>amiodarón, bretýlium, sotalol, ibutilid</i>
IV	blokáda Ca ²⁺ kanála	<i>verapamil, diltiazem</i>



- **VERNAKALANT** (*Brinavess*)

- trieda I a III
- pôsobí prednostne v predsieňach → predlžuje atriálnu refraktérnosť a spomaľuje vedenie impulzov
- spomaľuje vedenie iónových prúdov vo všetkých fázach AP (vrátane K⁺ prúdov v predsieňach)
- **th. atriálnej fibrilácie**



Ďakujem za pozornosť

