

Antihypertenziva

Jana Královičová

Hypertenze

TK opakovaně > **140/90 mm Hg**

Stupně: 1. mírná (140-159 / 90-99)

2. středně závažná (160-179 / 100-109)

3. těžká (> 180 / > 110)

Etiopatogeneze: primární (esenciální) – neznámá příčina 90 %

sekundární – léčba primárního onemocnění 10 %

Farmakologická léčba:

- Obecné cílové hodnoty TK: pod definici hypertenze (< 140/90 mm Hg)
- Nižší hodnoty (< 130/80 mm Hg) pro rizikové populace pacientů – diabetici, po CMP
- Cíl: zabránit orgánovému poškození a snížit morbiditu a mortalitu

Nefarmakologická opatření

Redukce **tělesné hmotnosti**

Redukce přívodu **sodíku, kofeinu**

Snížení přívodu **alkoholu**

Zvýšení **fyzické aktivity** (aerobní)

Omezení **stresu**

Ovlivnění dalších rizikových faktorů aterosklerózy (**hyperlipoproteinémie, kouření**)

Omezení **léčiv** podporující retenci sodíku a vody (NSAIDs), sympatomimetika, kortikosteroidy
a u citlivých žen hormonální antikoncepce

Farmakoterapie

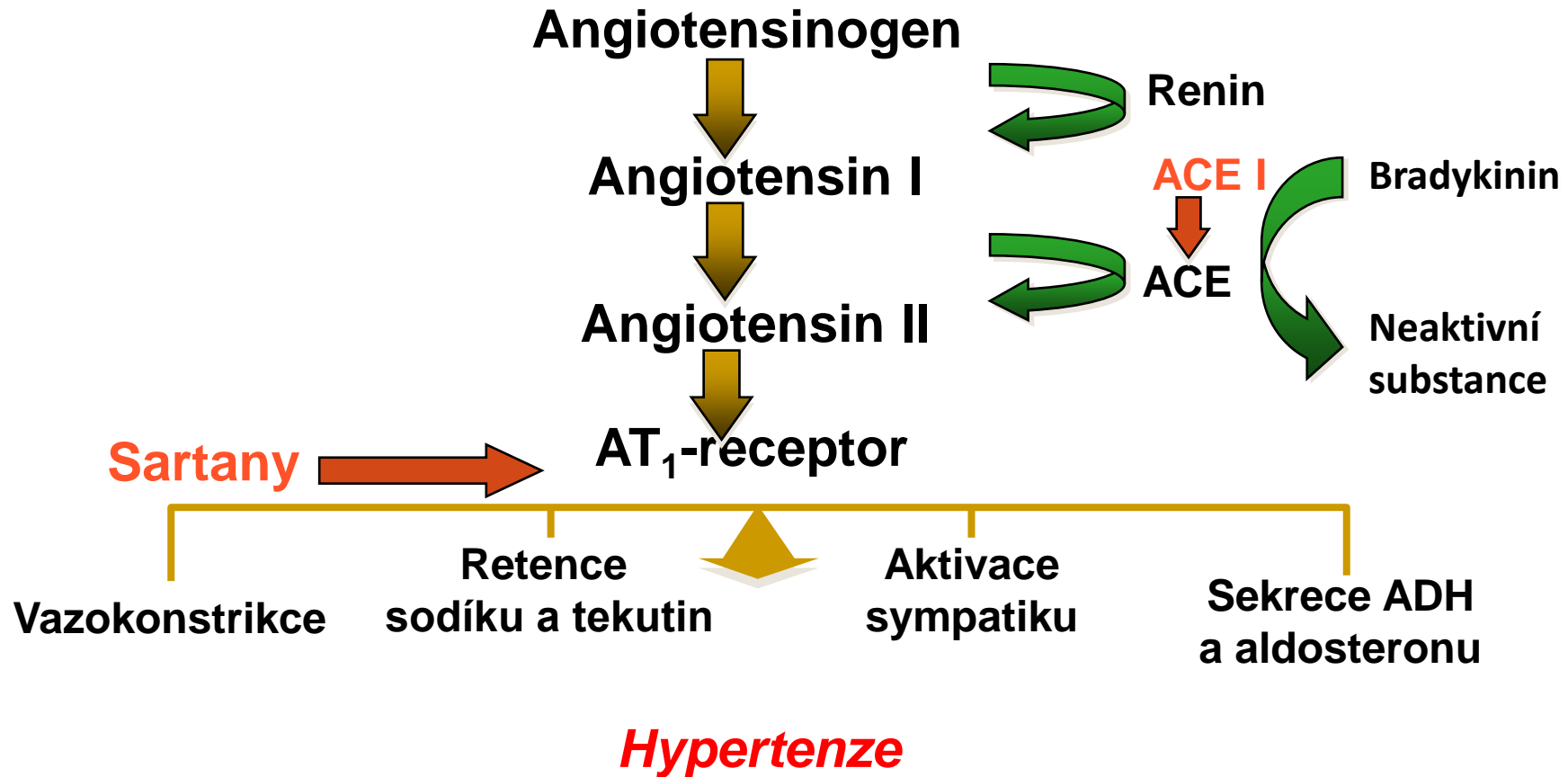
Lék 1. volby (monoterapie i kombinační léčba)

- ACE inhibitory
- AT₁ blokátory (sartany)
- Diuretika
- Blokátory kalciového kanálu (BKK)
- β-blokátory (BB)

Lék 2. volby (pouze v kombinaci s léky volby)

- α-blokátory (prazosin, metazosin, terazosin)
- Centrální antihypertenziva (α-methyldopa, klonidin, moxonidin)
- Přímá vazodilatancia (dihydralazin, minoxidil)
- Aliskiren

Renin-angiotensin-aldosteron systém



ACE inhibitory

Kaptopril, enalapril, perindopril, ramipril, lisinopril, quinapril, cilazapril, fosinopril, trandolapril

MÚ: inh. ACE (brání přeměně neúčinného angiotensinu I na účinný angiotensin II)

- → ↓ periferní rezistence, ↓ objemu cirkulující tekutiny

NÚ: hyperkalémie (inh. aldosteronu)

- **suchý kašel**, angioedém – kumulace kininů (bradykinin)

ACE inhibitory

P.o.

- Parenterálně pouze kaptopril a lisinopril

Rozdíly v biologickém poločasu

- krátkodobý úč. – kaptopril (3x denně) – pouze hypertenzní krize
- střednědobý úč. – enalapril, quinalapil (2x denně)
- dlouhodobý úč. – ostatní (1x denně)

KI: gravidita

Výhody

- postrádají neg. metabolické účinky, mají pozitivní účinek na glycidový metabolismus
- **kardioprotektivní a renoprotektivní** vliv
- **brání ztrátám K⁺** při terapii diuretiky

AT₁ blokátory (sartany)

Losartan, valsartan, telmisartan, irbesartan, eprosartan, kandesartan

MÚ

- **Antagonisté angiotenzinu II na AT₁ rec.**
- Blokují účinky angiotenzinu II vzniklého i jinak než prostřednictvím ACE
- Neblokují účinky kininů vzniklých prostřednictvím ACE

NÚ: vzácně – **hyperkalémie**

P.o., vysoká vazba na plazmatické bílkoviny

Renoprotektivní účinky (snížení proteinurie, zastavení progresu při DM a hypertenzi)

β -blokátory

MÚ

- **blokáda β_1 rec.** v srdci
- blokáda β_1 rec. v juxtaglomerulárním aparátu vede k **blokaci sekrece reninu**
- blok presynaptických rec. vede k inh. uvolňování NA (\downarrow vyplavování katecholaminů v CNS)
- **labetalol a karvedilol** tlumí i α -rec.

Účinky

- Negativně inotropní, chronotropní, dromotropní, bathmotropní
- \downarrow periferní cévní rezistence, útlum RAAS, \downarrow nitrooční tlak
- Kardioprotektivní (antiischemický, antiarytmický, bradykardizující)

Hypotenzní účinek během 1-2 týdnů

KI: AV-blokáda vyššího stupně, AB/CHOPN, ICHDK, DM, metabolický syndrom

β -blokátořy - NÚ

KVS – bradykardie, hypotenze, A-V blok (β_1)

Bronchy – bronchokonstrikce (nevhodné u astmatu či CHOPN) (β_2)

Metabolismus sacharidů – prodluřuje zotavení z hypoglykemie (β_2 – inh. glykogenolýzy), navíc blokuř tachykardii – příznak hypoglykemie (β_1), **nevhodné u DM**

Metabolismus lipidů – **negativní vliv na lipidový profil** (stoupá VLDL a TAG, klesá HDL) (β_2)

Hyperkalemie – blok osy RAAS (β_1)

CNS – únava, poruchy spánku, deprese

Rebound fenomén (vlivem zvýšené citlivosti a up regulace rec.) – vysazovat pomalu!

β -blokátory

Neselektivní bez ISA

- Metipranolol, propranolol, sotalol, timolol

Neselektivní s ISA

- Pindolol, bopindolol, karteolol

Selektivní bez ISA (β_1)

- Atenolol, metoprolol, bisoprolol, betaxolol, nebivolol, esmolol

Selektivní s ISA

- Acebutolol, celiprolol

ISA (VSA) = vnitřní sympatomimetická aktivita – blokáda receptoru není úplná

- Vhodné např. u astmatu

Blokátory kalciových kanálů

MÚ: **blokátory Ca²⁺ kanálů typu L** – brání průniku Ca²⁺ do b. hladké svaloviny cév a myokardu → vazodilatace

- Antihypertenzní účinek dán poklesem periferní cévní rezistence

Dělení

- **Dihydropyridiny** („dipiny“) – vysoká selektivita k cévám → antihypertenziva
- **Benzothiazepiny** (diltiazem) → antiarytmika
- **Fenylalkylaminy** (verapamil) → antiarytmika

NÚ: zarudnutí, pocit tepla v obličeji (vazodilatace), bolesti hlavy, otoky nohou, reflexní tachykardie, **bradykardie** (diltiazem, verapamil), **A-V blok** (verapamil, diltiazem), obstipace – verapamil

Blokátory kalciových kanálů

KI – verapamil a diltiazem:

- kombinace s **β -blokátory** (potenciace bradykard. efektu a vyšší výskyt převodních poruch)
- srdeční selhání

LI: **metabolizace CYP 450** (verapamil a diltiazem inhibitory 1A2, 3A4)

Podle biologického poločasu:

- **1. generace** (krátký $t_{1/2}$) – verapamil, diltiazem, nifedipin (+ nižší vaskulární selektivita)
- **2. generace** (střední až dlouhý $t_{1/2}$) – nimodipin, isradipin, nitrendipin, felodipin
- **3. generace** (dlouhý $t_{1/2}$) - amlodipin, lercanidipin, lacidipin

Diuretika

Methylxanthiny

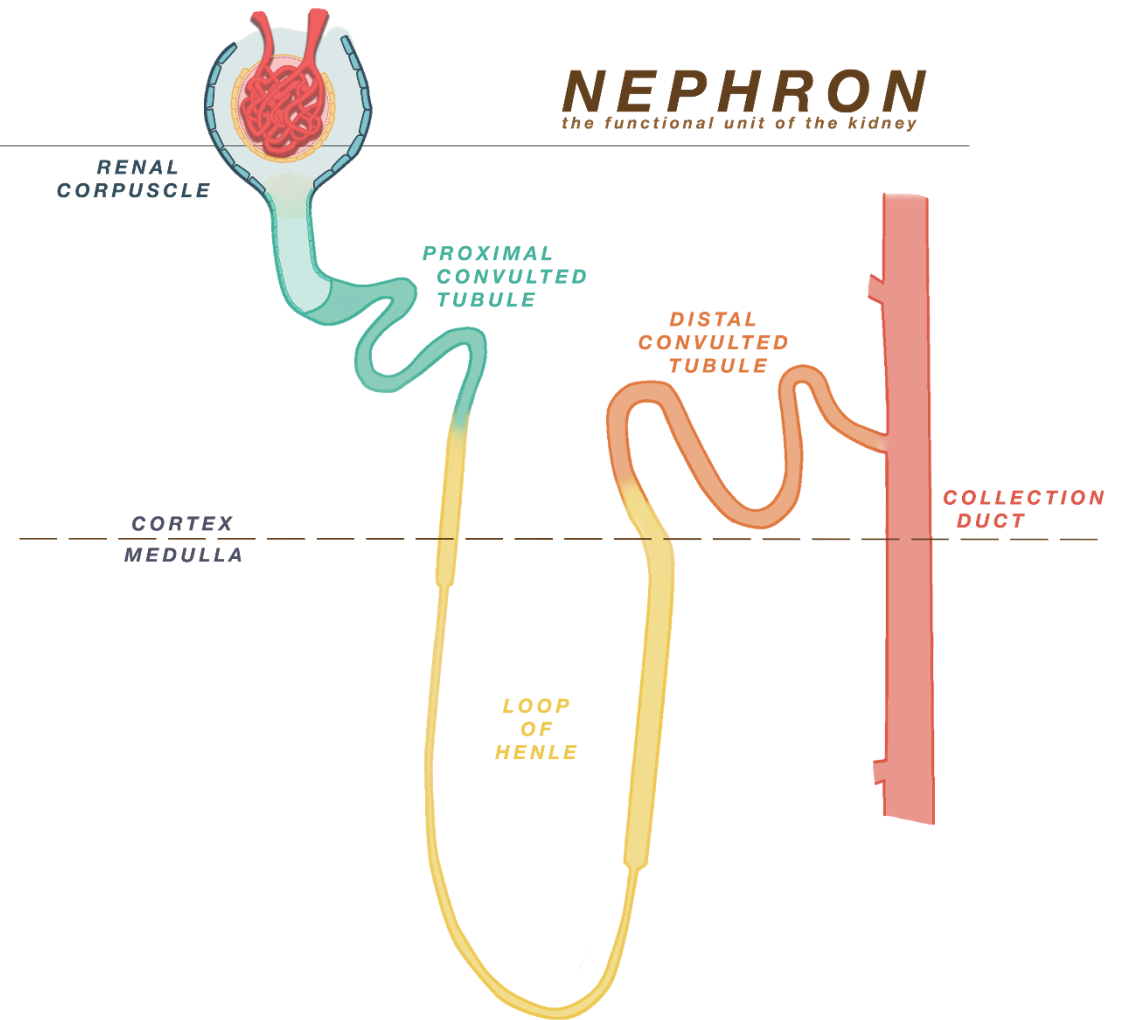
Proximální diuretika (inhibitory karboanhydrázy)

Klíčková diuretika

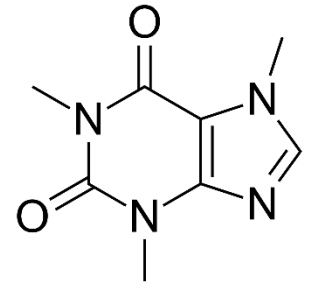
Distální diuretika

Kalium šetřící diuretika

Osmotická diuretika



Diuretika - methylxanthiny



MÚ: glomerulus

- Blokáda adenosinových A-rec. → dilatace vas afferens → ↑ glomerulární filtrace

Theofylin, aminofylin (směs theofylinu s ethylendiaminem) – bronchodilatancia

Kofein, theobromin

Proximální diuretika

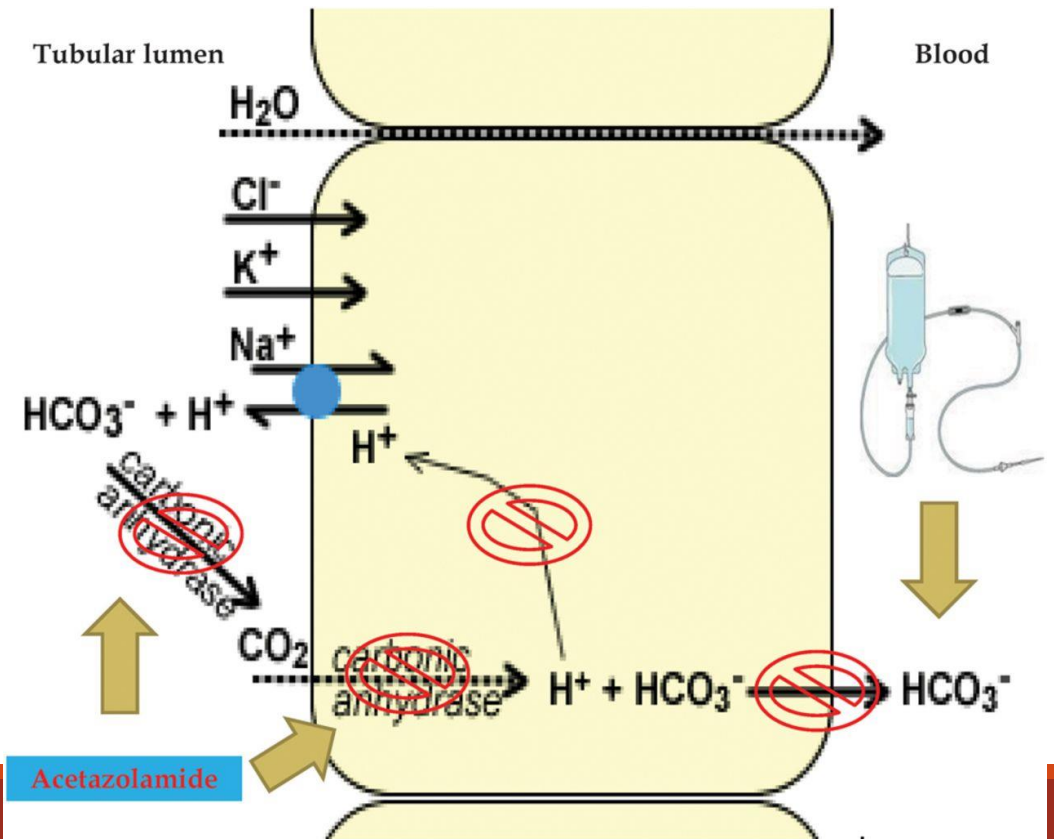
MÚ: **inh. enzymu karboanhydrázy**

- → netvoří se H_2CO_3 → chybí H^+ pro antiport H^+/Na^+ → Na^+ není resorbován, odchází s vodou

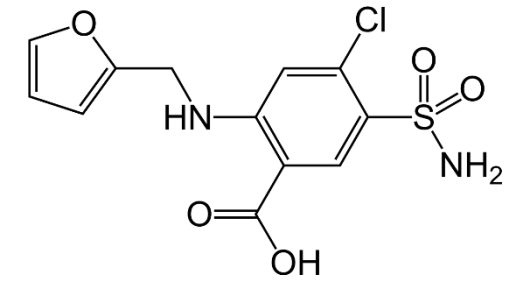
NÚ: metabolická acidóza

I: metabolická alkalóza, glaukom

Acetazolamid, dorzolamid, brinzolamid

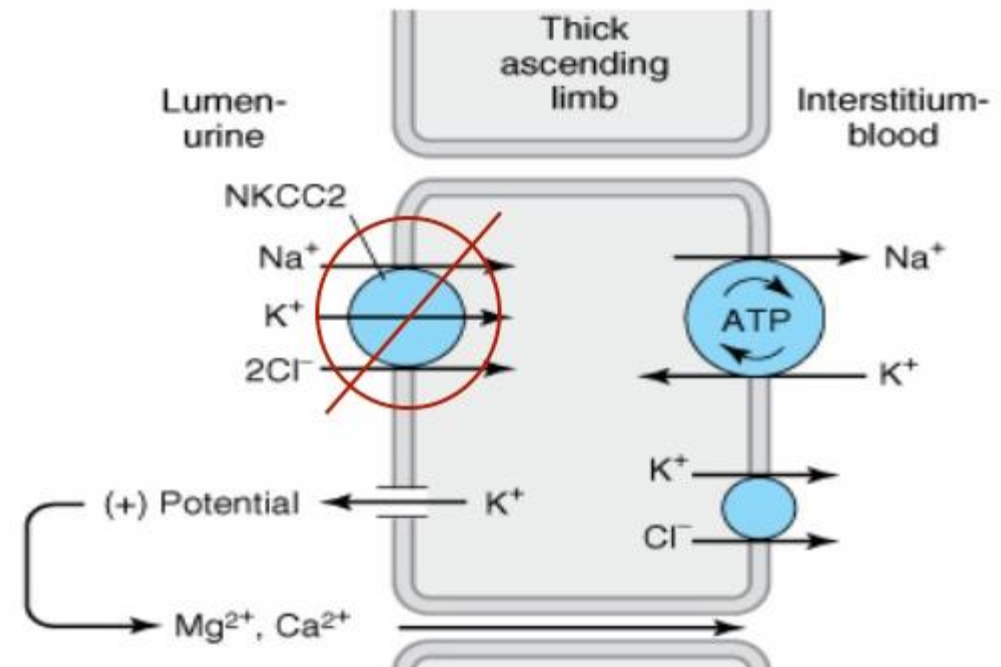


Kličková diuretika



Furosemid (p.o., i.v. podání)

- MÚ: **inh. $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ kotransportéru** ve vzestupném raménku H. kličky
- Ztráty Na^+ , K^+ , vody
- Ztráty Ca^{2+} , Mg^{2+}
- \uparrow hladiny kyseliny močové v plazmě



Kličková diuretika

Furosemid

- **NÚ**
 - trombózy (↑ viskozita krve), ototoxicita, GIT, hyponatrémie, hypokalémie, hypomagnezémie, hypokalcémie, hyperurikémie, alergické reakce (sulfonamidová struktura), ↓ uvolňování inzulínu (deplece K^+ a aktivace RAAS)
- **P.o.** – účinek do 30-60 min, max. za 1-2 h, trvá cca 6 h
- **I.v.** – účinek za 5 min, trvání 1-2 h (**krátký, silný účinek**, vhodný také pro akutní stavy – hypertenzní krize, rychlé vstřebání akutních otoků)
- **I:** arteriální **hypertenze** (při renálním selhání), **retence tekutin** při srdečním selhání

Kyselina etakrynová, azosemid, torasemid, etozolin

Distální diuretika (thiazidová)

Hydrochlorothiazid (p.o.)

- MÚ: **inh. resorpce (kotransportu) Na^+/Cl^-** → ztráty Na^+ , K^+ , vody
- Účinek do 2 h, max. po 3-6 h, setrvává 6-12 h
- Hypotenzní účinek **po 3-4denní terapii**, po vysazení odezní s latencí několika dnů
- **NÚ**
 - **Hypokalemie** (v důsledku hyponatremie se do moči vylučuje více K^+ v distálním tubulu)
 - **Metabolická alkalóza** (v důsledku hypokalemie)
 - **Hyperurikemie** (HCT v exkreci soutěží s kyselinou močovou)
 - **Hyperglykemie** (v důsledku hypokalemie – inh. sekrece inzulínu)

Distální diuretika (thiazidová)

Chlortalidon (p.o. ob den – dlouhý $t_{1/2}$)

- Účinek obdobný jako HCT, ale **delší působení** a výraznější hypokalemizující účinek
- V krvi vázán na albumin a ery, účinek přetrvává cca 2 dny, při každodenním podání riziko kumulace

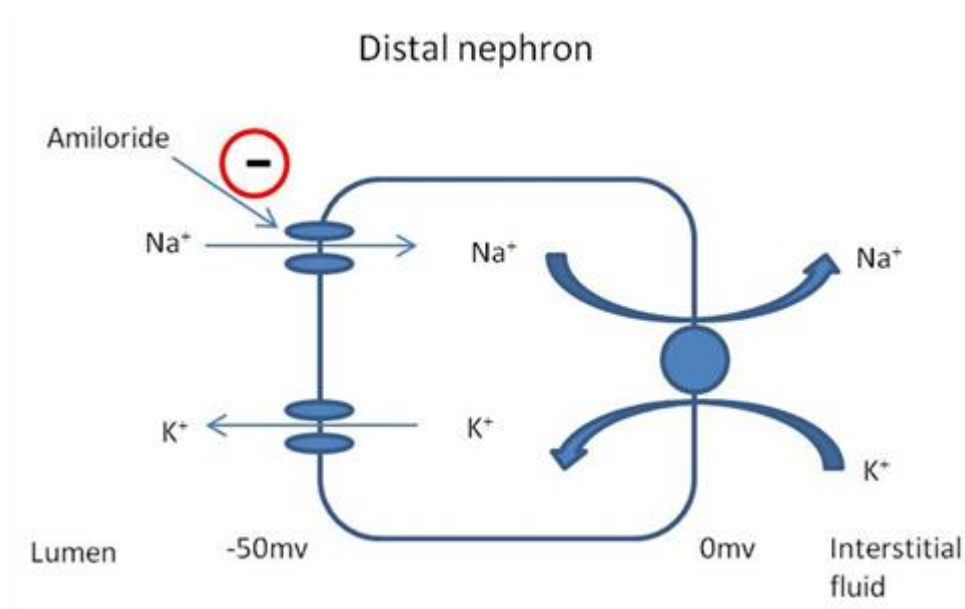
Indapamid, metipamid (p.o.)

- Méně NÚ, i přímý účinek na hladké svaly cév (vazodilatační)

Kalium šetřící diuretika

Amilorid (p.o.), (triamteren)

- MÚ: **inh. antiport Na^+/K^+** → inh. resorbce Na^+ a vody
 - Inh. exkrece K^+
- **NÚ**: hyperkalemie



Kalium šetřící diuretika

Spirolakton, eplerenon (p.o.)

- MÚ: **antag. aldosteronu** na mineralokortikoidních rec. → inh. antiport Na^+/K^+
- **Antiandrogenní** účinky
- **NÚ**: hyperkalemie, gynekomastie
- Účinný hlavně při **hyperaldosteronismu**

α -blokátory

Doxazosin, terazosin, (tamsulosin – pouze BHP)

MÚ: selektivní **blok α_1 rec.** → ↓ periferní rezistence

NÚ: ortostatická hypotenze až synkopa (začínat nízkou dávkou), reflexní tachykardie, palpitace, otoky dolních končetin

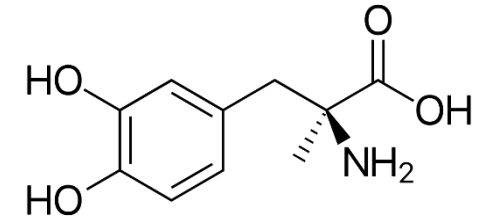
KI: srdeční selhání

I: hypertenze, symptomatická terapie **benigní hyperplazie prostaty (BHP)**

Centrální antihypertenziva

Methyldopa

- MÚ: **aktivace α_2 rec.** v kmeni CNS → vazodilatace
- Metabolizace na *methylnoradrenalin* – falešný neurotransmitter
- NÚ: CNS (ospalost, závratě, děsivé sny, deprese), kratší doba účinku
- Antihypertenzivum volby v graviditě



Urapidil

- MÚ:
 - Kombinovaný centrální a periferní účinek – **aktivace α_2 rec.** (↓ aktivity sympatiku), **aktivace 5-HT rec., blokáda α_1 rec.** (vazodilatace)
- NÚ: závratě, nevolnost počátkem terapie

Centrální antihypertenziva

Moxonidin, rilmenidin

MÚ: **aktivace imidazolinových I₁ rec.** (a α_2 rec.)

- ↓ aktivity sympatiku a ↓ TK

NÚ: rilmenidin – úzkost, nespavost, deprese, moxonidin – bradykardie, A-V blokáda

KI: moxonidin – srdeční nedostatečnost

Ostatní přímá vazodilatancia

MÚ: vazodilatace → ↓ periferní cévní rezistence

Dihydralazin

- MÚ: ovlivnění Ca^{2+}
- Především těhotenská hypertenze, při vyšším dávkování značný výskyt NÚ

Minoxidil

- velké množství NÚ, pouze u rezistentní hypertenze jako součást kombinační terapie

Ostatní přímá vazodilatancia

Nitroprusid sodný

- MÚ: **donor NO** → aktivace guanylátcyklázy, ↑ **cGMP**, relaxace svalů (vazodilatace)
- FK
 - V ery **rozklad na NO a kyanid**, většina CN^- vázán v ery, zbytek uvolněn a metabolizován v játrech na SCN^- , ten pomalu vylučován ledvinami
 - Po podání kontinuální **i.v.** inf. za monitorace TK – velmi krátký $t_{1/2}$, nástup účinku cca 3 min., hl. hypertenzní krize
- NÚ: toxické kyanidy (antidotum thiosíran sodný – konverze na SCN^-)

Aliskiren

MÚ: **přímý inhibitor reninu** (↓ RAAS)

P.o.

NÚ: průjem, hypotenze, palpitace, hyperkalemie

Nový, neregistrovaný v ČR

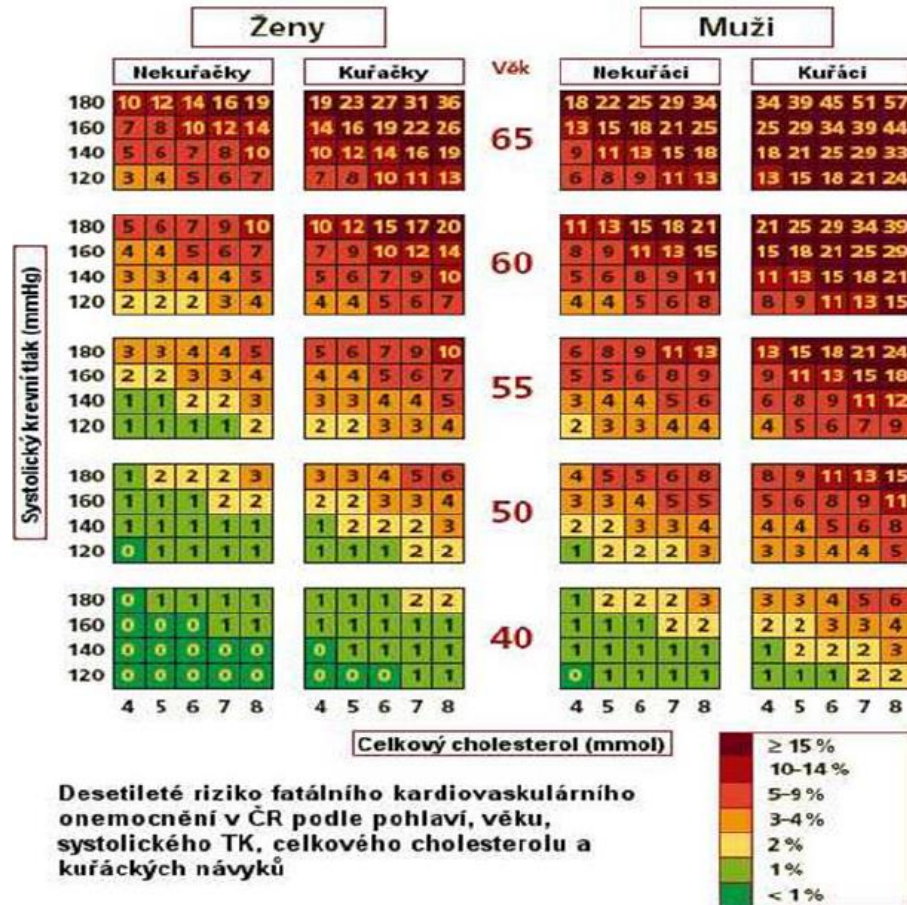
Strategie terapie hypertenze

	Bez komplikací	S komplikacemi
TK > 180 / 110	Farmakoterapie ihned	Farmakoterapie ihned
TK = 150 – 179 / 95 - 109	Farmakoterapie do 1 měsíce	Farmakoterapie ihned
TK = 140 – 149 / 90 - 94	Farmakoterapie do 3 měsíců	Farmakoterapie do 1 měsíce
TK = 130 – 139 / 85 - 89	Neléčit	Farmakoterapie do 1 měsíce

... <http://www.hypertension.cz/sqlcache/hypertenze-2-2017.pdf>

Komplikace: subklinické orgánové poškození, manifestní KVS nebo renální onemocnění, DM, metabolický syndrom, SCORE > 5%

SCORE



Kombinační léčba arteriální hypertenze

Dvojkombinace

- diuretikum (hl. thiazidové) + ACE I
- diuretikum (hl. thiazidová) + sartan
- BKK + ACE I
- BKK + sartan
- BKK (dihydropyridin) + BB
- BKK + α -blokátor

- KI: BB + BKK (verapamil, diltiazem) !

Kombinační léčba arteriální hypertenze

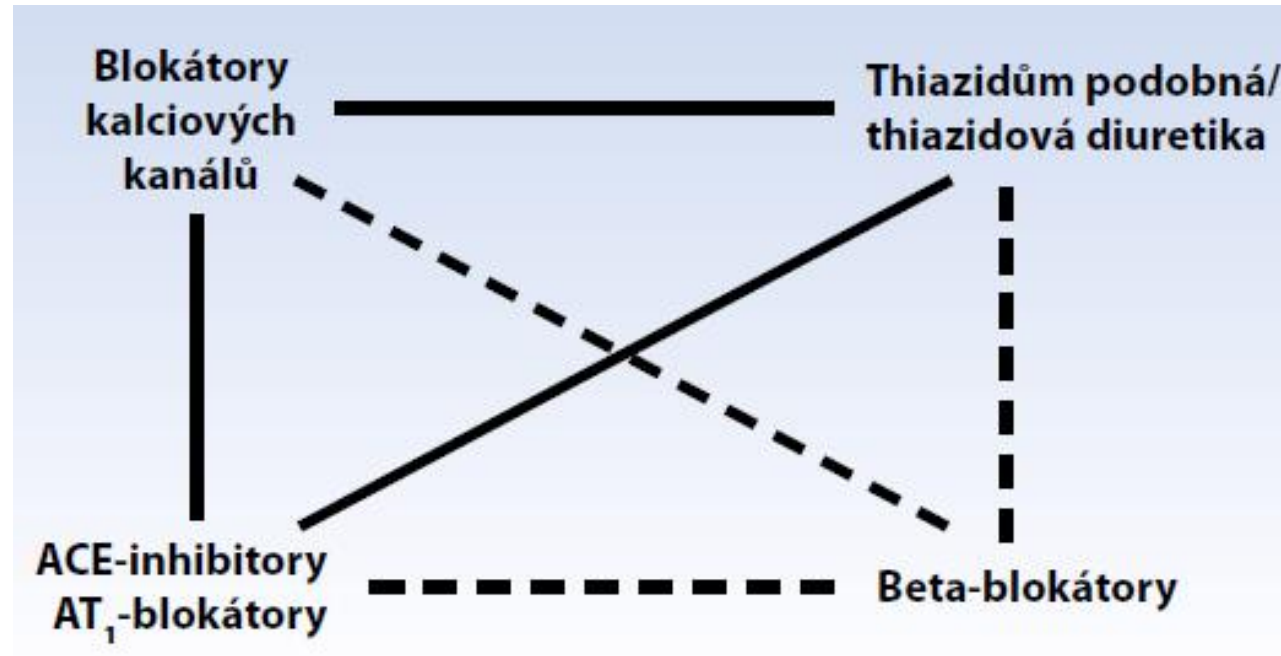
Trojkombinace – součástí by mělo být diuretikum

- Diuretikum (hl. thiazidové) + ACE I + BKK
- Diuretikum (hl. thiazidové) + sartan + BKK
- Diuretikum (hl. thiazidové) + BKK (dihydropyridin) + BB
- Diuretikum (hl. thiazidové) + ACE I + BB
- Diuretikum (hl. thiazidové) + sartan + BB
- Diuretikum (hl. thiazidové) + ACE I + centrální antihypertenzivum
- Diuretikum (hl. thiazidové) + sartan + centrální antihypertenzivum
- Diuretikum (hl. thiazidové) + BB + α -blokátor

Rezistentní hypertenze – přetrvává i při trojkombinaci pak:

- Kombinace 4-7 léků
- Příčina: špatná compliance, obezita, sekundární hypertenze, léky zvyšující TK, expanze volumu v důsledku renální insuficience

Kombinační léčba arteriální hypertenze



<http://www.hypertension.cz/sqlcache/hypertenze-2-2017.pdf>

Pozn.: Plnou čarou jsou označeny doporučené kombinace, přerušovanou čarou kombinace s nižším aditivním antihypertenzním potenciálem (ACE-I, AT₁ blokátory + BB) nebo s vyšším rizikem nežádoucích metabolických účinků (diuretika + BB) nebo s nedostatečnými důkazy z prospektivních studií (BKK + BB, kombinace nondihydropyridinového BKK s BB je KI!)

Antihypertenziva při DM

Metabolicky pozitivní:

- ACE-i, sartany (případně kombinace se spironolaktonem)
- Kardioprotektivní, vazoprotektivní, zlepšují prognózu u rizikových pacientů s ICHS, CMP, aterosklerózou, DM

Metabolicky neutrální:

- Blokátory kalciového kanálu

Metabolicky negativní:

- β -blokátory (kromě karvedilolu a nebivololu) - ↓ HDL, ↑ TAG
- Diuretika (hlavně thiazidová) - ↑ TAG, cholesterol, negativně na glukózovou toleranci

Arteriální hypertenze v graviditě

Methyldopa – lék volby

Atenolol, metoprolol – od 2. a 3. trimestru