

Jiří Vítovec, Jindřich Špinar, Lenka Špinarová a kolektiv

Farmakoterapie kardiovaskulárních onemocnění

3., zcela přepracované a doplněné vydání



Poděkování

Poděkování za podporu, která umožnila vydání publikace, patří společnostem Boehringer Ingelheim, spol. s r.o., PRO.MED.CS Praha a.s. a SERVIER s.r.o.

Jiří Vítovec, Jindřich Špinar, Lenka Špinarová a kolektiv

Farmakoterapie kardiovaskulárních onemocnění

3., zcela přepracované a doplněné vydání

Grada Publishing

Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude trestně stíháno.

**Prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC, prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC,
prof. MUDr. Lenka Špinarová, Ph.D., FESC a kolektiv**

FARMAKOTERAPIE KARDIOVASKULÁRNÍCH ONEMOCNĚNÍ
3., zcela přepracované a doplněné vydání

Kolektiv spoluautorů:

Prof. MUDr. Lubomír Elbl, CSc., PharmDr. Milan Juhás, MUDr. Vladimír Kincl, Ph.D., doc. MUDr. Růžena Lábrová, Ph.D., doc. MUDr. Ondřej Ludka, Ph.D., MUDr. Jana Michalcová, doc. MUDr. Miroslav Novák, CSc., MUDr. Zuzana Nováková, Ph.D., MUDr. Jindřich Olšovský, Ph.D., doc. MUDr. Roman Panovský, Ph.D., doc. MUDr. Mgr. Jiří Pařenica, Ph.D., prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc., MUDr. Jiří Sikora, prof. MUDr. Vladimír Soška, CSc., prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

Recenzent:

Prof. MUDr. Miloš Tábořský, CSc., FESC, FACC, MBA

Vydání odborné knihy schválila Vědecká redakce nakladatelství Grada Publishing, a.s.

© Grada Publishing, a.s., 2017

Cover Photo © allphoto, 2017

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 6554. publikaci

Odpovědná redaktorka Mgr. Helena Vorlová

Sazba a zlom, překreslení obrázků dle podkladů autorů Jakub David

Počet stran 256

1. vydání, Praha 2017

Vytiskly Tiskárny Havlíčkův Brod, a.s.

Názvy produktů, firem apod. použité v této knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno. Postupy a příklady v knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů. Z jejich praktického uplatnění ale nevyplývají pro autory ani pro nakladatelství žádné právní důsledky.

ISBN 978-80-271-9727-9 (ePub)

ISBN 978-80-271-9726-2 (pdf)

ISBN 978-80-247-4713-2 (print)

Autorský kolektiv

Hlavní autoři a pořadatelé:

Prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC

I. interní kardiologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC

Interní kardiologická klinika LF MU a FN Brno-Bohunice

Prof. MUDr. Lenka Špinarová, Ph.D., FESC

I. interní kardiologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Spoluautoři:

Prof. MUDr. Lubomír Elbl, CSc.

Kardiologická ordinace Lesná, Brno

PharmDr. Milan Juhás

Oddělení klinické farmacie, Nemocniční lékárna FN u sv. Anny v Brně
a Farmakologický ústav LF MU, Brno

MUDr. Vladimír Kincl, Ph.D.

I. interní kardiologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Doc. MUDr. Růžena Lábrová, Ph.D.

Interní kardiologická klinika LF MU a FN Brno-Bohunice

Doc. MUDr. Ondřej Ludka, Ph.D.

Interní kardiologická klinika LF MU a FN Brno-Bohunice

MUDr. Jana Michalcová

Oddělení klinické hematologie FN Brno-Bohunice

Doc. MUDr. Miroslav Novák, CSc.

I. interní kardiologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

MUDr. Zuzana Nováková, Ph.D.

Fyziologický ústav LF MU, Brno

MUDr. Jindřich Olšovský, Ph.D.

II. interní klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Doc. MUDr. Roman Panovský, Ph.D.

I. interní kardiologická klinika LF MU a FN sv. Anny v Brně

Doc. MUDr. Mgr. Jiří Pařenica, Ph.D.

Interní kardiologická klinika LF MU a FN Brno-Bohunice

Prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc.

Oddělení klinické hematologie FN Brno-Bohunice

MUDr. Jiří Sikora

I. interní kardiologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Prof. MUDr. Vladimír Soška, CSc.

Oddělení klinického komplementu FN u sv. Anny v Brně

Prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

II. interní klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Obsah

Seznam zkratk	XI
Předmluva	XVII

1 Inhibitory systému renin-angiotenzin-aldosteron (Jindřich Špinar, Lenka Špinarová, Jiří Vítovec)	1
1.1 Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE-I)	1
1.1.1 Mechanismus účinku	1
1.1.2 Rozdělení ACE-I	3
1.1.3 Základní charakteristika ACE-I	3
1.1.4 Indikace ACE-I	8
1.1.5 Nežádoucí účinky a kontraindikace	10
1.2 Blokátory receptoru 1 pro angiotenzin II (ARB, sartany)	11
1.2.1 Mechanismus účinku ARB	11
1.2.2 Rozdělení ARB	11
1.2.3 Základní charakteristika ARB	12
1.2.4 Indikace ARB	13
1.2.5 Nežádoucí účinky a kontraindikace	15
1.3 Blokátory mineralokortikoidních receptorů (BMR)	15
1.3.1 Mechanismus účinku BMR	15
1.3.2 Základní charakteristika BMR	16
1.3.3 Indikace BMR	17
1.4 Blokátory reninu	18
1.4.1 Mechanismus účinku blokátorů reninu	18
1.4.2 Základní charakteristika blokátoru reninu aliskirenu	18
1.4.3 Indikace blokátorů reninu	18
1.5 Dualní inhibitor sacubitril – valsartan LCZ696	18
2 Betablokátory (Jiří Vítovec, Jindřich Špinar)	21
2.1 Mechanismus účinku betablokátorů (BB)	21
2.2 Rozdělení betablokátorů	23
2.3 Základní charakteristika betablokátorů	25
2.4 Indikace betablokátorů	27
2.5 Nežádoucí účinky, lékové interakce a kontraindikace	33
2.5.1 Metabolické nežádoucí účinky	33
3 Blokátory vápníkových kanálů (CAA) (Vladimír Kincl, Roman Panovský)	37
3.1 Mechanismus účinku CAA	37
3.2 Rozdělení CAA	38
3.3 Základní charakteristika CAA	39
3.4 Indikace CAA	44
3.5 Nežádoucí účinky a kontraindikace	48
4 Alfablokátory a centrální agonisté (Miroslav Souček)	51

4.1 Mechanismus účinku alfablokátorů a centrálních agonistů	51
4.2 Dělení alfablokátorů a centrálních agonistů	51
4.3 Přehled základních alfablokátorů a centrálních agonistů.....	52
4.4 Indikace alfablokátorů a centrálních agonistů	55
4.5 Nežádoucí účinky a kontraindikace alfablokátorů a centrálních agonistů.....	57
5 Vazodilatační látky (Lenka Špinarová, Ondřej Ludka)	59
5.1 Mechanismus účinku a rozdělení vazodilatačních látek	59
5.1.1 Natriuretické peptidy.....	59
5.2 Základní charakteristika přímých vazodilatátorů	60
6 Nitráty (Ondřej Ludka, Jindřich Špinar).....	63
6.1 Mechanismus účinku nitrátů	63
6.2 Základní charakteristika nitrátů.....	64
6.3 Indikace nitrátů	67
6.4 Nežádoucí účinky a kontraindikace	68
7 Diuretika (Miroslav Souček, Jindřich Špinar)	71
7.1 Mechanismus účinku diuretik	71
7.2 Rozdělení diuretik	71
7.3 Základní charakteristika diuretik.....	72
7.4 Indikace diuretik.....	77
7.5 Nežádoucí účinky diuretik.....	81
8 Digoxin, inotropní látky a sympatomimetika (Jiří Vítovec, Lenka Špinarová, Jiří Pařenica)	83
8.1 Mechanismus účinku a rozdělení	83
8.2 Srdeční glykosidy – základní charakteristika	83
8.3 Digoxin – nežádoucí účinky a kontraindikace	85
8.4 Digoxin – indikace a kontraindikace.....	86
8.5 Ostatní pozitivně inotropní látky	87
8.5.1 Inhibitory fosfodiesterázy III (PDE III)	87
8.5.2 Senzitizéry vápníku (calcium sensitisers)	88
8.5.3 Nové inotropní látky.....	89
8.5.4 Sympatomimetika	89
8.5.4.1 Sympatomimetika s vyrovnaným inotropním a vazokonstrikčním účinkem	89
8.5.4.2 Sympatomimetika s převážně inotropním účinkem	92
8.5.4.3 Sympatomimetika s převážně vazokonstrikčním účinkem.....	94
9 Antitrombotika (Jiří Sikora, Jana Michalcová, Miroslav Penka, Ondřej Ludka).....	97
9.1 Antiagregancia (protideštičkové léky).....	97
9.1.1 Kyselina acetylsalicylová (ASA, aspirin)	99
9.1.2 Blokátory ADP receptorů	100
9.1.3 Strategie duální antiagregační terapie	102

9.1.4	Inhibitory glykoproteinových receptorů IIb/IIIa.....	104
9.2	Antikoagulační léky.....	106
9.2.1	Nefrakcionovaný heparin.....	106
9.2.2	Nízkomolekulární hepariny.....	107
9.2.3	Nepřímé inhibitory faktoru Xa	109
9.2.4	Kumariny, resþ. antagonisté vitamínu K.....	110
9.2.5	Nová perorální antikoagulancia (NOAC).....	112
9.2.6	Antidota nových antikoagulancií	119
9.3	Trombolytika	120
10	Antiarytmika (Miroslav Novák, Růžena Lábrová, Zuzana Nováková Milan Juhás)	125
10.1	Mechanismus účinku antiarytmik.....	125
10.2	Rozdělení antiarytmik.....	125
10.3	Základní charakteristiky jednotlivých antiarytmik.....	128
10.3.1	Inhibitory rychlého sodíkového kanálu.....	128
10.3.2	Betablokátory.....	134
10.3.3	Inhibitory repolarizace (inibitory K ⁺ kanálu)	136
10.3.4	Betablokátory vápníkového kanálu	143
10.3.5	Ostatní antiarytmika	145
10.3.6	Stručný přehled způsobu podání, biologického poločasu	149
	a metabolické eliminace antiarytmik	149
10.4	Indikace, nežádoucí účinky, interakce, kombinace antiarytmik	151
10.4.1	Interakce antiarytmik mezi sebou	151
10.4.2	Léky prodlužující QT interval.....	154
10.4.3	Použití antiarytmik u pacientů s hepatopatií a nefropatií.....	156
10.5	Obecné zásady antiarytmické terapie.....	157
10.6	Inovativní molekuly v oblasti antiarytmické léčby.....	157
11	Hypolipidemika (Vladimír Soška)	159
11.1	Mechanismus účinku hypolipidemik	159
11.2	Rozdělení hypolipidemik	162
11.3	Základní charakteristika hypolipidemik.....	162
11.3.1	Statiny	162
11.3.2	Pryskyřice (sekvestranty žlučových kyselin)	164
11.3.3	Inhibice resorpce cholesterolu ezetimib	164
11.3.4	Inhibitory PCSK9.....	165
11.3.5	Fibráty.....	166
11.4	Indikace hypolipidemik	167
11.4.1	Monoterapie hypolipidemiky	167
11.4.2	Kombinace hypolipidemik.....	169
11.5	Nežádoucí účinky a kontraindikace	170
11.5.1	Nežádoucí účinky statinů	170
11.5.2	Nežádoucí účinky pryskyřic.....	170
11.5.3	Nežádoucí účinky ezetimibu	171

11.5.4	Nežádoucí účinky PCSK9 inhibitorů	171
11.5.5	Nežádoucí účinky fibrátů	171
12	Ostatní léky užívané v kardiologii (Jiří Vítovec, Lenka Špinarová, Jindřich Olšovský, Luboš Elbl).....	173
12.1	Pentoxifylin	173
12.2	Inhibitory fosfodiesterázy 5 (PDE5).....	174
12.3	Kardioprotektivní látky	177
12.3.1	Trimetazidin a ranolazin.....	177
12.3.2	Aktivátor draslíkových kanálů nicorandil	178
12.4	Inhibitor I _f kanálu v sinusovém uzlu	179
12.5	Imunosupresiva používaná u transplantace srdce.....	181
12.6	Perorální antidiabetika.....	188
12.6.1	Léčiva ovlivňující inzulinovou rezistenci.....	191
12.7	Kardiotoxicity protinádorové léčby.....	196
12.7.1	Definice kardiotoxicity chemoterapie	199
12.7.2	Patogeneze kardiotoxicity	200
12.7.3	Srdeční selhání	200
12.7.4	Ischemie myokardu	206
12.7.5	Hypertenze.....	207
12.7.6	Arytmie	207
12.7.7	Tromboembolická nemoc.....	208
13	Základní liekové interakcie a farmakogenetika kardiovaskulárnych liekov (Milan Juhás)	211
13.1	Rozdelenie.....	211
13.2	Farmaceutické interakcie	211
13.3	Farmakokinetické interakcie.....	212
13.4	Farmakodynamické interakcie	214
13.5	Klinicky najviac významné liekové interakcie	215
13.5.1	Perorálne antikoagulanciá	215
13.5.2	Nové priame antikoagulanciá.....	216
13.5.3	Inhibítory ADP-šprostredkovanej agregácie trombocytov	217
13.5.4	Hypolipidemiká.....	218
13.5.5	Digoxín	218
13.6	Farmakogenetika kardiovaskulárnych liečiv	218
14	Od klinických štúdií ke klinické praxi (Jindřich Špinar, Lenka Špinarová, Jiří Vítovec)	221
	Přehledné učebnice kardiovaskulární farmakoterapie.....	227
	Rejstřík	229
	Souhrn	235
	Summary	237

Seznam zkratk

2,5-ISDN	isosorbid 2,5-dinitrát
5-ISMN	isosorbid 5-mononitrát
ACE	angiotenzin-konvertující enzym
ACE-I	inhibitor ACE
AII A	antagonista AII receptoru
AII	angiotenzin II
AIM	akutní infarkt myokardu
AKS	akutní koronární syndrom
ALDH-2	aldehyd dehydrogenáza
AMP	adenosinmonofosfát
ANP	atriální natriuretický peptid
AP	akční potenciál
AP	angina pectoris
APC	antigen nesoucí buňky (antigen presenting cell)
aPTT	parciální tromboplastinový čas
ARB	antagonista AII receptoru (angiotensin receptor blocker)
ASA	kyselina acetylsalicylová
ASE	American Society of Echocardiography
ATP	adenosintrifosfát
AUC	plocha pod křivkou (area under the curve)
AZA	azathioprin
BAS	basiliximab
BB	betablokátory
BHP	benigní hyperplazie prostaty
BMI	body mass index
BMR	blokátory mineralokortikoidních receptorů
BMS	metalický stent (bare metal stent)
BNP	mozkový natriuretický peptid (brain natriuretic peptide)
CAA	blokátory vápníkových kanálů
CABG	aortokoronární bypass
CAGE	chymostatin-sensitive angiotensin generating enzyme
CaMKII	kalmodulin-dependentní proteinkináza II
cGMP	cyklický guanosin monofosfát
CK	kreatinkináza
CMP	cévní mozková příhoda
CMV	cytomegalovirus
CNI	kalcineurinový inhibitor
CNP	centrální natriuretický peptid
COX	cyklooxygenáza
CRCD	Chemotherapy Related Cardiac Dysfunction
CRCE	Cardiac Review and Evaluation Committee

CrCl	clearance kreatininu
CVL	nucleus caudoventrolateralis reticularis
CYP	cytochrom P
DA	dopaminergní receptory
DAC	daclizumab
DAD	opožděná pozdní depolarizace (delayed afterdepolarisation)
DAPT	dual antiplatelet therapy
DDD	denní definovaná dávka
DES	léky potažený stent (drug-eluting stent)
DHP	dihydropyridiny
DLP	kombinovaná dyslipoproteinemie
DM	diabetes mellitus
dTT	dilutovaný trombinový čas
DVT	hluboká žilní trombóza
EACVI	European Association of Cardiovascular Imaging
EAD	časná pozdní depolarizace (afterdepolarisation)
EBM	medicína založená na důkazech (evidence based medicine)
EF	ejekční frakce
EMA	Evropská léková agentura (European Medicine Agency)
ER	endoplazmatické retikulum
ESA	Evropská anesteziologická společnost
ESC	European Society of Cardiology
FDA	americký Úřad pro kontrolu léčiv (Food and Drug Administration)
FKBP	FK binding protein
FPG	glukóza v plazmě na lačno (fasting plasma glucose)
GC	guanylát cykláza
GCP	správná klinická praxe (good clinical practice)
GF	glomerulární filtrace
GIT	gastrointestinální trakt
GITS	gastrointestinal therapeutic system
GLP-1	glukagon-like peptid 1
GLS LK	globální longitudinální strain levé komory
GMP	guanosin monofosfát
GR	glukokortikoidní receptor
GTP	guanosin trifosfát
HCTH	hydrochlorothiazid
HeFH	heterozygotní familiární hypercholesterolemie
HER2	receptor 2 pro lidský epidermální růstový faktor
hERG	iontový kanál pro regulaci draslíku (the human Ether-à-go-go-Related Gene)
HFrEF	srdeční selhání se sníženou ejekční reakcí (heart failure with reduced EF)
HIT	heparinem indukovaná trombocytopenie
HIT/T	heparinem indukovaná trombocytopenie s trombózou
CHOPN	chronická obstrukční plicní nemoc

CHRI	chronická renální insuficience
CHSS	chronické srdeční selhání
ICAM-1	intracelulární adhezivní molekula 1
ICOS	Mezinárodní kardioonkologická společnost (International CardiOncology Society)
ICHS	ischemická choroba srdeční
IM	infarkt myokardu
INR	mezinárodní normalizovaný poměr (international normalized ratio)
IR	inzulinová rezistence
ISA	sympatomimetická aktivita (intrinsicoid sympathomimetic activity)
ISDN	isosorbid dinitrát
ISI	mezinárodní index senzitivity
ISM	isosorbid 5-mononitrát
KATP	draslíkový kanál
KD	kumulativní dávka
KM	kardiomyopatie
KO	krevní oběh
KV	kardiovaskulární
KVO	kardiovaskulární onemocnění
LDL	lipoprotein o nízké hustotě
LK	levá komora
LMWH	nízkomolekulární hepariny (low molecular weight heparins)
LRN	nucleus reticularis lateralis
MAO	monoaminoxidáza
MCP1	monocytární chemotaktický protein
MMF	mykofenolát mofetil (mycophenolate mofetil)
MRA	mineralokortikoidní receptor
MRC	Medical Research Council Investigation
NA	noradrenalin
N-ANP	N-terminální fragment ANP
NAP	nestabilní angina pectoris
NCX	sodno-vápenný výměnný systém
NEP	neutrální endopeptidáza
NO	oxid dusný
NOAC	nová perorální antikoagulancia (novel oral anticoagulants)
NSAID	nesteroidní antiflogistika (nonsteroidal anti-inflammatory drug)
NSTE-AKS	akutní koronární syndrom bez elevací ST segmentu
NTG	nitroglycerin (glycerol trinitrát)
NT-proBNP	N-terminál proBNP
NTS	nucleus tracti solitarii
NÚ	nežádoucí účinky
NVAF	nevalvulární fibrilace síní
OATP	přenosný polypeptid organických aniontů (organic anion transporting polypeptide)

OTS	ortoptická transplantace srdce
PAD	perorální antidiabetika
PCI	perkutánní koronární intervence
PCSK	proprotein konvertáza subtilisin kexin-9
PDE III	inhibitory fosfodiesterázy III
PDE5	fosfodiesteráza typu 5
PDH	pyruvát dehydrogenáza
PE	plicní embolie
PF4	destičkový faktor 4
PGH ₂	prostaglandin H ₂
PGI ₂	prostacyklin
P-gp	glykoprotein P
PKG	proteinkináza G
POBA	angioplastika bez použití stentu (plain old balloon angioplasty)
PPAR-γ	receptory aktivované proliferátory peroxizomů alfa
PPG	glukóza v plazmě po jídle (post prandial glucose)
PPI	inhibitory protonové pumpy
PRA	plazmatická reninová aktivita (plasma renin activity)
PT	protrombinový čas
PTCA	perkutánní koronární angioplastika
RAAS	renin-angiotenzin-aldosteronový systém
RAS	renin-angiotenzinový systém
ROS	reaktivní formy kyslíku (reactive oxygen species)
rt-PA	altepláza (tkáňový aktivátor plasminogenu)
SA	sinoatriální
SG	srdeční glykosidy
SGLT2	sodium/glucose cotransporter 2
SR	retardovaná forma (slow release)
SREBP	sterol-responsive element binding protein
SRO	slow release oral
SSS	sick sinus syndrom
STE-AKS	akutní koronární syndrom s elevací ST segmentu
SU	sulfonyurea
SU-PAD	perorální antidiabetika sulfonylurea
SVR	cévní rezistence
t.hm.	tělesná hmotnost
TEN	tromboembolická nemoc
TF	tepová frekvence
TFPI	inhibitor tkáňového faktoru (tissue factor pathway inhibitor)
TG	triglyceridy
TIA	tranzitorní ischemická ataka
t _{max}	čas dosažení maximální plazmatické koncentrace
TnC	troponin C
TNF-α	faktor nádorové nekrózy α (tumor necrosis factor)
TnI	troponin I

TOR	léky inhibující rapamycin (target of rapammune)
TxA ₂	tromboxan A ₂
TZD	thiazolidindiony (glitazony)
UFH	nefrakcionovaný heparin (unfractionated heparin)
VEGF	vaskulární endoteliální růstový faktor (vascular endothelial growth factor)
VEGF-R	receptor pro vaskulární endotelový růstový faktor
VKORC1	komplex vitamin K-epoxid reduktázy
VSM	vaskulární hladký sval (vascular smooth muscle)
VTE	žilní tromboembolická příhoda
vWF	von Willebrandův faktor
WPW	Wolffův-Parkinsonův-Whiteův syndrom

Předmluva

Milé dámy, vážení pánové,
je mi velkou ctí uvést zcela nové dílo tří významných českých kardiologů – editorů knihy Farmakoterapie kardiovaskulárních onemocnění Jiřího Vítovce, Jindřicha Špinara a Lenky Špinarové a celého týmu dalších patnácti autorů. Jako recenzent jsme měli možnost prostudovat detailně všech čtrnáct kapitol na více než 220 stranách. Dílo shrnuje současné znalosti v jednotlivých lékových a klinicky orientovaných skupinách, reflektuje závěry doporučených aktuálních postupů Evropské kardiologické společnosti s akcentací na běžnou klinickou praxi.

Ještě před 5 lety jsem byl hluboce přesvědčen, že kardiovaskulární farmakoterapie je v oboru oblastí, kde se mnoho neděje, a bude postupně stále více atakována léčbou nefarmakologickou. Jsem velmi rád, že jsme v současné době svědky výrazně dynamického rozvoje farmakoterapie kardiovaskulárních onemocnění a že po delší odmlce můžeme našim pacientům se závažnými onemocněními, včetně pokročilých forem nabídnout v řadě případů efektivní terapii s jasnými daty o snížení mortality a morbidity, zvýšení bezpečnosti a zlepšení kvality života.

Za nejvýznamnější nové molekuly považuji osobně pro srdeční selhání sacubitril valsartan, dále skupinu molekul PCSK9 v oblasti léčby závažných dyslipidemií, přímá perorální antikoagulancia v prevenci tromboembolických komplikací fibrilace síní a periferní embolizace, moderní molekuly protidestičkové léčby u pacientů s ischemickou chorobou srdeční a řadu dalších.

Přeji si, aby toto dílo bylo nedílnou součástí nejen pre- i postgraduální výuky v kardiologii, ale i inspirací pro internisty, praktické lékaře a další obory.

Závěrem bych rád poděkoval všem autorům za pečlivou přípravu jednotlivých kapitol a požádal editory o zvážení elektronické formy díla, jež by si v dnešní moderní IT orientované době našla nepochybně své příznivce.

váš

Miloš Tábořský

Brno dne 4. února 2017

1 Inhibitory systému renin-angiotenzin-aldosteron

Jindřich Špinar, Lenka Špinarová, Jiří Vítovec

1.1 Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE-I)

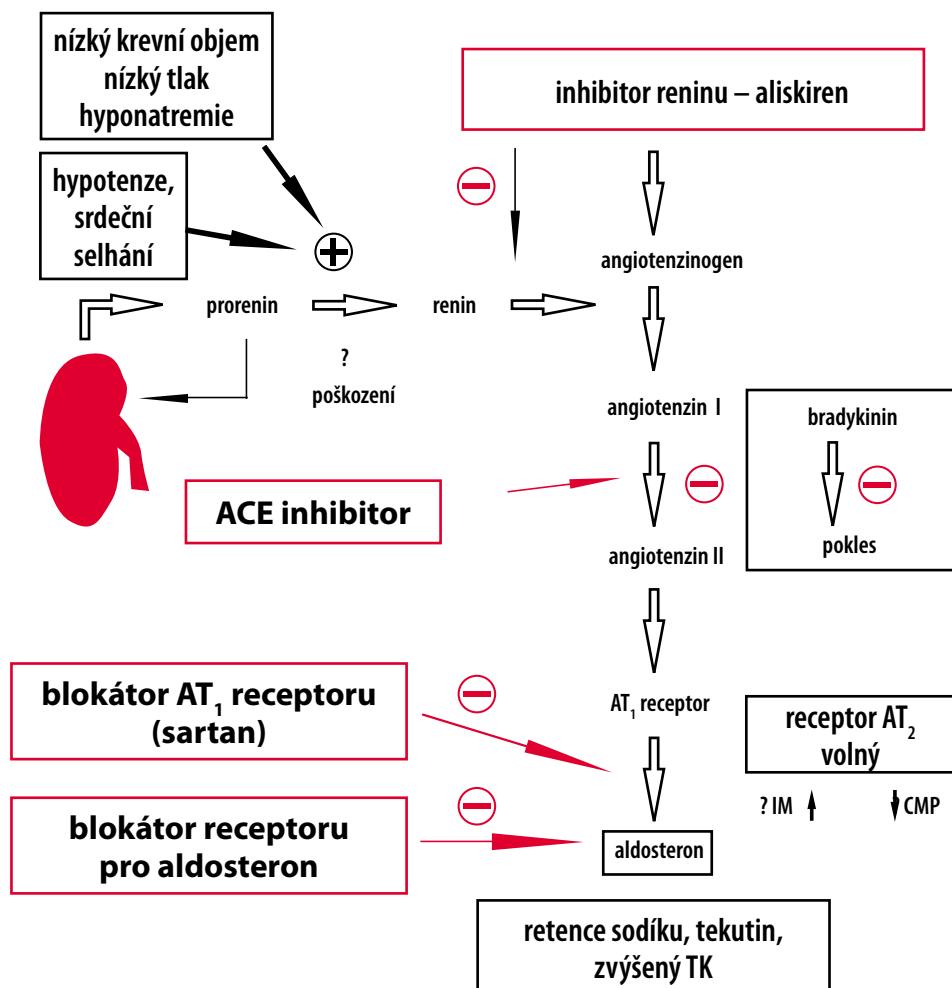
1.1.1 Mechanismus účinku

Již dlouho je známé, že renin-angiotenzinový systém (RAS) hraje významnou roli v řadě homeostatických procesů, především v regulaci krevního tlaku, vodního a minerálního prostředí. Bylo prokázáno, že angiotenzin II (A II) se významnou měrou podílí na patofyziologii nejrůznějších kardiovaskulárních onemocnění, především hypertenze a chronického srdečního selhání.

Angiotenzinogen (reninový substrát) je alfa₂-globulin vznikající v játrech. Renin-proteáza produkovaná v juxtaglomerulárních buňkách – štěpí angiotenzinogen na dekaeptid angiotenzin I. Ten je účinkem konvertujícího enzymu (ACE) přeměněn na oktaeptid angiotenzin II. ACE je identický s kininázou II, která štěpí vazodilatačně působící bradykinin na neúčinné fragmenty. ACE se vyskytuje v celém organismu, nejvyšší koncentrace je však v endotelu plicních cév. Angiotenzin I může být na angiotenzin II přeměněn i alternativními cestami, především chymázovou cestou bez aktivity ACE (obr. 1.1). A II je hlavním mediátorem RAS, má poměrně krátký biologický poločas a je rychle metabolizován. Většina metabolitů je biologicky neaktivní, s výjimkou angiotenzinu III, který vykazuje určitou biologickou aktivitu, a angiotenzinu IV, který pravděpodobně působí v CNS. Klinicky dominantním, ne však jediným účinkem angiotenzinu II, je vazokonstrikce. Hlavní klinické účinky angiotenzinu II jsou uvedeny v tabulce 1.1.

Tab. 1.1 Účinky angiotenzinu II

Angiotenzin II		
periferní cévní rezistence	renální funkce	kardiovaskulární účinky
přímý vazokonstrikční účinek	alterace renální hemodynamiky	přímé hemodynamické účinky
a) ↑ vyplavování NA b) ↑ vychytávání NA c) ↑ cévní reaktivitu	a) konstrikce hladkých svalů cév b) ↑ NA v ledvinách c) ↑ tonu sympatiku v ledvinách d) přímý dipsogenní účinek	a) ↑ dotížení (afterload) b) ↑ napětí cévní stěny
↑ aktivity sympatiku v CNS	přímé ↑ reabsorpce Na ⁺ v proximálních tubulech	↑ exprese protoonkogenů a genů kódujících složky extracelulární matrix
↑ uvolňování NA z dřene nadledvin	↑ vyplavování aldosteronu ze zona glomerulosa kůry nadledvin s retencí noradrenalinu a vody	↑ produkce růstových faktorů



Obr. 1.1 Systém renin-angiotenzin-aldosteron a možnosti jeho blokády (dle Opie LH, Gersh BJ, et al. *Drugs for the Heart*. 8th Ed. Saunders Elsevier 2013)

Systém renin-angiotenzin-aldosteron (obr. 1.1) můžeme blokovat na různé úrovni a to:

- na úrovni uvolnění reninu
- na úrovni konvertujícího enzymu pro angiotenzin
- na úrovni receptoru 1 pro angiotenzin II
- na úrovni receptorů pro aldosteron

Inhibice angiotenzin konvertujícího enzymu brání přeměně angiotenzinu I na angiotenzin II. Současně zabraňuje rozpadu vazodilatačních kininů (bradykininu). Snižuje stimulaci výdeje aldosteronu korou nadledvin. V léčbě hypertenze i jiných kardiovaskulárních onemocnění příznivě ACE-I působí tím, že kromě snížení cirkulujícího A II sníží také vliv tkáňového A II – hlavně v cévní stěně a sníží uvolnění noradrenalinu z terminálních

neuronů. Snížení A II dále vede k poklesu tvorby vazokonstrikčního endotelinu z poškozeného endotelu a působí změnu utváření kolagenu v cévní stěně a v myokardu. Rozhodující pro účinek inhibitorů ACE je hladina plazmatické koncentrace reninu. U nemocných s vysokou hladinou reninu např. u stenózy renální tepny či chronického srdečního selhání je odpověď výrazná, u nemocných s nízkou hladinou reninu (např. starší lidé, dříve Afroameričané – v 21. století asi neplatí) je účinek ACE inhibitorů menší.

1.1.2 Rozdělení ACE-I

Podle chemické charakteristiky ligandu, kterým se inhibitor váže na konvertující enzym, dělíme ACE inhibitory na tři skupiny:

1. sulhydrolovou skupinu – captopril
2. karboxylovou skupinu – cilazapril, enalapril, imidapril, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril, spirapril, trandolapril
3. fosforylovou skupinu – fosinopril

Toto dělení má však malý klinický význam, a proto je výhodnější dělení podle farmakokinetických vlastností ACE-I:

- **aktivní lék** – absorbuje se aktivní lék, který se sice ještě dále v plazmě metabolizuje, ale obě složky jsou aktivní a jsou vylučovány ledvinami captopril

- **neaktivní lék** – musí být v játrech metabolizován na aktivní složku

cilazapril	– cilazaprilát
enalapril	– enalaprilát
fosinopril	– fosinoprilát
imidapril	– imidaprilát
moexipril	– moexiprilát
perindopril	– perindoprilát
quinapril	– quinaprilát
ramipril	– ramiprilát
spirapril	– spiraprilát
trandolapril	– trandolaprilát

- **hydrofilní** – přímo aktivní, nemetabolizující se látka lisinopril

1.1.3 Základní charakteristika ACE-I

CAPTOPRIL

Po perorálním podání dochází k rychlé absorpci z traktu, s dosažením maximálních plazmatických hladin již hodinu po podání. Poločas eliminace je obtížné přesně určit, ale je pravděpodobně asi 2 hodiny. Při výrazném snížení renálních funkcí dochází k retenci captoprilu v organismu a je třeba snížit dávkování.

Nežádoucí účinky: obecné NÚ viz níže. U captoprilu je uváděna navíc neutropenie, agranulocytóza zejména po velmi vysokých dávkách urtikariální svědivé exantémy, vzácně angioneurotický edém na končetinách a v orofaciální oblasti někdy vede až k postižení horních cest dýchacích s jejich obstrukcí (edém laryngu).

Lékové interakce: Současné podávání inhibitorů monoaminooxidázy může vést k těžkým hypotenzním reakcím. Není vhodné ani souběžné podávání léků ovlivňujících imunitní reakce organismu – jako cytostatika, imunosupresiva, dále, alopurinol pro výrazně častější výskyt poruch bílého krevního obrazu. Při současném podávání lithia a captoprilu se zvyšuje toxicita lithia, zejména při současné terapii diuretiky.

Dávkování: U hypertenze $3 \times 25\text{--}50$ mg. Dávku 150 mg denně není vhodné překračovat, protože dochází k vzestupu možných závažných nežádoucích účinků. V současnosti je jedinou indikací captoprilu hypertenzní krize, kdy se doporučuje 25 mg captoprilu rozkousat. Pro dlouhodobé podávání je captopril vzhledem ke krátkému poločasů nevhodný.

CILAZAPRIL

Distribuční poločas cilazaprilu je udáván 6–8 hodin, eliminační poločas cilazaprilátu 8 až 24 hodin, vypočítaný efektivní poločas kolem 9 hodin. U nemocných se sníženou funkcí ledvin se dosahují vyšší hladiny cilazaprilátu. U starších nemocných s normální funkcí ledvin jsou hladiny cilazaprilátu až o 40 % vyšší, než u mladých nemocných. K podobným změnám ve farmakokinetice dochází i u nemocných se středně těžkou až závažnou jaterní cirhózou.

Dávkování: Hypertenze $1 \times 2,5\text{--}5,0$ mg. Cilazapril má dnes jen minimální využití.

ENALAPRIL

Rychle a poměrně dobře se vstřebává ze zažívacího traktu v rozsahu 60–70 %, plazmatické koncentrace dosahují maxima do 1 hodiny po podání léku. Účinnou látkou je enalaprilát vznikající až v organismu hydrolýzou, k maximální koncentraci účinné látky dochází až v průběhu 3–4 hodin po podání. Enalaprilát je z organismu vylučován ledvinami. Při výrazném poškození renálních funkcí dochází k dalšímu prodloužení biologického poločasu.

Dávkování: Hypertenze 2×5 mg až 2×20 mg, srdeční selhání zahájit $2 \times 1,25\text{--}2,5$ mg a zvyšovat do maximálně tolerované dávky. Enalapril patří dnes spíše k historickým ACE inhibitorům a klinické využití vzhledem k dávkování $2 \times$ denně je malé.

FOSINOPRIL

Vstřebává se asi z 30–40 % po orálním podání. Nejvyšších hodnot v plazmě se dosahuje asi za 3 hodiny po podání, vazba na bílkoviny plazmy je více než 95%. Biologický poločas je asi 11,5 hodiny. Celková clearance se u poruch jater ani ledvin nemění, protože při snížené funkci ledvin přebírají část eliminace játra a opačně.

Dávkování: Hypertenze $1 \times 10\text{--}20$ mg. Fosinopril má dnes jen minimální využití.

IMIDAPRIL

Imidapril je rychle absorbován a maximální plazmatické koncentrace dosahuje za 2 hodiny. Maximální plazmatické koncentrace imidaprilátu je dosaženo za 7 hodin. Plazmatická koncentrace imidaprilu klesá bifázicky s iniciálním poločasem zhruba 7–9 hodin a terminálním poločasem více než 24 hodin. Podání imidaprilu pacientům s hypertenzí vede ke snížení krevního tlaku, ale nevede ke zvýšení tepové frekvence. Vrchol hypotenzního účinku byl pozorován za 6–8 hodin po podání přípravku. Výskyt nežádoucích účinků u pacientů, kteří užívali imidapril, byl srovnatelný s výskytem pozorovaným u placeba.

Dávkování: Hypertenze: $1 \times 5\text{--}10$ mg, dávku je možné zvýšit na 1×20 mg. Imidapril má dnes jen minimální využití.

LISINOPRIL

Vstřebává se nezměněný, u zdravých je jeho biologická dostupnost asi 25%, u nemocných se srdeční slabostí asi 16%. Maximální sérové koncentrace se dosahují za 6–8 hodin po orálním podání. Lisinopril se vylučuje v nezměněné formě ledvinami.

Dávkování: Hypertenze $1 \times 10\text{--}20$ mg, u srdečního selhání je vhodné zahájit dávkou $1 \times 2,5$ mg a podle tolerance dávku postupně zvyšovat postupně až do nejvýše snášené dávky obvykle 1×20 mg. Ve studii ATLAS (The Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival) byla vyšší dávka 35 mg zcela dobře tolerovaná a účinnější než dávka 2,5–5,0 mg.

MOEXIPRIL

Moexipril je resorbován z GIT, biologickou dosažitelnost má 22%. Maximální plazmatické koncentrace moexiprilátu je dosaženo za 1,5 hodiny. Eliminační poločas moexiprilátu je udáván v rozmezí 8–10 hodin. Vylučován je ledvinami a v menší míře je metabolizován játry. Při renální insuficienci se plazmatické hladiny zvyšují a doba účinku prodlužuje, proto je nutné dávku redukovat.

Dávkování: Hypertenze $1 \times 7,5$ mg lze zvýšit na $1\text{--}2 \times 15$ mg. Moexipril má dnes jen minimální využití.

PERINDOPRIL

Rychle se resorbuje s maximálními koncentracemi v plazmě za 1 hodinu. Má vysokou biologickou dostupnost, asi 65–70%. Perindopril má plazmatický poločas přibližně 1 hodinu. Asi 20 % látky se přeměňuje na vlastní aktivní látku perindoprilát. Příjem potravy snižuje přeměnu perindoprilu, a snižuje tak jeho biologickou dostupnost. Vazba na bílkoviny je závislá na koncentraci a pohybuje se okolo 30 %. Perindoprilát se vylučuje močí s poločasem 3–5 hodin. Disociace vazby perindoprilátu na ACE ukazuje na skutečný biologický poločas jeho aktivity – asi 25 hodin.

Perindopril je na českém trhu ve formě dvou solí: erbuminová a argininová, které se liší dávkováním, kdy 2,0 mg erbuminové soli se rovná 2,5 mg argininové soli.

Dávkování: Hypertenze $1 \times 4\text{--}8$ mg (5–10 mg), u srdečního selhání 1×2 mg (2,5 mg) postupně zvyšujeme až do nejvýše tolerované dávky, tj. 8 mg/den (10 mg/den). Perindopril patří k základním ACE inhibitorům a kromě monoterapie se na českém trhu vyskytuje i ve formě kombinací, především s amlodipinem a idapamidem. V českých guidelines je doporučen pro všechny indikace ACE inhibitorů (hypertenze, srdeční selhání, sekundární prevence).

QUINAPRIL

Vstřebává se rychle a 60 % podaného quinaprilu se hydrolyzuje na účinný quinaprilát, nejvyšší hladiny se dosahuje asi za 2 hodiny po podání léku. Vylučování quinaprilu je zpomaleno u nemocných se snížením renálních funkcí, u nemocných starších, dále u těžkého srdečního selhání zejména s orgánovými projevy na ledvinách. U těchto nemocných je třeba podávat nižší dávky.

Lékové interakce: Po alkoholu, tricyklických antidepresivech, prokainamidu dochází ke zvýšenému hypotenznímu účinku quinaprilu. Při podávání quinaprilu je zhoršená resorpce tetracyklinů.

Dávkování: Hypertenze $1 \times 10\text{--}40$ mg. Quinapril má dnes jen minimální využití.

RAMIPRIL

Je neúčinná mateřská látka, která se u člověka vstřebává asi z 60 %, a maximální hladiny jsou dosahovány asi za 1 hodinu po podání. Ramipril se asi z 60 % vylučuje močí, velká část se však vylučuje jako inaktivní metabolity rovněž močí. Má polyfázickou eliminaci s průměrným poločasem 13–17 hodin. Terminální, velmi protrahovaná fáze je až 50 hodin, představuje vylučování pevně vázané části látky na tkáňové ACE.

Dávkování: Hypertenze úvodní dávka $1 \times 2,5$ mg, dávky zvyšujeme do maxima 1×10 mg, u srdečního selhání můžeme zahájit dávkou $1 \times 1,25$ mg a udržovací dávka $1 \times 5\text{--}10$ mg nebo $2 \times 2,5\text{--}5$ mg. Vzhledem ke studii AIRE je někdy doporučené dávkovat $2 \times$ denně, což ale ve většině případů není nutné. Na českém trhu je i v kombinaci s amlodipinem nebo s hydrochlorothiazidem.

SPIRAPRIL

Účinnou látkou je spiraprilát vznikající až v organismu hydrolyzou, proto dochází k maximální koncentraci účinné látky až v průběhu 2–3 hodin po podání. Biologický poločas je dán vazbou účinné látky na receptorech ACE a pohybuje se okolo 32–35 hodin. Spirapril i jeho metabolit jsou vylučovány ze 40 % močí, asi z 35 % stolicí.

Dávkování: Hypertenze $1 \times 3\text{--}6$ mg. Spirapril má dnes jen minimální využití.

TRANDOLAPRIL

Látka je rychle hydrolyzována na vlastní účinný trandolaprilát, který dosahuje maximální koncentrace asi za 4–6 hodin. Biologická dostupnost aktivního metabolitu trandolaprilátu dosahuje asi 40–60 %. U nemocných s poklesem kreatininové clearance na 0,5 ml/s a níže dochází k výraznému vzestupu plazmatických koncentrací trandolaprilátu. Výraznější porucha jaterní vede rovněž ke vzestupu jak trandolaprilu, tak i v menší míře aktivního trandolaprilátu.

Dávkování: Hypertenze $1 \times 2\text{--}4$ mg, srdeční selhání $1 \times 0,5$ mg s možným zvýšením při dobré toleranci na 1×4 mg. Na českém trhu je i v kombinaci s verapamilem.

Tab. 1.2a Základní charakteristika ACE-I

Vlastnost/lék	Captopril	Cilazapril	Enalapril	Fosinopril	Lisinopril	Imidapril
ligand	sulfhydryl	karboxyl	karboxyl	fosforyl	karboxyl	karboxyl
proléčivo	ne	ano	ano	ano	ne	ano
metabolizace v játrech na	různé metabolity	aktivní látku	aktivní látku	aktivní látku a glukuronid	ne	aktivní látku
aktivní látka	captopril	cilazaprilát	enalaprilát	fosinoprilát	lisinopril	imidaprilát

lipofilita	+	+	+	+++	0	+
biologická dostupnost (%)	71	60	60–70	30–40	16–25	?
vliv potravy	30% redukce resorpce	15% redukce biologické dostupnosti	žádný	minimální	žádný	?
$t_{\max}$ (hod.)	0,7–0,9	1,5–2,0	1	3	6–8	?
vazba na plazmatické bílkoviny (%)	25–30	24	50–60	95	3–10	?
způsob vylučování	renálně	renálně (80–99 %)	renálně	renálně 50% hepatálně 50%	renálně	hepatálně
biologický poločas $t_{1/2}$ (hod.)	2	6–8	6–10	11,5	12,6	8
doba nástupu účinku (hod.)	0,5	1	1–1,5	1	1–2	1–2

$t_{\max}$ – čas dosažení maximální plazmatické koncentrace, DDD – denní definovaná dávka

Tab. 1.2b Základní charakteristika ACE-I

Vlastnost/ lék	Moexipril	Perindopril	Quinapril	Ramipril	Spirapril	Trandolapril
ligand	karboxyl	karboxyl	karboxyl	karboxyl	karboxyl	karboxyl
proléčivo	ano	ano	ano	ano	ano	ano
metabolizace v játrech na	aktivní látku	aktivní látku	aktivní látku	aktivní látku a 3 metabo- lity	aktivní látku	aktivní látku a 3 metabolity
aktivní látka	moexiprilát	perindoprilát	quinaprilát	ramiprilát	spiraprilát	trandolaprilát
lipofilita	+	++	++	++	??	++
biologická dostupnost (%)	22	65–70	60	55–65	45	40–60
vliv potravy	žádný	35% redukce dostupnosti	žádný	žádný	žádný	žádný
$t_{\max}$ (hod.)	1	3–4	1,5–2,1	1,5–3	0,75–1,5	4–6
vazba na plazmatické bílkoviny (%)		9–18	97	56	90	80–94
způsob vylučování	renálně	renálně (70%)	renálně	převážně renálně	převážně hepatálně	renálně 33% hepatálně 66%
plazmatický poločas (hod.)	8–10	25	2–8	13–17	32–35	24
doba nástupu účinku (hod.)	1–2	1–2	2	1–2	2–3	2

1.1.4 Indikace ACE-I

▪ Hypertenze

Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu patří k pěti základním lékovým skupinám, které byly Evropskou kardiologickou společností a Evropskou hypertenzní společností označeny jako léky první volby u hypertenze.

ACE-I mají antihypertenzní účinek srovnatelný s jinými antihypertenzivy, korelace antihypertenzního účinku s plazmatickou hladinou reninu není přímá, ale volná. Nebyla zatím provedena mortalitní studie, která by prokázala větší efekt ACE-I na snížení úmrtnosti než např. diuretika, betablokátory či blokátory vápníkového kanálu. V dosud největší ukončené studii ALLHAT byl antihypertenzní efekt lisinoprilu srovnatelný s chlorthalidonem i amlodipinem a taktéž počty úmrtí, cévních mozkových příhod či infarktů myokardu byly ve všech skupinách srovnatelné.

Tab. 1.3 Indikace a kontraindikace ACE-I (upraveno dle ČHS doporučení 2012)

Situace podporující podání ACE-I	Jasně kontraindikace ARB	Možné kontraindikace ARB
• hypertrofie levé komory • stav po infarktu myokardu • srdeční selhání • fibrilace síní • diabetes mellitus • metabolický syndrom • mikroalbuminurie • renální dysfunkce • stav po CMP (doporučena všechna antihypertenziva) • izolovaná systolická hypertenze • hypertenze ve stáří • fibrilace síní	těhotenství hyperkalemie bilaterální stenóza renálních tepen angioneurotický edém v anamnéze	žena ve fertilním věku bez antikoncepce

▪ Chronické srdeční selhání

Ve farmakologické léčbě chronického srdečního selhání posledních 25 let jasně ukázalo, že základními léky volby, které prodlužují život, jsou inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, které se kombinují s jinými léky podle potřeby nemocného. Zavedení ACE-I do léčby chronického srdečního selhání začátkem osmdesátých let 20. století znamenalo výrazný pokrok, snížení úmrtnosti a počtu hospitalizací. Zmírnění symptomů u mnoha nemocných s tímto klinickým syndromem navíc zlepšuje i jejich kvalitu života. Dnes jsou ACE-I nazývány „základním kamenem“ léčby CHSS.

Současné poznatky o ACE-I u srdečního selhání:

1. ACE-I výrazně snižují úmrtnost u nemocných s manifestními projevy srdečního selhání a sníženou ejekční frakcí (studie CONSENSUS I, V-HEFT II, SOLVD – léčebná část, TRACE).
2. ACE-I výrazně snižují úmrtnost u nemocných s manifestními projevy srdečního selhání i s normální ejekční frakcí (studie AIRE).
3. ACE-I snižují úmrtnost a zabraňují rozvoji klinických projevů srdečního selhání u nemocných s asymptomatickou dysfunkcí levé komory (studie SOLVD – preventivní část, SAVE).
4. ACE-I jsou indikovány u všech symptomatických nemocných (NYHA II–IV) a u asymptomatických nemocných (NYHA I) se sníženou ejekční frakcí levé komory (kombinace výsledků).
5. ACE-I jsou indikovány u nemocných po infarktu myokardu z důvodů prevence srdečního selhání (studie EUROPA).

Na základě výsledků klinických studií (např. studie ATLAS) doporučujeme podávat nejvyšší dávku, kterou pacient toleruje.

Tab. 1.4 Doporučené dávky ACE-I u srdečního selhání (*captopril a enalapril jsou uvedeny spíše z historického důvodu, jejich využití v klinické praxi je dnes v České republice minimální a perindopril sice v doporučeních ESC 2016 není uveden, ale je nejvíce v ČR předepisován v indikaci srdečního selhání*)

ACE-I	Počáteční dávka (mg)	Cílová dávka (mg)
<i>captopril</i>	3× 6,25	3× 50
<i>enalapril</i>	2× 2,5	1–2× 20
lisinopril	1× 2,5–5	1× 20–35
ramipril	1× 1,25	1× 10
trandolapril	1× 0,5	1× 4
perindopril arginium	1× 2,5	1× 5–10

▪ Infarkt myokardu

Indikace k podání ACE-I u akutního infarktu myokardu dnes jsou:

1. Pokud pacient s akutním infarktem myokardu nemá kontraindikace podávání ACE-I (hypotenze, šokový stav, hemodynamická nestabilita, známá přecitlivělost na ACE-I atd.), je podání ACE-I bezpečné již od 1. dne a klinický efekt je nejvýraznější právě v prvních dnech po infarktu myokardu.
2. Klinický efekt je několikanásobně větší u nemocných s nízkou ejekční frakcí a/nebo klinickými známkami srdečního selhání. Mírné snížení úmrtnosti (na hranici statistické významnosti) však bylo pozorováno u všech nemocných po infarktu myokardu bez ohledu na systolickou funkci levé komory či manifestní známky srdečního selhávání. Dlouhodobě budeme v léčbě pokračovat u všech nemocných, kteří nemají kontraindikace a léčbu tolerují.