

Kardioinhibitory

Kardioinhibitory (léky snižující srdeční činnost) působí negativně chronotropně (snižováním srdeční frekvence) a inotropně (snižováním kontraktility srdečního svalů), což vede ke snížení srdečního výdeje a krevního tlaku. Tyto změny redukcují činnost srdce a tím spotřebu kyslíku myokardem. Mechanismy působení těchto léků rovněž zahrnují snížení elektrického vedení (negativně dromotropní působení).

Mechanické a metabolické účinky těchto léčiv je předurčují k léčbě hypertenze, anginy pectoris a infarktu myokardu. Díky svému účinku na elektrickou aktivitu srdce jsou navíc vhodné k léčbě srdečních arytmií^[1]. Některé kardioinhibitory (zejména určité β -blokátory) se používají při léčení selhání srdce.

Hypertenze

Je způsobena zvýšením srdečního výdeje nebo zvýšením systémové cévní rezistence. Kardioinhibitory snižují srdeční frekvenci a tepový objem, což vede ke snížení srdečního výdeje a tím k poklesu tlaku krve.

Angina pectoris a infarkt myokardu

Kardioinhibitory (snižováním srdeční frekvence, kontraktility a arteriálního tlaku) snižují práci srdce a jeho nároky na kyslík. Mohou tak pacientovi ulehčit od anginozních bolestí, které vznikají nejčastěji z důvodu nedostatku kyslíku při větší námaze. Význam v léčbě infarktu myokardu spočívá nejen ve zvýšení poměru dodávky a potřeby kyslíku, ale rovněž ve schopnosti inhibovat poinfarktové remodelace srdeční tkáně^[1].

Srdeční arytmie

Kardioinhibitory mění pacemakerovou aktivitu a vedení vzruchu srdcem, a proto jsou užitečné při léčbě arytmií způsobených jak abnormální automacií, tak abnormálním vedením vzruchu^[1].

Srdeční selhání

Ačkoli se může zdát paradoxní, že by se kardioinhibitory užívaly při srdečním selhání, kdy je myokard funkčně utlumen, klinické studie prokázaly, že určité kardioinhibitory prokazatelně zlepšily srdeční funkci u určitých typů srdečního selhání^[1]. Tento účinek může být odvozen jejich blokací nadměrných účinků sympatiku na srdce, které selhávající srdce poškozují.

Třídy léků a obecné mechanismy jejich účinku

Klinicky využívané kardioinhibitory můžeme rozdělit do tří skupin: β -blokátory, blokátory kalciových kanálů a centrálně působící sympatolytika.

Beta-blokátory (antagonisté beta-adrenergických receptorů)

Váží se k **β -adrenergickým receptorům** v převodním systému a v pracovním myokardu. V srdci se vyskytují oba typy: β -1 i β -2 adrenoreceptory. Početně a funkčně však převažují β -1. Tyto receptory primárně váží noradrenalin uvolňovaný ze sympatických adrenergických nervových zakončení. Mimoto váží adrenalin a noradrenalin kolující v krvi. β -blokátory brání vazbě těchto ligandů na receptory tím, že s nimi kompetují o vazebné místo. Redukují účinky sympatiku (tj. jsou to sympatolytika), který normálně stimuluje chronotropii, inotropii a dromotropii. Jejich účinek dokonce roste, pokud je aktivita sympatiku zvýšena. Klinicky používané β -blokátory jsou buď **neselektivní** (β -1 či β -2) blokátory nebo relativně **selektivní** β -1-blokátory (relativní selektivita se může při vyšší dávce léku vytrácet). Některé z β -blokátorů mají ještě další účinky kromě β -blokace. Třetí generace β -blokátorů jsou látky, které mají navíc vazodilatační účinky působením na α -adrenoreceptory cév.

Některé β -blokátory po navázání na β -adrenoceptor tento receptor zčásti aktivují, zatímco brání vazbě noradrenalinu. Tito tzv. **parciální agonisté** (parciální β -blokátory) tedy poskytují určité pozadí sympatické aktivity, i když normálním či zvýšeným účinkům sympatiku brání. Mluvíme o nich jako o nositelích vlastní sympatomimetické aktivity (***intrinsic sympathomimetic activity, ISA***). Část β -blokátorů je rovněž nositelem membránové stabilizační aktivity (**MSA**), kterou nacházíme rovněž u blokátorů sodíkových kanálů patřících mezi antiarytmika.

β -adrenoceptory jsou spřaženy s **Gs-proteiny**, které aktivují **adenylcyklázu**. Vzrůst cAMP aktivuje **cAMP-dependentní proteinkinázy** (PK-A), které fosforylují kalciové kanály, a tak způsobí zvýšený tok vápníku do buňky. Nárůst intracelulárního vápníku během akčních potenciálů vede ke zvýšenému uvolňování vápníku ze sarkoplasmatického retikula, což v konečném důsledku zvyšuje inotropii (kontraktilitu). Gs-proteinová aktivace vede rovněž ke zvýšení frekvence srdečních stahů (chronotropie). Proteinkinázy PK-A rovněž fosforylují části sarkoplasmatického retikula, což vede ke zvýšenému uvolňování kalcia přes **ryanodinové receptory** (ryanodin-senzitivní kalciové kanály) spojené se sarkoplasmatickým retikulem. To poskytuje více vápníku pro jeho vazbu na

troponin-C, což zvyšuje inotropii. PK-A mohou dále fosforylovat lehké řetězce myozinu, což může přispívat k pozitivnímu inotropnímu efektu stimulace β -adrenoceptorů. Používají se k léčbě hypertenze, anginy pectoris, infarktu myokardu a arytmií^[1].

Hypertenze

β -blokátory snižují arteriální krevní tlak snižováním srdečního výdeje. Mohou tak představovat efektivní léčbu hypertenze, obzvláště jsou-li užívány společně s diuretiky^[1]. Hypertenze je u některých pacientů způsobena emočním stresem, který aktivuje sympatikus, jindy zase například feochromocytomem, který zvyšuje hladinu cirkulujících katecholaminů. I v těchto případech je léčba β -blokátory úspěšná. β -blokátory navíc inhibují aktivitu renin-angiotenzin-aldosteronového systému. Akutní léčba β -blokátory není příliš efektivní při snižování krevního tlaku vzhledem ke kompenzačnímu vzrůstu cévní rezistence v systémovém řečišti. Hypotenzivní účinek látek této skupiny je zjistitelný již během prvních dnů léčby, plného účinku však dosahují až po 2–3 týdnech podávání^[2].

Angina pectoris a infarkt myokardu

Antianginální efekt β -blokátorů je připisován jejich tlumivému účinku na srdeční frekvenci, kontraktilitu a jejich hypotenzním účinkům. β -blokátory snižují srdeční práci, a tím i potřebu saturace myokardu kyslíkem (viz výše).

Srdeční arytmie

Antiarytmické vlastnosti β -blokátorů (antiarytmika II. třída) souvisejí s jejich schopností inhibovat vliv sympatiku na srdeční aktivitu. Sympatikus zvyšuje frekvenci vzniku vzruchů v sinuatriálním uzlu, což zvyšuje sinusový rytmus. Dále zvyšuje rychlost převodu vzruchu na myokard komor a stimuluje vznik ektopických vzruchů. Tyto účinky sympatiku jsou zprostředkovány hlavně přes β -1-adrenoceptory. Proto mohou β -blokátory snižovat tyto účinky, a tak snižovat sinusový rytmus, rychlost síňokomorového převodu (což může zablokovat mechanismy reentry) a inhibovat nenormální pacemakerovou aktivitu. β -blokátory rovněž postihují non-pacemakerové akční potenciály zvyšováním délky trvání akčního potenciálu a relativní refrakterní periody. Tento účinek může hrát hlavní úlohu v zabránění arytmiím způsobených reentry fenoménem^[1].

Srdeční selhání

Většina srdečně selhávajících pacientů trpí systolickou dysfunkcí, tzn. je omezena kontratilní funkce srdce (tj. ztráta inotropie). Ačkoli není zcela jasné, jakým mechanismem β -blokátory při srdečním selháním pomáhají, je jisté, že zlepšují srdeční funkci a snižují úmrtnost^[1].

Třídy β -blokátorů a specifických léků, klinické použití.

Třída/Lék	HTN	Angina	Arrhy	IM	CHF	Komentář
Neselektivní β -1/2						
karteolol	X					ISA; dlouze působící; používán i u glaukomu
karvedilol	X				X	α -blokující účinek
labetalol	X	X				ISA, α -blokující účinek
nadolol	X	X	X	X		dlouze působící
penbutolol	X	X				ISA
pindolol	X	X				ISA, MSA
propranolol	X	X	X	X		MSA; typický β -blokátor
sotalol			X			ještě další účinky
timolol	X	X	X	X		ještě další účinky
β -1-selektivní						
acebutol	X	X	X			ISA
atenolol	X	X	X	X		
betaxolol	X	X	X			MSA
bisoprolol	X	X	X			
esmolol	X		X			obzvláště krátký účinek
metoprolol	X	X	X	X	X	MSA

Zkratky: HTN – hypertenze, Arrhy – arytmie, IM – infarkt myokardu, CHF – městnavé srdeční selhání, ISA – vlastní sympatomimetická aktivita

Blokátory kalciových kanálů (calcium-channel blockers, CCB)

Váží se na **kalciové kanály typu L** (pomalé vápníkové kanály^[2]) v membráně kardiomyocytů a nodální tkáni. Tyto kanály jsou zodpovědné za regulaci influxu vápníku do buňky myokardu, což stimuluje její kontrakci. Ve tkáni srdečních uzlů (SA a AV uzel) mají tyto kanály roli v pacemakerových proudech a počáteční fázi vzniku akčního potenciálu. Blokadí vstupu vápníku do buňky působí tedy tato léčiva negativně inotropně (snižují sílu srdečního

stahu), negativně chronotropně (snižují srdeční frekvenci) a snižují rychlost převodu vzruchu převodním systémem srdečním (negativně dromotropně působí zejména na AV uzel). V hladké svalovině cév vyvolávají relaxaci a pokles periferního odporu s poklesem tlaku krve^[2]. Užívají se při léčbě hypertenze, anginy pectoris a arytmií.

Hypertenze

Tím, že způsobují relaxaci hladké svaloviny ve stěně cév, CCB snižují systémovou cévní rezistenci, čímž snižují krevní tlak. Tyto léky účinkují zejména na arteriální rezistentní cévy, s minimálním efektem na žilní kapacitní cévy^[1].

Angina pectoris

Protianginozní účinky CCB jsou odvozeny od jejich vazodilatačních účinků a účinků potlačujících srdeční akci. Systémová vazodilatace snižuje arteriální tlak, což vede ke snížení komorového afterloadu, a tím se snižuje potřeba kyslíku. Pro srdce selektivnější CCB (verapamil a diltiazem) snižují frekvenci srdečních stahů a kontraktilitu myokardu, což z nich dělá (na základě snížení kyslíkových požadavků myokardu) výborná protiangiozní léčiva^[1]. CCB mohou rovněž způsobovat dilataci koronárních arterií, a tak zabránit jejich spazmu (Prinzmetalova angina pectoris).

Srdeční arytmie

Antiarytmická skupina CCB (IV. třída antiarytmik) působí hlavně snižováním rychlosti vedení vzruchu a prodloužením repolarizace, zejména v atrioventrikulárním uzlu. Opožděná akce AV uzlu pomáhá zabránit reentry mechanismu, který může být příčinou supraventrikulární tachykardie.

Třídy blokátorů kalciového kanálu

Rozlišujeme tři třídy CCB. Liší se nejen svou základní chemickou strukturou, ale rovněž svojí relativní selektivitou k srdečním nebo cévním kalciovým kanálům. Většina CCB působících na hladkou svalovinu cév jsou **dihydropyridiny**. Používají se tedy zejména k redukci cévní rezistence a tlaku krve, tj. k léčbě hypertenze. Nepoužívají se k léčení anginy pectoris, kvůli svému silnému vazodilatačnímu a tlak snižujícímu účinku, který může vést k reflexní srdeční stimulaci (tachykardie a zvýšená inotropie), která vede k dramatickému zvýšení spotřeby kyslíku myokardem. Dihydropyridiny zahrnují následující specifické léky:

- **amlodipin**;
- **felodipin**;
- **isradipin**;
- **nikardipin**;
- **nifedipin**;
- **nimodipin**;
- **nitrendipin**.

(pozn.: některé novější látky jako např. amlodipin či isradipin jsou nazývány rovněž jako dihydropyridiny druhé generace^[2].)

Non-dihydropyridiny zahrnují další dvě třídy CCB. **Verapamil** (fenylalkylaminová třída) je relativně selektivní pro myokard a je méně účinný jako systémový vazodilatátor. Tento lék je velmi významný při léčbě anginy pectoris a arytmií. **Diltiazem** (benzotiazepinová třída) představuje mezistupeň mezi verapamilem a dihydropyridiny z hlediska selektivity pro kalciové kanály cév. Snižuje srdeční rytmus a působí vazodilatačně. Těmito mechanismy je schopen snížit krevní tlak bez toho, aby způsobil stejný stupeň reflexní kardiostimulace jako dihydropyridiny^[1].

Vedlejší účinky a kontraindikace

Dihydropyridinové CCB mohou způsobovat překrvení, bolesti hlavy, nadměrnou hypotenzi, edémy a reflexní tachykardii. Z hlediska aktivace sympatických reflexů a postrádání přímých účinků na srdeční sval, nejsou příliš vhodné k léčení anginy pectoris^[1]. Dlouho působící dihydropyridiny se ukázaly býti bezpečnějšími antihypertenzivy vzhledem ke sníženým reflexním odpovědím. Srdečně-selektivní non-dihydropyridinové CCB mohou způsobovat nadměrnou bradykardii, postižení elektrického převodu (blokace AV uzlu) a sníženou kontraktilitu. Proto by je neměli užívat pacienti s chronickou bradykardií, poruchami srdečního převodu nebo se srdečním selháváním. CCB (hlavně non-dihydropyridinové) by rovněž neměli být předepisovány pacientům, kteří jsou léčeni β -blokátory^[1].

Centrálně působící sympatolytika

Sympatikus má hlavní úlohu v regulaci arteriálního tlaku krve. Zvyšuje srdeční frekvenci (působí pozitivně chronotropně), kontraktilitu myokardu (pozitivně inotropně) a rychlost vedení vzruchu v srdci (pozitivně dromotropní vliv). Adrenergní vlákna sympatiku, která inervují srdce a cévy jsou postgangliová eferentní nervová vlákna. Buněčná těla těchto nervů se nacházejí v prevertebrálních a paravertebrálních sympatických gangliích. Pregangliová vlákna sympatiku, která vedou ke gangliím z míchy, mají původ v prodloužené míše mozkového kmene. Nacházejí se zde sympatické excitační neurony, které mají významnou bazální aktivitu, která uděluje srdci určitý tonus za bazálních podmínek. Tyto neurony dostávají signály od jiných, vagových neuronů z nucleus tractus solitarii (dostává signály z periferních baroreceptorů a chemoreceptorů) a od neuronů v hypothalamu. Společně

tento neuronový systém reguluje sympatický (a parasympatický) přenos k srdci a cévám. Sympatolytická léčiva mohou blokovat sympatický adrenergní systém na třech úrovních. První, **periferní sympatolytika** – antagonisté α a β -adrenoceptorů – blokují vliv noradrenalinu na efektorový orgán (srdce či krevní cévy). Druží jsou tzv. **blokátory ganglií**, kteří blokují přenos impulsu v sympatických gangliích. Třetí skupinu pak tvoří léky, které blokují sympatickou aktivitu uvnitř mozku. Nazýváme je **centrálně působící sympatolytika**.

Centrálně působící sympatolytika blokují sympatickou aktivitu vazbou a aktivací α_2 -adrenoceptorů v membráně buněk prodloužené míchy, které regulují srdeční činnost. Tím snižují účinek sympatiku na srdce a dochází k poklesu srdečního výdeje. Tato léčiva se používají jen k léčbě hypertenze^[1].

Terapeutické indikace

Centrálně působící agonisté α_2 -adrenoceptorů se používají k léčbě hypertenze, avšak nepoužívají se jako léky první volby vzhledem k jejich vedlejším účinkům při působení v mozku. Obvykle jsou předepisovány v kombinaci s diuretiky, aby se zabránilo hromadění tekutin, které by zvyšovalo objem krve, a tím snižovalo účinek léku. Tato léčiva jsou vhodná u pacientů s onemocněním ledvin, jelikož neovlivňují renální funkce^[1].

Specifická léčiva

V klinické praxi se používá několik odlišných centrálně působících antihypertenziv:

- **klonidin**;
- **guanabenz**;
- **guanfacin**;
- **α -methyldopa**.

Klonidin, guanabenz a guanfacin jsou si strukturálně podobná léčiva a mají totožné antihypertenzivní účinky. α -methyldopa je strukturální analog dopy a musí být nejprve konvertována na α -methynoradrenalin, který teprve funguje jako agonista α_2 -adrenoceptorů v prodloužené míše a snižuje dráždění sympatiku. α -methyldopa je lékem volby při léčbě hypertenze v těhotenství, kdy nebyla prokázána její teratogenita^[1].

Vedlejší efekty a kontraindikace

Mezi vedlejší efekty centrálně působících sympatolytik patří sedace, xerostomie, bradykardie, ortostatická hypotenze, impotence a nauzea. Při dlouhodobé terapii se mohou objevit otoky.

Odkazy

Související články

- Kardiotonika
- Antiarytmika
- Antihypertenziva

Použitá literatura

- KLABUNDE E., Richard. *Cardiovascular Pharmacology Concepts* [online]. ©2005. Poslední revize 2009, [cit. 24.4.2010]. <<http://www.cvpharmacology.com/>>.
- HYNIE, Sixtus. *Farmakologie v kostce*. 2. vydání. Praha : Triton, 2001. ISBN 80-7254-181-1.