

Blokátory vápníkových kanálů a ostatní antihypertenziva

Blokátory kalciových kanálů

- non-dihydropyridiny – verapamil, diltiazem
- dihydropyridiny – amlodipin, felodipin, nifedipin, nimodipin, lacidipin, lerkanidipin, nitrendipin

Betablokátory

Centrálně působící antiadrenergní látky

- alfa-metyldopa, klonidin
- agonisté imidazolinových receptorů – klonidin, moxonidin, rilmenidin

Periferně působící antiadrenergní látky

- doxazosin, urapidil

Léčba plicní hypertenze

- prostaglandiny – iloprost, treprostinil, selexipag
- sentany – ambrisentan, bosentan, macitentan, riocigvát
- inhibitory fosfodiesterázy 5 – sildenafil

Blokátory kalciových kanálů (syn. antagonisté kalcia, BKK či CaI) snižují krevní tlak systémovou vazodilatací. Mechanismus účinku vyplývá z názvu celé skupiny. Zablokováním napěťové řízených vápníkových kanálů typu L (long-term activation) se sníží množství ionizovaného kalcia v buňkách hladké svaloviny, což je následováno poklesem tvorby komplexu kalcium-kalmodulin a nižší tvorbou můstků

mezi aktinem a myozinem. Výsledkem je relaxace svalové buňky, a tedy vazodilatace.

Blokátory kalciových kanálů dělíme dle převažujícího účinku na blokátory s převážně vaskulárním účinkem (zejména tzv. dihydropyridiny) a na blokátory s přímým kardiálním účinkem (tzv. non-dihydropyridiny).

Vaskulární selektivita je z velké míry dána polaritou jednotlivých látek. Mezi *hydrofilní* (= non-dihydropyridiny) zástupce řadíme benzothiazepin **diltiazem** a fenylalkylamin **verapamil**, jež pronikají do buňky v době otevření kanálu, to znamená, že preferenčně působí v depolarizovaných tkáních (sinoatriální a atrioventrikulární uzel či myokard). Vyvolávají vazodilataci koronárního řečiště a zpomalují vedení akčního potenciálu (prodloužení P-Q intervalu na EKG). Mají negativně inotropní účinek. Využívají se v prevenci anginózních záchvatů u stabilní ischemické choroby srdeční, jako antiarytmikum převážně ke snížení komorové frekvence supra-ventrikulárních tachyarytmií či jako antihypertenzivum. Diltiazem a především verapamil působí jako inhibitor cytochromu P450 3A4, a je proto zapotřebí zvýšené obezřetnosti s ohledem na potenciál lékových interakcí.

Lipofilní BKK (zejm. dihydropyridiny) naproti tomu dobře pronikají membránami a uzavírají tak kalciový kanál bez ohledu na délku jeho otevření (vaskulární selektivita). Dihydropyridiny oproti diltiazemu a verapamilu nemají negativně chronotropní, negativně dromotropní ani negativně inotropní účinek. Naproti tomu mají výrazně vyšší vaskulární selektivitu, delší trvání účinku a pozvolný nástup účinku (týká se zejména nejvyšší generace). Navíc cytochrom P450 3A4 inhibují pouze v omezené míře.

Blokátory kalciových kanálů jsou indikovány zejména v léčbě hypertenze starších osob včetně izolované systolické hypertenze, dále

u hypertenze provázené diabetes mellitus, chronickou obstrukční plicní nemocí, hypertrofií LK, paroxyzmálními supraventrikulárními tachykardiemi (verapamil), renálním postižením a ischemickou chorobou dolních končetin. Další indikací je chronická stabilní a vazospastická angina pectoris.

Dihydropyridiny dělíme do tří generací:

- I. generace (krátká doba účinku): **nifedipin**
- II. generace (delší doba účinku): **nitrendipin** (vhodný v prevenci vaskulární demence), **felodipin**, **nimodipin** (vhodný u subarachnoidálního krvácení)
- III. generace (pomalý nástup a dlouhý účinek): **amlodipin**, **lacidipin**, **lerkanidipin**

Vzhledem k nepříznivému dlouhodobému účinku krátkodobě působících dihydropyridinů na výslednou kardiovaskulární mortalitu se v současné době používají pouze retardované formy nifedipinu. Tyto nepříznivé účinky nebyly prokázány u dihydropyridinů vyšších generací. Zatímco hlavní kontraindikací dihydropyridinů je hypotenze, u non-dihydropyridinů se navíc jedná o srdeční selhání a převodní poruchy. Vzhledem k místu působení lze očekávat i mezi oběma skupinami navzájem odlišné nežádoucí účinky. U non-dihydropyridinů se tedy jedná hlavně o bradykardii, pokles kontrakility, poruchu vedení vzruchu, hypotenzi a zácpu (zejména u verapamilu). Verapamil a diltiazem tak nejsou vhodné k léčbě hypertenze provázené srdeční slabostí nebo poruchami A-V vedení pro jejich negativně inotropní účinek a zpomalení sinoatriálního a atrioventrikulárního vedení. U dihydropyridinů jsou vzhledem k arteriolodilataci poměrně časté perimaleolární otoky, reflexní tachykardie či hypotenze. Zmíněné otoky je možné odstranit současným podáním ACEi nebo sartanu, neboť tyto látky naopak navozují venodilataci, čímž se odstraní blok

na venózním konci kapilár, a omezí se tak extravazace tekutin. Tyto kombinace jsou dnes mj. velmi doporučované v léčbě hypertenze. Otoky končetin jsou projevem lokální změny propustnosti kapilár a nikoliv celkového zmnožení extracelulárního objemu. Blokátory kalciových kanálů nevyvolávají obvykle ortostatickou hypotenzi, nepodporují sklon k retenci sodíku a vody, neovlivňují negativně metabolismus lipidů a glycidů, nevedou k bronchokonstrikci, příznivě ovlivňují regresi hypertrofie levé komory srdeční, průtok krve ledvinou a periferním řečištěm.

Betablokátory – viz kapitola 11.

Centrálně působící antiadrenergní látky

Jako centrálně působící antihypertenziva se označují látky, které působí na receptory ovlivňující sympatický nervový systém či na jiné centrálně uložené receptory. Mezi významné zástupce patří **alfa-metyldopa**, která působí především prostřednictvím svých aktivních metabolitů alfa-metyl-adrenalinu a alfa-metyl-noradrenalinu. Tyto tzv. falešné neurotransmitery substituují endogenní dopamin na zakončení dopaminergních neuronů, inhibují syntézu noradrenalinu na úrovni dopa-dekarboxylázy a snižují periferní odpor stimulací presynaptických inhibičních alfa₂ receptorů. Alfa-metyldopa se podává zejména pro léčbu vysokého krevního tlaku u těhotných žen. Mezi typické nežádoucí účinky patří sympatická deprese spojená s únavou, ospalostí, suchostí v ústech, nazální kongescí, ortostázou a impotencí. **Klonidin**, alfa₂ agonista, který má rovněž výrazné hypotenzní účinky způsobené inhibicí sympatického systému, nicméně v současné době se v léčbě hypertenze používá minimálně. Působí rovněž jako agonista imidazolinových receptorů.

Agonisté imidazolinových receptorů

I_1 imidazolinové receptory byly objeveny relativně nedávno a jsou lokalizovány především v mozkovém kmeni v oblasti laterálního retikulárního jádra, kde jsou zapojeny do regulace sympatické aktivity. Nacházejí se rovněž v tubulech ledvin, kde se podílejí na regulaci vylučování sodíku a vody. I_2 imidazolinové receptory byly lokalizovány v buňkách řady tkání (hepatocyty, trombocyty, adipocyty, buňky myometrii a placenty) a další imidazolinové receptory (non- I_1 , non- I_2) byly objeveny v beta-buňkách pankreatu. Jejich funkce zatím není známa. Agonisté imidazolinových receptorů **moxonidin** a **rilménidin** působí zejména v prodloužené míše a v ledvinách, čímž ovlivňují dva klíčové orgány regulace krevního tlaku. V oblasti prodloužené míchy je hlavním účinkem pokles sympatické aktivity, což vede nejenom k ovlivnění srdce a cév, ale i k snížení stimulace ledvin sympatiem a k poklesu sekrece vazopresinu. Snížení tonu renálního sympatiu vede ke zlepšení prokrvení ledvin, k poklesu uvolňování reninu a ke snížení reabsorpce sodíku a vody.

Účinnost v monoterapii je srovnatelná s ostatními antihypertenzivy první volby. Jejich nejvhodnější kombinace je s diuretiky, blokátory kalciových kanálů a s ACEi. Vzhledem k příznivému metabolickému účinku jsou vhodné u hypertoniků s přidruženými chorobami. Bezpečnostní profil je poměrně příznivý, nevyvolávají ortostatickou hypotenzi či útlum, čímž se liší od centrálně působících antihypertenziv.

Periferně působící antiadrenergní látky

Z látek, které blokují přímo α_1 adrenergní receptory, se používá pouze **doxazosin**. Mimo posturální hypotenze se z nežádoucích účinků mohou vyskytovat závratě, bolesti hlavy, synkopy, palpitace

či tachykardie. Do této skupiny látek však řadíme též **urapidil**. Vedle periferní blokády alfa₁ adrenergních receptorů, a tedy navození poklesu periferní vaskulární rezistence, disponuje rovněž účinkem centrálním. Na úrovni mozkového kmene stimuluje serotoninové 5-HT_{1A} receptory, čímž klesá aktivita serotonergních neuronů a aktivita sympatických ganglií. Zřejmý je pak efekt na srdce, kdy při poklesu krevního tlaku nedochází k reflexní tachykardii a analogicky též na úrovni ledvin, kde je zachována optimální perfuze.

Léčba idiopatické plicní hypertenze

Idiopatická plicní hypertenze je syndrom charakterizovaný zvýšením středního tlaku v plicnici nad 25 mm Hg v klidu nebo nad 30 mm Hg při zátěži, jehož příčina zatím není objasněna. Jedná se o velmi závažné onemocnění, jako průměrná doba přežití od stanovení diagnózy se uvádí 2,8 roku. V léčbě tohoto relativně vzácného onemocnění se používají blokátory vápníkových kanálů, diuretika, antikoagulační terapie a specifická léčba analogy prostaglandinů a tzv. sentany. Analoga prostaglandinů (**iloprost**, **treprostinil**) působí přímo vazodilatačně na plicní a systémový arteriální oběh a potlačují agregaci trombocytů. Sentany blokují receptory pro endotelin-1, který působí vazokonstrikčně, podporuje fibrózu, buněčnou proliferaci, hypertrofii srdce či jeho remodelaci a má prozánětlivé účinky. Blokádou jeho receptorů (ET_A či ET_B) jsou tyto účinky minimalizovány. Terapeuticky využívanými zástupci jsou neselektivně působící **bosentan** a selektivně (ET_A) působící **ambrisentan** a **macitentan**. V poslední době jsou v léčbě plicní hypertenze využívány též vazodilatačně působící inhibitory fosfodiesterázy 5 (zejm. **sildenafil**).