

1	Úvod.....	-1-
2	Uvedení do problematiky ICHS.....	-3-
	2.1.1 Patofyziologický podklad ICHS.....	-3-
	2.1.2 Příčina vzniku.....	-3-
	2.1.3 Příznaky ICHS – Angina pectoris.....	-4-
	2.1.4 Rizika a komplikace ruptury aterosklerotického plátu.....	-5-
	2.2 Pozice ICHS ve vztahu k mortalitě.....	-5-
	2.3.1 Význam prevence.....	-6-
	2.3.2 Rizikové faktory.....	-6-
	2.3.3 Neovlivnitelné faktory.....	-6-
	2.3.4 Ovlivnitelné faktory - jak snížit nebezpečí aterosklerózy.....	-7-
	2.4.1 Subklinické příznaky onemocnění – Erektální dysfunkce.....	-8-
3	Léčebně preventivní postup u ICHS.....	-10-
4	Nefarmakologická opatření.....	-10-
	4.1 Zanechání kouření – léčba závislosti na tabáku.....	-10-
	5.1.1 Rizika a prevalence kouření.....	-11-
	5.1.2 Mechanismus vzniku závislosti na tabáku.....	-11-
	5.1.3 Náhradní terapie.....	-12-
	4.2 Dietní a režimová opatření	
	4.2.1 Omega 3 nenasycené MK.....	-14-
	4.2.2 Pohyb.....	-16-
5	Léčiva užívaná k prevenci a léčbě ICHS.....	-17-
	5.1 Léčiva zlepšující prognózu nemocných	
	5.1.1 Inhibitory angiotenzinu.....	-17-
	5.1.2 Blokátory AT1 receptorů.....	-21-
	5.1.3 Blokátory beta1 receptorů.....	-25-
	5.1.4 Hypolipidemika.....	-28-
	5.1.5 Antitrombotika.....	-39-
	5.1.6 Inhibitory sinusového uzlu.....	-55-
	5.2 Úlevová Léčiva - bez vlivu na prognózu nemocných	
	5.2.1 Nitráty.....	-58-
	5.2.2 Blokátory vápníkového kanálu.....	-62-
	5.2.3 Metabolicky působící léky –trimetazidin.....	-67-
6	Závěr a seznam použité literatury.....	-69-

1 ÚVOD

Současný styl života mnohých Evropanů a Američanů má za následek rozvoj chorob, které jsou známé i z historie, ale v dnešní době zaznamenávají rozmach. Mluvíme o civilizačních chorobách, které vznikají v důsledku změn, jenž nám civilizace přináší v tom nejlepším slova smyslu a na které se člověk není schopen rozumně přizpůsobit. Jedná se o nemoci spojené s životním stylem, a to především moderní doby a větších měst. Náš organismus je čím dál víc ohrožován nepříznivými vlivy z okolí. Zhoršuje se životní prostředí i kvalita ovzduší, máme nedostatek pohybu, jíme ve spěchu, málo relaxujeme a k tomu všemu si někteří z nás dáme cigaretu či sklenku alkoholu v množství větším než malém

Mezi nejčastěji se vyskytující civilizační choroby patří kardiovaskulární onemocnění např. infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, obezita, diabetes mellitus.

Naštěstí nejsme vůči civilizačním chorobám bezmocní a jsme schopni ovlivnit řadu faktorů, které způsobují jejich vznik. Jistě každý z nás slyšel někdy o prevenci, ale proč je právě prevence v těchto případech tak podstatná? Význam a důležitost prevence vidím v tom, že ateroskleróza je onemocnění, které si vyvíjí velice pozvolna a má do určité fáze asymptomatický průběh. Stojí za to zdůraznit, že člověk by neměl čekat do doby, než se u něj začnou objevovat potíže způsobené na základě aterosklerózy a následně začít „zdravě žít“, ale žít život podle zásad zdravého životního stylu by se mělo stát filozofií každého z nás.

Cíl práce:

V diplomové práci jsem se zaměřil na současný přístup k nejčastějšímu kardiovaskulárnímu onemocnění - ICHS - a to jak z hlediska preventivní primární péče (nemocní bez ICHS), tak i nefarmakologické a farmakologické léčbě sekundární péče (nemocní s prokázanou ICHS). Vzhledem k rozsahu práce jsem se z kardiovaskulárních onemocnění zaměřil především na ICHS. Protože arteriální hypertenze, obezita, diabetes mellitus jsou předmětem diplomové práce jiných kolegů, soustředil jsem se na jiné preventivní léčebné postupy.

2 Uvedení do problematiky ICHS

Současná data ukazují, že kardiovaskulární onemocnění v ČR jsou zodpovědná asi za 50% celkové mortality. 20% bylo způsobeno ischemickou chorobou srdeční a asi 13% onemocněním mozkových cév. V průmyslově vyspělých zemích jsou tyto choroby tedy hlavní příčinou úmrtnosti. Mezi roky 1985-2004 byl však zaznamenán pokles mortality na ICHS téměř o 50%.¹ Je to způsobeno z větší části poklesem incidence a zlepšením přežívání. Neznamená to, že by lidé nadále neumírali na oběhové nemoci, ale podléhají jim v pozdějším věku. Během posledních 20 let se délka života prodloužila o cca 5 let.

2.1.1 Patofyziologický podklad ICHS – Čím je choroba způsobena

Pro srdeční svalovinu je důležitý neustálý přísun kyslíku a živin k udržení její funkce a vitality. Jestliže tomu tak není, dochází k nedokrvení - ischemii myokardu, což nazýváme ischemickou chorobou srdeční. Projevy onemocnění jsou široké - od asymptomatické (bezpříznakové) ICHS, přes přechodnou ischemii (obvykle se projevující anginou pectoris - bolestí na hrudníku), ischemickou nekrózu - odumření srdeční svaloviny (infarkt myokardu) až po srdeční selhání a náhlou smrt.

Klinické formy ischemické choroby srdeční³

Formy akutní	Formy chronické
Nestabilní angina pectoris Akutní infarkt myokardu Náhlá smrt	Asymptomatická ICHS Angina pectoris: námahová variantní Smíšená Stav po infarktu myokardu Dysrytmická forma ICHS Chronická srdeční insuficience

2.1.2 Příčina vzniku

Téměř vždy je příčinou ateroskleróza neboli kornatění koronárních tepen; spazmy tepen, záněty, embolie a jiné příčiny jsou bez aterosklerózy vzácné. Princip vzniku aterosklerózy spočívá v ukládání tukových látek do stěny tepen.

¹ Špinar J. 2003, ³ Marek J. 1998

Po narození má člověk tepny hladké, elastické, které krvi nekladou velký odpor. Již ale ve věku 10 let jsou v cévních stěnách prokazatelné tzv. lipidové proužky - počáteční stádia ukládání cholesterolu a jiných tukových částic. Postupem věku se do těchto proužků postupně dál zabudovávají tukové látky, což způsobuje poškození cévní stěny. Postupně se vyvíjí aterosklerotický plát, různé velikosti, a zabudovává se v něm vápník. Postupným narůstáním může dojít až k úplné obstrukci - ucpání tepny. Některé aterosklerotické pláty jsou na povrchu tvrdé a uvnitř obsahují měkké tuky. Dojde-li k prasknutí tvrdšího obalu, tuky uvnitř se dostanou do kontaktu s krví, což zapříčiní vznik krevní sraženiny, která zabraňuje dalšímu kontaktu tukových depozit s krví. Sraženinou se céva ještě více zúží nebo se obvykle úplně uzavře.

Dochází-li k těmto změnám pomaleji - stabilní, chronická ICCHS (u postupného narůstání plátu bez jeho prasknutí), mohou cévy reagovat vytvořením kolaterálního - bočního oběhu. Co to znamená? Při nedostatku kyslíku začnou cévy mezi sebou vytvářet nové spojky nebo se rozšíří ty, které jsou přítomny již od narození a jsou pouze nefunkční. Tímto způsobem se dostane okysličená krev z jiných cév i do míst, která jsou až za postiženým úsekem tepny.¹⁰

2.1.3 Příznaky ICCHS – Angina pectoris

Nejnámějším a nejběžnějším příznakem ischemické choroby srdeční je angina pectoris - bolesti na prsou. Angina pectoris tedy není nemoc, ale známka onemocnění - ischemie myokardu (nedokrvení srdeční svaloviny). Projevuje se jako tlak, pálení, řezání, těžkost, je cítit často přímo za hrudní kostí a může se šířit do levého ramena a ruky, do krku, zad. Někdy se projevuje jako např. pálení žáhy a může dojít k přehlédnutí onemocnění. Naopak jindy onemocnění trávicího ústrojí a jiných může imitovat ICCHS. Angina pectoris obvykle trvá 1-2 minuty, po podání nitroglycerinu rychle mizí. Často se objevuje při námaze, vzrušení, jídle a vystavení chladu.

Společně s anginou pectoris se může objevit některý z dalších příznaků: dušnost, palpitace - nepříjemné vnímání činnosti srdce - obvykle zrychlené nebo nepravidelné, slabost, nevolnost, pocit na zvracení, pocení.

¹⁰ IKEM

2.1.4 Rizika a komplikace ruptury aterosklerotického plátu

Při ruptuře aterosklerotického plátu dochází k tzv. akutnímu koronárnímu syndromu - život ohrožující situaci. Je způsoben náhlým přerušением dodávky kyslíku do části srdce zásobené postiženou tepnou.

Dle délky nedostatku kyslíku jej dělíme na 3 typy:

- nestabilní angina pectoris (nově vzniklé bolesti bez předchozích projevů onemocnění, též výrazné zhoršení stávajících, klidové bolesti)
- netransmurální infarkt myokardu (infarkt neprocházející celou stěnou svaloviny, bývá menšího rozsahu)
- transmurální infarkt myokardu (infarkt postihující celou tloušťku myokardu)

Jedná se závažný stav, vyžadující neodkladnou lékařskou péči. Může k němu dojít i bez předchozích známek ICCHS, "z plného zdraví". Příčinou může být i docela malý plát, neobjevený při srdeční katetrizaci (vyšetření koronárních tepen).

U určitého procenta nemocných probíhá ICCHS skrytě, bez příznaků - jedná se o tzv. němou ischemii myokardu, která bývá častější u diabetiků.¹⁰

2.2 Pozice ICCHS ve vztahu k mortalitě

Ischemická choroba srdeční způsobuje v ČR asi 20% z veškerých úmrtí. Tato úmrtí způsobují velké psychické, sociální a v důsledku i ekonomické újmy. Je tedy důvodné zabývat se způsoby, jakými by bylo možno počet úmrtí na ICCHS snížit. Existuje řada faktorů, které přispívají k manifestaci choroby a na opačné straně jsou faktory či způsoby chování, které, pokud se jimi budeme řídit, můžou předcházet nebo zpomalit manifestaci choroby a tím pádem snižovat riziko úmrtí. Bylo již zmíněno, že hlavní příčinou ICCHS je ateroskleróza.¹

¹ Špinar J. 2003

¹⁰ IKEM

2.3.1 Význam prevence

Význam prevence vidím v tom, že ateroskleróza je onemocnění, které si vyvíjí velice pozvolna a má do určité fáze asymptomatický průběh. Stojí za to zdůraznit, že člověk by neměl čekat do doby, než se u něj začnou objevovat potíže způsobené na základě aterosklerózy a následně začít „zdravě žít“, ale žít život podle zásad zdravého životního stylu by se mělo stát filozofií každého z nás.

2.3.2 Rizikové faktory

Prevence kardiovaskulárních onemocnění v praxi znamená především ovlivnění rizikových faktorů. Ty nejzávažnější jsou uvedeny v následujícím textu. Všechny rizikové faktory mohou být nebezpečné, protože každý z nich může vyvolat stav, který onemocnění zhorší.

2.3.3 Neovlivnitelné rizikové faktory

Mezi neovlivnitelné rizikové faktory aterosklerózy patří věk, pohlaví a faktory genetické.

Věk

Ateroskleróza je dlouhodobý proces a není proto divu, že pravděpodobnost jeho manifestace vzrůstá s věkem. Za rizikový považujeme z hlediska ICHS věk 45 let a vyšší u muže a 55 let a vyšší u ženy. U žen se věková hranice snižuje, je-li žena po menopauze a neužívá substituční dávku estrogenů.⁴

Pohlaví

Fakt, že muži mají výrazně vyšší riziko aterosklerózy než ženy do menopauzy je jednoznačně prokázán. Příčinou tohoto je protektivní efekt estrogenů související s vyššími koncentracemi HDL-cholesterolu u žen.⁴

⁴ Česka R. 2005

Genetické faktory

Za pozitivní rodinnou anamnézu z hlediska předčasné aterosklerózy považujeme výskyt infarktu myokardu nebo náhlé smrti u prvostupňového příbuzného muže s nižším věkem než 55 let a u žen s nižším věkem než 65 let.⁴

2.3.4 Ovlivnitelné rizikové faktory – Jak snížit nebezpečí aterosklerózy

Ovlivnitelných rizikových faktorů ICHS i předčasné aterosklerózy lze jmenovat hodně, ale tři z nich jsou považovány za nejdůležitější.

Hyperlipoproteinemie

Důležité je sledovat hladinu krevních lipidů. Za optimální je udávána hodnota u LDL-cholesterolu v plazmě pod 2,6 mmol/l. HDL cholesterol představuje rizikový faktor v koncentraci v plazmě pod 1 mmol/l a měl by se spíše dostat na hodnotu 1,6 mmol/l. U triglyceridů je akceptovaná hodnota 2,0 mmol/l, ale hodnoty by se spíše měli pohybovat pod 1,5-1,7 mmol/l.⁴

Kouření

Kouření cigaret výrazně zvyšuje výskyt ICHS i úmrtnosti na kardiovaskulární onemocnění. Kouření cigaret s nižším obsahem nikotinu riziko nesnižuje. Z hlediska sekundární prevence ICHS je podstatné, že po zanechání kouření se riziko další koronární příhody snižuje po relativně krátké době několika měsíců prakticky na úroveň nekuřáka. Kouření doutníku a dýmky snad není spojeno se zvýšením rizika ICHS, ale je rizikem potenciálně smrtících chorob jako je rakovina rtu nebo jazyka.⁴

Arteriální hypertenze

Arteriální hypertenze > 140/90 mm Hg je považována za jeden ze tří nejdůležitějších rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění. Ovlivnění hypertenze vede ke snížení rizika výskytu cévní mozkové příhody a snížení výskytu ICHS.⁴

⁴ Česka R. 2005

Diabetes

Dalším velmi rizikovým faktorem je diabetes mellitus – porucha glukózové tolerance, která je často dávána do souvislosti s předčasnou manifestací aterosklerózy a navíc se spolupodílí na manifestaci dalšího rizikového faktoru, obezity.⁴

Obezita

Očekávaná délka života je vyšší při BMI v rozmezí 20-25. Obezita je jednak samostatným rizikovým faktorem ICHS a podílí se na manifestaci dalších rizikových faktorů jako je hypertenze a hyperlipoproteinemie.⁴

Homocystein

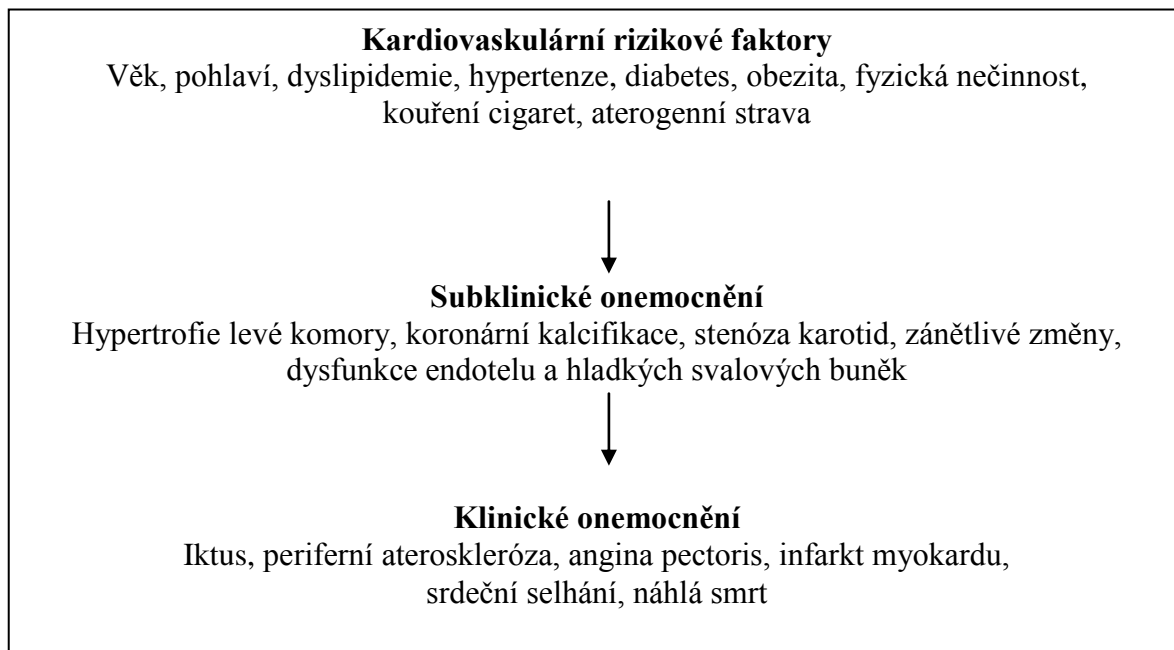
Homocystein je neesenciální aminokyselina, která hraje důležitou úlohu v metabolismu methioninu. Zvýšená koncentrace homocysteinu v plazmě byla považována za významný rizikový faktor předčasné aterosklerózy (u žen nad 1,9 umol/l a pro muže nad 1,7 umol/l).⁴ Ukázalo se, že homocystein je spíše marker, nikoli příčina ischemie. Snížení hladiny pomocí kyseliny listové a vit. B₆ a B₁₂ nezlepšila prognózu nemocných.

2.4.1 Erekttilní dysfunkce jako časný prediktor ICHS

V posledních desetiletí probíhal intenzivní výzkum jednotlivých událostí, ke kterým dochází mezi rozvojem kardiovaskulárních rizikových faktorů a začátkem manifestace kardiovaskulárního onemocnění. Kardiovaskulární rizikové faktory vedou k rozvoji asymptomatického subklinického kardiovaskulárního onemocnění, po kterém dochází ke klinicky manifestnímu kardiovaskulárnímu onemocnění a ke konečnému stadiu poškození orgánů.¹¹

⁴ Češka R. 2005

¹¹ Billups, K. L. 2007



Řada rizikových kardiovaskulárních faktorů způsobují oxidační stres a zánětlivé změny, které vedou k dysfunkci endoteliálních buněk a hladkých svalových buněk.

Penis, jako cévnatý orgán, může být hned z několika důvodů velmi citlivý k oxidačnímu stresu a k zánětlivým změnám. Malý průsvit karvenozních arterií a velké množství endotelu a hladké svaloviny na gram tkáně zřejmě činí z cévního řečiště penisu citlivý ukazatel systémového cévního poškození. Erektilní dysfunkce způsobená cévními faktory se objevuje brzy a pravděpodobně souvisí s oxidačním stresem, zánětlivými změnami a sníženou dostupností oxidu dusnatého. Tyto funkční faktory nejprve vedou ke špatné relaxaci endotelu hladkých svalů v penisu, což se klinicky projeví jako erektilní dysfunkce.¹¹

Tento časný klinický příznak, který je způsoben dysfunkcí endoteliálních buněk, se pravděpodobně objevuje ještě před vznikem strukturálního okluzivního postižení arterií penisu a mohl by být jedním z prvních známek systémového kardiovaskulárního onemocnění.

¹¹ Billups, K. L. 2007

3 Léčebně preventivní postup

Léčba ICHS v sobě zahrnuje seznam doporučených postupů. Jedná se zejména o farmakologickou léčbu, nicméně nedílnou součástí komplexní terapie tvoří režimová opatření (zákaz kouření, redukce váhy, dostatek pohybu, dietní opatření apod.).

Pro účel diplomové práce jsem rozčlenil léčiva podle mechanismu působení na ischemický myokard. Jsou to tedy léčiva, u kterých je prokázáno zlepšení prognózy nemocných a na léčiva úlevová, která nemají vliv na prognózu.

4 Nefarmakologické postupy

4.1 Zanechání kouření – léčba závislosti na tabáku

V důsledku kouření, či užívání tabáku v jiné formě jsou kardiovaskulární onemocnění nejčastější příčinou předčasného úmrtí. Polovina celoživotních kuřáků v důsledku kouření umírá v ČR o 15 let dříve, než kdyby nekuřili. Rozdíl v délce života kuřáka nekuřáka je tedy 7,5 roku.⁴

Tabákový kouř jednak mírně zhoršuje dyslipidémii, zejména triglyceridémii, jednak přímo poškozují cévní stěny (v kouři jedné cigarety je až 10^{17} volných radikálů), zvyšuje krevní tlak, způsobuje vazokonstrikci a přispívá ke vzniku aterosklerózy. Působí i na další rizikové faktory aterosklerózy. Kuřáci mají např. více trombocytů a aktivované trombocyty, více fibrinogenu, vyšší počet erytrocytů (expozice CO) i leukocytů (záněty) – to vše zvyšuje vazkost krve, vyšší CRP, mírně zvýšený homocystein, vyšší riziko diabetu a zhoršení metabolismu glukózy i vyšší inzulinorezistenci. Kouření ovlivňuje hladinu kortikosteroidů a téměř všech hormonů, např. snížením estrogenu (kuřačky mají cca o 2 roky dříve menopauzu než nekuřačky) odpadá jejich kardioprotivní vliv u žen.⁴

⁴ Česka R. 2005

Kouření tabáku

Věková skupina roky	Muži			Ženy		
	Prevalence denního kuřáctví %	Průměrná spotřeba tabákových výrobků: na kuřáka kusů/den	Průměrná spotřeba tabákových výrobků: na osobu kusů/den	Prevalence denního kuřáctví %	Průměrná spotřeba tabákových výrobků: na kuřáčku kusů/den	Průměrná spotřeba tabákových výrobků: na osobu kusů/den
18 - 29	24,7	17,4	4,3	19,4	13,4	2,6
30 - 44	39,2	16,6	6,5	24,4	11,8	2,9
45 - 59	38,3	16,9	6,5	24,5	12,4	3,0
60 a více	18,8	13,0	2,5	9,1	14,1	1,3
Celkem	30,3	16,2	4,9	18,9	12,6	2,4

Zdroj: WHS (ÚZIS ČR)

Závislost na tabáku je chronické, recidivující a letální onemocnění. V každém věku má smysl přestat, riziko se vždy sníží – i když samozřejmě platí, že čím dříve kuřák přestane, tím menší je jeho kumulativní riziko. Riziko roste s počtem cigaret vykouřených denně, délka trvání návyku se však nejeví jako významný faktor. Ročně je kouření příčinou 18 000 úmrtí v ČR.

Dle studií orientovaných na odvykání kouření tabáku se doporučuje přestat kouřit v kterémkoliv věku, protože to má výrazný efekt na zlepšení kvality života jedince a prodloužení průměrné délky života hlavně u mladé a střední generace.¹²

4.1.2 Mechanismus vzniku závislosti na tabáku

Při kouření cigaret se vtaňuje kouř do plic. Zde vstupuje do krve nikotin, aktivní látka obsažená v tabáku a rychle se dostává do mozku. Jakmile je nikotin v mozku, váže se na nikotinové receptory neuronů, které se nacházejí ve střední části mozku. Následuje uvolnění dopaminu, který vyvolává pocit uspokojení a radosti. Když člověk nekouří, klesá hladina nikotinu a s ní i hladina dopaminu. Pokles hladiny dopaminu vyvolá chuť na cigaretu a může vyvolat abstinenci příznaky jako úzkost, náladovost a nesoustředěnost. Tak může vzniknout závislost na nikotinu, kvůli které je obtížné zanechat kouření.

¹² Čupka J. 2005

Má abstinence od tabáku nějaké výhody ve zlepšení „aktuálního“ zdravotního stavu jedince?

Abstinence od tabáku má jak krátkodobé, tak dlouhodobé důsledky:

Do 20 minut: krevní tlak a tepová frekvence se vrací k normálu. Krevní cirkulace se zlepšuje v horních i dolních končetinách, obě začínají být teplejší.

Do 8 hodin: koncentrace kyslíku v krvi se vrací k normálu.

Do 24 hodin: oxid uhelnatý (CO) je z těla vyloučen. Plíce se začínají čistit: nečistoty s hlenem se začínají vykašlávat.

Do 48 hodin: v těle již nelze nikotin prokázat. Chut' a čich se zlepšují.

Do 72 hodin: dýchání začíná být snadnější a dechové cesty širší.

Do 3–9 měsíců: příznaky postižení plic, jako jsou kašel, dušnost či pískoty na hrudi, se zlepšily. Funkce plic se v průměru zlepšují o 5–10%.

Do 5 let: Riziko srdečního infarktu kleslo na polovinu rizika kuřáka.

Do 10 let: riziko vzniku plicní rakoviny kleslo na polovinu rizika kuřáka, riziko srdečního infarktu je podobné jako u nekuřáka.¹²

4.1.3 Současná léčba

Závislosti na tabáku je obtížné se zbavit. Ke zvýšení úspěšnosti je třeba nových postupů. Intervence zahrnuje behaviorální a farmakologickou léčbu, přičemž lékem první volby je náhradní terapie nikotinem, bupropionem či vareniclinem.

Náhradní terapie nikotinem

U nás je k dispozici žvýkačka (2 a 4mg), inhalátor (10mg) náplast (5, 10, 15 mg/ 16 hod nebo 7, 14 a 21mg / 24hod) a sublingvální tablety (2mg). Přípravky jsou volně prodejné v lékárnách bez receptu. Žádná zdravotní pojišťovna je nehradí.

¹² Čupka J. 2005

Zdvojnásobují úspěšnost ve srovnání s placebem, účinnost jednotlivých forem se neliší, je tedy možné, aby si pacient sám zvolil to, co mu vyhovuje. Náplast uvolňuje nikotin kontinuálně, ale pomaleji než ostatní formy, které umožňují vnímat „peaky“ a moderovat dávkování podle okamžité potřeby. Po vstřebání bukalní sliznicí se nikotin dostane do mozku za několik vteřin. Proto se u silných kuřáků doporučuje kombinace náplastí s některou z ostatních forem. Léčba by měla trvat v plné dávce minimálně 8, raději 12 i více týdnů. Kratší doba než 8 týdnů ztrácí účinnost.

Jedinou kontraindikací u nás je kromě těhotenství a dětského věku i akutní KVO. WHO ale vydala doporučení, že nikotin je ve všech případech vždy menším rizikem než samotné kouření.⁴

Bupropion

Bupropion je léčivo ze skupiny antidepresiv. Působí v mozku podobně jako kouření – je inhibítorem reuptaku noradrenalinu a dopaminu. Efektivita (cca dvojnásobná abstinence ve srovnání s placebem) se příliš neliší podle míry závislosti. Léčba trvá rovněž 8, raději 12 či více týdnů. Bupropion je u silných kuřáků vhodné kombinovat s některou z forem náhradní nikotinové terapie. Bupropion je vázán pouze na recept. Žádná zdravotní pojišťovna jej nehradí.⁴

Vareniclin

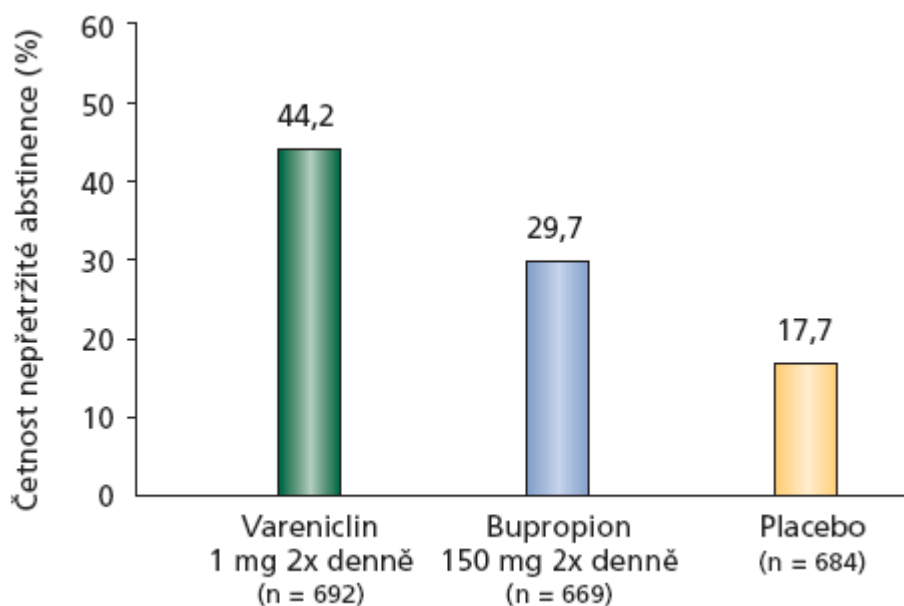
Vareniclin oproti jiným druhům léčby přináší rozdíl v mechanismu účinku. Účinná látka vareniclin působením na nikotinové receptory potlačuje abstinenční příznaky spojené s odvykáním od kouření a navíc blokuje spuštění příjemných pocitů vyvolaných kouřením cigarety.

Vareniclin je nový, vysoce selektivní parciální agonista nikotin-acetylcholinových receptorů $\alpha 4\beta 2$. Svou antagonistickou aktivitou brání nikotinu navázat se na nikotinové receptory $\alpha 4\beta 2$ a snižuje pocit uspokojení z kouření a tím kuřákovu vazbu. Zároveň svou agonistickou aktivitou vyvolá uvolnění určitého množství dopaminu a tím snižuje symptomy z odnětí cigarety.

⁴ Česka R 2005

Výsledky prvních studií prokazují dobrou snášenlivost léčby, bezpečnost, a především účinnost, která je vyšší nejen ve srovnání s placebem, ale zejména ve srovnání s dosud užívanými standardními léky. Výsledek studií porovnávajících účinky vareniclinu a bupropionu ukazuje obrázek.¹³

Vareniclin vs bupropion a placebo v abstinenci kouření – čtyřtýdenní nepřetržitá abstinence¹³



4.1.2 Omega 3 nenasycené MK (¹⁴ Vráblík M. 2007)

Omega-3 polynenasycené mastné kyseliny a jejich účinky nejen na kardiovaskulární systém přitahují pozornost již řadu let. Zvýšení konzumace rybích olejů či doplňků s obsahem eikosapentaenové (EPA) a dokosahexaenové (DHA) kyseliny jsou součástí většiny odborných doporučení pro prevenci kardiovaskulárních příhod.

¹³ Češka R. 2007

Omega-3 mastné kyseliny patří mezi polynenasycené mastné kyseliny s velmi dlouhým řetězcem. Základní (a esenciální) omega-3 mastnou kyselinou je kyselina alfa-linolenová (ALA), která se vyskytuje v potravinách rostlinného původu (vlašské ořechy, sója, řepka a jejich oleje). Produktem metabolismu je například kyselina arachidonová, jejíž další metabolity (eikosainoidy) mají v organismu řadu důležitých funkcí. ALA je prekurzorem dalších omega-3 mastných kyselin s ještě delším řetězcem – kyseliny eikosapentaenové (EPA) a dokosahexaenové (DHA), na něž je bohaté zejména rybí maso resp. rybí tuk (losos, makrela, pstruh). Odhaduje se, že EPA a DHA jsou v rybím oleji zastoupeny v poměru 2:3. Vzhledem k tomu, že méně než 5 % ALA je v organismu přeměněno na EPA a DHA, je příjem posledních dvou jmenovaných v potravě rovněž velmi důležitý.

Účinek

Jak ukazuje tabulka, zasahují rybí omega-3 mastné kyseliny do procesu aterogeneze a do patogeneze kardiovaskulárních onemocnění na mnoha úrovních.

EPA i DHA příznivě ovlivňují lipidové spektrum plazmy. Obě kyseliny snižují významně triglyceridy (přibližně o 20–25 %), ale pouze DHA současně zvyšuje HDL cholesterol,

V metaanalýze vlivu podávání rybích mastných kyselin na výši krevního tlaku bylo ukázáno, že krevní tlak klesá po DHA a méně po EPA. Tento efekt je více vyjádřen u hypertoniků a je závislý na dávce.

Další výhodnou vlastností omega-3 mastných kyselin je ovlivnění funkce destiček. DHA více než EPA snižuje agregabilitu trombocytů pravděpodobně zásahem do tvorby tromboxanu A₂. V experimentu klesla agregabilita po podání DHA/EPA o 30 %. Také tento efekt je závislý na dávce a projevoval se až od dávky vyšší než 2 g denně.

¹⁴ Vráblík M. 2007

	EPA	DHA
↓ triglyceridů	++	++
↑ HDL	-	+
↓ malých denzních LDL	-	+
↓ krevního tlaku	+/-	+
zlepšení funkce endotelu	-	+
↓ tepové frekvence	-	+
↓ agregability trombocytů	+	++
↓ aktivace trombocytů	+	-
↑ fibrinolýzy	-	-
↑ glykemie	+	+/-
↓ zánětlivé odpovědi	-	+/-
↓ oxidačního stresu	+	+

Vliv omega-3 mastných kyselin na lipidové spektrum a proces aterosogeneze¹⁴

Závěr

Jak ukazují experimentální i klinické práce, je podávání omega-3 mastných kyselin další z možností snižování kardiovaskulárního rizika. Dostupná data jednoznačně ukázala, že EPA a DHA mají rozdílné hemodynamické a potenciálně antiaterogenní účinky. Zatím se DHA jeví jako účinnější ve snižování krevního tlaku, ovlivňování destičkové funkce, zvyšování HDL a vlivu na endoteliální funkci ve srovnání s EPA.¹⁴

4.2.2 Pohyb

Nedostatek pravidelného cvičení a fyzická inaktivita jsou v současné době považovány za samostatný rizikový faktor ICHS. Řada studií prokázala vliv cvičení na hladinu lipidů a lipoproteinů. Předpokládaný mechanismus účinku cvičení na hladinu tuků spočívá především v urychlení katabolismu lipoproteinových částic.

Z doporučených fyzických aktivit jmenujme rychlou chůzi, jogging, jízdu na kole, plavání, běh. Je vidět, že přednost je dána jasně sportům aerobních oproti silovým.

Vlastní cvičení by pak mělo trvat 20-30 min prováděno alespoň 4 krát týdně. Důležité je dosáhnout určité tepové frekvence. S věkem by se měla tepová frekvence při cvičení snižovat, tak aby bylo dosahováno 60-75% maximální tepové frekvence pro daný věk.⁴

¹⁴ Vráblík M. 2007

⁴ Češka R. 2005

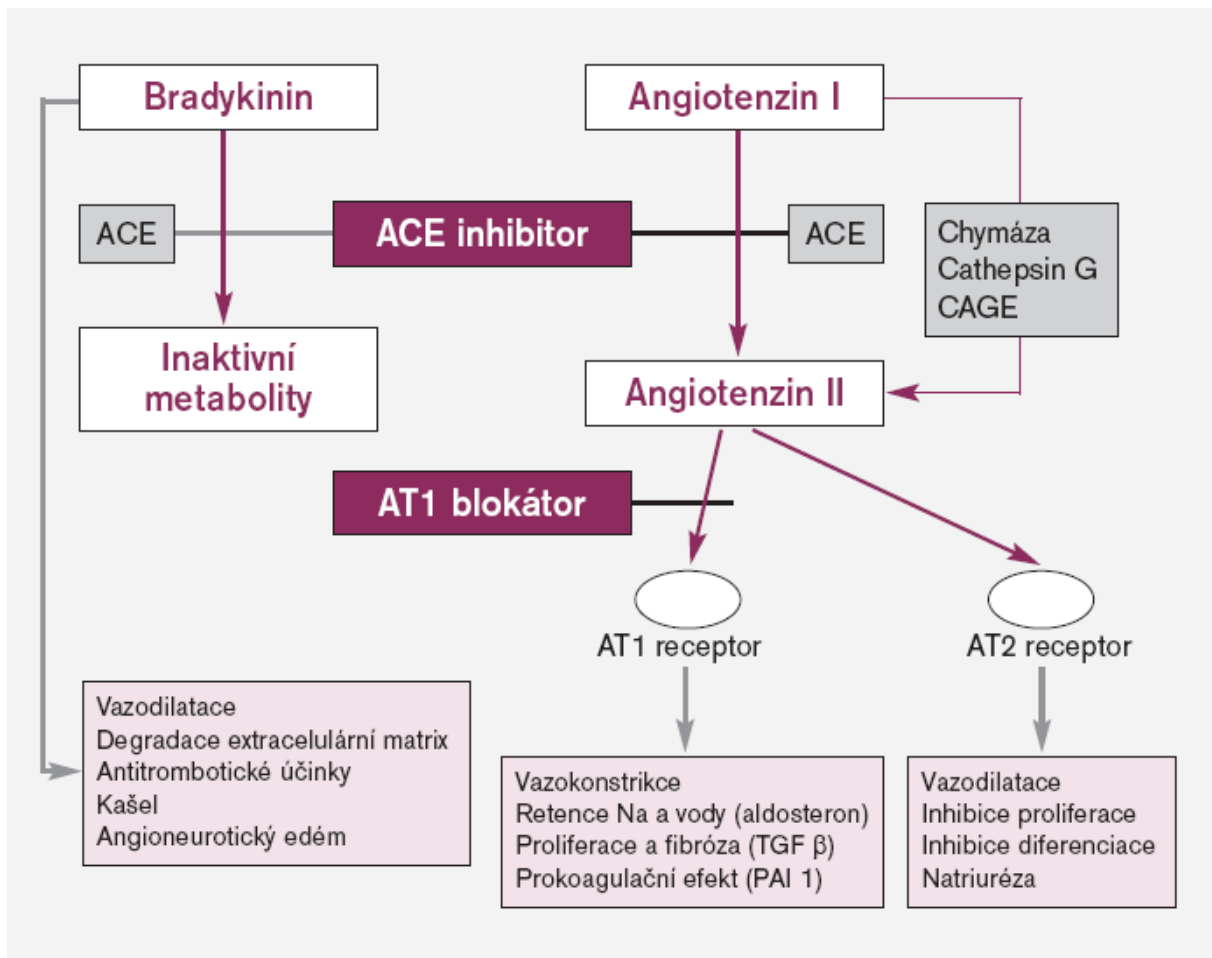
5 Léčiva užívaná k prevenci a léčbě

5.1.1 Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu

Již dlouho je známo, že renin-angiotensinový systém (RAS) hraje významnou roli v řadě homeostatických procesů, především v regulaci krevního tlaku, vodního a minerálního prostředí. Bylo prokázáno, že angiotensin II se významnou měrou podílí na patofyziologii nejrůznějších kardiovaskulárních onemocnění, především hypertenze, remodelaci myokardu při srdečním infarktu, chronického srdečního selhání a v neposlední řadě i na rozvoji aterosklerózy.¹

Význam blokady renin-angiotensinového systému vyplývá ze skutečnosti, že jde o fyziologický systém kontrolující hned dva rozhodující faktory krevního tlaku - cévní tonus i rovnováhu elektrolytů a tekutin. Renin-angiotensinový systém (RAS) je užitečný při udržování homeostázy a jeho rychlá aktivace je nezbytná k vyrovnávání se se stresovými situacemi, avšak jeho chronická aktivace či hyperaktivita mohou vést k celé řadě velmi nepříznivých důsledků. RAS tvoří jakousi kaskádu, na jejímž počátku je protein renin, syntetizovaný a uvolňovaný juxtaglomerulárními buňkami v ledvinách. Renin cirkulující v krevním oběhu pak zprostředkovává tvorbu a uvolňování dekaeptidu, angiotensinu I. Ten má sice sám o sobě jen velmi slabé vasokonstrikční účinky na hladkou svalovinu cévních stěn, avšak v plicích se působením enzymu konvertujícího angiotensin mění na vysoce účinný oktapeptid angiotensin II. Kromě cirkulačního renin-angiotensinového systému existují i ovšem i nezávislé tkáňové renin-angiotensinové systémy jednotlivých orgánů (mozku, srdce, ledvin, cév), jejichž mechanismy se poněkud liší. Tak např. v srdci vzniká angiotensin II z angiotensinu I působením nikoli ACE, nýbrž srdeční chymázy.¹

¹ Špinar Jindřich 2003



Mechanismus účinku blokátorů ACE a AT1¹

Angiotensinogen (reninový substrát) je α_2 -globulin vznikající v játrech. Renin, proteáza produkovaná v juxtaglomerulárních buňkách štěpí angiotensinogen na deka-peptid angiotensin I. Ten je účinkem konvertujícího enzymu (ACE) přeměněn na okta-peptid angiotensin II. ACE je identický s kininázou II, která štěpí vazodilatačně působící bradykinin na neúčinné fragmenty. Angiotensin I může být na angiotensin II přeměněn i alternativními cestami, především chymázovou cestou bez aktivity ACE.¹ Vyplavení reninu stimulují tyto procesy: pokles perfuzního tlaku v ledvinách, snížení množství NaCl v organismu, zvýšená aktivita sympatiku. Barevný Atlas Klinický dominantním účinkem angiotensinu II je vazokonstrikce jak v arteriálním tak venozním řečišti a aktivace tvorby aldosteronu, takže se zvýší resorpce NaCl a vody v ledvinách a zvětší se objem krve.²

¹ Špinar J. 2003

² Lüllmann H. 2007

V srdci AII působí hypertrofii myokardu a intersticiální fibrózu. V koronárních tepnách entoteliální dysfunkci se sníženým uvolněním oxidu dusnatého (NO), zvýšené uvolnění noradrenalinu, zvýšenou zánětlivou odpověď a nestabilitu aterosklerotického plátu. V ledvinách AII zvyšuje intraglomerulární tlak, zvýšený únik proteinů, hypertrofii a fibrózu glomerulu a zvýšenou reabsorpci sodíku. Dále AII působí zvýšení fibrinogenu a inhibitoru aktivátoru plazminogenu.¹ ACE inhibitory tak mají nejen kardiální účinky jako jsou snížení periferní cévní rezistence bez reflexního vlivu na srdeční frekvenci a srdeční výdej, regrese hypertrofie nebo ochrana před remodelací myokardu, ale také vykazují renoprotektivní účinky (zvýšení průtoku ledvinami nebo snížení proteinurie) a nemají nežádoucí účinky na glycidy a lipidy.⁵

Mechanismus účinku

Inhibice angiotensin konvertujícího enzymu, brání přeměně angiotensinu I na angiotensin II. Současně zabraňuje rozpadu vazodilatačních kininů, hlavně bradykininu, který zvyšuje tvorbu prostacyklinu, stimuluje produkci oxidu dusnatého v endotelu, inhibuje agregaci destiček a jejich adhezivitu. Snižuje stimulaci výdeje aldosteronu kůrou nadledvin. V léčbě působí ACE-I kromě snížení cirkulujícího A II a tkáňového AII, hlavně v cévní stěně, také pokles uvolnění noradrenalinu z terminálních neuronů, změnu formace kolagenu v cévní stěně a v myokardu. Poklesem tvorby vazokonstrikčního endotelinu z poškozeného endotelu zlepšují ACE inhibitory endoteliální funkci.¹

Rozdělení ACE inhibitorů

Podle chemické charakteristiky ligandu, kterým se inhibitor váže na konvertující enzym, dělíme ACE inhibitory na 3 skupiny:

- | | |
|-----------------------|--|
| sulhydrilovou skupinu | - captopril, |
| karboxylovou skupinu | - cilazapril, enalapril, lisinopril, perindopril, ramipril,... |
| fosforylovou skupinu | - fosinopril. |

¹ Špínar J. 2003

⁵ Vlček J.

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

Prodrug - musí být v játrech metabolizován na aktivní složku: cilazapril enalapril fosinopril moexipril perindopril quinapril ramipril spirapriltrandolapril

Hydrofilní - přímo aktivní, nemetabolizují se látka: lisinopril.

Nežádoucí účinky

Nejčastějším nežádoucím účinkem ACE-I je suchý dráždivý kašel, který se vyskytuje v 10-15 % a v 5-7 % je důvodem k přerušení léčby. V případě dráždivého kašle, který je v příčinné souvislosti s nasazením ACE inhibitorů, dnes řešíme záměnou za blokátory receptorů pro AII. Dalším nežádoucím účinkem může u některých ACE inhibitorů být hypotenze po první dávce, zvláště u nemocných, kteří užívají vysoké dávky diuretik, mají hyponatremii, dostávají nesteroidní antiflogistika či mají diabetickou nefropatii.

Účinek

Inhibitory ACE v sekundární prevenci ICHS .
Studie PEACE (Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme Inhibition Trial) srovnávající léčbu ACE I –trandolaprilem oproti placebo u nemocných s prokázanou ICHS bez známek srdečního selhání. Zařazeno bylo 8 290 nemocných, kteří byli průměrně sledováni 4,8 let. Ve studii nebyl pozorován vliv na snížení primárního cíle, na celkovou mortalitu či na nový infarkt myokardu. Byl pozorován významný trend na snížení cévních mozkových příhod, statisticky významné snížení hospitalizací či úmrtí na srdeční selhání a statisticky významné snížení výskytu nového diabetes mellitus. ⁶

⁶ Vítovec J. 2005

Další indikace

Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu jsou obecně uznávanou indikací v léčbě srdeční insuficience, arteriální hypertenze. U nemocných po srdečním infarktu, kteří mají sníženou ejekční frakci pod 40% nebo měli známky srdečního selhávání brání remodelaci levé komory srdeční a vedou k oddálení manifestace srdečního selhání. Inhibitory ACE by měly být podány všem nemocným s infarktem myokardu, kteří mají trvalé nebo i přechodné známky srdečního selhání, a také asymptomatickým nemocným s EF pod 40%. ACE inhibitory jsou zvláště vhodné u větších IM přední stěny a reinfarktů, kde lze předpokládat snížení systolické funkce. ACE inhibitory snižují při dlouhodobém sledování mortalitu o 20 - 25 %. Léčba ACE inhibitory je u nemocných se systolickou dysfunkcí účinná bez ohledu na to, zda nemocní mají nebo nemají potíže. Základní účinky ACE inhibitorů spočívají v tom, že zlepšují životní prognózu, snižují počet hospitalizací, zpomalují progresi onemocnění, zlepšují symptomatologii, brání remodelaci srdeční, snižují výskyt infarktu myokardu a snižují výskyt nestabilní AP.⁷

5.1.2 Antagonisté angiotenzinu II na AT1-receptorech

V 80.letech se podařilo identifikovat dva hlavní typy receptorů pro angiotensin II (AT1 a AT2). AT1 receptor zprostředkovává většinu klinicky známých účinků angiotensinu II. Z biochemického hlediska se jedná o peptidový řetězec, který se u člověka vyskytuje od prvních týdnů gestace. U dospělého člověka byla jeho přítomnost prokázána především v kardiovaskulárním systému - na povrchu myocytů, endoteliálních buněk, fibroblastů, v hladkých svalových buňkách a periferních neuronech sympatiku.

Stimulace AT1 receptorů na presynaptických membránách neuronů vede k rychlému vyplavování noradrenalinu, k inhibici K⁺ kanálů a ke stimulaci Ca²⁺ kanálů. Ve zdravém i selhávajícím srdci člověka je hustota AT1 receptorů zvýšena právě v oblasti nervových zakončení.

⁷ Chaloupka 2001

Kromě kardiovaskulárního systému byla přítomnost AT1 receptorů prokázána v ledvinách, nadledvinách, endometriu, CNS, ale i na povrchu makrofágů, mononukleárů, trombocytů a osteoblastů. Hustota AT1 receptorů je dynamická, jedním z hlavních regulačních mechanismů ovlivňujících jejich denzitu je přítomnost angiotenzinu II, který již v nízkých koncentracích snižuje expresi genu kódujícího AT1 receptor. Chronické srdeční selhání je typickým příkladem „down regulace“ exprese genu kódujícího AT1 receptor, při stárnutí organismu byla naopak pozorována jejich up regulace.

Mechanismus účinku

Sartany jsou antagonisté angiotenzinu II na AT1-receptorech. Blokádou tohoto receptoru dojde k úplné inhibici jeho působení. Nedochozí k hromadění ostatních metabolických produktů angiotenzin konvertujícího enzymu, jako je bradykinin nebo substance P, čímž klesá riziko suchého kašle nebo angioedému.⁸ Sartany v závislosti na dávce blokují presorické účinky angiotenzinu II. Dochází ke zvýšení hladin reninu a angiotenzinu, který se však nepromítá do změny koncentrace aldosteronu. Hladiny bradykininu a C-reaktivního proteinu nejsou ovlivněny. Sartany tak neovlivňují inzulinovou senzitivitu, ale mají urikosurický účinek a zlepšují funkci baroreceptorů.⁹

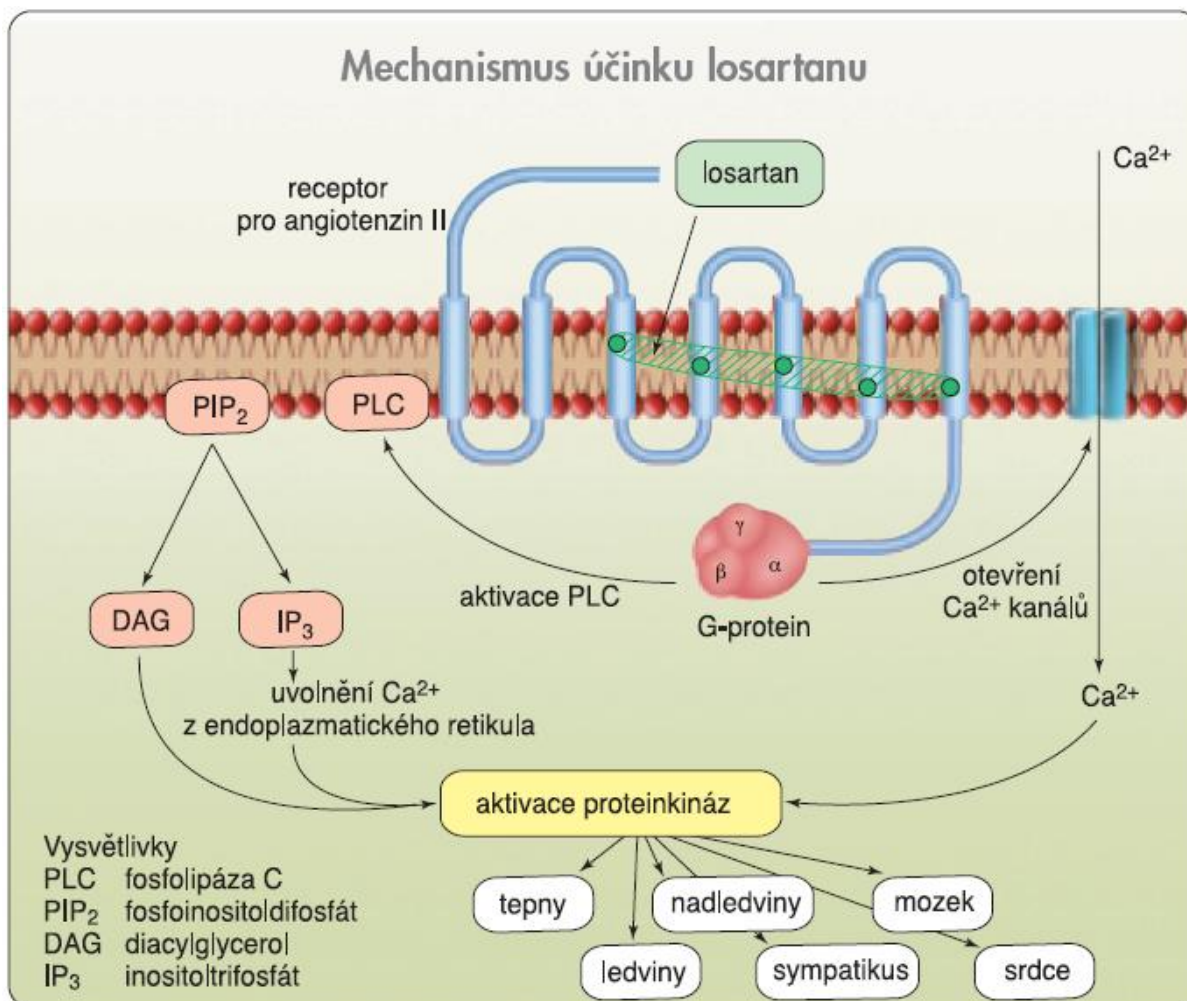
Vazba sartanu na angiotenzinové receptory typu AT1 vede k blokádě nežádoucích biologických účinků angiotenzinu II, zejména vazokonstrikce bez současného reflexního zvýšení srdeční frekvence⁹

AIIA blokují RAS oproti ACE-I selektivněji a úplněji. Navíc stimulace AT2 receptorů asi působí protektivně na orgány a antiproliferativně; AII totiž při blokáde AT1 receptorů v plazmě stoupá, váže se pravděpodobně na AT2 receptor. Jeho stimulace má právě opačné účinky než stimulace AT1 receptoru, tj. zprostředkuje vazodilataci a brzdí buněčný růst.¹

¹ Špínar J. 2003

⁸ Dzau VJ. 1993

⁹ Widimský jr. J. 2003



Mechanismus účinku AT1 blokátorů ⁹

Rozdělení blokátorů receptoru 1 pro angiotenzin II

Nebylo zatím vytvořeno jednotné dělení AT1 blokátorů a efekt je považován za skupinový, tedy pro jednotlivé preparáty srovnatelný. Zástupci se liší svou biologickou dostupností od 13% u eprosartanu až po 60-80% u irbesartanu. Jejich vstřebávání je na jídle nezávislé. Vážou se na krevní bílkoviny z velké části 95-98%. Jejich poločas se různí a je u nejpoužívanější molekuly losartanu 6-9 hodin.

Zástupci: Candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, telmisartan, valsartan.

⁹ Widimský jr. J. 2003

Nežádoucí účinky

Dosud provedené klinické studie přesvědčivě dokumentují velice nízký výskyt nežádoucích účinků. Výskyt nežádoucích je prakticky srovnatelný s placebem. Na rozdíl od inhibitorů ACE, sartany nevyvolávají suchý kašel. Podobně jako u ACE-I, mohou i AT1-blokátory zvyšovat hladinu draslíku.⁹

Zřídka se můžeme setkat se symptomatickou či asymptomatickou hypotenzí či se zhoršením renálních funkcí.

⁹ Widimský jr. J. 2003

5.1.3 Blokátory beta 1 - receptorů

Beta-blokátory zůstávají stále jednou ze základních skupin léků u všech forem ICHS s výjimkou vazospastické (Prinzmetalovy) variantní anginy. Kromě léčby ICHS jsou též nepostradatelnými léky u hypertenze, arytmií, kardiomyopatií a též chronického srdečního selhání. Ve všech výše uvedených indikacích splňují požadavky medicíny založené na důkazech (evidence based medicine, EBM), tzn. že ve velkém počtu multicentrických, dvojitě slepých studií prokázaly snížení mortality i morbidity.¹

Norská studie s timololem prokázala snížení celkové úmrtnosti o 39 %, počet reinfarktů byl nižší o 28 %, ve studii BHAT (Beta Blocker Heart Attack Trial), která sledovala skoro 4 000 nemocných, byla celková úmrtnost snížena o 26 %. Z farmakologických vlastností jsou v sekundární prevenci výhodné beta 1 selektivní, dlouhodobě působící, lipofilní betablokátory jako např. betaxolol a metoprolol.¹⁵

Mechanismus účinku

Většina léčebných účinků je dána bloádou β_1 -receptorů, naopak větší počet specifických vedlejších účinků je dán bloádou β_2 -receptorů. β_1 -receptory se vyskytují postsynapticky především v srdci, dále v gastrointestinálním traktu, v ledvinách a v tukových buňkách. β_2 -receptory jsou umístěny postsynapticky především v bronchiálním traktu, cévách, děloze, pankreatu, játrech a také ve žlázách s vnitřní sekrecí.

Účinky se manifestují nejvýrazněji v kardiovaskulárním systému. Bloádou kardiálních β_1 -rcp snižují beta blokátory sílu a frekvenci srdečních stahů a snižují vodivost převodního systému a tím snižují spotřebu kyslíku myokardem.¹⁶

¹ Špinar J. 2003

¹⁵ Vítovec J. 2006

¹⁶ Lincová D. 2005

Rozdělení

Beta-blokátory dělíme na selektivní a neselektivní podle převažujícího účinku na β_1 či β_2 receptory. Podle vnitřní sympatomimetické aktivity (ISA, intrinsic sympathetic activity nebo PAA, partial agonist activity) dělíme beta-blokátory na látky, které tuto aktivitu mají a které ji nemají. Samostatně jsou někdy i uváděny beta-blokátory s vazodilatačními účinky (dual acting).¹

Neselektivní BB bez ISA aktivity působí jak na β_1 , tak na β_2 receptory. Mezi léky této skupiny patří metipranolol, propranolol, nadolol, timolol, sotalol.

Neselektivní BB s ISA aktivitou kromě blokády β_1 i β_2 receptorů mají i agonistické účinky. Tato vlastnost způsobuje menší pokles tepové frekvence i minutového srdečního výdeje než beta-blokátory bez ISA. Zátěžová tepová frekvence bývá snížena stejně jako u beta-blokátorů bez ISA. Zástupci jsou pindolol, bopindolol.

Selektivní BB bez ISA aktivity působí převážně na β_1 -receptory. β_2 -receptory blokují až při vyšších dávkách (proto i zde velmi opatrně u bronchiálního astmatu). Zástupci jsou atenolol, metoprolol, bisoprolol, betaxolol, esmolol.

Selektivní BB s ISA aktivitou kombinují vlastnosti selektivních beta-blokátorů spolu s agonistickým účinkem a jsou někdy řazeny mezi beta-blokátory s vazodilatačními vlastnostmi. Zástupci jsou acebutolol, celiprolol.

BB s vazodilatačním účinkem netvoří samostatnou skupinu, ale dělí se podle mechanismu, kterým je dosaženo vazodilatace:

stimulací cévních receptorů pomocí ISA - acebutolol, celiprolol, pindolol,
blokováním současně α -receptorů - labetalol, carvedilol.

BB s antioxidačními účinky - zástupcem je carvedilol.

¹ Špínar J. 2003

Indikace

Angina pectoris

Beta-blokátory jsou zvláště účinné při vysokém sympatoadrenergním napětí. Většina nemocných trpí záchvaty anginy pectoris při psychické či fyzické zátěži, tedy za situace, kdy se zvyšuje napětí sympatiku, což je jedním z teoretických zdůvodnění velmi dobrého efektu beta-blokátorů. Beta blokátory snižují spotřebu kyslíku myokardem a zpomalí jeho činnost a tím zlepšují jeho perfuzi.

Akutní infarkt myokardu

Beta-blokátory při akutním infarktu jsou vždy indikovány, pokud nejsou kontraindikovány (astma, hypotenze, bradykardie, AV blokády). Snižují riziko reinfarktu a bezprostředně po podání snižují velikost ischemického poškození.

V sekundární prevenci po IM

Beta-blokátory v sekundární prevenci po infarktu myokardu jsou zkoumány již několik desítek let. Norská studie s timololem prokázala snížení celkové úmrtnosti o 39 %, počet reinfarktů byl nižší o 28 %.¹

Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky nejsou příliš časté a většinou přímo souvisejí s blokadou adrenergních receptorů. Mezi nejčastější klinické nežádoucí účinky patří bronchospasmus, celková únava a pocit chladu v končetinách. Muži středního věku někdy udávají snížení potence a proto se zde hrozí riziko non-compliance.¹⁷

Z metabolických vedlejších účinků je znám útlum glykogenolytických účinků katecholaminů, zastření projevů hypoglykemie, zvýšení hladiny triglyceridů a lehké snížení HDL cholesterolu¹⁶

¹ Špínar J. 2005

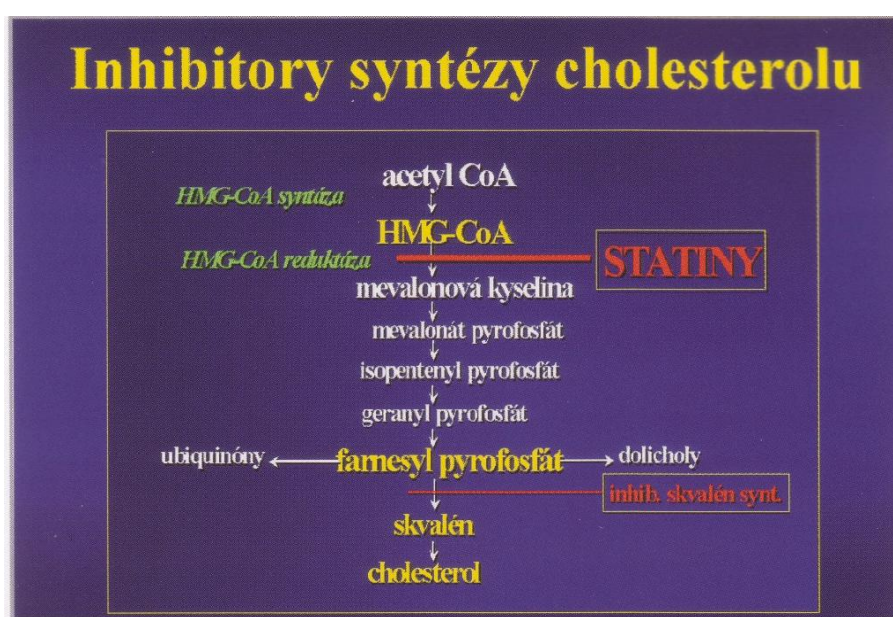
¹⁶ Lincová D. 2005

¹⁷ Vítovec J. 2007

5.1.4 Hypolipidemika

1) Inhibitory HMG-CoA reduktázy

Zatím nejúčinnější cestou, jak ovlivnit nepříznivé hodnoty lipidového spektra, zejména hladinu LDL cholesterolu, je blokáda syntézy cholesterolového jádra. Zabrzdit syntézu je nutné již v časných fázích steroidogeneze tak, aby nedošlo k nežádoucímu hromadění prekursoru. V praxi jsou užívány inhibitory hydroxy-metylglutarylkoenzym A reduktázy, statiny a ve vývoji jsou inhibitory skvalén-syntázy, inhibující poslední větev syntézy cholesterolu a neovlivňující tvorbu ostatních produktů řetězce steroidogeneze¹⁸



*Mechanismus účinku statinů*¹⁸

Při vývoji dalších inhibitorů steroidogeneze byly zkoušeny blokátory všech zúčastněných enzymů, bohužel pro hromadění toxických produktů byl vývoj vždy ukončen.

Inhibitory hydroxy-metylglutaryl-koenzym A reduktázy čili statiny mají v prevenci kardiovaskulárních příhod zásadní význam. V současné době je u nás dostupných šest molekul statinů (atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin, simvastatin, rosuvastatin). Pitavastatin je sedmou molekulou registrovanou a dostupnou v zemi původu, Japonsku.

¹⁸ Bultas J. 2007

Mechanismus účinku

V roce 1976 zjistil Endo a spol., že produkt plísně *Penicilium citricum* snižuje syntézu cholesterolu kompetitivní inhibicí klíčového enzymu biosyntézy cholesterolu, 3-HMG-CoA reduktázy. Tento enzym katalyzuje přeměnu 3-HMG-CoA na mevalonát, tedy jeden z prvních kroků biosyntézy cholesterolu. Snížením nitrobuněčné syntézy se buňka dostává do situace deficitu cholesterolu. Ten pak vede ke zvýšené expresi LDL receptorů na buněčné membráně všech buněk, především ale hepatocytů. Zvýšená syntéza a zvýšená aktivita LDL receptorů vedou k urychlenému vychytávání LDL partikulí z plazmy. Mechanismus, jakým snižují statiny hladinu cholesterolu v krvi je poměrně dobře objasněn, není dosud jednoznačně vysvětlen mechanismus, jakým statiny snižují triglyceridy.⁴

Dělení statinů

Statiny lze rozdělovat z mnoha hledisek. Někdy je užívané dělení podle jejich původu. Produkty plísně lovastatin, simvastatin a pravastatin, semisyntetický fluvastatin a plně syntetické atorvastatin, pitavastatin s rosuvastatinem. Z praktického a klinického hlediska je asi významnější dělení na lipofilní simvastatin, lovastatin atorvastatin a hydrofilní pravastatin, fluvastatin, rosuvastatin. Hydro- a lipofilita je někdy dávána do souvislosti s potenciální myotoxicitou statinů.

Interakce

Při eventuální interakci s dalšími léky je zdůrazňován význam jaterní biotransformace statinů cestou isoenzymu cytochromu P450. Některé současně podávané léky, např. cyklosporin, makrolidová a azalidová antibiotika, antimykotika itrokonazol nebo ketokonazol zablokují významně odbourávání statinů. Koncentrace statinů se pak může v séru zvýšit až dvacetinásobně s vysokým potenciálním rizikem nežádoucích účinků, zejména myopatie. Jedná se zejména o kompetitory isoenzymu 3A4. Kromě grapefruitového džusu se jedná např. o diltiazem, verapamil, felodipin, ale též o antikoncepční přípravky s norethisteronem a mnoho dalších.

⁴ Česka R. 2005

<i>biotransformace CYP 450</i>	3A4	2C9	2D6
lovastatin	+++	(+)	(+)
simvastatin	+++	(+)	(+)
atorvastatin	+++	-	-
cerivastatin	+++		
pravastatin	(+)	(+)	(+)
fluvastatin	(+)	+++	(+)

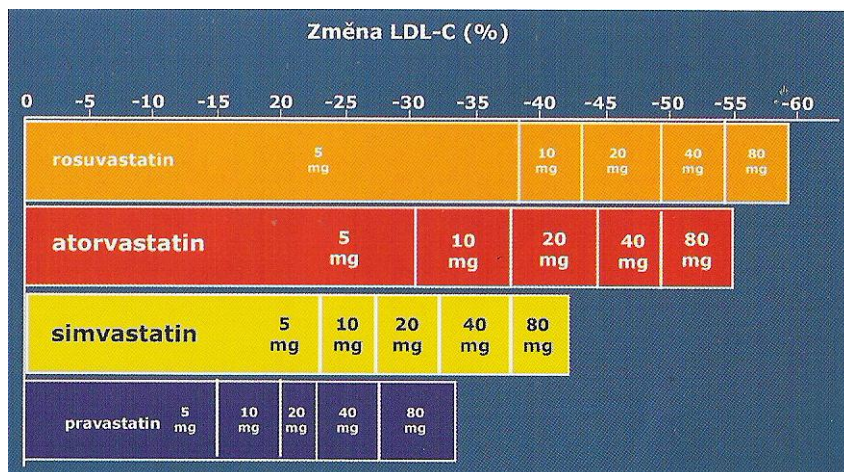
*Jaterní biotransformace CYP 450*⁴

Účinek

Účinek statinů byl prověřen jak v primárně, tak v sekundárně preventivních studiích. Dokumentován byl pokles mortality i morbidity. Metaanalýza řady studií ukázala, že pokles LDL cholesterolu o 25-35 % po podání statinů je následován 24 -37% poklesem kardiovaskulární úmrtnosti, resp. pokles LDL cholesterolu o 1 mmol/l vede ke 24% poklesu kardiovaskulární mortality. Při léčbě poklesl i celkový cholesterol o 20-30% a pokles triglyceridů o 5-20% za současného mírného vzestupu HDL cholesterolu o 5-10%. Příznivý účinek statinů na pokles mortality není vázán pouze na nemocné s hypercholesterolémií. Jak ukázala například studie HPS, je pro poměrný pokles mortality rozhodující vlastní procentuální snížení LDL cholesterolu, a nikoliv jeho výchozí hladina. Vysoká hladina LDL cholesterolu však je spojena s vyšším rizikem úmrtí, a tak léčba těchto osob je racionálnější, neboť přináší větší absolutní počet zachráněných životů.⁴

V posledních letech je patrný trend ke zvyšování léčebných dávek. Hlavním vodítkem by neměla být cílová, tedy vysoká dávka statinu, ale cílová hladina LDL-cholesterolu. Mechanismus účinku statinů je stejný a zachován je i vztah mezi dávkou a účinkem. Z praktického hlediska je důležité to, že znásobením základní dávky statinů nezdvoujnásobujeme účinek hypolipidemický. Platí zde tzv. pravidlo šesti. Znamená že každé zdvojnásobení dávky je sledováno asi 6% snížením hladiny LDL-cholesterolu.

⁴ Česka R. 2005



Srovnání účinnosti statinů na dávce ⁴

Srovnání statinů

Atorvastatin je nejprodávanějším statinem. Obvyklá dávka je 10-20mg. I vysoké dávky (80 mg) jsou bezpečné, nevýhodou je neutrální až negativní vliv na hladinu HDL. Proto preferujeme dávky do 40 mg, snažíme se atorvastatin využívat v kombinační léčbě s ezetimibem, s pryskyřicemi i s fibráty. Kombinace 10 mg atorvastatinu s fenofibrátem je velmi bezpečná. Léčba atorvastatinem má dostatek důkazů z vědeckých prací i intervenčních studií. První místo nejprodávanějšího léku mu patří plným právem.

Simvastatin - stále jeden z nejprodávanějších léků na světě, dlouho si držel pozici, která nyní patří atorvastatinu. Běžně používané dávky 20-40mg. Užívá se v monoterapii i v kombinaci – především s ezetimibem a pryskyřicí. Pro kombinaci s fibráty preferujeme jiné léky, které považujeme v této indikaci a bezpečnější. Na druhé straně nelze nepřipomenout, že největší studie, která probíhá v kombinaci statin a fibrát je právě studie ACCORD, využívající kombinace simvastatinu a fenofibrátu. Simvastatin je lékem s dostatkem důkazů ze studií. I když je již za zenitem a na jeho místo postupují nové molekuly, vysoká kvalita a i účinek simvastatinu bude ještě dlouho držet jeho ústup jako velmi pozvolný.

Fluvastatin je lék zajímavý, nicméně jeho užití je celosvětově i u nás nesrovnatelně menší než u předcházejících dvou léků. Jeho výhodou je bezpečnost, nevýhodou přece jen menší účinek. Podává se v dávkách 40 mg a především jeho XL forma 80 mg. Vynikající bezpečnostní profilu se využívá v léčbě nemocných po transplantaci, léčených imunosupresivou. Fluvastatinu můžeme dát přednost v kombinační léčbě s fibráty.

Rosuvastatin je asi v současnosti vrcholem vývoje statinů. Je registrován v ČR, s ohledem na cenu však není na trhu dostupný. Rosuvastatin má nejkomplexnější působení na celé lipidové spektrum, především lze ocenit současné snížení LDL-C a vzestup HDL-C. Jeho velkou předností je rozsáhlá terapeutická šíře, v denní dávce 1 mg snižuje LDL cholesterol o 34 %, v dávce 80 mg pak o 65 %. Rosuvastatin má řadu výhodných farmakologických vlastností. Je relativně hydrofilní a vykazuje maximální farmakodynamickou aktivitu v játrech a minimální mimo játra, což je zvláště důležité pro vulnerabilní tkáně, které jsou potenciálním zdrojem nežádoucích účinků, jako je příčně pruhované svalstvo. Vykazuje minimální metabolismus prostřednictvím cytochromu P450, zvláště prostřednictvím isoenzymu 3A4, který metabolizuje velkou část léků užívaných v klinické praxi. To je předpokladem nízkého rizika interakce s dalšími podávanými léky. Na druhé straně však rozdíly v řádu několika jednotlivých procent nezdůvodní několikanásobně vyšší cenu ve srovnání s kompetitory. Rosuvastatin je lékem bezpečný. Samozřejmě jako nejnovější molekula na trhu se nemůže chlubit výsledky intervenčních studií.

Pravastatin bohužel v současné době není na našem trhu dostupný. Je to bezpečný, účinný lék s dostatkem důkazů intervenčních studií, nicméně jeho absenci v zásadě ostatní léky zcela nahrazují.

Lovastatin jako první statin uvedený do klinické praxe je nahlížen dnes spíš sentimentálně. V USA je využíván nejčastěji v kombinaci s niacinem. Výsledky této kombinace mají velmi pozitivní výsledky jak z hlediska ovlivnění lipidového spektra, tak i redukce kardiovaskulárních příhod.

Pitavastatin lze asi nejlépe přirovnat k rosuvastatinu. V Japonsku (zemi původu) je registrován a běžně podáván, v Evropě a USA jeho registrace poněkud vázne. Na pitavastatin si budeme muset ještě nějakou dobu počkat.

⁴ Česka R. 2005

Nežádoucí účinky

Statiny jsou velice dobře tolerovanými léky s minimem nežádoucích účinků. Je však třeba zmínit „cerivastatinovou aféru“. Cerivastatin byl stažen z trhu vzhledem k výskytu úmrtí na rhabdomyolýzu po kombináční léčbě s gemfibrozil, ale i po monoterapii vyšší dávkou cerivastatinu. Pro ostatní léky této skupiny, které zůstaly na trhu platí, že riziko komplikací je minimální a užitek léčby nesouměřitelně převyšuje potenciální riziko. Americký úřad pro kontrolu léčiv a potravinových výrobků (FDA) zpracoval analýzu dat hlášených rhabdomyolýz.⁴

Rhabdomyolýza po statinech 1995-2000	n	n / milion receptů
Cerivastatin	623	88,7
Simvastatin	391	3,6
Atorvastatin	148	1,4
Lovastatin	128	1,2
Pravastatin	109	12
Fluvastatin	22	0,6

*Rhabdomyolýza po statinech 1995-2000*⁴

Je zřejmé, že po cerivastatinu bylo popsáno absolutně nejvíce případů rhabdomyolýzy. V absolutních číslech však zejména pro simvastatin situace nevypadá dramaticky lépe. Nejnížší počet rhabdomyolýz byl hlášen po podání fluvastatinu. Výsledek uveden  v prvním sloupci jsou sice zajímav , ale ve skutečnosti zavádějící. Simvastatin doplácí na to, že byl v letech 1995-2000 v USA nejpředepisovanějším statinem, a proto měl i druhý nejvyšší výskyt nežádoucích u inků v absolutních číslech.

Daleko objektivnější je druhý sloupec. Ten ukazuje výskyt rhabdomyolýz na jeden milion preskribc . A zde vyplývá jednoznačně řádov  vyšší výskyt rhabdomyolýz po cerivastatinu ve srovnání se všemi ostatními statiny.⁴

⁴  eška R. 2005

2) Léky blokující resorpci cholesterolu

Tato léčebná strategie je v popředí zájmu, neboť velmi účinně doplňuje inhibici steroidogeneze. Příjem cholesterolu v potravě se podílí na denní spotřebě cholesterolu menší částí, většina je syntetizována de novo v játrech. Proto jednostranný zásah do vstřebávání cholesterolu bývá kompenzován zvýšenou syntézou, a optimálním způsobem je tak kombinace postupů snižujících resorpci a současně snižujících novotvorbu v játrech.

Cholesterol přijatý v potravě (300mg) či vyloučený ve žluči (900mg) je ve střevním lumen solubilizován pomocí žlučových kyselin na drobné micely. Ty jsou vstřebány do enterocyty pomocí transportního systému: Niemann-Pick C1-like1 proteinu. Volný cholesterol v enterocyty pak může být obdobným transportním mechanismem (protein ABC) vyloučen zpět do střeva či je esterifikován pomocí acyl-koenzym A-cholesterol acyltransferázy (ACAT). Estery cholesterolu jsou opět specifickým proteinem (mitochondriální transportní systém MTP) navázány na apolipoproteiny a v chylomikronech transportovány do jater.³⁰

Ezetimib

Prvním z léků inhibujícím vstřebávání cholesterolu v kartáčkovém lemu enterocyty je ezetimib. Vzhledem k tomu, že většina cholesterolu, která je ve střevě, pochází ze žluče, není hypolipidemický efekt ezetimibu závislý na obsahu cholesterolu v potravě a lék účinkuje i při velmi přísné dietě.

Mechanismus účinku

Ezetimib selektivně inhibuje absorpci cholesterolu a blízkých rostlinných sterolů ze střevního lumen ovlivněním Niemann-Pick C1-like proteinu. Ezetimib neovlivňuje absorpci triacylglycerolů, hormonů, vitaminů rozpustných v tucích a neváže žlučové kyseliny.

³⁰ Bultas J. 2004

Účinek

Ezetimib snižuje absorpci cholesterolu ze střeva až o 54 %. Sám o sobě snižuje koncentraci LDL-cholesterolu o 19 %, triacylglycerolů o 8 % a zvyšuje koncentraci HDL-cholesterolu o 3 %. Ikdyž je zjevně méně účinný než statiny, lze předpokládat jeho využit především v kombinaci s těmito léky. Tento kombinovaný postup nazýváme duální inhibicí.³⁰

Nežádoucí účinky

Ezetimib je pacienty poměrně dobře tolerované léčivo. Nežádoucí účinky měly obvykle mírný nebo přechodný charakter a jejich incidence se zpravidla blížila placebu. Mezi nejčastěji popsané nežádoucí účinky patřily bolesti hlavy a gastrointestinální komplikace (bolesti břicha, průjemy). Nejčastěji pozorované nežádoucí účinky kombinované terapie byly bolesti hlavy, únava, gastrointestinální komplikace (bolesti břicha, zácpa, průjem, flatulence, nauzea) a myalgie.

Interakce

Jelikož ezetimib neindukuje cytochrom P450, nebyly pozorovány žádné klinicky významné farmakokinetické interakce mezi ezetimibem a léčivy, o nichž je známo, že jsou metabolizovány cytochromem P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 a 3A4.

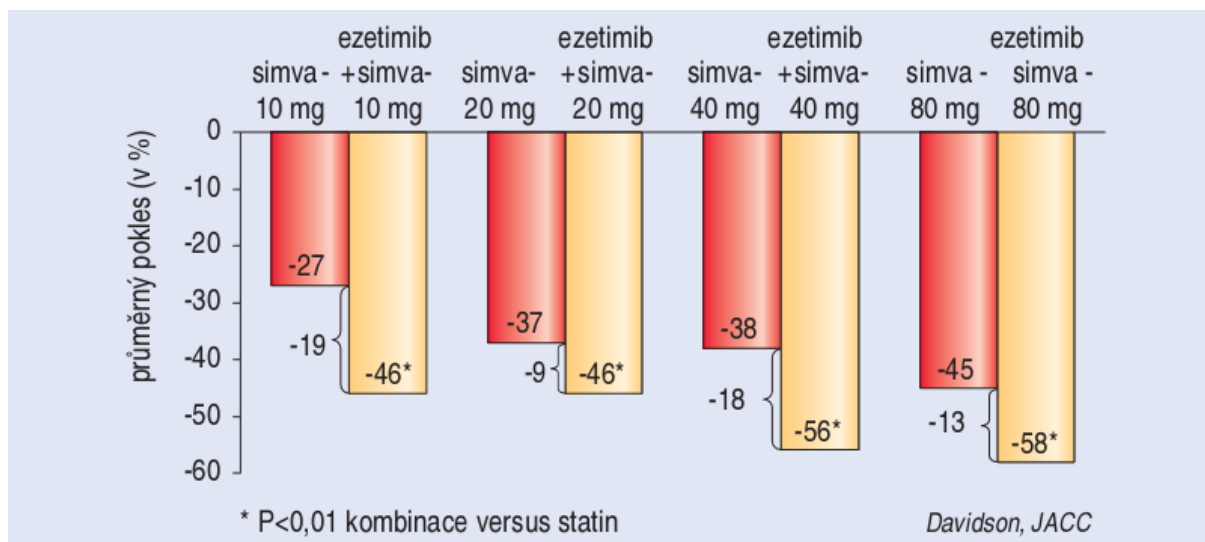
Při kombinované terapii se statiny (atorvastatin, simvastatin, pravastatin, lovastatin a fluvastatin) nebyly zjištěny žádné klinicky významné farmakokinetické interakce. Ikdyž je mechanismus ezetimibu v něčem zdánlivě podobný mechanismu pryskyřice, jde jen o podobu ! Ezetimib je lék, který se vstřebává a nepůsobí jako nevstřebatelná pryskyřice. Proto ezetimib neovlivňuje farmakokinetiku jiných léčiv (vitaminů, kontraceptiv, midazolamu, warfarinu, digoxinu) na rozdíl od blokátorů vstřebávání tuku.³⁰

³⁰ Bultas J. 2004

Závěr a kombinace

Koncentrace celkového cholesterolu v plazmě je ovlivněna zejména objemem syntézy cholesterolu v jaterních buňkách a množstvím cholesterolu, který se vstřebává ze střeva (tento cholesterol pochází ze žluči a z potravy). Ezetimib je látka, která účinně snižuje množství vstřebaného cholesterolu a tím významně snižuje cholesterolémii. Ezetimib má místo v léčbě zejména v kombinaci se statinem. Tato kombinace maximálně využívá principu tzv. duální inhibice (statin blokuje syntézu cholesterolu a ezetimib blokuje jeho absorpci). Ve studii Add-On byly prověřovány kombinace se všemi dostupnými statiny v celém spektru dávkování v kombinaci s 10 mg ezetimibu. Přídavný efekt, tj. další pokles LDL-cholesterolu díky kombinaci se statinem, byl 21–22 %. Respektujeme-li pravidlo šesti, pak obdobného poklesu hladiny LDL by mělo být dosaženo troj- až čtyřnásobným zvýšením dávky. Skutečně, ve studiích například s atorvastatinem bylo kombinací 10 mg atorvastatinu a 10 mg ezetimibu dosaženo stejného efektu jako při podání 80 mg samotného statinu.³⁰

Ezetimib v kombinaci se statiny ovlivňuje HDL-cholesterol (zvýšení o 3 %) a triacylglyceroly (snížení o 10 %). Ezetimib se díky velmi dobré snášenlivosti a výrazné potenciaci účinku statinů se stal vyhledávaným hypolipidemikem.³⁰



Snížení LDL-cholesterolu přidáním ezetimibu k různým statinům³⁰

³⁰ Bultas J. 2004

3) Léky inhibující resorpci žlučových kyselin

Žlučové kyseliny hrají důležitou úlohu v udržování homeostázy cholesterolu. V játrech jsou syntetizovány z cholesterolu a ve žluči jsou vylučovány do duodena, kde pomáhají v trávicím pochodu. Poté jsou v distálním ileu vstřebány a dostávají se zpět portálním oběhem do jater. Enterohepatální oběh tak snižuje potřebu novotvorby žlučových kyselin z cholesterolu. Inhibicí resorpce žlučových kyselin je potencována přeměna cholesterolu na tyto kyseliny v játrech, a tím dochází k poklesu cholesterolemie. Vzhledem k tomu, že žlučové kyseliny jsou hlavní eliminační cestou cholesterolu z těla, může zabránění reabsorpce žlučových kyselin hladinu cholesterolu snížit výrazně.

Pryskyřice

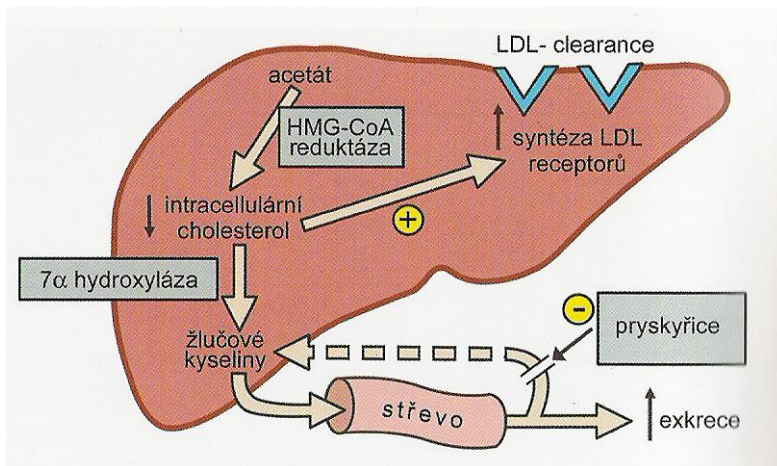
Desítky let zavedeným hypolipidemikem, u něhož byl jako u jednoho z prvních dokumentován pokles kardiovaskulární mortality a morbidity, byl inhibitor resorpce žlučových kyselin **cholestyramin**. Novější pryskyřičí na stejném principu je **colestipol** či **colestimid**. Princip léčby tkví v navázání žlučových kyselin na nevstřebatelné polymery, které jsou pak vyloučeny stolicí. Při novotvorbě žlučových kyselin v játrech je spotřebováván cholesterol, jeho množství v hepatocytech klesá a zvyšuje se exprese receptorů LDL. Standardním mechanismem je pak vycytán LDL z plazmy a koncentrace LDL-cholesterolu klesá. Tento postup vhodně doplňuje léčbu jinými hypolipidemiky, zejména statiny, kdy tato kombinace nahrazuje potřebu vysokých dávek hypolipidemik. Nevýhodou je špatná tolerance (úporná zácpa a jiné gastrointestinální potíže, jež udává 30-50 % nemocných) a nízká adherence k léčbě.³¹

Proto byly vyvinuty nové, specifitější polymery. Příkladem je **colesevelam** se sofistikovanou strukturou polymeru vytvářející kapsy. Do nich se pak váží žlučové kyseliny, ale nedochází k vazbě ostatních lipofilních látek, například vitaminů a léků. Dlouhodobá tolerance léku je velmi dobrá.

³¹ Bultas J. 2007

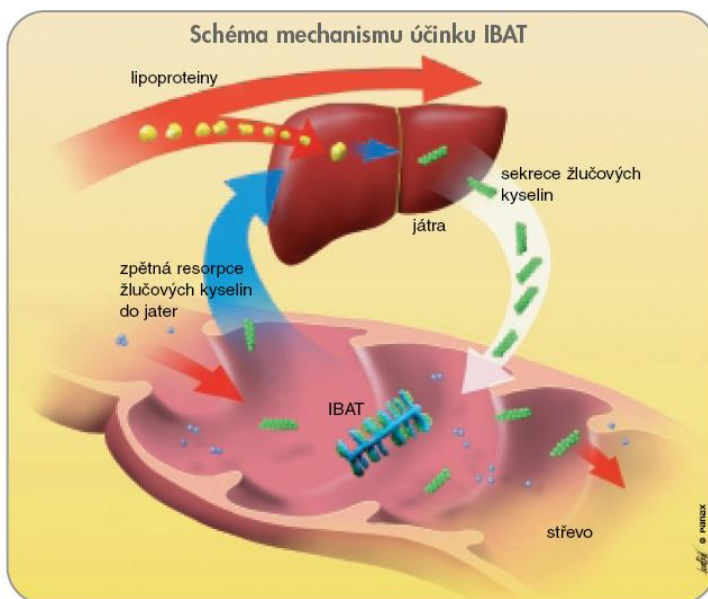
Pokles hladiny LDL cholesterolu je možno očekávat kolem 20 % a vzestup HDL cholesterolu kolem 8 %. Colesevelam je již užíván např. v USA, kde nahradil cholestyramin

Při podávání pryskyřic je třeba zvážit možnost ovlivnění vstřebávání některých vitaminů (A, D, E, K) a současně podávané medikace. Interferenci lze zabránit podáním další medikace buď 1 hodinu před anebo 3 hodiny po aplikaci pryskyřice.³⁰



Mechanismus účinku pryskyřic⁴

Druhý způsob je založen na inhibici transportního systému v ileu (ileal Na⁺/bile acid cotransporter IBAT), umožňujícího vstřebání žlučových kyselin ve střevě. Ve vývoji jsou inhibitory IBAT. Dá se očekávat lepší snášenlivost a srovnatelný hypolipidemický efekt jako u pryskyřic.



Mechanismus účinku IBAT³⁰

³⁰ Bultas J. 2004, ⁴Češka R. 2005

5.1.5 Antitrombotika

Trombus, který se vytváří na poškozeném endotelu cév je nejčastější příčinou ischemických příhod celkové úmrtnosti a také nemocnosti. K tvorbě trombu je zapotřebí trombogenní povrch (poškozený endotel), zvýšená adheze, aktivace a agregace destiček, spuštění mechanismů srážlivosti, od aktivace trombinu až po vznik stabilizovaného fibrinu.

Jaký je rozdíl u arteriálních a venózních trombů ?

Abychom lépe porozuměli možnostem fibrinolytické a antitrombotické terapie, je nutné objasnit rozdíly mezi trombem v arteriálním a venózním řečišti. Arteriální trombus vzniká na základě agregace trombocytů, které se uložily na defekt cévní stěny. Na této hlavě z trombocytů se vylučuje fibrin, který v závislosti na směru krevního proudu vytváří fibrinový ocas. Ve venózním systému vznikají tromby především na základě zpomalení proudu a městnání. Sestávají téměř jen z fibrinu, trombocyty jako vyvolávací faktor nehrají roli. Následkem rozdílné geneze a rozdílného složení trombů působí na arteriální tromby primárně takové látky, které přiměřeným způsobem mění vlastnosti trombocytů. Na venózní tromby naproti tomu působí přednostně taková opatření, která brání vzniku fibrinu nebo která fibrin opět rozpouštějí.²⁰

Do toho patofyziologického děje lze zasáhnout následujícími mechanismy a podle toho je kapitola antitrombotika rozdělena:

- 1) 6.1.5.1 prevencí poškození endotelu endotel protektivními léky
- 2) 6.1.5.2 zábranou tvorby trombu protideštičkovými léky
- 3) 6.1.5.3 zábranou nárůstu trombu antikoagulancii
- 4) 6.1.5.4 rozpuštěním trombu fibrinolytiky

²⁰ Lüllmann H. 2004

ad 1) Endotel protektivní léky

Široká skupina léků ovlivňujících jen částečně některé složky hemokoagulačního systému. Do této skupiny patří sulodexid, ale také hypolipidemika, nitráty nebo ACE inhibitory a AT II antagonisté s protektivním vlivem na cévní endotel působící různými mechanismy. Zabraňují zvýšené adhezi trombocytů na cévní stěnu, aktivují lokální tvorbu endogenního tPA a oxidu dusnatého (NO), tlumí tvorbu cytokinů a růstových faktorů podporující neoangiogenezi, která se podílí na rozvoji aterosklerózy a zvyšují přirozenou antitrombotickou vlastnost endotelu.¹

ad 2) Protidestičkové léky

Tyto látky zasahují do procesu adheze, aktivace či agregace trombocytů různými mechanismy.

Řada agonistů (trombin, tromboxan A, adrenalin, ADP, faktor aktivující destičky - PAF, kolagen, serotonin, vWF - von Willebrandův faktor, vazopresin) vede k aktivaci destiček, tj. mění tvar jejich povrchu a alteruje zde funkci glykoproteinových receptorů GP IIb/IIIa, na něž se váže fibrinogen a v menší míře i jiné adhezivní molekuly. ADP je slabý agonista, aktivující funkci membránových GP IIb/IIIa přímo, silnější agonisté (trombin, kolagen) zvyšují aktivaci arachidonové kyseliny v a-granulech množství aktivovaných molekul GP IIb/IIIa na povrchu destičky.¹

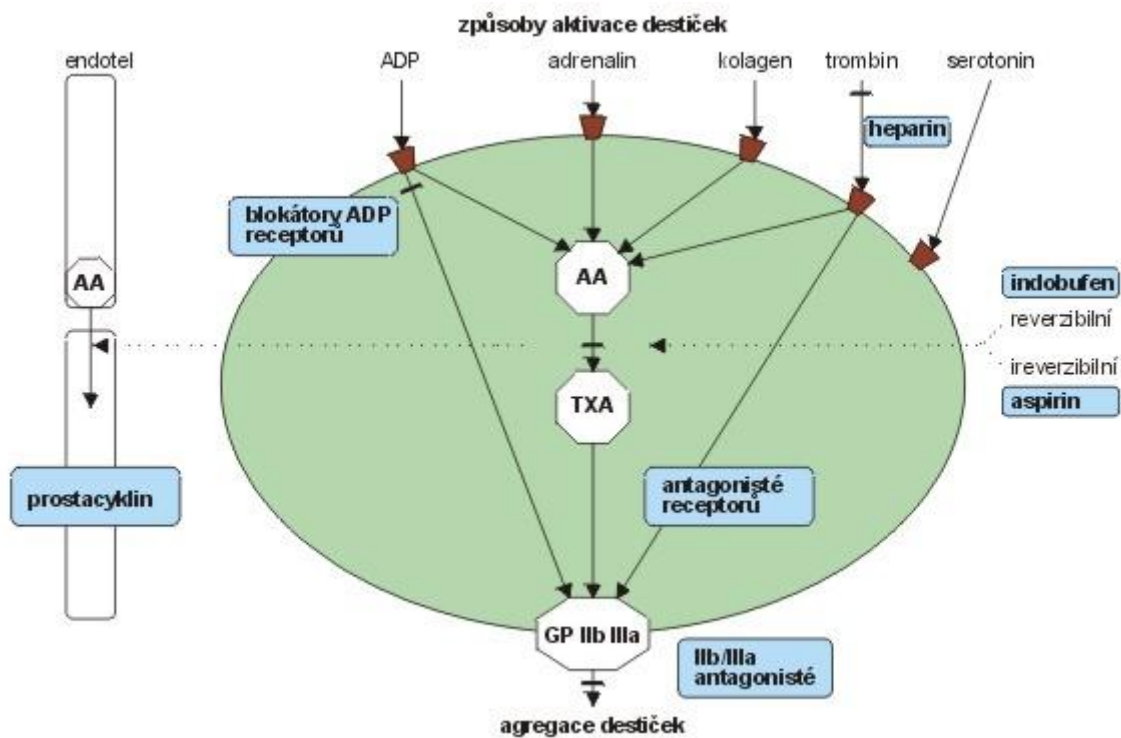
Základním mechanismem agregace destiček je vazba fibrinogenu na glykoproteinové receptory IIb/IIIa destiček

ad 3) Antikoagulancia

Pro vznik trombu má zásadní význam trombin a jeho mnohočetný zpětnovazebný vliv na hemokoagulaci. Antikoagulační léčba má zamezit tvorbě trombinu z protrombinu a

¹ Špinar J. 2003

následné koagulační aktivitě, kde aktivovaný trombin odštěpuje z fibrinogenu fibrinopeptid A, B . Vznikne nejdříve monomer fibrinu a po aktivaci vápníkovými ionty a faktoru XIII polymer fibrinu. Trombin také aktivuje faktory V , VIII a faktor XIII, který stabilizuje a zpevňuje trombus vazbou fibrinu. Trombus je potom hůře přístupný fibrinolýze. Trombin je také fyziologickým aktivátorem destiček¹



Mechanismus působení antiagregačních látek¹

Aktivovaný faktor Xa je jedním z hlavních koagulačních faktorů vedoucích ke tvorbě trombinu a následně fibrinogenu, a proto látky inhibující přímo nebo nepřímo faktor X jsou hojně používány jako antikoagulační látky. Antitrombin III (AT III) inaktivuje faktor Xa a tvorbu faktoru IIa v koagulační kaskádě a jeho účinek je mnohonásobně zesílen heparinem v komplexu heparin-AT III. Tento komplex brání tvorbě trombinu a tím přeměně fibrinogenu na fibrin.¹

Inhibice thrombinu (faktoru II) vyžaduje současnou vazbu heparinu k antitrombinu III (AT III) prostřednictvím pentasacharidové sekvence a současně prostřednictvím dalších 13 sacharidových jednotek.

¹ Špinar J. 2003

Inhibice faktoru Xa vyžaduje vazbu heparinu k AT III prostřednictvím samotné pentasacharidové sekvence. Vitamin K je nezbytný ke tvorbě koagulačních faktorů II, VII, IX a X. Vitamin K aktivuje gama-karboxylázu v hepatocytu, která výše uvedené koagulační faktory přeměňuje na funkčně účinné pro koagulaci. Je třeba si uvědomit, že antikoagulancia nemají fibrinolytickou aktivitu, a proto utvořený trombus nemohou rozpustit.¹

Inhibice koagulace lze dosáhnout několika způsoby:²¹

1. blokádu zahájení koagulační kaskády:
 - inhibitory tkáňového faktoru,
 - inhibitory ostatních koagulačních faktorů,
2. blokádu aktivace protrombinu:
3. blokádu účinku trombinu,
 - přímé inhibitory,
 - nepřímé inhibitory.

ad 4) Fibrinolytika

Aktivují endogenní fibrinolytický systém odštěpením argininu⁵⁶⁰ a valinu⁵⁶¹ vázaných v plazminogenu za vzniku plazminu, enzymu, který štěpí fibrinovou sraženinu, fibrinogen a ostatní plazmatické proteiny, včetně prokoagulačních faktorů V a VIII. Altepláza a urokináza štěpí peptidické vazby přímo. Anistrepláza (APSAC) a streptokináza působí nepřímo; spojením s plazminogenem vytvoří komplex streptokináza-plazminogen, který je konvertován na komplex streptokináza-plazmin, který přeměňuje reziduální plazminogen na plazmin. Přeměna plazminogenu na plazmin se uskutečňuje v cirkulující krvi i přímo v trombu nebo embolu a na jeho povrchu.

²¹ Novotný J 2006

¹ Špínar J 2003

Trombolytika rozpouštějí existující fibrinová depozita zasažená tvorbou plazminu. Proto trombolytika také podporují lýzu fibrinových depozit odpovědných za hemostázu. Altepláza je více selektivní než jiná trombolytika, více se váže na fibrin-plazminogenový komplex uvnitř krevní sraženiny než k cirkulujícímu (volnému) plazminogenu.

5.1.5.2 Inhibitory agregace trombocytu

Regulace agregace trombocytů.

Agregace trombocytů je důležitý fyziologický mechanismus, který ovšem může být za patologických okolností nežádoucí. Proces agregace mj. regulují dva antagonistické faktory: tromboxan A_2 agregaci zvyšuje, prostacyklin ji inhibuje. Obě tyto látky vznikají působením cyklooxygenázy z kyseliny arachidonové. Tromboxan vzniká převážně v trombocytech, prostacyklin v cévním endotelu.²⁰

Inhibitory COX

Kyselina acetylsalicylová

Kyselina acetylsalicylová v trombocytech a buňkách endotelu acetyluje cyklooxygenázu, a tím ji ireverzibilně inhibuje. V endotelu se cyklooxygenáza vytvoří znovu, takže schopnost vytvářet prostacyklin je porušena jenom přechodně.

Trombocyty naproti tomu nejsou schopny enzym opět syntetizovat, protože samy jsou pouze bezjaderné buněčné fragmenty. Výpadek tvorby tromboxanu proto trvá tak dlouho, jak to odpovídá životnosti krevních destiček (8-11 dní). Útlum agregace trombocytů proto vzniká, jestliže se kyselina acetylsalicylová podává takovým způsobem, který umožňuje regeneraci syntézy prostacyklinu.²⁰

²⁰ Lüllmann H. 2004

Kyselina acetylsalicylová musí na místo účinku (do trombocytů, do cévního endotelu) proniknout nezměněna, aby acetylací enzymu zabránila vzniku eikosanoidů. Z toho vyplývá i další možnost přednostní inhibice trombocytů, protože trombocyty jako místo účinku jsou mobilní, endotel naproti tomu je fixován na místě. Po perorálním podání kyseliny acetylsalicylové vyšší než v systémovém oběhu, protože kyselina acetylsalicylová se deacetyluje v játrech. Proto jsou trombocyty při pasáži mezenteriálním řečištěm vystaveny vyšší koncentraci kyseliny acetylsalicylové než endotelie. V systémové cirkulaci. Je tedy možné si představit, že při vhodném dávkování bude požadovaný efekt – tj. inhibice vzniku tromboxanu výraznější než nežádoucí účinek, tj. snížení syntézy prostacyklinu.²⁰

Dávkování: K inhibici agregace trombocytů se kyselina acetylsalicylová podává v odstupu více dní anebo v nízkých dávkách denně. Např. 300 mg každý druhý den, anebo 50-100 mg denně. Zdá se, že toto dávkování je dostatečné ke snížení trombotizace v arteriích. Vzniku fibrinových trombů ve venózním řečišti se tak ovšem nezabrání.

Indobufen.

Reverzibilně inhibuje tromboxansyntetázu a na rozdíl od ASA po přerušení léčby se funkce trombocytů upravuje do 24 hodin. Používá se tam, kde nelze ASA podávat, nebo několik dní před chirurgickým zákrokem, kdy nechceme riskovat riziko krvácení při chirurgickém zákroku a léčbu potřebujeme rychle ukončit. Nežádoucí účinky jsou bolesti břicha, krvácení, alergické reakce, exacerbace vředové choroby gastroduodena.¹

Dávkování: 2 × 100-200 mg

²⁰ Lüllmann H. 2004

¹ Špinar J 2003

Inhibitory fosfodiesterázy

Dipyridamol.

Zabraňuje adhezi destiček k poškozenému endotelu, aktivuje prostacyklin, zvyšuje v destičkách cAMP inhibicí destičkové fosfodiesterázy a mimoto má koronardilatační efekt, způsobený inhibicí zpětného vstřebávání adenosinu v koronárních cévách, může způsobit steal efekt, nižší prokrvení v ischemických oblastech. Toho se využívá v diagnostice ICHS pomocí echokardiografie či thaliové scintigrafie. V antiagregační léčbě se dříve často používal v kombinaci s jinými protideštičkovými léky pro možnou vyšší účinnost.¹

Indikace: Samostatně pouze při nesnášenlivosti ASA, v kombinaci s antikoagulancii u nemocných s umělou chlopní. Další možné indikace dipyridamolu s ASA u nemocných po aortokoronárním bypassu (CABG).

Dávkování: 3×75 mg minimálně hodinu před jídlem, při zátěžové echokardiografii nitrožilně 0,56 mg/kg po dobu 4 minut

Blokátory ADP receptorů

Tiklopidin a Klopido­grel

Inhibice agregace účinkem tiklopidinu a analogní látky klopidogrelu se od účinku kyseliny acetylsalicylové liší.

Mechanismus účinku: Tyto látky interferují s aktivací integrinu glykoproteinu IIb/IIIa – tuto aktivaci zprostředkuje ADP. V membráně trombocytů jsou pro ADP purinergní receptory subtypu P2Y₁₂. Za normálních okolností receptor pro obsazení ADP indukuje prostřednictvím G-proteinu přeměnu glykoproteinu IIb/IIIa z klidového stavu na aktivní formu, která je schopna vázat fibrinogen. Tiklopidin a klopidogrel přeruší tento reakční řetězec.²⁰

²⁰ Lüllmann H. 2004

¹ Špinar J 2003

Indikace: Přecitlivělost nebo nesnášenlivost ASA, 8-10 dní před plánovanou PTCA v kombinaci s ASA zvláště při implantaci stentů, při akutní PTCA před zákrokem také s ASA, po PTCA s implantací stentu 1-2 měsíce. Ze závažných nežádoucích účinků je třeba pamatovat na neutropenii (2,4 %), krvácivé projevy, jaterní poškození, průjmy a kožní reakce.¹

Dávkování: Ticlopidin 2 × 250 mg vždy s jídlem (prevence průjmů), po dobu 1-2 měsíců

Clopidogrel: Podává se úvodní dávka 300 mg a následně se pokračuje v dávce 1 × 75 mg denně po dobu 1 měsíce u akutních koronárních syndromů, v případě plánovaných výkonů 3-7 dní před zákrokem a 4-6 týdnů po zákroku.

Blokátory IIb/IIIa receptorů

Abciximab

Abciximab je F_{ab}-fragment protilátek, které blokují vazebný protein fibrinogenu, glykoprotein IIb/IIIa, takže se fibrinogen nemůže na proteiny navázat. Zásada blokády glykoproteinu IIb/IIIa je zajímavá, protože se tímto způsobem dá inhibovat společný konečný úsek rozdílných mechanismů aktivace trombocytů. Abciximab se podává intravenózně.¹

Tirofiban a Eptifibatid

Jsou to látky, které také blokují glykoprotein IIb/IIIa, nejsou to však protilátky. V kombinaci s kyselinou acetylsalicylovou a heparinem je účinný v prevenci časných trombotických komplikací u akutních forem ICHS (zejména u progresu nestabilní anginy pectoris).¹

²⁰ Lüllmann H. 2004

Závěr

Antiagregační léčba Kyselina acetylosalicylová (ASA) představuje velmi účinnou látku s antiagregačním účinkem a navíc látku velmi levnou, což jistě není zanedbatelné. Její podání je indikované u všech nemocných s ICHS, samozřejmě s výjimkou případů její nesnášenlivosti. Dlouhodobá léčba ASA (Anopyrin, Godasal) výrazně snižuje riziko reinfarktu nebo úmrtí. V několika randomizovaných placebem kontrolovaných studiích, ve kterých byli nemocní náhodně vybráni mezi 1. týdnem a 7 lety po infarktu myokardu metaanalýza prokázala snížená kardiovaskulární mortality o 13 %, snížení nefatálních infarktů o 31 % a nefatálních cévních mozkových příhod o 42 %. Ačkoliv všechny tyto studie zahrnovaly použití ASA v dávkách 300 – 1500 mg/den, studie SAPAT u nemocných s chronickou stabilní AP ukázala snížení nefatálních IM a náhlé smrti o 34 % při dávkách 75 mg/den. Za optimální dávku se pokládá denní dávka 75 – 150 mg. Kyselina acetylosalicylová může způsobit na dávce závislé poškození žaludeční mukózy vedoucí k zažívacím potížím a gastrointestinálnímu krvácení.

Alternativní léčbou je použití clopidogrelu, který nemá přímý efekt na žaludeční sliznici a dyspeptické potíže působí méně často.

Tiklopidin má více nežádoucích účinků a vyznačuje se nepříznivým vztahem mezi prospěchem a rizikem. Možnost gastrointestinálního krvácení se však zvyšuje při každé antiagregační léčbě. Negativní vliv ASA na žaludeční mukózu může být zmírněn inhibicí sekrece žaludeční kyseliny. Nedávno publikovaná data ukázala, že přidání esomeprazolu k ASA mělo lepší efekt v prevenci krvácení u žaludečního vředu než použití clopidogrelu.

Použití jiných léků (indobufen, dypiridamol) nemá opodstatnění. Antikoagulační léky (warfarin, trombinové inhibitory), které se kombinují s ASA u vysoce rizikových nemocných nejsou u chronické stabilní anginy indikovány s výjimkou nemocných s fibrilací síní.²²

²² Chaloupka V. 2006

5.5.1.3 Antikoagulancia

A) Nepřímé inhibitory trombinu

Inhibují trombin urychlením vazby antitrombinu III na trombin.

Heparin

Heterogenní mukopolysacharid - glykosaminoglykan, který urychluje inhibiční působení antitrombinu III (AT III) a inhibitoru tkáňového faktoru (tTF) vůči trombinu (IIa) a faktoru Xa. Váže se s vysokou afinitou na AT III, který koluje v oběhu a má schopnost inaktivovat faktory krevního srážení – IIa a Xa. AT III obsadí jejich aktivní centrum a blokuje jejich funkci. Heparin inhibuje srážení krve, protože až 1000 násobně zrychluje připojení antitrombinu III na faktory krevního srážení IIa a Xa. Tím brání adhezi trombocytů i jejich agregaci.¹

Nefrakcionovaný heparin má biologickou využitelnost kolem 30 %, nitrožilně podaný heparin účinkuje okamžitě a biologický poločas je pouze 1-2 hodiny, při podkožním podání je maximální koncentrace dosažena za 2-4 hodiny a biologický poločas je kolem 4 až 6 hodin. Podávání nefrakcionovaného heparinu má řadu nevýhod. Jeho antikoagulační účinek má širokou variabilitu v důsledku rozdílné vazby na plazmatické bílkoviny (z nichž některé inhibují jeho účinek) a nepředvídatelné biologické dostupnosti.¹

Indikace: Plicní embolie, nestabilní angina pectoris, akutní infarkt myokardu, hluboká žilní trombóza, akutní tepenný uzávěr a další (hemodialýza, operace v mimotělním oběhu).

¹ Špinar J. 2003

Nežádoucí účinky: Trombocytopenie se vyskytuje u 3 % nemocných při terapii nefrakcionovaným heparinem.

Nízkomolekulární hepariny

Nadroparin, enoxaparin, dalteparin, parnaparin, reviparin.

Tyto látky jsou obecně výhodnější než hepariny vysokomolekulární. Májí lepší antikoagulační účinek a vykazují podstatně méně nežádoucích účinků.¹⁶ Byly vyvinuty na základě poznatků, že minimální aktivní fragment heparinu je pentasacharid. Nízkomolekulární hepariny (Low Molecular Weight Heparin, LMWH) tvoří menší frakce heparinu o molekulární hmotnosti 3500-8000 daltonů.¹

Mechanismus účinku: Nepůsobí tak výrazně antikoagulačně, vzhledem ke krátké molekule totiž neblokují tolik trombin (IIa) a jejich hlavní místo působení je faktor Xa, který působí v koagulační kaskádě dříve než trombin. Poměr aktivity anti Xa/anti IIa je mezi 2 : 1 až 4 : 1 v závislosti na druhu přípravku. Jejich výhodou je, že se neváží na jiné plazmatické proteiny, jsou odolné vůči neutralizaci destičkovým faktorem 4, méně ovlivňují funkci destiček a cévní integritu. Nevyžadují laboratorní sledování léčby při běžně používaných dávkách a mají delší plazmatický poločas.¹

Indikace: Prevence trombembolizace v chirurgii, hluboká žilní trombóza, nekomplikovaná plicní embolizace, nestabilní angina pectoris, non-Q infarkt myokardu.

Nežádoucí účinky: LMWH mají menší riziko krvácení než u běžného heparinu, také výskyt heparinem indukované trombocytopenie (HIT) je menší, ale vyskytuje se, a proto je nutné počet trombocytů kontrolovat. LMWH mají přesněji definovanou chemickou strukturu, méně laboratorních kontrol, nižší výskyt komplikací a jsou proto vhodnější z hlediska účelné farmakoterapie než klasický heparin. Podávají se subkutánně

¹⁶ Lincová D 2005

¹ Špinar J. 2003

Antidotum

Při krvácení způsobeném heparinem je možné okamžitě ukončit účinek heparinu injekcí protaminu.² Tento bazický protein má afinitu k negativně nabitému heparinu. Protamin váže heparin za vzniku inertního komplexu.¹⁶ Proti frakcionovanému heparinu nebo fondaparixinu protamin působí slaběji nebo vůbec.

Fondaparinux

Alternativou LMWH je fondaparinux - syntetický pentasacharid specificky inhibující faktor X v koagulační kaskádě. Neinhibuje působení trombinu (faktor IIa), a proto působí méně krvácivých komplikací než látky inhibující trombin, včetně nízkomolekulárních heparinů. Pentasacharid není inaktivován destičkovým faktorem 4 a nemá vliv na agregaci destiček - nepůsobí trombocytopenii. Výhodou je jednoduché dávkování, dlouhá doba účinku a vysoce předvídatelný účinek. Problémem může být neznalost antidota.¹

B) Přímí inhibitoři trombinu

Hirudin, Bivalirudin

Mechanismus účinku: Polypeptid hirudin ve slinách pijavice lékařské (*Hirudo medicinalis*) brání srážení krve tím, že blokuje aktivní centrum trombinu (faktoru IIa). Účinek je nezávislý na AT III a proto se dostaví i u pacientů s nedostatkem AT III.² Blokuje veškeré biologické působení trombinu, inhibuje tvorbu fibrinu, inhibuje aktivaci destiček a zabraňuje aktivaci faktorů V, VIII, XI, a XIII a mají některé výhody oproti nepřímým inhibitorům. Dále dochází k úplné blokádě působení trombinu na agregaci destiček. Velkou nevýhodou je ale jejich vysoká cena.¹

¹⁶ Lincová D 2005

² Lüllmann

¹ Špinar J. 2003

Megalatran, Ximelagatran.

Zástupci tzv. nekovalentních inhibitorů trombinu a jsou účinné perorálně. Ximelagatran je možno podávat perorálně, nemá interakce s potravou a jinými léky, v játrech se mění na účinnou látku melagatran. Nevyžaduje hemokoagulační monitoraci a má dlouhodobý účinek. Blokuje vázaný i volný trombin a má široké terapeutické rozmezí.¹

C) Antagonisté vitamínu K (kumariny)

Vitamin K je lipofilní substance absorbovaná ze střeva za přítomnosti žlučových kyselin. Zhruba 20 % pochází ze stravy a 80 % je syntetizováno z prekurzorů intestinální flóry. Vitamin K je nezbytný jako kofaktor gamakarboxylázy v jaterní buňce a je potřebný ke tvorbě účinných koagulačních faktorů II, VII, IX a X, které se potom mohou vázat pomocí vápenatých iontů (Ca²⁺) s destičkami či tkáňovým tromboplastinem.¹

Existují různé deriváty vitamínu K a jsou rozdílného původu. Vitamín K₁ (fytomenadion) ze zelených rostlin, vitamín K₂ je produkt střevních bakterií, vitamín K₃ (menadion) se získává synteticky.²

Perorální antikoagulancia 4-hydroxykumariny

Mechanismus účinku: Kumarinové deriváty jsou chemickou strukturou blízké vitamínu K, vstupují jako falešný vitamin K do jeho reakcí a tím limitují tvorbu na vitamínu K závislých koagulačních faktorů II, VII, IX a X, ale i inhibitorů koagulace – proteinu C a S.²³

²³ Malý J. 2005

¹ Špíňar J 2003

² Lüllmann

Vitamin K se při karboxylační reakci mění na epoxid vitaminu K a musí se regenerovat. Těto regeneraci hydroxykumariny zabraňují a vyvolávají tak nedostatek aktivního vitaminu K. Kumariny se po perorálním podání dobře resorbují. Trváním účinku se jednotlivé látky značně liší. Syntéza faktorů krevního srážení závisí na poměru koncentrací vitaminu K a kumariny v játrech. Dávku potřebnou pro dostatečnou míru antikoagulačního účinku je třeba najít individuálně u každého pacienta zvlášť.²

Rozdílná individuální vnímavost vůči kumarinovým derivátům se dá odvodit od mechanismu účinku jako projev konkurenční kompetitivní reakce. Čím vyšší jsou zásoby vitaminu K v játrech, tím nižší je citlivost vůči kumarinovým derivátům. Citlivost je tedy závislá na množství vitaminu K přijímaném potravou. Po přerušení aplikace kumarinů játra opět začnou syntetizovat koagulační faktory a krevní srážlivost se během několika dní vrátí k normě.²

Zástupci:

Warfarin.

Derivát dikumarolu, který se také rychle vstřebává z trávicího traktu, z 99 % se váže na krevní bílkoviny a metabolizuje se v játrech. Má delší biologický poločas, kolem 36 hodin, dochází k menšímu kolísání optimálního léčebného účinku, má výhodnější farmakologické vlastnosti než etylbiskumacetát, podává se v jedné denní dávce. Warfarin nyní v rámci účelné farmakoterapie plně nahrazuje etylbiskumacetát. Antikoagulační účinek má určitou latenci, nejdříve dochází k poklesu aktivity faktoru VII a proteinů C (poločas f. VII je 7 hodin, proteinu C 8 hodin), nejpomaleji vlastního protrombinu (poločas 60-72 hodin). Vzhledem k prvotnímu poklesu proteinu C může dojít k přechodnému hyperkoagulačnímu stavu se vznikem trombóz v kožní mikrocirkulaci a tzv. kumarinové nekróze.¹ S ohledem na hyperkoagulační stav v počátcích léčby kumariny je doporučováno zahajovat léčbu zejména žilních tromboembolismů pouze se současným podáváním heparinu po dobu 4 – 5 dnů a heparin ukončit po dosažení terapeutické hladiny tromboplastinového času (INR 2 – 3).²³

²³ Malý J. 2005

² Lüllmann

Dávkování: Zahajujeme dávkou 10 mg 1× denně po dobu 2-3 dní a poté dávku upravujeme podle Quickova času, respektive INR. Někteří autoři doporučují zahájení terapie udržovací dávkou. Výrazně odlišná účinnost warfarinu u jednotlivých nemocných vede k širokému terapeutickému rozmezí od 1,5 do 12 mg denně a je vysvětlována řadou mechanismů.

¹ Špinar J 2003

5.1.5.4 Fibrinolytika

Fibrinolytika jsou aktivátory plazminogenu. Rozdělujeme je do dvou základních skupin.

I. generace – streptokináz a urokináza. Nejsou selektivní a proto lýza sraženiny je doprovázena systémovou fibrinolýzou.

II. generace - t-PA, anistrepláza, sarupláza. Váží se na fibrin a působí selektivní fibrinolýzu na srženině bez systémového ovlivnění.

Indikace

Fibrinolytika působí lýzu již vytvořené sraženiny a to jak v arteriích, tak ve vénách a jsou tudíž využívána pro obnovení tkáňové perfuze. Jsou indikovány při závažné plicní embolizaci, trombóze hlubokých žil. Při terapii infarktu myokard byly dříve velmi využívány. Dnes je situace taková, že člověk s akutním IM se dostane na koronární jednotku velice rychle, kde je provedena revaskularizace. Použití fibrinolytik s sebou nese řadu nežádoucích účinků a v ČR se téměř nepoužívají.¹⁶

Nežádoucí účinky

Hlavním nežádoucím účinkem je krvácení, či alergická reakce při použití streptokinázy.

¹⁶ Lincová D. 2005

5.1.6 Inhibitory sinusového uzlu

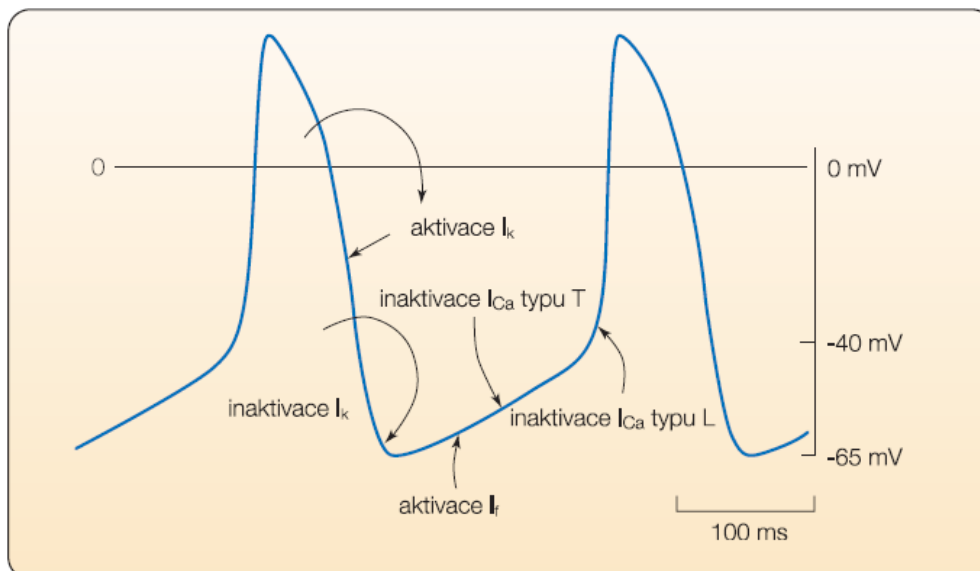
Srdeční frekvence je velmi důležitým faktorem ovlivňujícím výskyt myokardiální ischemie u nemocných s koronární aterosklerózou. Selektivní zpomalení srdečního rytmu bradiny, je významným doplněním spektra léčiv k terapii anginy pectoris.

Perfuze myokardu

Možnosti koronární perfuze ovlivňuje výše diastolického tlaku, koronární rezistence a délka trvání diastoly, která je dána srdeční frekvencí. Bradykardizující účinek bradinů prodlouží diastolickou fázi a zlepší prokrvení ischemického myokardu. Zpomalení srdeční frekvence také sníží metabolickou spotřebu myokardu.²⁴

Mechanismus vzniku srdečního rytmu a jeho kontrola

Spontánní cyklus depolarizace a repolarizace ve vysoce specializovaných buňkách sinusového uzlu je dán souhrou kaliového kanálu (I_K), smíšeného kaliového a natriového kanálu (I_f) a dvou kalciových kanálů (I_{Ca-L} a I_{Ca-T})



Zapojení jednotlivých iontových kanálů během AP v buňce sinusového uzlu²⁴

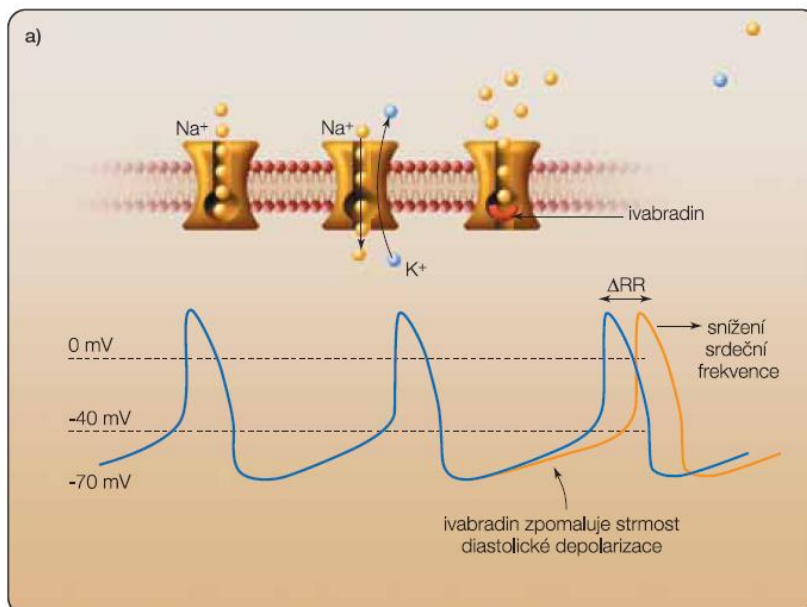
²⁴ Bultas J 2006

Oba vápníkové kanály – I_{Ca}-L a I_{Ca}-T – jsme schopni farmakologicky ovlivnit. Frekvence spontánní depolarizace sinusových buněk je kontrolována zejména smíšeným sodíko-draslíkovým kanálem typu I_f. Tento kanál je cílem farmakologických snah o ovlivnění srdeční frekvence. Na rozdíl od zmíněných kalciových kanálů, které ovlivňují též napětí hladké svaloviny cévní stěny a rychlosti vedení vzruchu převodním systémem, nemá kanál I_f žádné další funkce v oběhovém aparátu. Na rozdíl od většiny jiných influxních kanálů, které jsou otevírány depolarizací, je kanál I_f otevírán hyperpolarizací. Díky tomuto neočekávanému účinku mu byl přiřazen index „f“, neboť jeho objevitelům připadal „funny“ (legrační).²⁴

Mechanismus účinku

Působení bradinů spočívá v inhibici spontánní depolarizace buněk sinusového uzlu blokadou specifického kaliového kanálu I_f. Narůstání diastolického potenciálu se zpomaluje a spontánní depolarizace pacemakerových buněk se tak opožďuje. Výsledkem je čistý negativně chronotropní efekt bez ovlivnění rychlosti vedení vzruchu a kontraktility.

Tímto mechanismem dochází ke zvýšení nabídky kyslíku. Zpomalení srdeční frekvence též sníží metabolické nároky myokardu. Výsledkem je zlepšení rovnováhy mezi metabolickou „nabídkou a poptávkou“ myokardu a snížení ischemické zátěže.²⁴



Účinek bradinů na zpomalení spontánní depolarizace během AP v buňce sinusového uzlu.²⁴

²⁴ Bultas J 2006

Nežádoucí účinky

Stejně jako u β -blokátorů či u verapamilu se můžeme při léčbě ivabradinem setkat se sinusovou bradykardií. Specifickým nežádoucím účinkem jsou zrakové vjemy. Nemocní je popisují jako prchavé záblesky v periferii zorného pole či jako zářící kontury obrazců. Typickou podmínkou pro vyvolání těchto pocitů je změna intenzity osvětlení. Pacienti je pozorují při náhlém rozsvícení či přechodu ze šera do světla. Celý vjem, který nemocní nevnímají jako nepříjemný, trvá velmi krátce, po adaptaci na světlo mizí.

Závěr

Na základě předložených dat je ivabradin účinný v profylaxi ischemie myokardu u nemocných s anginou pectoris, efekt je srovnatelný se zavedenou léčbou β -blokátory a blokátory kalciového kanálu. Jeho místo bude v léčbě symptomatických nemocných s intolerancí či s kontraindikací β -blokátorů. Prokáže-li se, že léčba ivabradinem, podobně jako je tomu u blokátorů adrenergických β -receptorů, je provázena zlepšením prognózy, může být ivabradin postaven této skupině na roveň.²⁴

²⁴ Bultas J 2006

5.2.1 Nitráty

Mechanismus účinku

Organické nitráty dodávají molekulu oxidu dusnatého (NO), který se váže na receptory buněk hladkého svalu cévní stěny. Oxid dusnatý je též vytvářen endogenně neporušeným endotelem jako EDRF (endotelium-derived relaxing factor). Pomocí látek se sulfhydrylovou skupinou je nitrát přeměněn na nitrit, který dodáním NO aktivuje guanylátcyklázu, která přeměňuje guanosintrifosfát (GTP) na cyklický guanosinmonofosfát (cGMP). Při zvýšení obsahu cGMP je omezen přístup vápníku do aktinomyozinového komplexu hladké svalové buňky cévní stěny a dochází k vazodilataci. Ischemická choroba srdce.¹ Jak již bylo zmíněno, v buňkách cévní svaloviny je k dilataci zapotřebí sulfhydrylových skupin. Ochuzením buňky o donátory SH-skupin souvisí s vývojem nitrátové tolerance.²

Působení nitrátů v organismu dělíme na srdeční a mimosrdeční. Z mimosrdečních je nejdůležitější cévní dilatace s poklesem žilního tonu a sníženým srdečním plněním s poklesem objemu a tlaku na konci diastoly v komorách (předtížení). Zároveň se při vyšších dávkách snižuje periferní cévní rezistence při dilataci arteriol a klesá dotížení. Výsledný pokles nitrosrdečního napětí vede ke snížení spotřeby kyslíku, zlepšenému prokrvení subendokardiálních oblastí, k ústupu případné ischemie a druhotně k úpravě komorové poddajnosti a synergie stahu. Tyto účinky se využívají k úpravě symptomů srdečního selhání s reflexně zvýšeným žilním napětím, dilatací levé komory a kongescí plic. Z dalších vlastností nitrátů je snížení shlukování (agregace) a adhezivitu trombocytů s poklesem pohotovosti ke tvorbě trombu. Srdeční účinky nitrátů spočívají v mírné dilataci koronárních tepen při fixní stenóze. Důležité je rušení dynamických stenóz, které vznikají na ateromatózně postiženém endotelu. Dilatací intramyokardiálního cévního řečiště se zvyšuje kolaterální průtok. Nitráty vedou k symptomatické úlevě, jejich příznivé ovlivnění mortality však nebylo prokázáno.¹

¹ Špinar J 2003

² .Lüllmann H. 2007

Rozdělení

Glyceroltrinitát (GTN, nitroglycerin)

Základní antianginózní lék; vazodilatans s rychlým nástupem a krátkou dobou účinku. Po sublinguálním podání se nitroglycerin velmi rychle vstřebává sliznicí dutiny ústní, pomaleji po orálním podání. Účinek nastupuje za 1-3 minuty, s maximem do 15 minut, trvá asi 1 hodinu. Nitroglycerin je metabolizován především v játrech (ale i v endotelu arterií a vén) na dinitrátové (aktivní metabolity) a mononitrátové formy (neaktivní metabolity).¹

Izosorbid-dinitrát (ISD)

Při perorálním podání nastupuje účinek za 20-40 minut, přetrvává 5-8 hodin.

Sprej při aplikaci na sliznici ústní dutiny nastupuje účinek za 30-60 sekund a přetrvává 20-30 minut.

Při transdermálním podání ve spreji je izosorbid- -dinitrát dobře vstřebáván, nedochází k rychlé přeměně na mononitráty v játrech tzv. first pass efektem. Účinek nastupuje do jedné hodiny a přetrvává 6-10 hodin.²⁵

Při nitrožilním podání nastupuje účinek ihned, po vysazení odeznívá během několika desítek minut.

Izosorbid-5-mononitrát (ISM)

Je aktivním metabolitem izosorbid-dinitrátu. Vyvolává venózní vazodilataci, snížení venózního návratu, snížení vstupní zátěže pravé komory. Ve vyšších dávkách působí pokles periferního cévního odporu arteriolární vazodilatací. Má rovněž přímý účinek koronardilatační.

¹ Špínar J 2003

²⁵ Hodač T 2005

Po perorálním podání se rychle a téměř úplně vstřebává ze zažívacího traktu, interindividuální rozdíly jsou nepatrné. Maximální plazmatické koncentrace je po perorálním jednorázovém podání 20 mg účinné látky dosaženo za jednu hodinu, biologický poločas odpovídá přibližně 4,4 hodiny. Ve srovnání s ostatními organicky vázanými nitráty je izosorbid-5-mononitrát relativně pomalu metabolizován v játrech. Při perorálním podání nastupuje účinek asi za 60 minut, přetrvává 6-10 hodin. Abychom co nejvíce zabránili vzniku nitrátové tolerance, snažíme se doporučit asymetrické dávkování s volnými intervaly (1-1-0 nebo 0-1-2 ap.).¹

Molsidomin

Na rozdíl od nitrátů nepotřebuje k uvolnění NO redukci pomocí SH-skupin, a proto je jeho podání spojeno s menším rizikem vzniku tolerance. Při perorálním podání nastupuje účinek za 20 minut, přetrvává 8-12 hodin. V játrech je enzymaticky přeměněn na vlastní aktivní metabolit (SIN-1A), ze kterého je v cévách uvolňován oxid dusnatý (NO), který je stimulací guanylátcyklázy zodpovědný za vlastní efekt. Konečný účinek je shodný s nitráty.¹

Při nitrožilním podání nastupuje účinek za několik minut, přetrvává několik desítek minut až 3 hodiny po přerušení infuze.

U nemocných s těžkou anginou pectoris s denními i nočními stenokardiemi, u nichž vyšší dávky nitrátů vedly k navození tolerance a noční dávku nebylo možno vynechat, můžeme kombinovat z ekonomických důvodů nitráty s molsidominem, např. ráno podat 120 mg izosorbid-dinitrátu v retardované podobě a na noc 8 mg molsidominu. Tak zajistíme nemocného účinným lékem po celých 24 hodin a zamezíme rozvoji tolerance nitrátů.

Indikace

Nitráty se používají především při terapii anginy pectoris. Jsou vhodné jak při akutním záchvatu, tak při terapii chronických forem. Nitráty působí symptomatickou úlevu v záchvatu anginy pectoris a dlouhodobě působící preparáty zvyšují toleranci námahy a omezují výskyt němé ischemie. Při pravidelném přívodu vyšších dávek s konstantní hladinou nitrátů v krvi se účinnost postupně oslabuje, vzniká návyk. Vzniku nitrátové tolerance se dá zabránit, jestliže se dodržuje každodenní interval bez nitrátů – např. v noci.

¹ Špinar J 2003

Nežádoucí účinky

Jako nežádoucí účinek se na začátku terapie objevují bolesti hlavy, vyvolané vazodilatací v oblasti hlavy. Po vyšších dávkách hrozí pokles krevního tlaku a reflexní tachykardie, která sama může vyvolat záchvat anginy pectoris. Jedním z hlavních problémů léčby nitráty je vznik tolerance, kterou definujeme jako nutnost zvyšovat dávku k dosažení stejného léčebného účinku a nebo jako ztrátu terapeutického účinku při stejné dávce. Pro prevenci vzniku nitrátové tolerance je důležité vkládat do léčebného režimu tzv. „volný interval“, při kterém poklesne plazmatická koncentrace nitrátů k minimálním hodnotám. Proto se doporučuje intervalové dávkování retardovaných nitrátů. U nemocných s anginou pectoris např. ráno a v poledne nebo večer, s volným intervalem přes den nebo v noci (1-1-0, 0-1-1).¹

¹ Špinar J 2003

5.2.2 Blokátory vápníkových kanálů

Kontrakční mechanismus buňky hladkého svalu

Aktivitu kontraktálních vláken ovlivňuje rozhodujícím způsobem intracelulární koncentrace kalciových iontů. Extracelulární koncentrace Ca^{2+} leží v rozsahu 10^{-3} mol/l a je tedy 10 000x vyšší než koncentrace Ca^{2+} v cytosolu buňky za klidového stavu (10^{-7} mol/l). Předpokladem pro udržení tohoto gradientu je nízká permeabilita buněčné membrány pro ionty. Fosfolipidová dvojvrstva je pro ionty vápníku nepropustná. Buňka dovoluje kontrolovaný vstup Ca^{2+} prostřednictvím speciálních proteinů kalciových kanálů. Vstup kalcia vyvolá kontrakci buňky hladkého svalu. Následkem zvýšené koncentrace Ca^{2+} se vytváří komplexy Ca-kalmodulinu – ty nadále aktivují v hladké svalovině kinázu myozinového řetězce. Tento enzym přenáší fosfátovou skupinu myozin. Fosforylovaný myozin reaguje s aktinem a nastává kontrakce.²

Mechanismus účinku

Blokátory vápníkových kanálů jsou látky, které specificky inhibují průnik Ca^{2+} do buněk srdečního svalu, buněk převodního systému a buněk hladkého svalstva cévní stěny. Výsledkem tohoto působení je snížení stažlivosti, zpomalení šíření vzruchu a vazodilatace. Snížení koncentrace volného vápníku v buňkách je jednou z hlavních podmínek dosažení poklesu tonu cévní svaloviny provázené vazodilatací, snížením periferní cévní rezistence, a tím i poklesu krevního tlaku. Blokátory vápníkového kanálu nejsou homogenní skupinou z hlediska chemického složení a struktury, ale ani z hlediska léčebného a výskytu nežádoucích účinků.²⁶

² Lüllmann H. 2007

²⁶ Vítovec J. 2006

dihydropyridiny	1. generace	nifedipin
	2. generace	felodipin
		isradipin
		nifedipin GITS
		nilvadipin
		nisoldipin
nitrendipin		
3. generace	amlodipin	
	barnidipin	
	lacidipin	
fenylalkylaminy	1. generace	verapamil
	2. generace	verapamil SR
benzothiazepiny	1. generace	diltiazem
	2. generace	diltiazem SR

Zástupci a rozdělení blokátorů vápníkových kanálů.

Rozdělení

Deriváty dihydropyridinů

vyvolávají relaxaci hladkého svalstva cév v arteriálním řečišti. Jejich kardiodepresivní účinek je klinicky zanedbatelný. Při terapeutickém dávkování prakticky neovlivňují srdeční funkce. Protože vyvolávají vazodilataci odporových cév, snižují krevní tlak. Snižují dotížení srdce a tím i jeho spotřebu kyslíku. Zabraňují spazmům koronárních arterií.¹⁶

Nejznámější látkou **I. Generace** dihydropyridinů je nifedipin. Má vazodilatační působení, které se uplatňuje hlavně u buněk hladké svaloviny cév, zatímco působení na převodní systém je malé. Nevýhodou běžných lékových forem nifedipinu je krátký poločas (2-3 hodiny), kolísání krevního tlaku a aktivace regulačních mechanismů, ve kterých se zvláště nepříjemně uplatňují katecholaminy – tj. zvýšená aktivita sympatiku. Přípravky s obsahem nifedipinu dnes jsou v retardovaných formách.¹⁶

16 Lincová D. 2005

Dihydropyridiny **II. generace** mají větší vaskulární selektivitu, která se projevuje výraznějším koronadilatačním účinkem. U této skupiny prakticky chybí negativně inotropní, chronotropní a dromotropní působení. Novější generace má nejen vyšší selektivitu k cévám, ale i delší biologický poločas.¹⁶

III. generaci zastupuje amlodipin. Krátkodobé i dlouhodobé klinické studie prokázaly účinnost amlodipinu jako antianginozního preparátu u pacientů se stabilní anginou pectoris. Vzhledem k výrazné dilataci i na úrovni arteriol je vhodný k léčbě arteriální hypertenze, k snížení dotížení (afterload) při námahové angině pectoris. Ve srovnání s ostatními kalciovými blokátory, se amlodipin vyznačuje relativně dlouhým poločasem eliminace, kolem 35–45 hodin, což umožňuje dávkování 1x denně. Amlodipin snižuje nároky myokardu na kyslík během zátěže a může tudíž oddálit, nebo zcela zabránit nástupu pozátěžové ischemie myokardu.²⁷

Deriváty fenylalkylaminu

působí u pacienta inhibičně nejen na hladkou svalovinu arterií, ale i na svalovinu srdeční. V srdci je influx Ca^{2+} důležitý pro depolarizaci sinoatriálního uzlu, AV uzlu a ve svalovině pro elektromechanické spřažení. Působí proto negativně chronotropně, negativně dromotropně a negativně inotropně.²

Verapamil působí přednostně na myokard. Jeho základní vlastností je zpomalení sinusového rytmu a snížení rychlosti vedení v převodním systému. Verapamil se používá především jako antiarytmikum, hypotenzivum a jako alterativa k beta blokátorům v sekundární prevenci po infarktu myokardu.

Diltiazem, derivát benzothiazepinu

je svým spektrem účinku blíže verapamilu než nifedipinu. Působí negativně inotropně na buňky myokardu, negativně chronotropně na buňky vodivého systému srdečního, vyvolává vazodilataci periferních arterií a arteriol. Jeho kardioprotektivní účinek spočívá ve zlepšení kyslíkové bilance myokardu a současně i má i slabý antiagregační vliv. Diltiazem působí pokles krevního tlaku a zpomaluje srdeční frekvenci. U anginy pectoris se používá v retardované formě.

¹⁶ Lincová D. 2005

²⁷ Skopal J. 2003

*Působení blokátorů vápníkových kanálů na kardiovaskulární systém*²⁸

	dihydropyridiny	diltiazem	verapamil
koronární perfúze	↑↑↑	↑↑	↑↑
periferní vazodilatace	↑↑↑	↑↑	↑↑
srdeční frekvence	↑↑	↓	↓
kontraktilita	0/↓	↓	↓↓
A-V vedení	0	↓	↓↓

Působení blokátorů vápníkových kanálů na kardiovaskulární systém je velmi komplexní. V roce 1995 vznikly retrospektivní studie a analýzy, které přinesly varování při použití blokátorů vápníkových kanálů 1. generace, a to zejména krátkodobě působícího nifedipinu u pacientů s nestabilní anginou pectoris a infarktem myokardu. Na základě současných poznatků je v léčbě ischemické choroby srdeční jednoznačně doporučeno používání retardovaných forem blokátorů vápníkových kanálů a používání molekul s delším poločasem jako je amlodipin.

*Dávkování blokátorů vápníkového kanálu u anginy pectoris*²⁸

generický název	denní dávkování
amlodipin	1 x 5-10 mg
barnidipin	1 x 10-20 mg
felodipin	1 x 5-10 mg
isradipin SRO	1 x 5 mg
lacidipin	1 x 2-4 mg
nitrendipin	1 x 10-20 mg
diltiazem retard	2 x 90 mg
verapamil SR	1 x 120-240 mg

²⁸ Meluzín J. 2004

Velká pozornost při výzkumu ischemické choroby srdeční je v současnosti věnována možnosti ovlivnění procesu aterosklerózy. Jednak to bylo ve studii PREVENT s amlodipinem 10 mg u 825 pacientů se symptomatickou a angiograficky dokumentovanou ICHS po dobu 3 let. Amlodipin ve srovnání s placebem snížil významně rozvoj aterosklerózy v karotickém povodí určenou změnou tloušťky intimamedie, počet hospitalizací pro nestabilní anginu pectoris a potřebu intervencí (PTCA a CABG). Tento antiischemický efekt amlodipinu byl prokázán i v dalších menších studiích jako CAPE I a II²⁶

Nežádoucí účinky

Blokátory vápníkových kanálů, zejména první generace měly společné nevýhody:

krátký biologický poločas podmiňující podávání přípravku vícekrát denně (nifedipin)

nevyrovnanou plasmatickou koncentraci léku (nifedipin)

negativně inotropní efekt na myokard

zpomalení vedení v SA i AV uzlech (verapamil, méně diltiazem, ne nifedipin)

nízkou tkáňovou selektivitu

relativně častý výskyt některých nežádoucích účinků :

- reflexní tachykardie (nifedipin)

- návaly krve do hlavy způsobené vazodilatací

- bolesti hlavy způsobené vazodilatací

- perimaleolární edémy - jsou projevem vazodilatace a lokální změny propustnosti kapilár

- zácpa (verapamil)

²⁶ Vítovec J. 2006

5.2.3 Trimetazidin

Dnes je řazen k tzv. metabolicky aktivním látkám. Jedná se o první cytoprotektivní lék, který optimalizuje energetický metabolismus buňky myokardu během ischemie tím, že umožňuje metabolický posun z oxidace mastných kyselin na energeticky výhodnější oxidaci glukózy, čímž dochází k cytoprotekci buňky. Principem je inhibice ketoacyl-CoA thiolázy v Krebsově cyklu a znamená převedení energeticky nevýhodné β -oxidace mastných kyselin v myokardu na výhodnější glykolýzu. Výsledkem je maximální aerobní glykolýza, která při stejné spotřebě kyslíku poskytuje nejvíce adenosintrifosfátu (ATP). Trimetazidin snižuje intracelulární acidózu a potlačuje nežádoucí účinky volných radikálů („zametač volných radikálů“). Tím oddaluje vypnutí respiračního řetězce mitochondrií a anaerobní glykolýzu.¹

Ischemie a metabolismus srdeční buňky

Na začátku je porucha prokrvení s nepoměrem mezi potřebou a nabídkou kyslíku s následnými metabolickými změnami. Ischemie je tedy především metabolický děj, při kterém dochází k narušení normálního energetického metabolismu srdečních buněk. Za normálních podmínek jsou primárním zdrojem energie pro srdeční buňku volné mastné kyseliny, které pokrývají 60–90 % potřebné energie pro syntézu adenosintrifosfátu (ATP). Zbytek tvoří oxidace pyruvátu, vznikajícího glykolýzou a oxidací laktátu. Téměř veškerý ATP vzniká oxidativní fosforylací v mitochondriích, pouze mizivé procento vzniká glykolýzou. Nabídka volných mastných kyselin závisí na jejich koncentraci v krvi, která kolísá mezi 0,1–1,5 mmol/l. Mastné kyseliny vznikají z triglyceridů v tukových buňkách. Inzulin potlačuje tvorbu mastných kyselin, naopak katecholaminy zvyšují hladinu mastných kyselin. Když je vysoká hladina katecholaminů, je i vyšší nabídka energetického substrátu. V mitochondriích vzniká z mastných kyselin betaoxidací acetyl CoA. Z glukózy vzniká glykolýzou pyruvát nebo se ukládá ve formě glykogenu. Laktát je extrahován z krve a rovněž přeměněn na pyruvát, a dále v mitochondriích oxidován pyruvátdehydrogenázou na acetyl CoA. Důležité je, že oxidace glukózy je silně inhibována oxidací mastných kyselin.

¹ Špinar J 2003

Snížená dodávka kyslíku do srdečního svalu vyvolá pokles oxidativní fosforylace v mitochondriích zvýšenou závislost myokardu na anaerobní glykolýze jako zdroji energie. Stoupá sice vychytávání glukózy, ale její využití je neúplné, zachována je první, anaerobní část metabolismu a myokard je zdrojem laktátu, který je za normálních okolností schopen sám metabolizovat. Hlavním zdrojem energie jsou tedy mastné kyseliny, i když je jejich metabolizace náročnější na kyslík a jejich vyšší hladina může zhoršit myokardiální ischemii. Jednou z příčin vyšší nabídky mastných kyselin je jejich mobilizace katecholaminy, kterou organizmus reaguje na ischemii. Za ischemických podmínek se tedy glukóza v myokardu špatně oxiduje na pyruvát, dochází k její konverzi na laktát, a tedy i k přechodu z vychytávání laktátu srdcem na produkci laktátu. Výsledkem je narušení buněčné homeostázy. Snižuje se obsah ATP, dochází k hromadění laktátu a H⁺, k intracelulární acidóze a poklesu kontrakce. Ischemická tkáň paradoxně dále získává většinu energie (50–70 %) z oxidace mastných kyselin.¹

Trimetazidin významně inhibuje oxidaci mastných kyselin a stimuluje oxidaci glukózy. Oxidací mastných kyselin vzniká sice více ATP, ale oxidace glukózy je energeticky výhodnější. Pro buňku je ale zásadní snížení acidózy, které nejspíše vysvětluje kardioprotektivní účinky trimetazidinu. Trimetazidin nemá žádné hemodynamické účinky, neovlivňuje tedy hodnoty krevního tlaku a tepové frekvence ani v klidu, ani při zátěži.²⁹

Trimetazidin je rychle resorbován z trávicího traktu a distribuován do všech tkání, poločas je relativně krátký ($t_{1/2} = 6$ h).

Nežádoucí účinky jsou vzácně nauzea, zvracení, alergie.

Indikace: Stabilizovaná angina pectoris, hlavně v kombinaci s nitráty, blokátory vápníkového kanálu, beta-blokátory apod.

Dávkování: 3 × 20 mg denně během jídla. Od roku 2002 je k dispozici tzv. MR (modified released) forma, která má doporučené dávkování 2 × 1 tbl.

²⁹ Chaloupka V. 2007

6 Závěr

Na konci mé diplomové práce, bych rád napsal ještě pár slov závěrem. To, co mě vedlo na katedru farmakologie a toxikologie a důvodů psaní o kardiovaskulárních onemocnění je více. Především to byl můj zájem o problematiku kardiovaskulárních onemocnění. Toto téma považuji za atraktivní i z důvodu, neboť se dotýká velké části populace a stává se tak do určité míry i společenským problémem, ve kterém jsem se chtěl lépe zorientovat.

Bránou k informacím se během mého čerpání materiálů k napsání diplomové práce stala řada knih, časopisů, článků a v neposlední řadě i internet. Právě toto poslední zmiňované medium mi nabídlo přístup do databází, které se staly největším zdrojem informací pro mou práci.

V práci jsem se zaměřil na problematiku ischemické choroby srdeční a její prevence. Rozvržení diplomové práce je následující. V první části se zabývám popisem choroby a to jak jejích příčin, tak i následků. Dále následuje kapitola, která je zaměřena na prevenci aterosklerózy jako hlavní příčinou ischemické choroby. Následuje hlavní část práce a tou jsou léčiva užívaná k léčbě a prevenci ICHS. Léčiva jsou rozdělena na ta, která působí úlevu a na léčiva, jenž mají vliv na snížení mortality.

Problematiky ICHS je tak široká, že ji nelze postihnout ve všech detailech. Protože arteriální hypertenze, obezita, diabetes mellitus jsou předmětem diplomové práce jiných kolegů, soustředil jsem se na jiné preventivní léčebné postupy ICHS. Získal jsem však ucelenější přehled, který se mi bude hodit jak ke státnicím, tak i do budoucí praxe.

Uzavírat téma kardiovaskulárních onemocnění snad ani nelze a tak mi dovoluete uzavřít toto téma v mé diplomové práci alespoň pomyslně.

6 Seznam Zdrojů

- [1] Špínar Jindřich, Vítovec Jiří a kolektiv : Ischemická choroba srdeční. Grada Publishing, Praha 2003; ISBN 80-247-0500-1.
- [2] Lüllmann H.: Barevný atlas farmakologie, 5 přepracované a rozšířené vydání. Grada Publishing , Praha 2007; ISBN 978-80-247-1672-5.
- [3] Marek Josef a kol.: Farmakoterapie vnitřních nemocí, 2. přepracované a rozšířené vydání. Grada Publishing, Praha 1998; ISBN 80-1647-8-1.
- [4] Češka Richard a kol., Cholesterol a ateroskleróza, léčba dyslipidemií, Triton, Praha 2005; ISBN 8072547380.
- [5] Vlček Jiří a kol., Bulletin klinické farmacie, 2006; 1(3). Vydává Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové.
- [6] Vítovec Jiří, Špínar Jindřich : Inhibitory ACE v sekundární prevenci ICHS – Studie PEACE. Klinická farmakologie a farmacie, 2005; 19 (1): 59-60.
- [7] Chaloupka Václav : Nemocný po infarktu myokardu. Doporučené postupy pro praktické lékaře, 2001;
- [8] Dzau VJ, Sasamura H, Hein L : Heterogeneity of angiotensin synthetic pathways and-receptor subtypes: physiological and pharmacological implications. J Hypertens 1993; 11(suppl):S13–8.
- [9] Widimský jr. Jiří, Doležal Tomáš : Losartanum. Remedia, 2003; 2(4): 236-243.
- [10] <http://www.ikem.cz/www?docid=1004151>
- [11] Billups Kevin L. : Erektální dysfunkce jako časný ukazatel kardiovaskulárního nebo metabolického onemocnění. Medicína po promoci – Speciální příloha, červen 2007; str.3-6.

- [12] Čupka Josef : Kouření ničí všechny části Vašeho těla. Practicus, 2005; 4(5):195-198.
- [13] Češka Richard : Vareniclin: nová šance v léčbě tabákové závislosti. Farmakoterapie, 2007; 3(1): 5-7.
- [14] Vráblík Michal : Omega-3 mastné kyseliny a kardiovaskulární onemocnění. Medicína pro praxi, 2007; 4(12): 262-264.
- [15] Vítovec Jiří, Špínar Jindřich : Současný pohled na nemocného se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem. Medicína pro praxi, 2006; 3(4): 164-168.
- [16] Lincová Dagmar et al. : Základní a aplikovaná farmakologie, Galén, 2005; Praha ISBN 80-7262-168-8.
- [17] Vítovec Jiří, Špínar Jindřich : Co je lékem první volby u hypertenze v roce 2007 ?. Medicína pro praxi, 2007; 4(9): 408-410.
- [18] Bultas Jan : Kam směřuje farmakoterapie kardiovaskulárních chorob ?. Remedia, 2007; 6(3): 224-230.
- [19] Bultas Jan, Karetová Debora : Farmakoterapie kardiovaskulárních chorob na počátku třetího milénia – současnost a výhledy. Remedia, 2002; 1(2): 67–76.
- [20] Lüllmann Heinz, Mohr Klaus: Farmakologie a toxikologie – 15. zcela přepracované vydání. Grada Publishing, Praha 2004; ISBN 80-247-0836-1.
- [21] Novotný Jan : Nové antitrombotické léky. Interní medicína, 2006; 9 (7): 327-329.
- [22] Chaloupka Václav : Angina pectoris – současný pohled na diagnostiku a léčbu. Practicus, 2006; 5 (8): 378-382.
- [23] Malý Jaroslav : Antikoagulační léčba. Seznam doporučených postupů pro praktické lékaře, 2005;

- [24] Bultas Jan : Ivabradin. Remedica, 2006; 5 (16): 463-473.
- [25] Hodač Tomáš : Nitráty na počátku 3. tisíciletí. Intervenční a akutní kardiologie, 2005; 4(3): 166-168
- [26] Vítovec Jiří : Blokátory vápníkových kanálů – antagonisté vápníku. Practicus, 2006; 5(7): 316-319
- [27] Skopal Jaroslav: Amlodipin. Practicus, 2003; 2(4): 20-23
- [28] Meluzín Jaroslav : Blokátory vápníkových kanálů. Farmakoterapie kardiovaskulárních onemocnění, druhé přepracované a doplněné vydání, Grada Publishing, Praha 2004; ISBN 80-247-0866-3.
- [29] Chaloupka Václav : Trimetazidin v léčbě anginy pectoris ostatních forem ICHS. Kardiologická revue, 2007; 8(7): 17-20
- [30] Bultas Jan, Karetová Debora : Současnost a léčba dyslipidemií. Via Practica, 2004; (1): 7-13
- [31] Bultas Jan : Kam směřuje farmakoterapie kardiovaskulárních chorob. Remedica, 2007; 6(3): 224-230