

Jiří Vítovec, Jindřich Špinar, Lenka Špinarová a kolektiv

Farmakoterapie kardiovaskulárních onemocnění

3., zcela přepracované a doplněné vydání



Poděkování

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

Jiří Vítovec, Jindřich Špinar, Lenka Špinarová a kolektiv

Farmakoterapie kardiovaskulárních onemocnění

3., zcela přepracované a doplněné vydání

Grada Publishing

Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

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

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

**FARMAKOTERAPIE KARDIOVASKULÁRNÍCH ONEMOCNĚNÍ
3., zcela přepracované a doplněné vydání**

Kolektiv spoluautorů:

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

Recenzent:

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

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

© Grada Publishing, a.s., 2017

Cover Photo © allphoto, 2017

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 6554. publikaci

Odpovědná redaktorka Mgr. Helena Vorlová

Sazba a zlom, překreslení obrázků dle podkladů autorů Jakub David

Počet stran 256

1. vydání, Praha 2017

Vytiskly Tiskárny Havlíčkův Brod, a.s.

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

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

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

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

Autorský kolektiv

Hlavní autoři a pořadatelé:

Prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC

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

Prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC

Interní kardiologická klinika LF MU a FN Brno-Bohunice

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

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

Spoluautoři:

Prof. MUDr. Lubomír Elbl, CSc.

Kardiologická ordinace Lesná, Brno

PharmDr. Milan Juhás

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

MUDr. Vladimír Kincl, Ph.D.

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

Doc. MUDr. Růžena Lábrová, Ph.D.

Interní kardiologická klinika LF MU a FN Brno-Bohunice

Doc. MUDr. Ondřej Ludka, Ph.D.

Interní kardiologická klinika LF MU a FN Brno-Bohunice

MUDr. Jana Michalcová

Oddělení klinické hematologie FN Brno-Bohunice

Doc. MUDr. Miroslav Novák, CSc.

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

MUDr. Zuzana Nováková, Ph.D.

Fyziologický ústav LF MU, Brno

MUDr. Jindřich Olšovský, Ph.D.

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

Doc. MUDr. Roman Panovský, Ph.D.

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

Doc. MUDr. Mgr. Jiří Pařenica, Ph.D.

Interní kardiologická klinika LF MU a FN Brno-Bohunice

Prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc.

Oddělení klinické hematologie FN Brno-Bohunice

MUDr. Jiří Sikora

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

Prof. MUDr. Vladimír Soška, CSc.

Oddělení klinického komplementu FN u sv. Anny v Brně

Prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

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

Obsah

Seznam zkratk	XI
Předmluva	XVII

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

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

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

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

Seznam zkratek

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

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

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

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

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

Předmluva

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

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

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

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

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

*váš
Miloš Táborský*

Brno dne 4. února 2017

1 Inhibitory systému renin-angiotenzin-aldosteron

Jindřich Špinar, Lenka Špinarová, Jiří Vítovec

1.1 Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE-I)

1.1.1 Mechanismus účinku

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

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

Tab. 1.1 Účinky angiotenzinu II

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