

FARMACEUTICKÁ CHEMIE

LÉČIV PŮSOBÍCÍCH
NA KARDIOVASKULÁRNÍ,
TRÁVICÍ A VYLUČOVACÍ
SYSTÉM

Martin Doležal
a kolektiv

Farmaceutická chemie

Léčiv působících na kardiovaskulární, trávicí a vylučovací systém

Martin Doležal a kolektiv

Recenzovali:

prof. MUDr. Radomír Hrdina, CSc.

prof. PharmDr. Kamil Musílek, Ph.D.

Autoři:

prof. PharmDr. Martin Doležal, Ph.D.

PharmDr. Marta Kučerová, Ph.D.

doc. PharmDr. Miroslav Miletín, Ph.D.

prof. PharmDr. Petr Zimčík, Ph.D.

doc. PharmDr. Jan Zitko, Ph.D.

Vydala Univerzita Karlova

Nakladatelství Karolinum

Praha 2022

První vydání

© Univerzita Karlova, 2022

Text © Martin Doležal a kolektiv, 2022

ISBN 978-80-246-5102-6

ISBN 978-80-246-5118-7 (online : pdf)



Univerzita Karlova
Nakladatelství Karolinum

www.karolinum.cz
ebooks@karolinum.cz

OBSAH

PŘEDMLUVA	9
1. LÉČIVA S ÚČINKEM NA OBĚHOVOU A KREVŇÍ SOUSTAVU	10
1.1 Vazodilatancia	12
1.1.1 Nitráty a donátory NO	14
1.1.2 Deriváty xanthinu	19
1.1.3 Deriváty piperazinu	25
1.1.4 Dihydropyridiny	28
1.1.5 Prostaglandiny a jejich analoga	28
1.1.6 Antagonisté endotelinových receptorů	31
1.1.7 Vazodilatancia jiné struktury	33
1.2 Antihipertenziva	36
1.2.1 Léčiva interferující s renin-angiotensinovým systémem	39
1.2.1.1 Inhibitory reninu	40
1.2.1.2 Inhibitory angiotensinkonvertasy	41
1.2.1.3 Antagonisté angiotensinových receptorů AT ₁	50
1.2.2 Léčiva interferující s α -adrenergním, imidazolinovým a serotoninovým systémem	57
1.2.3 Betablokátory	62
1.2.4 Blokátory kalciových kanálů	68
1.2.4.1 Dihydropyridiny	68
1.2.4.2 Fenylalkylaminy	72
1.2.4.3 Benzothiazepiny	73
1.2.5 Hydrazinopyridaziny	76
1.2.6 Diuretika	78
1.3 Inotropika	79
1.3.1 Kardiotonické glykosidy	81
1.3.2 Katecholaminy	87
1.3.3 Inhibitory fosfodiesterasy 3	88
1.3.4 Vápníkové senzitizery	90
1.3.5 Bradiny	91
1.4 Antiarytmika	93
1.4.1 Alkaloidy	95
1.4.2 Amidy, anilidy a jejich analoga	97
1.4.3 Betablokátory	100
1.4.4 Fenylalkylaminy a benzothiazepiny	102
1.4.5 Antiarytmika jiné struktury	104
1.5 Antihyperlipidemika	108
1.5.1 Nikotinová kyselina a její deriváty	111
1.5.2 Iontoměniče	111
1.5.3 Fibráty	113
1.5.4 Vastatiny	116
1.5.5 Inhibitory absorpce cholesterolu	121
1.5.6 Monoklonální protilátky	122
1.5.7 Antihyperlipidemika jiné struktury	123
1.6 Léčiva ovlivňující srážení krve	126
1.6.1 Protidestičková (antiagregační) léčiva	127
1.6.1.1 Inhibitory cyklooxygenasy	128
1.6.1.2 Blokátory receptorů pro adenosindifosfát	130
1.6.1.3 Blokátory glykoproteinu IIb/IIIa (fibany)	133
1.6.1.4 Inhibitory fosfodiesterasy 3	135
1.6.1.5 Analogy prostaglandinů	135
1.6.1.6 Blokátory tromboxanových receptorů a inhibitory tromboxansynthasy	137
1.6.1.7 Blokátory membránových receptorů PAR 1 pro trombin	138

1.6.1.8	Inhibitory adheze trombocytů.....	139
1.6.1.9	Další antiagregancia.....	140
1.6.2	Antikoagulační léčiva.....	140
1.6.2.1	Heparin a jeho deriváty.....	146
1.6.2.2	Hirudin a jeho deriváty, protein C.....	152
1.6.2.3	Antagonisté vitamínu K.....	153
1.6.2.4	Xabany – přímé inhibitory faktoru Xa.....	156
1.6.2.5	Gatransy – přímé inhibitory trombinu (IIa).....	158
1.6.2.6	Protisrážlivá činidla pro <i>in vitro</i> použití.....	159
1.6.3	Trombolytika.....	160
1.6.4	Antifibrinolytika.....	161
1.6.5	Povrchová hemostatika.....	163
1.7	Krevní náhrady.....	166
1.7.1	Krevní deriváty a modifikované proteiny.....	170
1.7.2	Polysacharidy.....	172
1.8	Ostatní léčiva s účinkem na oběhovou a krevní soustavu.....	174
1.8.1	Antianemika.....	174
1.8.2	Antiuratika.....	183
1.8.3	Venofarmaka.....	187
2.	LÉČIVA S ÚČINKEM NA TRÁVICÍ A VYLUČOVACÍ SOUSTAVU.....	194
2.1	Acida.....	196
2.2	Antacida a antiulcerosa.....	197
2.2.1	Antacida.....	199
2.2.1.1	Systémová antacida.....	200
2.2.1.2	Nesystémová antacida.....	200
2.2.2	Antiulcerosa.....	201
2.2.2.1	Antagonisté H ₂ receptorů.....	202
2.2.2.2	Inhibitory H ⁺ /K ⁺ -ATPasy.....	203
2.2.2.3	207
2.2.2.3	Antiulcerosa jiných struktur.....	207
2.3	Antidiabetika.....	211
2.3.1	Antidiabetika pro léčbu diabetu 1. typu.....	216
2.3.1.1	Insulin.....	216
2.3.1.2	Analogy insulínu.....	220
2.3.1.3	Analogy amylinu.....	223
2.3.1.4	Analogy glukagonu.....	224
2.3.2	Antidiabetika pro terapii diabetu 2. typu.....	224
2.3.2.1	Deriváty sulfonylmočoviny.....	225
2.3.2.2	Deriváty benzoové kyseliny, glinidy.....	228
2.3.2.3	Deriváty biguanidu.....	230
2.3.2.4	Inhibitory střevní α-glukosidasy.....	231
2.3.2.5	Deriváty thiazolidindionu.....	232
2.3.2.6	Blokátory sodíko-glukosového kotransportéru SGLT-2, glifloziny.....	234
2.3.2.7	Inkretinomimetika.....	237
2.3.2.7.1	Perorální inhibitory DPP-4, gliptiny.....	238
2.3.2.7.2	Agonisté receptoru GLP-1.....	241
2.4	Laxativa.....	246
2.4.1	Osmoticky působící laxativa.....	248
2.4.2	Laxativa zvětšující střevní obsah.....	251
2.4.3	Lubrikační a změkčující laxativa.....	253
2.4.4	Kontaktní laxativa.....	254
2.4.4.1	Antraglykosidy.....	255
2.4.4.2	Fenolická laxativa.....	255
2.4.5	Ostatní syntetická laxativa.....	257
2.5	Antidiaroeika.....	261

2.5.1	Střevní adsorbencia	263
2.5.2	Antibiotika a antiseptika působící ve st evech.....	264
2.5.3	Antidiaroiika specificky působící ve střevech	266
2.5.4	Modifikátory střevní flóry	269
2.5.5	Léčiva idiopatických střevních zánětů	270
2.6	Diuretika	273
2.6.1	Osmotická diuretika	276
2.6.2	Sulfonamidová diuretika	277
2.6.2.1	Thiazidová diuretika, sulfonylový typ.....	278
2.6.2.2	Karbonylový typ	280
2.6.3	Kalium šetřící diuretika	285
2.6.4	Agonisté a antagonisté receptoru pro vasopresin	289
2.7	Antiemetika	291
2.7.1	Cholinolytika	293
2.7.2	H ₁ antihistaminika	294
2.7.2.1	Deriváty ethylendiaminu	294
2.7.2.2	Aminoethylethery	295
2.7.3	Antagonisté dopaminových receptorů	296
2.7.3.1	Neuroleptika ze skupiny derivátů fenothiazinu	296
2.7.3.2	Neuroleptika ze skupiny derivátů butyrofenonu	298
2.7.3.3	Benzamidy	298
2.7.4	Antagonisté serotoninových receptorů	300
2.7.5	Antagonisté neurokininových NK ₁ receptoru.....	303
2.7.6	Pyridoxin	305
2.7.7	Glukokortikoidy	305
2.7.8	Kanabinoidy	306
2.8	Ostatní léčiva ovlivňující trávicí a vylučovací systém	308
2.8.1	Emetika.....	308
2.8.2	Pankreatické enzymy a choleretika	309
2.8.3	Deflatulencia	312
2.8.4	Hepatoprotektiva	313
2.8.5	Ostatní	314
	Seznam třípísmenných zkratk aminokyselin	316
	Seznam zkratk nejpoužívanějších lékových forem.....	317
	POUŽITÁ LITERATURA	318

„Policejní zákaz nemůže odstraniti nevědomost, v níž tkví každá pověra, tedy i pověra týkající se léčebných prostředků, vynalezených jen pro zisk vynálezce. Jedinou úspěšnou zbraní proti klamu je poučení.“

Česká hospodyně 1901, autor neuveden

PŘEDMLUVA

Další díl učebních textů z farmakochemie, určený pro studenty oboru Farmacie, se zabývá léčivý terapeutických skupin s účinkem na oběhovou a krevní soustavu, a dále léčivý s účinkem na trávicí a vylučovací soustavu. Obsahově a koncepčně navazuje na J. Hartl a kol.: FARMACEUTICKÁ CHEMIE III (kardiovaskulární systém a trávicí a vylučovací soustava), Karolinum, Praha 2000, a rovněž na předcházející díly, které jsou postupně vydávány na Farmaceutické fakultě Univerzity Karlovy v Hradci Králové:

- J. Hartl, K. Palát: FARMACEUTICKÁ CHEMIE I (obecná část), Karolinum, Praha, 2. vydání, 2004.
- M. Doležal a kol.: FARMACEUTICKÁ CHEMIE LÉČIV PŮSOBÍCÍCH NA CENTRÁLNÍ NERVOVÝ SYSTÉM, Karolinum, Praha, 2013.
- M. Doležal a kol.: FARMACEUTICKÁ CHEMIE LÉČIV PŮSOBÍCÍCH NA AUTONOMNÍ NERVOVÝ SYSTÉM, Karolinum, Praha, 2. vydání, 2016.
- J. Hartl a kol.: FARMACEUTICKÁ CHEMIE IV (protiinvazivní léčiva), Karolinum, Praha, 2. vydání, 2019.

Způsob rozdělení probírané materie do jednotlivých kapitol, skupin a podskupin, včetně členění pomocí číselných znaků, je zachován podobně jako v předcházejících dílech. V rámci jednotlivých farmakologických skupin za rozčleněním a definicí terapeutické skupiny následují vývojová studia skupiny a pro ně charakteristické struktury, dále zpravidla obecné závislosti účinku na chemické struktuře, mechanismus účinku a stručně údaje o praktickém využití.

Počet nových, prakticky používaných léčiv trvale roste. Z tohoto důvodu se učební text důsledně zaměřuje na skupinovou prezentaci léčiv a na typické zástupce jednotlivých skupin. Články mají jednotnou formální úpravu. Za českým mezinárodním nechráněným názvem následuje lékopisný a chemický název léčiva, který je u látek acidobazického charakteru vytvořen na volnou kyselinu (příp. volnou bazi). Pokud se účinná látka prakticky uplatňuje ve formě soli, je na tuto skutečnost upozorněno. V závěru jednotlivých článků je seznam v ČR registrovaných přípravků s danou účinnou látkou, vč. lékové formy. Uvedeny jsou nejprve monokomponentní přípravky, za nimi, pokud existují, následují přípravky kombinované.

Naše poděkování za pečlivou recenzi textu patří prof. PharmDr. Kamilu Musílkovi, Ph.D. a za velmi cenné připomínky z pohledu farmakologa děkujeme prof. MUDr. Radomíru Hrdinovi, CSc. Sekvenci aminokyselin peptidů pomocí jejich třípísmenných zkratk graficky zpracoval PharmDr. Martin Juhás.

Autoři

v Hradci Králové v květnu 2021

1. LÉČIVA S ÚČINKEM NA OBĚHOVOU A KREVŇÍ SOUSTAVU

Na počátku 21. století farmaceutická chemie (farmakochemie, medicínální chemie, drug design) studuje léčiva, která se vyznačují stále větší strukturní rozmanitostí. Kromě systematického studia přírodních produktů a malých syntetických ligandů, zkoumá modifikované peptidy a proteiny, biologická léčiva (zejm. monoklonální protilátky, oligonukleotidy), popř. multifunkční molekulární komplexy (tzv. komplexní léčiva).

První část učebního textu je věnována farmakochemii léčiv určených k léčbě onemocnění srdce a cév, popř. krevní soustavy. Onemocnění oběhového systému stojí na předním místě mezi příčinami úmrtí ve vyspělých zemích. V České republice zůstávají kardiovaskulární choroby dlouhodobě nejčastější příčinou úmrtí, umírá na ně 50 % populace. Jejich četnost je dána tím, že kromě genetické dispozice mohou být u daného jedince vyvolány tzv. civilizačními rizikovými faktory (nevhodná skladba potravy a její vysoký příjem, málo pohybu, stres, kouření, konzumace alkoholu, vysoká hladina tuků v krvi, diabetes apod.). Díky tomu, že v posledních dekádách dvacátého století byla vyvinuta nová účinná léčiva zejména proti hypertenzi a hyperlipidemiím, podařilo se úmrtnost na kardiovaskulární choroby ve vyspělých zemích významně omezit.

Mezi **vazodilatancia** řadíme léčiva určená k terapii a profylaxi anginy pectoris – antianginóza. Při záchvatu bolesti (stenokardii) zpravidla vyvolané stažením koronárních tepen je osvědčeným vazodilatátorem nitroglycerin. Vazodilatačně aktivní nitráty lze použít i k prevenci záchvatů anginy pectoris. Pro zlepšení průtoku krve koronárními arteriemi se dále používají blokátory kalciových kanálů, pomocí β -blokátorů se prodlouží diastola a dojde ke zlepšení průtoku krve ischemickou srdeční svalovinou. Specifickou, strukturně nejednotnou, ale početně omezenou skupinu vazodilancií tvoří tzv. cerebrální vazodilatancia (někdy též označovaná jako nootropika), která mají za úkol zvýšit prokrvení CNS, a tím navýšit utilizaci kyslíku a glukosy. Velkým přínosem bylo zavedení analogů prostaglandinů do léčby poruch periferního prokrvení, postihující především cévy dolních končetin. Specifickou skupinu tvoří léčiva určená pro terapii erektilní dysfunkce.

Nejdůležitější a nejpočetnější skupinou léčiv ovlivňujících kardiovaskulární systém jsou **antihypertenziva**, tj. léčiva snižující zvýšený arteriální krevní tlak. V současnosti se používá pět základních tříd antihypertenziv (inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu – prily, antagonisté AT_1 -receptorů – sartany, blokátory kalciového kanálu, adrenergní β -blokátory, diuretika). Terapii hypertenze lze začít monoterapií, často se však využívá kombinace strukturně odlišných léčiv s různými mechanismy účinku, nejčastěji v podobě tzv. fixních

kombinací. Vývoj nových antihypertenziv v 90. letech 20. století byl z hlediska návratu vynaložených finančních prostředků velice úspěšný, a zároveň je příkladem úspěšného výzkumu s praktickým dopadem na zlepšení kvality a prodloužení života stovek milionů pacientů.

Inotropika (dříve označovaná jako kardiotonika) jsou léčiva ovlivňující srdeční kontraktilitu, podstatou jejich účinku je tonizace srdečních svalových vláken, např. zvyšováním vápníku v buňkách myokardu. Kardioglykosidy, léčiva přírodního původu s nízkým terapeutickým indexem, jsou postupně nahrazovány bezpečnějšími syntetickými léčivy. V terapii srdečního selhávání se uplatňují diuretika (furosemid, hydrochlorothiazid, spironolakton), prily či sartany (inhibice renin-angiotensin-aldosteronového systému, RAAS), β -blokátory, a teprve na 4. místě pozitivně inotropní léčiva (digoxin).

Léčiva kardiiovaskulárního systému dále zahrnují **antiarytmika** (antidysrytmika), která jsou určena k léčbě poruch srdečního rytmu. Farmakologická léčba je určena zejm. pro akutní stavy, zatímco chronická léčba dysrytmií je v posledních desetiletích nahrazována nefarmakologickými postupy.

Antihyperlipidemika (hypolipidemika) se široce využívají k léčbě dyslipidémie s cílem snížit riziko vzniku závažných komplikací aterosklerózy, zejména infarktu myokardu a mozkové cévní příhody. Hypolipidemicky aktivní vastatiny jsou příkladem ekonomicky nesmírně úspěšné terapeutické skupiny, která je předepisována stovkám milionů pacientů.

Do první části tohoto textu jsou přiřazena ještě léčiva ovlivňující srážení krve. Kapitola pojednává o **protidestičkových léčivech a antikoagulancích**, tj. látkách potlačujících vznik trombů, dále o **trombolyticích (fibrinolyticích)**, která rozpouštějí již vzniklé tromby. Přiřazena jsou **antifibrinolytika**, určená pro léčbu krvácivých stavů, a **povrchová hemostatika**, léčiva podporující hemostázu při nadměrném krvácení. Následuje část popisující **krevní náhrady** (plasmaexpandéry), což jsou makromolekulární látky užívané k udržení krevního plazmatického objemu v cévách, které se podávají se v infuzi při některých urgentních stavech (krvácení, šok, popáleniny).

Poslední kapitolou jsou Ostatní léčiva s účinkem na oběhovou a krevní soustavu. Zahrnují **antianemika**, léčiva pro terapii megaloblastické anémie, neutropenie s velkým počtem biologických léčiv, **antiuratika**, léčiva, která snižují urikemii a využívají se k léčbě dny a nakonec přírodní, polosyntetická a syntetická **venofarmaka**. Venofarmaka zahrnují částečně i antihemoroidalia, léčiva používaná v léčbě hemoroidů.

1.1 Vazodilatancia

1.1.1 Nitráty a donátory NO

glycerol-trinitrát, isosorbid-dinitrát, isosorbid-mononitrát, molsidomin

1.1.2 Deriváty xanthinu

pentoxifylin, xanthinol-nikotinát, dipyridamol, sildenafil, vardenafil, riocigvát

1.1.3 Deriváty piperazinu

cinarizin, trimetazidin, ranolazin

1.1.4 Dihydropyridiny

nimodipin

1.1.5 Prostaglandiny

epoprostenol, treprostinil, iloprost, selexipag

1.1.6 Antagonisté endotelinových receptorů

bosentan, ambrisentan, macitentan

1.1.7 Vazodilatancia jiné struktury

naftidrofuryl, vinpocetin, buflomedil

Vazodilatancia jsou léčiva různých chemických struktur, která vyvolávají různým mechanismem vazodilataci na úrovni arterií, arteriol a vén. Používají se při léčbě různých typů kardiovaskulárních onemocnění. Klasifikace vazodilatancií spočívá v místě jejich účinku (koronární, periferní a centrální). Důležitá skupina **koronárních vazodilatancií** byla vyvinuta pro terapii anginy pectoris. Velký pokrok v posledních letech nastal především v terapii plicní hypertenze. Další typ léčiv, **periferní vazodilatancia**, se využívají při léčbě periferních vaskulárních chorob, jako jsou ischemická choroba dolních končetin, vzácná onemocnění thrombangiitis obliterans (Bürgerova choroba) a Raynaudův fenomén (konstrikce arteriol) nebo erektilní dysfunkce. Vazodilatační terapii ischemické choroby dolních končetin dnes zčásti nahrazuje či doplňuje antiagregační terapie, a dále terapeutické snížení viskozity krve. Speciální význam mají **centrální vazodilatancia** působící v centrálním nervovém systému (tzv. cerebrální vazodilatancia či nootropika).

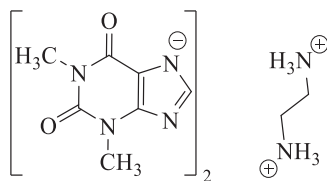
V širším slova smyslu však rozeznáváme další vazodilatancia, a to α -blokátory (hydrazinoftalaziny, minoxidil), tak i blokátory vápníkových kanálů (L-typ vápníkového kanálu v hladké svalové cévní buňce) a léčiva ovlivňující systém renin-angiotensin-aldosteron (RAAS). Tato vazodilatačně aktivní léčiva se široce používají zejména v terapii hypertenze, a jsou proto zařazena do kapitoly 1.2 Antihypertenziva.

Vývoj vazodilatancí

K nejstarším vazodilatačním látkám používaným při léčbě stabilní (námahové) anginy pectoris patří soli a zejména estery kyseliny dusité a dusičné. **Isopentyl-nitrit** (ve starší literatuře označovaný nesprávně jako **amyl-nitrit**) byl připraven již roku 1867, později byl zaveden do praxe levnější derivát **glycerol-trinitrát**. Nažloutlá kapalina, která je známá pod nepřesným označením nitroglycerin, byla syntetizovaná roku 1846 a používala se pro své explozivní účinky ve stavebnictví a vojenství. Její antianginózní účinky byly objeveny v roce 1887. Obě léčiva však mají řadu nevýhodných vlastností (např. vyvolávají bolest hlavy, vykazují krátkodobý účinek), což podnítilo na počátku 20. století přípravu a následné studium série esterů dusičné kyseliny se čtyř-, pěti-, či šestisytnými alkoholy. U těchto derivátů se bohužel nepotvrdily předpokládané zlepšené vlastnosti. V roce 1939 však byl syntetizován **isomannid-dinitrát**, u kterého bylo zjištěno dlouhodobější antianginózní působení. Další vývoj směřoval ke studiu vlastností jeho stereoizomeru **isosorbid-2,5-dinitrátu** (1948) a později i jeho metabolitu **isosorbid-mononitrátu** (zavedený do praxe 1982), tj. opět derivátu s delší dobou účinku. Dalším mezníkem v terapii anginy pectoris se stal rok 1988, kdy byl popsán nitrobuněčný mechanismus účinku nitrátů. Nitráty se působením volných thiolových skupin glutathionu mění na nitrosothiol, z něhož se v cévním endothelu uvolňuje **oxid dusnatý**. Endoteliální relaxační faktor (EDRF, objevený v r. 1980), který je totožný s oxidem dusnatým, stimuluje guanylátcyklasu v hladké svalovině cévní stěny, čímž dochází k její relaxaci.

Krátce před druhou světovou válkou byl zjištěn vazodilatační účinek pyridin-3-karboxylové kyseliny, tj. **nikotinové kyseliny**, od níž byly později odvozeny účinnější deriváty s odlišným mechanismem účinku typu **dihydropyridinových** blokátorů vápníkového kanálu, např. cerebrální vazodilatans **nimodipin** (syntetizovaný 1972).

U poruch prokrvení se uplatnily rovněž látky přírodního původu. **Teofylin** byl izolován r. 1888 z čajovníku *Camellia sinensi* L. (Theaceae), pěstovaného tradičně v Indii a Číně. Jeho velkou nevýhodou je špatná rozpustnost ve vodě, to se podařilo překonat v r. 1908 zavedením **aminofylinu**, ve vodě rozpustné soli teofylinu a ethylendiaminu.



aminofylin

Modifikací základní struktury purinových alkaloidů byly postupně získávány aktivnější sloučeniny. Již v roce 1948 byl získán např. polosyntetický derivát teofylinu **etofylin** se zvýšenou rozpustností ve vodě. Po roce 1945 byly studovány vazodilatační vlastnosti derivátu furanochromonu **khellinu** izolovaného již dříve z pakmínu (*Ammi visnaga* L., Apiaceae); dnes se tato sloučenina v praxi nepoužívá. Další vazodilatačně aktivní sloučeniny byly získány extrakcí ze živočišných tkání, koronárně nejúčinnější látkou této skupiny je **adenosin-trifosfát** (ATP). Další modifikace struktury purinových alkaloidů vedla k přípravě homopurinů a k zavedení **dipyridamolu** na začátku šedesátých let do praxe jako koronárního vazodilatátoru.

V šedesátých letech dvacátého století se dále uplatnily deriváty piperazinu, např. **cinarizin**, který byl původně připravený jako antihistaminikum. Řada vazodilatačně velmi účinných látek byla získána i z dalších farmakodynamických skupin (např. další vápníkový blokátor **diltiazem**, či α -blokátor **fenolamin**, mezi přímo působící vazodilatancia je možno zařadit i derivát thiazidových diuretik **diazoxid**, který otevírá K_{ATP} draslíkový kanál).

Po r. 1998 se díky zavedení **sildenafilu**, selektivního inhibitoru fosfodiesterasy 5 s vazodilatačním účinkem, a později jeho dalších analogů otevřely zcela nové možnosti v terapii erektilní dysfunkce.

Farmakoterapie anginy pectoris byla v posledních letech obohacena ještě o **ivabradin**, léčivo snižující srdeční frekvenci, dále o **nikorandil**, což je derivát nikotinamidu substituovaný dusičnou kyselinou. Antiischemickým modulátorem energetického metabolismu myokardu je **trimetazidin**. **Ranolazin** je selektivní inhibitor pozdního sodíkového kanálu s antiischemickými a metabolickými účinky. Významným přínosem první poloviny devadesátých let bylo zavedení prostaglandinů, např. **alprostadilu** (prostaglandinu E_1) a **treprostinilu**, do terapie pokročilých stavů ischemické choroby dolních končetin. Ještě větším úspěchem moderní medicíny je zavedení „termostabilních prostanoidů“, antagonistů endotelinových receptorů, inhibitorů fosfodiesterasy typu 5, a **riocigvátu** do terapie plicní hypertenze.

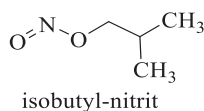
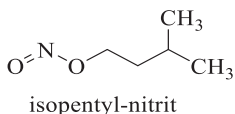
1.1.1 Nitráty a donátory NO

Spolu s β -blokátory a blokátory vápníkového kanálu jsou důležitou skupinou antianginózních látek anorganické soli a zejména estery kyseliny dusité a dusičné. Mechanismus působení anorganických či organických nitritů a nitrátů je shodný. Vazodilataci způsobují přímým účinkem na hladkou svalovinu cév. Jsou to farmaka první volby při léčbě záchvatu anginy pectoris. Nitráty se působením volných sulfanylových (-SH) skupin glutathionu mění na

nitrosothiol, z něhož se pak v endoteliích uvolňuje **oxid dusnatý** (NO), který je identický s EDRF (endothelium-derived relaxing factor). Ten ovlivňuje guanylátcyklastu buněk hladkého svalu, což má za následek relaxaci hladkého svalu. V aterosklerotických tepnách je produkce EDRF snížena, což vysvětluje příznivý vliv nitrátů vyplývající z uvolnění NO zejména v této lokalizaci. Z tohoto pohledu můžeme všechny používané látky této skupiny označit za proléčiva, která v organismu uvolňují NO aktivující guanylátcyklastu.

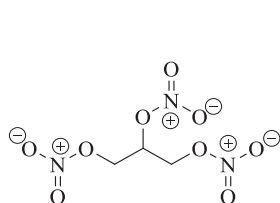
Z anorganických sloučenin se ve skupině nitritů a nitrátů uplatnila jako vazodilatační látka pouze sodná sůl kyseliny dusité, **dusitan sodný** (NaNO₂), zatímco sodná sůl kyseliny dusičné je příliš toxická. Hlavní indikací dusitanu sodného je dnes otrava kyanidy a kyanovodíkem (záměrné navození methemoglobinémie), tzn. že se jedná o antidotum.

Na základě zjištění, že organické sloučeniny (estery) jsou méně toxické než anorganické sloučeniny (soli), byla další pozornost věnována esterům kyseliny dusité (nitrity) a kyselině dusičné (nitráty) s jedno-, či vícesytnými alkoholy. Ze skupiny esterů kyseliny dusité má dnes velmi omezené použití pouze **isopentyl-nitrit** (syn. **isoamyl-nitrit**, **amyl-nitrit**), 3-methyl-1-butyl-ester kyseliny dusité. Isopentyl-nitrit se dnes používá především jako antidotum při otravě kyanidy. Jeho detoxikační účinek spočívá, podobně jako u dusitanu sodného, v oxidaci hemoglobinu na methemoglobin, který váže kyanidové ionty za vzniku methemoglobinkyanidu (tato vazba není pevná). Díky svým vazodilatačním účinkům jsou tato látka a její nižší homolog **isobutyl-nitrit** zneužívány pro povzbuzení sexuální výkonnosti.

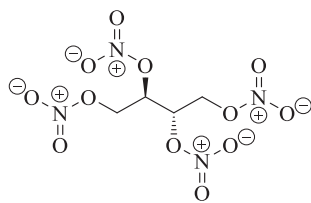


Protože klinické zkušenosti potvrdily, že deriváty kyseliny dusičné (nitráty) jsou účinnější než deriváty kyseliny dusité (nitrity), dominantní postavení v terapii anginy pectoris získaly estery kyseliny dusičné. Jsou to vesměs explozivní kapaliny, dříve používané ve formě nevybušných ethanolických roztoků (1%). Nejstarší z esterů kyseliny dusičné a stále v praxi běžně používaný je **trinitrát glycerolu** (propantriol-trinitrát, nitroglycerin). Jedná se o lipofilní ester s rychlým nástupem účinku a krátkým eliminačním poločasem podávaný sublingválně. Tento triester je prekurzorem (proléčivem) a v organismu je postupně hydrolyzován přes diestery (1,2- a 1,3-dinitrát glycerolu) až na dusičný monoester glycerolu (1-mononitrát glycerolu), který poté uvolňuje aktivní oxid dusnatý. Příprava esterů dusičné kyseliny s vyššími analogy, tj. se čtyř-, pěti-, či šestisytnými alkoholy nepřinesla očekávané prodloužení účinku či zpomalení vstřebávání. Starší látkou této skupiny je např. **pentaerythritol-tetranitrát**, který

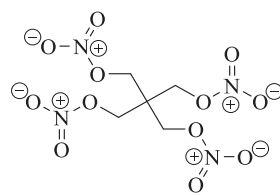
má eliminační poločas 6–8 hodin (díky aktivním metabolitům) a používá se výhradně k profylaxi vzniku stenokardie. Dalším studiem bylo potvrzeno, že účinnost nitrátů není úměrná počtu zbytků kyseliny dusité či dusičné.



glycerol-trinitrát

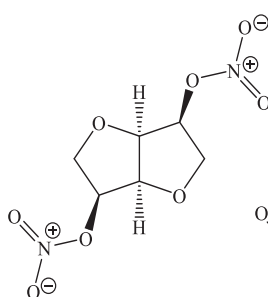


erythritol-tetranitrát

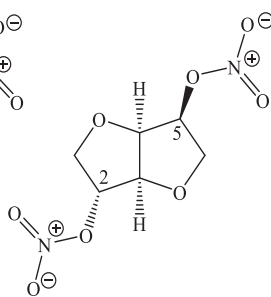


pentaerythritol-tetranitrát

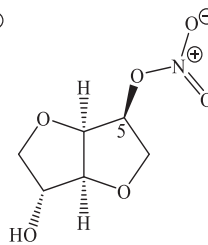
Nitráty s delší dobou účinku, dnes nejdůležitější látky pro profylaktickou léčbu, byly získány ve skupině esterů kyseliny dusičné s dianhydrohexitoly. Nejstarší sloučenina tohoto typu **isomannid-dinitrát** byla oproti nitroglycerinu sice odolnější vůči hydrolyze, avšak měla slabší vazodilatační účinky. Další vývoj vedl k jeho aktivnějšímu stereoizomeru **isosorbid-dinitrátu** a jeho metabolitu **isosorbid-mononitrátu**, obě sloučeniny se v praxi široce uplatnily. Isosorbid-dinitrát je dnes nejdůležitější léčivo skupiny, má delší eliminační poločas než trinitrát glycerolu a profylakticky působí několik hodin. Další jeho indikací je podpůrná terapie srdeční nedostatečnosti. Jedná se o proléčivo, které je v organismu metabolizováno na aktivní metabolity isosorbid-2-mononitrát (eliminační poločas 2 hodiny) a isosorbid-5-mononitrát (eliminační poločas 4–5 hodin). Protrahované působení isosorbid-dinitrátu lze tedy vysvětlit tím, že metabolit isosorbid-5-mononitrát má delší antianginózní aktivitu. Podobně jako u ostatních nitrátů s delší dobou účinku se při profylaktickém podávání isosorbid-dinitrátu objevuje tolerance (snížení účinku po opakovaném podávání vysokých dávek). Isosorbid-5-mononitrát, aktivní metabolit isosorbid-dinitrátu se proto používá zejména k profylaxi anginy pectoris.



isomannid-dinitrát

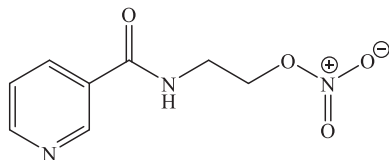


isosorbid-dinitrát



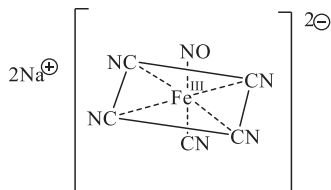
isosorbid-mononitrát

Do této chemické skupiny lze přiřadit i **nikorandil**, ester dusičné kyseliny obsahující fragment nikotinamidu. Svým mechanismem účinku se však liší, otevírá draslíkové kanály, vykazuje antioxidační a antiagregační působení na trombocyty. Používá se k profylaxi a léčbě myokardiální hypertenze.



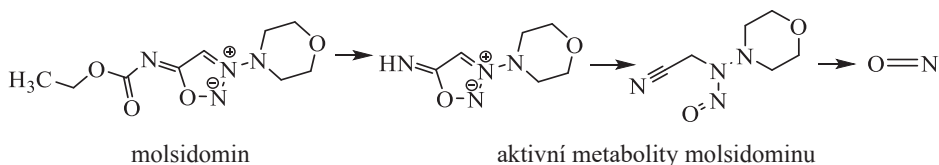
nikorandil

V klinické praxi má rovněž použití anorganická sloučenina **nitroprussid sodný** (pentakyanonitrosylželezitan sodný). Jedná se o přímo působící vazodilatační látku (opět prostřednictvím stimulace guanylátcyklasy), která způsobuje redukcí periferní resistance. Látka slouží v terapii akutního srdečního selhávání, těžkých akutních hypertenzí a komplikací po akutním infarktu myokardu, zatímco efekt na koronární cévy je potlačen. Vodný roztok nitroprussidu je nestabilní.



nitroprussid sodný, $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

Zajímavou strukturu představuje **molsidomin**, derivát sydnonu. Mechanismus účinku je identický s nitráty (přímá aktivace guanylátcyklasy, donor NO), navíc stimuluje fibrinolýzu. Eliminační poločas je okolo 2 hodin. Molsidomin je určen k profylaxi ischemie myokardu. V játrech je tento sydnonimin biotransformován na vlastní aktivní metabolit, resp. na oxid dusnatý.



molsidomin

aktivní metabolity molsidominu

Glycerol-trinitrát

Lékopisný název: *Glyceroli trinitras solutio*

Synonyma: nitroglycerin, trinitroglycerin

Je to propan-1,2,3-triyl-trinitrát.

Přípravky: *NITRO POHL inf. sol.*, *NITROGLYCERIN-SLOVAKOFARMA tbl. slg.*,
NITROMINT spr. slg., *PERLINGANIT inf. sol.*

Isosorbid-dinitrát

Lékopisný název: *Isosorbidi dinitras dilutus*

Je to 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol-2,5-dinitrát.

Přípravky: *CARDIKET RETARD cps. pro./tbl. pro.*, *ISOKET inf. sol./slg. spr. sol.*

Isosorbid-mononitrát

Lékopisný název: *Isosorbidi mononitras dilutus*

Je to 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol-5-mononitrát.

Přípravky: *MONO MACK DEPOT tbl. pro.*, *MONOSAN tbl. nob.*, *MONOTAB 20 tbl. nob.*,
MONOTAB SR tbl. pro., *OLICARD RETARD cps. pro.*

Pentaerythritol-tetranitrát

Lékopisný název: *Pentaerithrityli tetranitras triturtus*

Je to 2,2-bis-[(nitrooxy)methyl]propan-1,3-diyl-dinitrát.

Přípravek: *PENTALONG tbl. nob.*

Molsidomin

Lékopisný název: *Molsidominum*

Je to *N*-(ethoxykarbonyl)-3-(morfolin-4-yl)sydnonimin.

Přípravky: *CORVATON FORTE tbl. flm.*, *MOLSIHEXAL RETARD tbl. flm.*

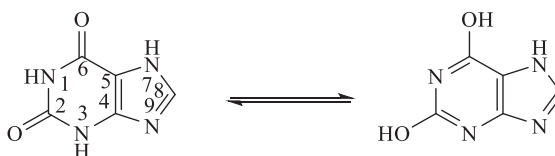
Nitroprussid sodný

Lékopisný název: *Natrii nitroprussias dihydricus*

Je to dihydrát pentakyano-nitrosylželezitanu sodného.

1.1.2 Deriváty xanthinu

Purinové sloučeniny hrají důležitou roli při látkové výměně, jsou součástí nukleových kyselin a enzymů. Xanthinové alkaloidy (deriváty 7*H*-purin-2,6-diolu) mají na organismus komplexní účinky, a to především psychostimulační, vazodilatační, bronchodilatační, diuretické, antitrombotické či antiagregační. Strukturu xanthinu lze znázornit dvěma tautomerními formami.

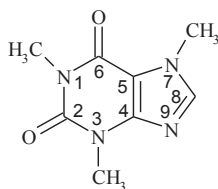


laktam-laktim tautomerie xanthinu

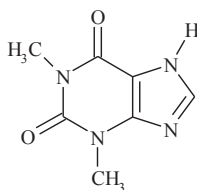
Mechanismus účinku této skupiny látek spočívá buď v inhibici fosfodiesterasy, nebo v přímém ovlivnění adenosinových receptorů (antagonismus). V posledních letech se věnuje stále větší pozornost terapeutickému ovlivnění adenosinových receptorů A₁ syntetickými analogy purinového bicyklu. Jako vazodilancia se tyto látky používají při poruchách prokrvení CNS a poruchách periferního prokrvení. Skupinu vazodilatačně účinných derivátů, antagonisty A₁ receptorů, můžeme rozdělit na purinové alkaloidy (kofein, teofylin, teobromin), polosyntetické deriváty teofylinu, polosyntetické deriváty teobrominu (rolofylin, tonapofylin), a dále na jejich syntetické analogy, „nexanthinové deriváty“, u nichž byla podobnost základního skeletu s xanthinem zachována (např. pyrazolopyridinové deriváty).

Purinové alkaloidy, **kofein** (1,3,7-trimethylxanthin), a především dimethylxanthiny **teofylin** (1,3-dimethylxanthin) a **teobromin** (3,7-dimethylxanthin), mají komplexní účinky. Zatímco u kofeinu je převažující jeho centrální psychostimulační efekt, u dimethylxanthinových alkaloidů teofylinu a teobrominu převažuje jejich periferní působení (vazodilatační, bronchodilatační a diuretická aktivita). Účinky xanthinových alkaloidů do značné míry korelují s jejich fyzikálně-chemickými vlastnostmi (acidobazické vlastnosti, rozpustnost ve vodě a hydrofobní vlastnosti). Slabou bazicitu alkaloidů způsobuje volný elektronový pár na dusíku v poloze 9. Slabá kyselost teofylinu je způsobena přítomností protonu na dusíku v poloze 7, v případě teobrominu na dusíku v poloze 1. Zatímco kofein je tedy slabá zásada (nemá kyselou skupinu), teofylin a teobromin mají amfoterní charakter. Nízká rozpustnost těchto derivátů se řeší jednak přípravou ve vodě rozpustných solí se slabými organickými kyselinami (např. kofein s kyselinou citronovou) nebo bazemi (aminofylin, tj.

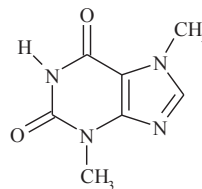
teofylin s ethylendiaminem), jednak pomocí solubilizačních přísad (kofein s benzoanem sodným, teobromin se salicylanem sodným).



kofein

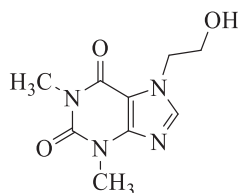


teofylin



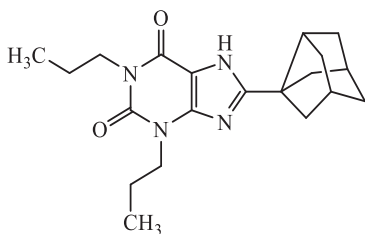
teobromin

Ve skupině polosyntetických derivátů teofylinu bylo zvýšení vazodilatační aktivity docíleno přípravou ve vodě rozpustnějších derivátů. Takové sloučeniny byly získány především náhradou vodíku hydrofilní skupinou. Jako substituenty se nejvíce uplatnily alifatické zbytky s jednou či více volnými hydroxylovými skupinami, např. **etofylin**.

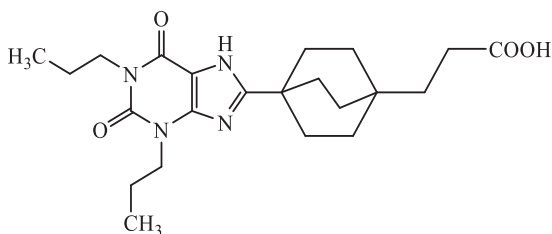


etofylin

Vývojovými antagonisty adenosinového receptoru A₁ jsou **rolofylin**, či **tonapofylin**. Potenciální indikací těchto lipofilnějších derivátů teofylinu je např. akutní srdeční selhávání.



rolofylin



tonapofylin

Osvědčily se rovněž polosyntetické deriváty teobrominu. Substitucí vodíku alkoxyem byl získán **pentoxifylin**, derivát s 5-oxohexylovým zbytkem. Pentoxifylin je základním léčivem poruch centrálního i periferního prokrvení. Látka navíc zlepšuje reologické vlastnosti krve (snižuje její viskozitu) a má rovněž výrazné antiagregační účinky.