

# Vazodilatátorok

- **átfedések** más fejezetekkel ...
  - pl. hypertonia / angina / szívelégtelenség / NO donor
- az érsimaizomzat tónusának szabályozása
- vazodilatátor hatású gyógyszerek osztályozása
  - hatásmechanizmus és
  - klinikai alkalmazás alapján
- néhány klinikailag jelentősebb direkt vazodilatátor farmakológiájáról

# Vazodilatátorok ?

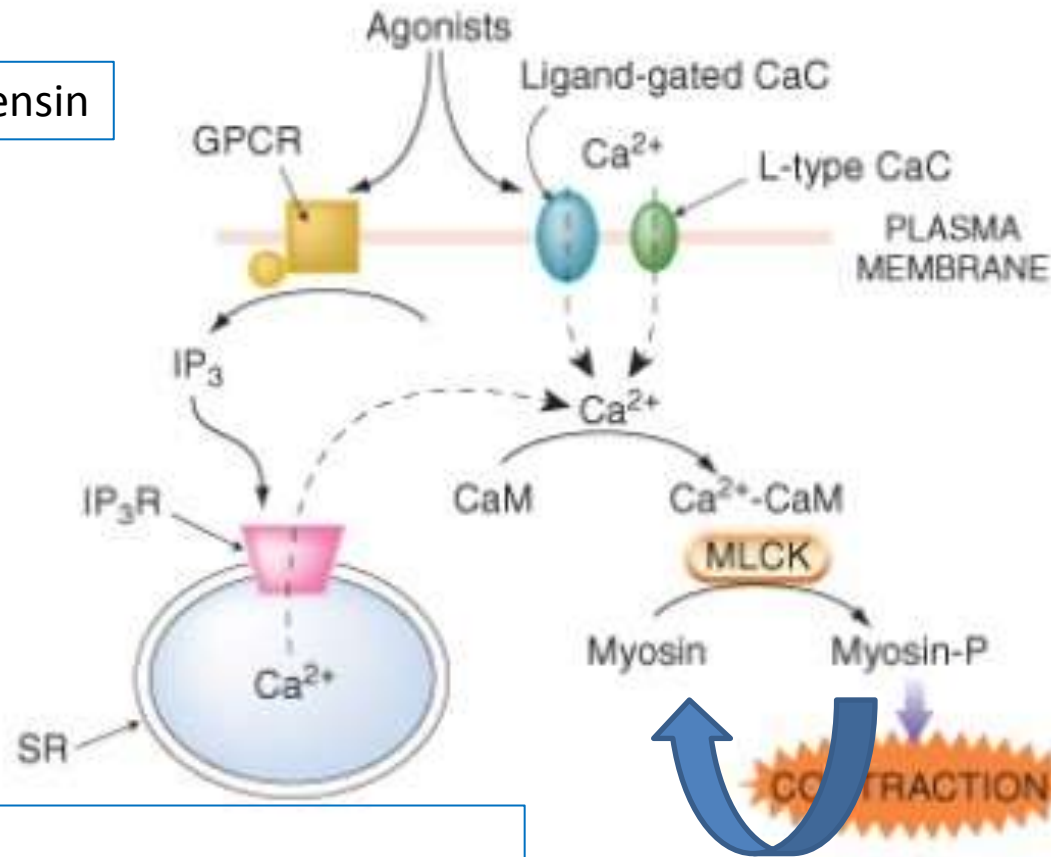
- tágítják az ereket → értágítók
  - **Milyen ereket?**
    - artériákat, arteriolákat / vénákat, venulákat
    - szisztémásan / lokálisan
  - **Hogyan?**
    - simaizom relaxáció
      - **direkt** – a simaizomra hatva
      - **indirekt** – a simaizom tónust szabályozó rendszerekre hatva
        - » kontrakció kivédése
        - » relaxáció fokozása

# Mire használhatók?

- vérnyomás / vérátáramlás szabályozása
    - szisztémás
    - lokális (pl. pulmonalis, coronaria, perif.)
  - ↓ szív munkáját (így az  $O_2$  igényt)
    - “afterload”
    - “preload”
    - szívelégtelenség / angina
- 
- Az értágítók
    - a kórosan fokozott **érsimaizom kontrakció antagonizálására** használhatók
    - **patológias** körülmények között

## Excitáció - kontrakció kapcsolódása simaizomban

pl. NAdr / angiotensin



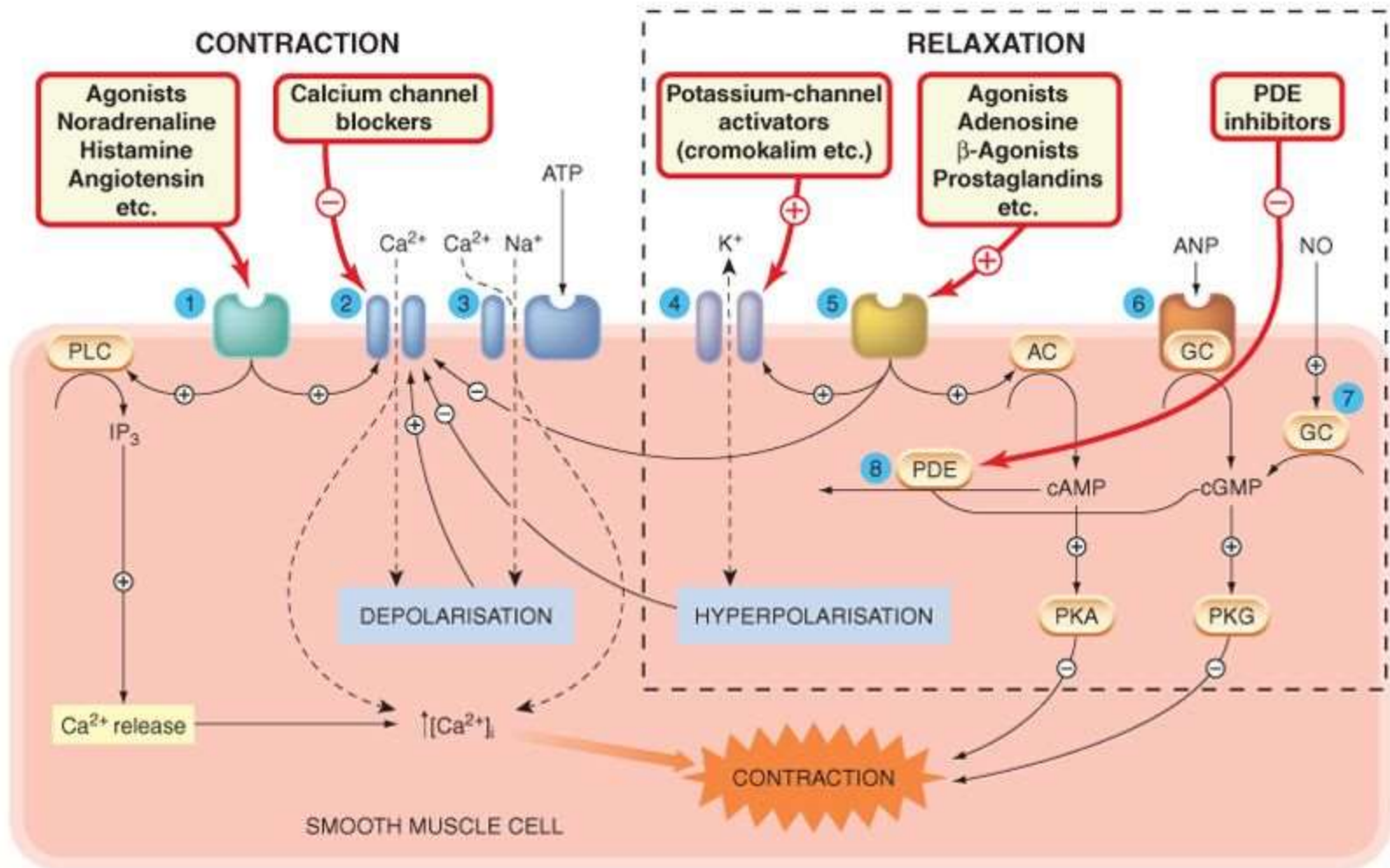
+ cAMP/cGMP

- *ic. Ca centrális*
- *de depol. és EC Ca nem abszolút szüks.*
- *akcós potenciál sem abszolút szüks.*

miozin foszfatáz

A simaizom kontrakció szabályozása a különböző szövetekben nem azonos

## A simaizom kontrakció és relaxáció szabályozása



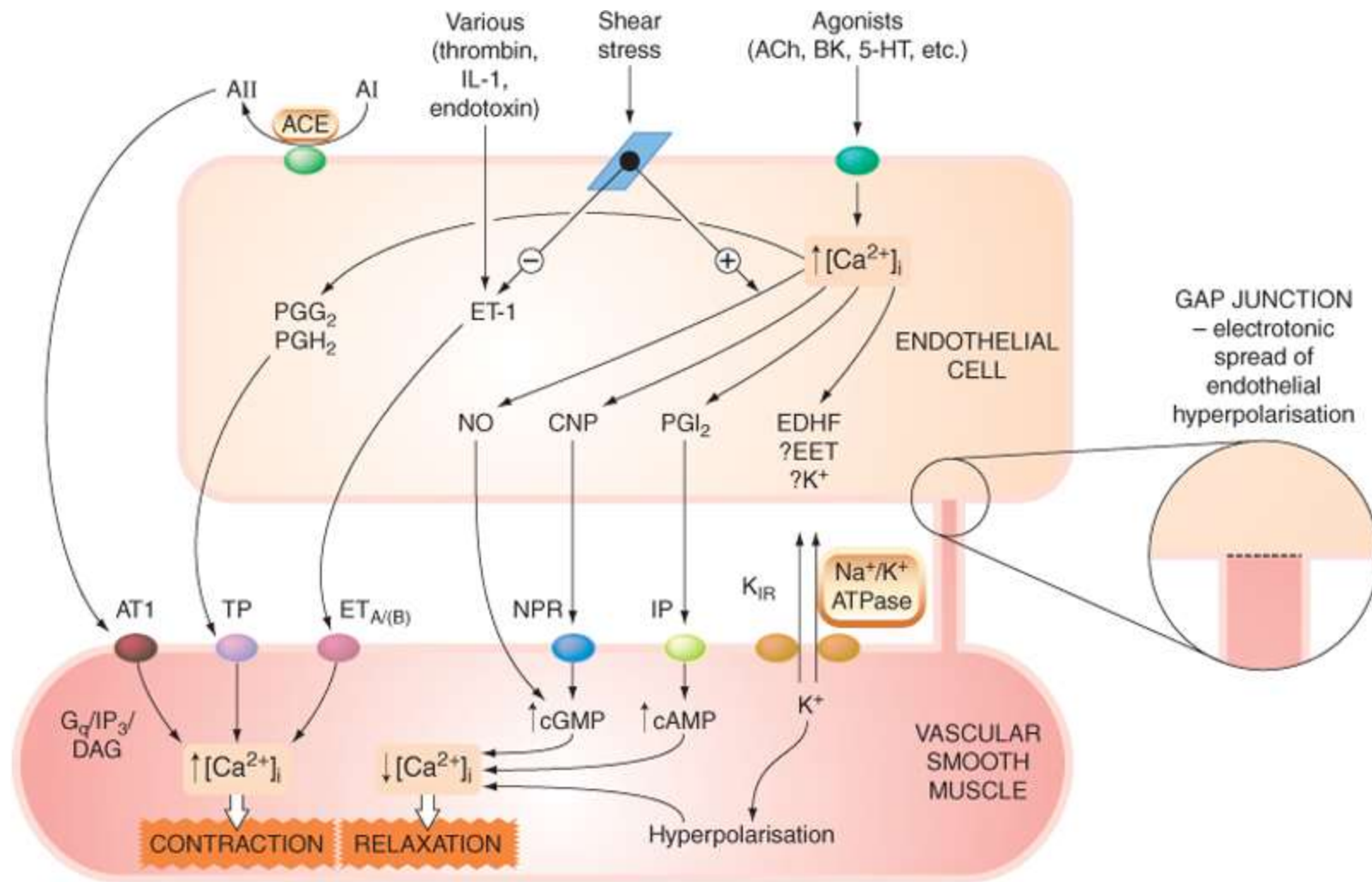
## Az érsimaizom tónus szabályozásában részt vevő mediátorok eredete

- vegetatív (szimpatikus) idegek
  - pl. NAdr+, ATP+
- endothel
  - pl. endothelinek+, prostacyclin (PGI<sub>2</sub>)-, NO-
- keringő hormonok
  - pl. angiotensin+, natriur. peptidek- (ANP, BNP)
- egyébek
  - pl. tromboxán (TXA<sub>2</sub>)+, 5-HT+/-

# Az érsimaizom feszülését szabályozó endothelium eredetű mediátorok

- prostanooidok
  - relax.: **PGI<sub>2</sub>**, PGE<sub>2</sub>
  - konstr.: PGG<sub>2</sub>, PGH<sub>2</sub>
- **nitrogén monoxid (relax.)**
- peptidek
  - relax.: CNP, adrenomedulin
  - konstr.: **angiotensin II, endothelin**
- egyéb endothelium eredetű hyperpolarizáló faktor(ok)
  - NO és PG független vazodilatáció
  - mik ezek?—epoxieikozatriénsavak, lipoxigenáz termékek, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, CO, H<sub>2</sub>S, CNP?

## Az endothelium szerepe az érsimaizomzat szabályozásában





# Endothelinek

- endothel termelte peptidek (**ET-1**, ET-2, ET-3)
- kétféle receptor (ET-A, ET-B) → G fehérje
- vazokonstrikció (ET-A)
  - de nem csak CV hatások
- parakrin – szerep: vazokonstriktor tónus ? + ...
- klinikai jelentőség jelenleg kicsi
  - **orális nem peptid antagonisták**
    - **bosentan / ambrisentan** / sitaxsentan
  - **pulmonalis hypertoniában**

# A vazodilatátorok osztályozása hatásmechanizmus szerint

- ***direkt vazodilatátorok***

- kalcium csatorna gátlók – pl. nifedipine, verapamil, diltiazem
- $K_{ATP}$  csatorna nyitók – pl. minoxidil
- a citoplazma ciklikus nukleotid koncentrációját növelő szerek
  - cikláz aktivátorok – pl. nitrátok,  $\beta_2$  agonisták
  - foszfodiészteráz gátlók – pl. sildenafil, (methyloxantinok, dipyridamole)

- ***indirekt vazodilatátorok***

- szimpatikus idegrendszerre ható szerek
  - pl.  $\alpha_1$  blokkolók
- **RAAS gátlók** (aliskiren, captopril, losartan ...)
- endothelialis NO felszabadulást stimuláló anyagok – pl. ACh, BK, nebivolol
- az endothelin rendszert gátló szerek
  - pl. bosentan, ambrisentan - pulmonalis hypertonia kezelésére használt

- ***ismeretlen hatásmechanizmusú szerek***

- hydralazine/dihydralazine, etanol, propofol

# Direkt vazodilatátorok

- ***kalcium csatorna blokkolók*** (L-típusú feszültség függő)
  - dihidropiridinek - pl. **nifedipin**
  - verapamil
  - diltiazem
- ***K<sub>ATP</sub> csatorna nyitók***
  - **minoxidil**, diazoxid, nicorandil, levosimendan
- ***cAMP/ cGMP szintet növelő szerek***
  - adenilát cikláz aktivitást növelő anyagok
    - prostacyclin (PGI<sub>2</sub> / epoprostenol), fenoldopam, ( $\beta_2$  agonisták)
  - guanilát cikláz aktivitást növelő anyagok
    - **szerves nitrátok** (nitroglicerín, nitroprusszid), NO, (BNP)
  - foszfodiészteráz gátlók
    - sildenafil (+ hasonló szerek) – erektilis dysfunctio kezelése / pulmonalis hypert.
    - papaverin, theophylline, milrinone, inamrinone – vazodilatátorként nem haszn.

# A direkt vazodilatátorok osztályozása klinikai alkalmazás szerint

- *hypertonia*
  - kalcium csatorna blokkolók – krónikusan (és sürgősségi ellátásban is ?)
  - orális vazodilatátorok: hydralazin és minoxidil – súlyosabb hypertonia krónikus kezelésére
  - parenterális vazodilatátorok: nitroprusszid, diazoxid és fenoldopam - hypertóniás krízisek kezelésekor
- *angina pectoris*
  - szerves nitrátok – akut roham esetén
  - kalcium csatorna blokkolók – elsősorban prophylaxisra
- *szívelégtelenség (főképp akut súlyos esetben)*
  - a tüneteket több szer javíthatja (nitroprusszid, nitrátok, levosimendan)
  - hydralazin + izoszorbid dinitrát
  - **RAAS gátlók**

# Direkt vazodilatátorok

- **kalcium csatorna blokkolók**
- $K_{ATP}$  csatorna nyitók
- cAMP/ cGMP szintet növelő szerek

# Ca<sup>2+</sup> csatorna bókcolók

- „használatfüggő” blokád
- szív > ér: verapamil > diltiazem > nifedipin
- arteriola dilatáció
  - vérnyomás csökkenés
  - coronariak – variant (Prinzmetal) angina
  - nimodipin – cerebriális erek – subarachnoidális vérzést követően
- egyéb simaizmok
  - nem jelentős – pl. verapamil – obstipáció
- mellékhatások
  - bokatáji oedema
  - verapamil: bradycardia, negatív inotrop hatás

# Direkt vazodilatátorok

- kalcium csatorna blokkolók
- $K_{ATP}$  csatorna nyitók
- cAMP/ cGMP szintet növelő szerek

# K<sup>+</sup> csatorna nyitók

- hyperpolarizáció → feszültség függő Ca<sup>2+</sup> csatorna ↓
- **minoxidil**
  - arteriolás, hosszú hatástartam, orális, súlyos hypertonia, **kombinációban**
  - hirzutizmus (ld. Regaine oldat)
- **diazoxid**
  - iv., arteriola dilatator, hosszú hatástartam
  - ritkán használt (és csak rövid ideig)
  - inzulin szekréciót gátol → insulinoma
- **nicorandil (pl. Angedil®)**
  - NO donor is
  - arteriolákra és vénákra is hat
  - krónikus, stabil angina, csak néhány országban érhető el (Mo - 2011. szept)
- **levosimendan (pl. Simdax®)**
  - ld. akut szívelégtelenség (Ca<sup>2+</sup> érzékenyítők)
  - klinikai eredmény: dobutaminnál nem rosszabb



# Direkt vazodilatátorok

- kalcium csatorna blokkolók
- $K_{ATP}$  csatorna nyitók
- **cAMP/ cGMP szintet növelő szerek**

# Cikláz aktivátorok

- cGMP
  - **nitrátok – pl. nitroglycerin, Na-nitroprusszid**
  - **NO**
  - **nesiritid – BNP**
- cAMP
  - fenoldopam / dopamin
  - prostacyclin (PGI<sub>2</sub> / epoprostenol)
  - $\beta_2$  agonisták – lásd asthma bronchiale

# Nitrátok / nitritek 1.

- NO felszabadulás
  - **enzimreakció:** szerves nitrátok (pl. nitroglycerin)
    - mitochondrialis aldehyd dehidrogenáz ?
  - **„direkt” felszabadulás** (pl. molsidomine, nitroprusszid Na)
- **nitroglicerín**
  - akut angina – sublingualisan (csúcs ~ 4 perc,  $t_{1/2}$  ~ 1-3 perc)
    - amil nitrit elavult (rövid hatástartam / rossz szagú)
  - preferenciálisan venodilatáció + epicardialis coronariák + atherosclerotikus stenosis + kollaterális keringés (nincs „coronary steal”)
  - thrombocyta aggregáció gátlás
  - tartós alkalmazás ? (pl. Nakamura és mtsai. 1999)
- izoszorbid dinitrát / **izoszorbid-5-mononitrát** (pl. Olicard®) – oralis F ≈ 100%)
- molsidomine (Corvaton®)
- natrium nitroprusszid
  - infúzióban, fényérzékeny
  - arteriás ≈ vénás
- nicorandil

# Nitrátok / nitritek 2.

- **tolerancia**
  - mechanizmus ?
    - kompenzatórikus neurohumoralis aktiváció, SH depléción, szabadgyökök, mitochondriális aldehyd dehydrogenáz inaktiváció ...
  - **intermittáló adagolás**
- **mellékhatások**
  - ortosztatikus hipotónia
  - tachycardia
  - lüktető fejfájás
  - emelkedett koponyaűri nyomás (túladagolásakor)

# NO gáz inhaláció

- a pulmonalis erek szelektív dilatációja
- ↓ pulmonalis nyomás, ↑ oxigenizáció
- FDA: újszülöttek perzisztens pulmonalis hypertenziója
- kérdéses - hosszú távú eredmény???
  - ARDS
  - primer pulmonalis hypertenzió
  - tüdőembolia
  - tüdő transzplantáció

# Nesiritide

- szintetikus BNP (“B-type natriuretic peptide”)
- hatások
  - diuresis
  - $\uparrow$ cGMP  $\rightarrow$  simaizom relax.
- klinikai alkalmazás
  - iv. infúzió
  - **akut szívelégtelenség**
- toxicitás
  - excessiv hypotensio
  - vesekárosodás ? / mortalitás ?

# Cikláz aktivátorok

- cGMP
  - nitrátok – pl. nitroglycerin, Na-nitroprusszid
  - NO
  - nesiritid – BNP
- cAMP
  - **fenoldopam / dopamin**
  - **prostacyclin (PGI<sub>2</sub> / epoprostenol)**
  - $\beta_2$  agonisták – lásd asthma bronchiale

# Fenoldopam

- szelektív D<sub>1</sub> receptor agonista (cAMP ↑)
  - vazodilatáció
    - a vese afferens és efferens arterioláiban
    - mesenterialis artériákban
  - natriuresis
- klinikai alkalmazás
  - rövid tartamú iv. infúzió ( $t_{1/2} \approx 10$  perc) súlyos hipertóniában
- toxicitás
  - a vazodilatáció miatt: tachycardia, fejfájás, kipirulás
  - glaucoma



# Prostacyclin ( $\text{PGI}_2$ , epoprostenol)

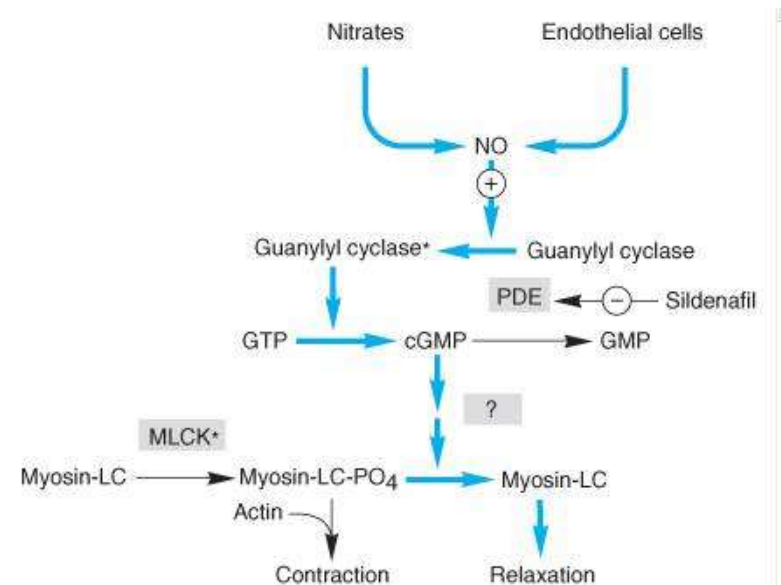
- hatások
  - cAMP  $\uparrow$
  - potens vazodilatátor
  - thrombocyta aggregáció gátlás
- klinikai alkalmazás
  - iv. infúzió ( $t_{1/2} \approx 2\text{-}3$  perc)
    - hosszabb felezési idejű analógok
      - iloprost ( $t_{1/2} \approx 30$  min) – inhaláció / iv.
      - treprostinil ( $t_{1/2} \approx 4$  h) – sc. / iv.
  - pulmonalis hypertonia
- toxicitás
  - fejfájás, kipirulás, hypotonia
  - hasmenés

# PDE gátlók

- theophyllin
  - lásd asthma bronchiale / nem csak PDE gátló (adenozin antag.)
- papaverin
  - Ca csatorna gátló is
  - GI simaizom relaxáció
- milrinon, inamrinon
  - PDE3 inhibitorok, lásd a pozitív inotrop szereknél
  - ↑ contractilitás és vazodilatáció
  - de hosszú távon nem jó
- cilostazol
  - PDE3 inhibitor
  - claudicatio intermittens
- sildenafil
  - PDE5 inhibitor
  - erectilis dysfunctio / pulmonalis hypertonia

# Nitrátok és PDE5 inhibitorok interakciója

- az erectilis dysfunctio és coronaria betegség rizikófaktorai  $\approx$
- PDE5 gátlók: sildenafil (Viagra), tadalafil (Cialis), vardenafil (Levitra)
- jelentős cGMP  $\uparrow \rightarrow$  **súlyos vérnyomásesés**



# Pulmonalis hypertensióban alkalmazható vazodilatátorok

- endothelin receptor antagonisták
  - bosentan, ambrisentan
  - orálisan / kevésbé súlyos esetekben
- prostanoid analógok
  - epoprostenol
    - hosszú iv. infúzió
  - iloprost (inhal.), treprostinil (sc), beraprost
  - parenterális / súlyosabb esetekben
- NO inhaláció
  - újszülöttekben
- sildenafil
- kalcium csatorna blokkolók

# Hydralazin / dihydralazin

- ismeretlen hatásmechanizmus
  - NO felszabadulás ? (nem K csatorna nyitás)
  - arteriolákra szelektív
- oralis
- klinikai alkalmazás
  - hypertonia
    - súlyosabb terhességi hypertonia – csak rövid ideig
  - szívelégtelenség
    - nitrátokkal kombinálva (esp. African American)
- toxicitás
  - fejfájás, kipirulás, reflex tachycardia → angina
  - reverzibilis lupus szerű szindróma
    - elsősorban “lassú acetilátorokban”