

# Inovace bakalářského studijního oboru Aplikovaná chemie

<http://aplchem.upol.cz>

CZ.1.07/2.2.00/15.0247

Tento projekt je spolufinancován  
Evropským sociálním fondem a státním  
rozpočtem České republiky.



evropský  
sociální  
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,  
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání  
pro konkurenceschopnost



HOSPODÁŘSKÁ KOMORA  
ČESKÉ REPUBLIKY  
OKRESNÍ HOSPODÁŘSKÁ  
KOMORA OLOMOUČ

INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

# ANTIHYPERTENZIVA

# HYPERTENZE

- Prevalence u dospělých průměrně 30%, s věkem se zvyšuje, hypertenzí trpí 66% žen a 59% mužů nad 65 let
- Nebolí => mnoho dalších lidí ani neví, že ji má, nebo jí nehodlá řešit
- Vysoké riziko pro vznik cévní mozkové příhody, srdečního selhání a ischemické choroby srdeční včetně infarktu myokardu
- V ČR v roce 2004 byly choroby kardiovaskulární soustavy příčinou 51,4% úmrtí
- Rizikovým faktorem je nejen hypertenze, ale také kouření, diabetus a dyslipidémie

# Klasifikace hypertenze

	Systolický TK (mmHg)	Diastolický TK (mmHg)
Optimální krevní tlak	< 120	< 80
Normální TK	120 - 129	80 - 84
Vyšší normální TK	130 - 139	85 - 89
Mírná hypertenze	140 - 159	90 - 99
Střední hypertenze	160 - 179	100 - 109
Těžká hypertenze	> 180	> 110
Izolovaná systolická hypertenze	> 140	< 90

**Základní hranice: 140/90**

# Hypertenze

## Měření TK

- Před měřením několik minut klidně sedět
  - Dostatečně velká manžeta
  - Nový pacient – měření na obou pažích
- => Zjištění TK > 140/90 při 3 návštěvách = diagnóza hypertenze
- **95% esenciální** (primární – genetické faktory, inzulinová rezistence, senzitivita k soli, vlivy zevního prostředí, porucha regulace vnitřního prostředí; bez známé orgánové příčiny)
  - **5% sekundární** (následek jiného onemocnění – postižení ledvinných tepen, endokrinní poruchy)
  - Další rizikové faktory: obezita, kouření, nadměrné solení, stres, nedostatek pohybu, nadměrná konzumace alkoholu

# Léčba – režimová opatření

- Snížení tělesné hmotnosti
- Zákaz kouření
- Omezení alkoholu (ženy – max. 15-20ml ethanolu/den, muži – max. 30ml ethanolu/den)
- Omezení kofeinu
- Omezení solení (max. 5g/den)
- Omezení nasycených tuků
- Zvýšení fyzické aktivity (aerobní cvičení)
- Úprava farmakoterapie jiných onemocnění (některé léky mohou zvyšovat TK)

# Farmakoterapie

## Léky 1. volby:

- $\beta$ -blokátory
- Diuretika
- Blokátory kalciových kanálů
- Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI)
- Blokátory angiotenzinových receptorů 1 (AT1-blokátory)

Tyto skupiny jsou navzájem rovnocenné, jako první volbu lze použít kteroukoli skupinu, volí se dle přidružených onemocnění (diabetes, srdeční selhání, astma,...) a dle stavu a věku pacienta

Často kombinace (nutná u 60-75% všech hypertoniků)

Doplňkové skupiny: antagonisté  $\alpha_1$ -receptorů, agonisté  $\alpha_2$ -receptorů (centrálně působící), přímo působící vazodilatancia

# BETABLOKÁTORY

- 1. klinicky používaný betablokátor – propranolol - byl syntetizován v roce 1964
- Skupina léčiv se širokým uplatněním v oblasti kardiovaskulárních chorob: **hypertenze**, srdeční selhání, ischemická choroba srdeční, stav po infarktu myokardu, angina pectoris, arytmie
- Indikace mimo kardiovaskulární systém: prevence migrén, zelený zákal, thyreotoxikóza
- Prokazatelně snižují nemocnost a úmrtnost



# Mechanismus účinku

- antagonismus sympatické nervové stimulace na  $\beta$ -receptorech
- **blokáda  $\beta_1$  receptorů** – kardioselektivita -  $\downarrow$  frekvence a síly stahu srdce (snížení práce srdce a tím spotřeby energie, delší diastola – lepší prokrvení koronárních tepen)
- blokáda  $\beta_2$  receptorů – nežádoucí účinky
- komplexní MÚ: snižují odpověď na katecholaminy, snižují výdej reninu a angiotenzinu II, zmenšují venózní návrat a plazmatický objem, upravují nastavení baroreceptorů, stimulují tvorbu vazodilatačních prostaglandinů
- Betablokátory s ISA (vnitřní sympatomimetická aktivita) – menší nežádoucí účinky na myokard (brání přílišnému útlumu srdeční aktivity, ale nevýhodná po infarktu myokardu)
- Betablokátory s vazodilatační aktivitou (ovlivňují také  $\alpha$ -rec.)

# Betablokátory

## NÚ:

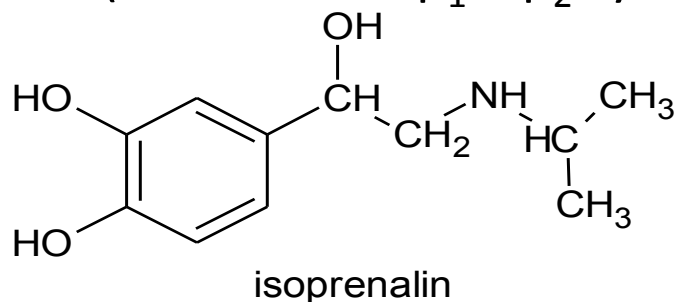
- Únavnost, poruchy spánku (děsivé sny)
- Chladné končetiny (horší prokrvení)
- Bronchokonstrikce (KI: astma)
- Sexuální poruchy
- Poruchy atrio-ventrikulárního vedení, bradykardie (arytmie)
- Syndrom náhlého vysazení
- Zhoršení glukózové tolerance

## IT:

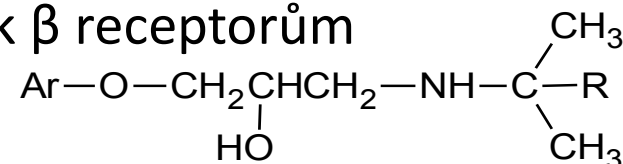
- Digoxin, antiarytmika, verapamil (bradykardie)
- Methyldopa, reserpin (riziko vzniku deprese)
- NSA (snížení účinku)
- Inzulin (maskování hypoglykemie)

# Betablokátory

- Strukturně jednotná skupina látek odvozená od isoprenalinu (neselektivní  $\beta_1$  a  $\beta_2$  sympatomimetiku)



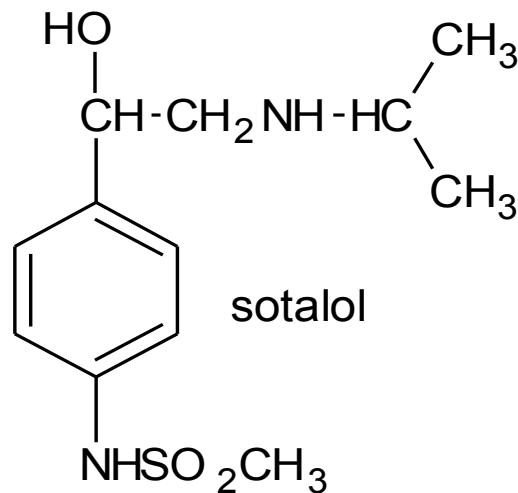
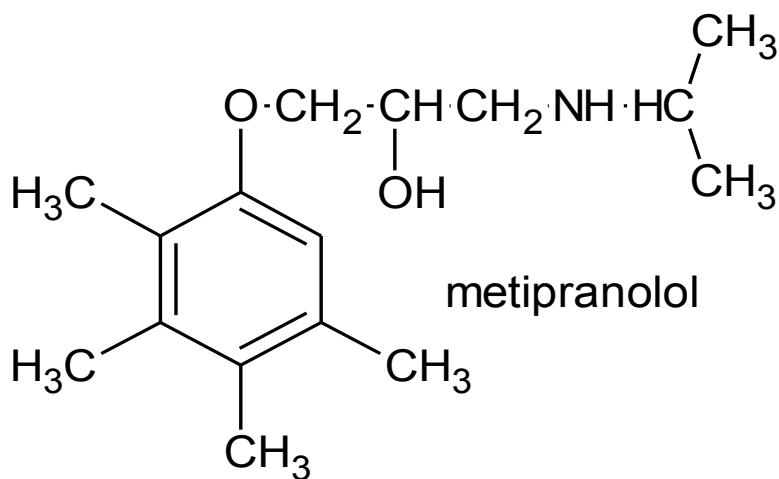
- látky s vyšším alkylem než ethylem na aminoskupině = zvýšená afinita k  $\beta$  receptorům



- Betablokátory – vsunutí skupiny  $-\text{OCH}_2-$  mezi benzenové jádro a uhlík nesoucí alkoholickou skupinu
- Prodloužení řetězce o další uhlík snižuje aktivitu
- Sekundární alkoholická skupina je pro účinek nezbytná
- Deriváty aryloxyaminopropanolu
- Méně vhodné jsou deriváty fenylethylaminu substituované aminoskupinou v aromatické části molekuly

# Neselektivní betablokátory

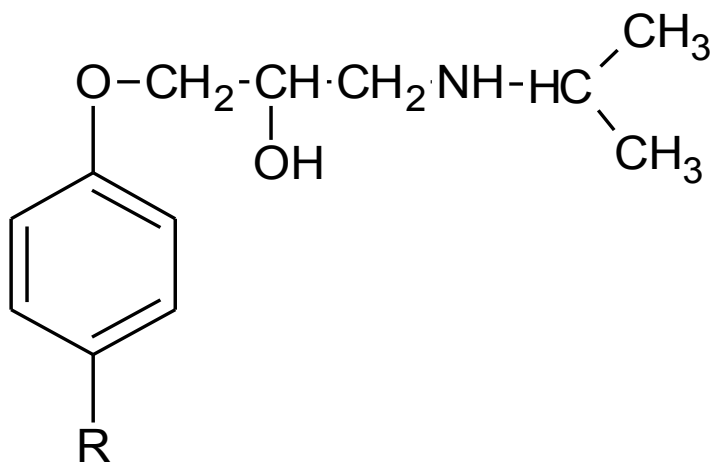
- Nežádoucí účinky v důsledku blokády  $\beta_2$  rec. (bronchokonstrikce, chlad končetin,  $\downarrow$  uvolňování inzulínu ze slinivky)
- Charakteristická bohatá substituce na aromatické části, příp. kondenzovaný bicyklický systém



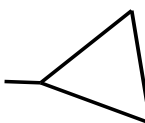
- Metipranolol (aryloxyaminopropanol), sotalol (fenylethylamin)

# Kardioselektivní betablokátory

- V terapeutických dávkách vyšší afinita k  $\beta_1$  než k  $\beta_2$  => omezení nežádoucích účinků, s opatrností lze použít u pacientů s relativními kontraindikacemi (diabetes, astma, ischemická choroba dolních končetin)
- Ve vysokých dávkách kardioselektivita mizí
- Substituent pouze v poloze 4 benzenového jádra



atenolol:  $R = \text{CH}_2\text{CONH}_2$

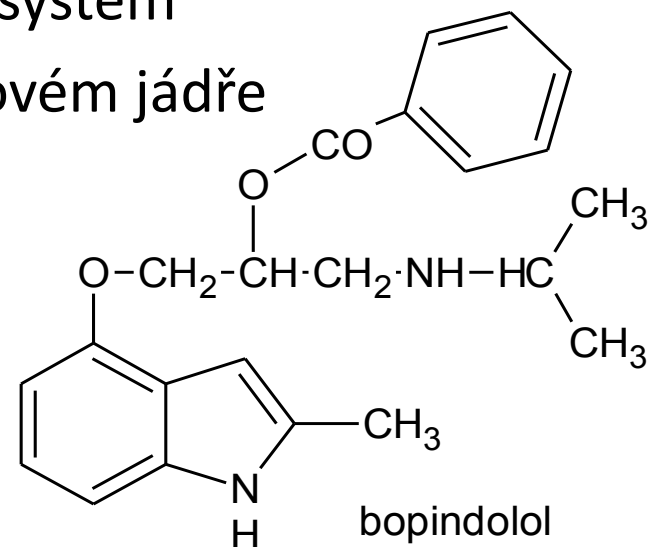
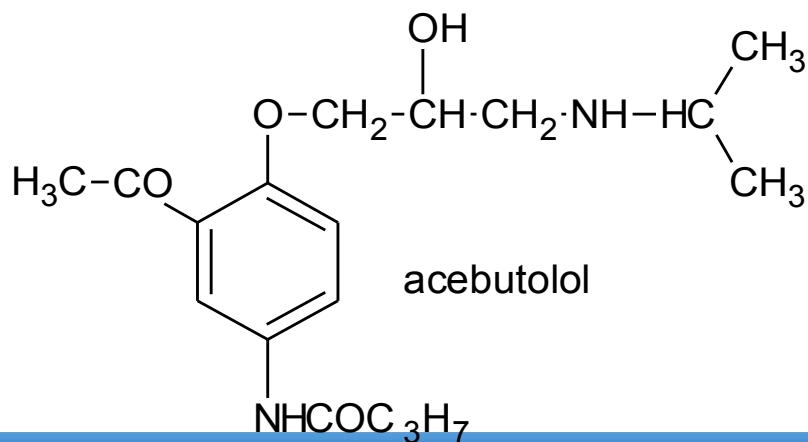
betaxolol:  $R = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{-O-CH}_2$  

bisoprolol:  $R = \text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$

metoprolol:  $R = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$

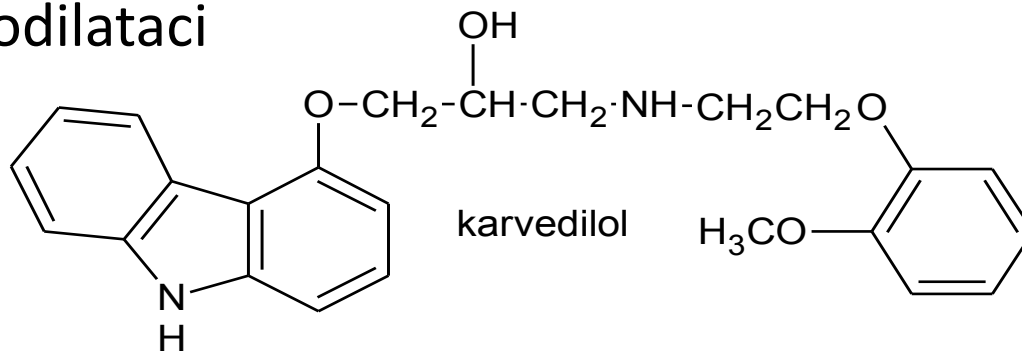
# Betablokátory s ISA

- ISA = vnitřní sympatomimetická aktivita
- Částečná agonistická aktivita na  $\beta$  receptorech => menší útlum srdečních funkcí (hl. tepová frekvence a síla stahu)
- ISA nevýhodná u pacientů po infarktu myokardu, kde pokles tepové frekvence je kardioprotektivní
- Neselektivní – kondenzovaný bicyklický systém
- Selektivní – disubstituované na benzenovém jádře

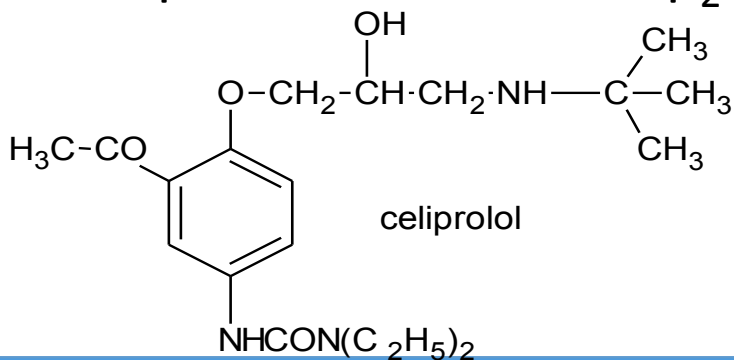


# Betablokátory s vazodilatačním účinkem

- Karvedilol – blok  $\beta$  i  $\alpha$  receptorů – blok  $\alpha_1$  receptorů způsobuje vazodilataci



- Celiprolol – kardioselektivní betablokátor s ISA na  $\beta_2$  receptorech – stimulací  $\beta_2$  receptorů způsobuje vazodilataci



# BLOKÁTORY KALCIOVÝCH KANÁLŮ

- Využití v léčbě hypertenze, arytmií, anginy pectoris
- Antiaterogenní účinky, organoprotektivní vliv (zejména ledviny), snížení rizika cévní mozkové příhody
- KI: srdeční selhání, bradykardie

MÚ: myotropní spasmolytika cévní stěny

- blokují vstup  $\text{Ca}^{2+}$  do buňky kanály typu L (moderní léčiva i typu T) => vazodilatace žil i tepen
- V myokardu snižují kontraktilitu, srdeční frekvenci a vodivost (blok  $\text{Ca}^{2+}$  kanálů)

NÚ: negativně inotropní efekt (verapamil), reflexní tachykardie (nifedipin), zpomalení vedení v SA a AV uzlu myokardu (verapamil), bolesti hlavy, otoky dolních končetin, zácpa (verapamil až 1/3 pacientů)

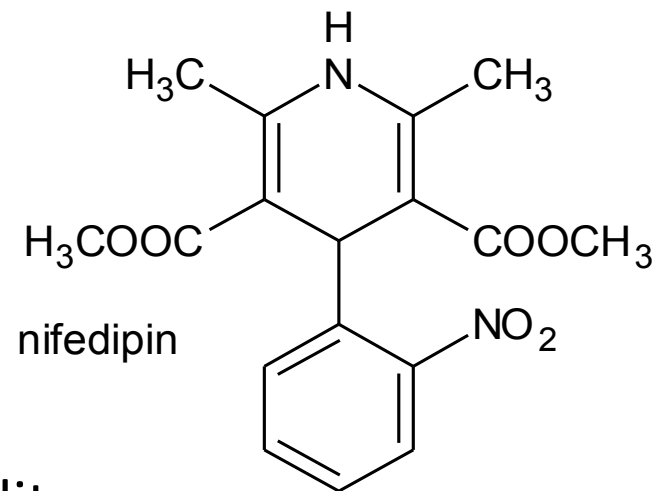


# Dihydropyridiny

- Selektivní blokátory L-typu  $\text{Ca}^{2+}$  kanálů cév (nejnovější léčiva i T-typ)
- Minimální vliv na srdeční funkce (kontraktilitu, frekvenci a vedení), nepůsobí antiarytmicky
- Deriváty 1,4-dihydropyridinu

Modelová látka – **nifedipin** – 1. generace

- Velmi rychlá vazodilatace s poklesem tlaku krve a reflexní aktivací sympatiku (reflexní tachykardie) => NÚ, zvýšení mortality => v praxi použití jen retardovaných forem



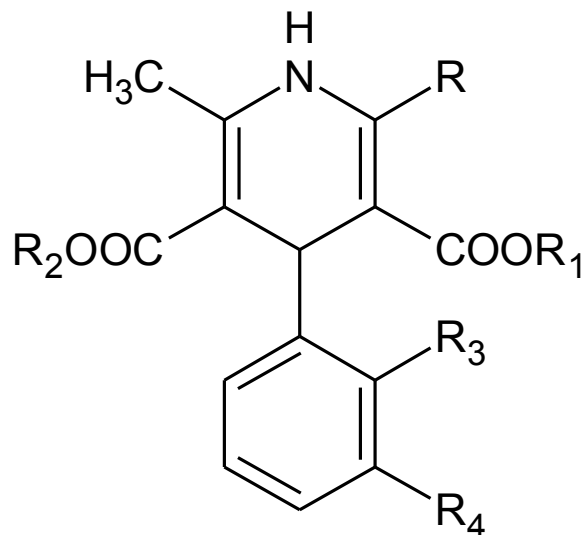
# Dihydropyridiny

Chemická struktura dihydropyridinů:

- Pro účinek nezbytný nesubstituovaný dusík v poloze 1
- Dva alkyly (nejčastěji methyl) v polohách 2 a 6
- Dvě esterové skupiny v polohách 3 a 5 (kromě nifedipinu většinou esterifikace různými alkoholy)
- Fenyl v poloze 4
- Pozitivní ovlivnění aktivity – substituce fenylu v poloze orto (příp. meta) elektronegativní skupinou:  $\text{NO}_2$ ,  $\text{Cl}$ ,  $\text{C}\equiv\text{N}$ ,  $\text{CF}_3$
- K fenylu může být připojen heterocyklický kruh
- Variabilita: modifikace alkoholické části esterových skupin, rozdílné alkoholy – většinou vyšší aktivita

# Dihydropyridiny 2. a 3. generace

- Delší biologický poločas, vyšší cévní selektivita, ↓ výskyt NÚ



amlodipin:  $R = \text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{CH}_2\text{-NH}_2$

$R_1 = \text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $R_2 = \text{CH}_3$ ,  $R_3 = \text{Cl}$ ,  $R_4 = \text{H}$

felodipin:  $R = \text{CH}_3$ ,  $R_1 = \text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $R_2 = \text{CH}_3$ ,

$R_3 = \text{Cl}$ ,  $R_4 = \text{Cl}$

lacidipin:  $R = \text{CH}_3$ ,  $R_1 = \text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $R_2 = \text{CH}_2\text{CH}_3$ ,

$R_3 = \text{CH=CHCOOC(CH}_3)_3$ ,  $R_4 = \text{H}$

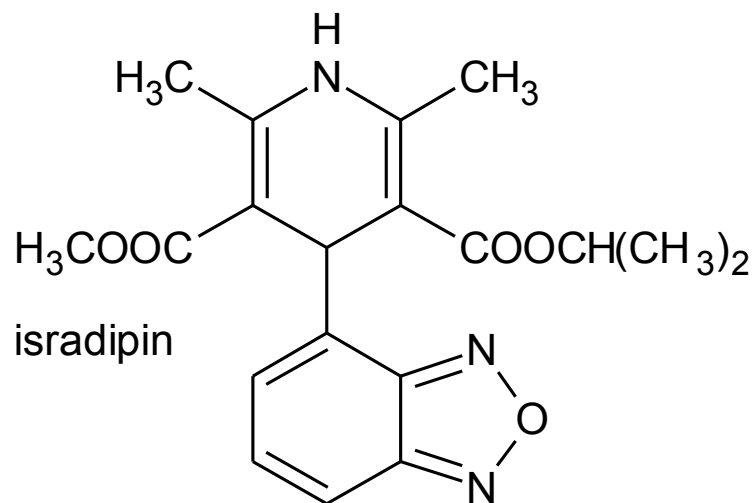
nitrendipin:  $R = \text{CH}_3$ ,  $R_1 = \text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $R_2 = \text{CH}_3$ ,  $R_3 = \text{H}$ ,  $R_4 = \text{NO}_2$

nimodipin:  $R = \text{CH}_3$ ,  $R_1 = \text{CH(CH}_3)_2$ ,  $R_2 = \text{CH}_3\text{-O-CH}_2\text{CH}_2$ ,  $R_3 = \text{H}$ ,

$R_4 = \text{NO}_2$

nilvadipin:  $R = \text{CN}$ ,  $R_1 = \text{CH(CH}_3)_2$ ,  $R_2 = \text{CH}_3$ ,  $R_3 = \text{H}$ ,  $R_4 = \text{NO}_2$

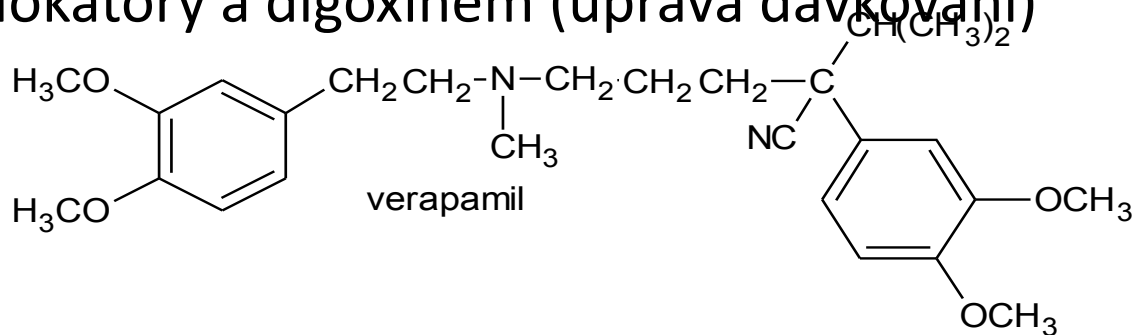
# Dihydropyridiny 2. a 3. generace



V případě esterifikace různými alkoholy v rámci jedné molekuly dihydropyridinu => chiralita (v praxi využití racemátů)

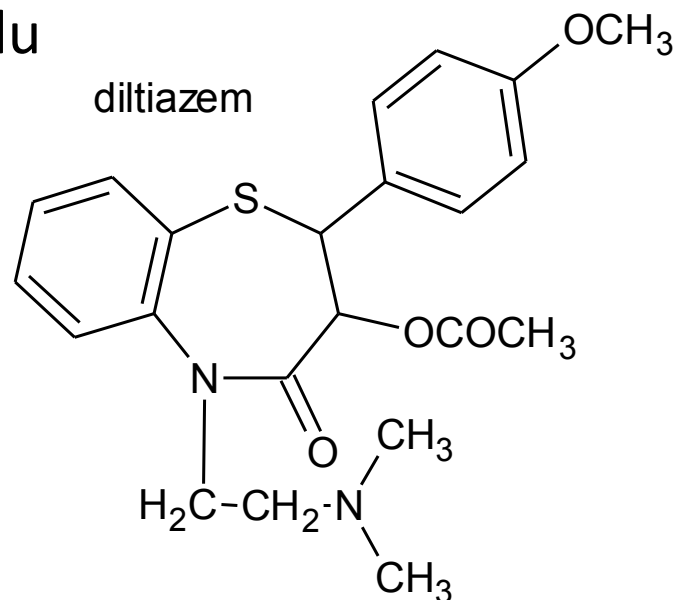
# Fenylalkylaminy

- Jediný používaný zástupce: **verapamil**
- Ovlivňuje přednostně myokard – snížení kontraktility, frekvence a zpomalení vedení
- Vazodilatační působení až při vyšším dávkování
- Využití pro léčbu hypertenze a arytmií
- Alternativa  $\beta$ -blokátorů při jejich KI (astma)
- KI: bradykardie, blok vedení v srdci, srdeční selhání, terapie betablokátory a digoxinem (úprava dávkování)



# Benzothiazepiny

- Jediný používaný zástupce: **diltiazem**
- Působí jak na myokard, tak na cévy, profilem účinku blíže verapamilu než nifedipinu
- Působí vazodilataci i snížení kontraktility, frekvence a vedení
- NÚ méně časté než u verapamilu



# INHIBITORY ANGIOTENZIN KONVERTUJÍCÍHO ENZYMU

- Zasahují do systému renin – angiotenzin – aldosteron
- I: arteriální hypertenze, srdeční selhání, srdeční dysfunkce po infarktu myokardu, prevence kardiovaskulárních příhod (cévní mozková, infarkt), hypertenze provázená diabetem či renálním onemocněním

Účinky angiotenzinu II.:

- Přímý vazokonstrikční účinek
- Zvýšení vyplavování aldosteronu
- Stimulace hypertrofie myokardu a hladké svaloviny cév
- Zvýšení aktivity sympatiku
- Zvýšení uvolňování noradrenalinu z dřeně nadledvin

# System renin-angiotenzin-aldosteron (RAS)

- Aktivace RAS při: poklesu průtoku krve ledvinami, snížené koncentraci  $\text{Na}^+$  iontů a působení sympatiku
- 1. krok: produkce reninu – jediný enzym, který přeměňuje neúčinný angiotenzinogen na neúčinný angiotenzin I. (existují i inhibitory reninu – specifitější účinek než ACEI, ale málo zkušeností)
- 2. krok: angiotenzin konvertující enzym (ACE) přeměňuje neúčinný angiotenzin I. na účinný angiotenzin II. (existují i alternativní cesty přeměny jinými enzymy)
- 3. krok: angiotenzin II. obsazuje AT-receptory a vyvolává účinek
- 4. krok: produkce aldosteronu – zadržování  $\text{Na}^+$  a vody v ledvinách



# Účinky I-ACE

- Vazodilatace
- ↓ sekrece aldosteronu a ↓ sympatomimetické aktivity
- ↑ vylučování  $\text{Na}^+$  , ↓ vylučování  $\text{K}^+$  (riziko vzniku hyperkalemie při IT – proarytmogenní vliv na srdce)
- ↓ periferní cévní rezistence a ↑ srdečního výdeje bez zvýšení srdeční frekvence
- Potlačují hypertrofii srdce a zabraňují jeho remodelaci
- ↑ citlivost na inzulin (agonisté PPAR receptorů)
- Udržují průtok krve ledvinami a snižuje proteinurii – působí renoprotektivně
- Inhibice degradace bradykininu (vazodilatace, ↑ vylučování  $\text{Na}^+$ ) - ↑ kardioprotektivního účinku, ale také NÚ – kašel, angioedém

# I-ACE

NÚ:

- Kašel – až 40% pacientů
- Hyperkalémie (arytmie)
- Hypotenze
- Teratogenní účinky
- Alergické reakce
- Angioedém

KI:

- Hyperkalemie
- Stenóza obou renálních tepen
- Významná renální nedostatečnost
- Těhotenství, laktace

# I-ACE

- ACE = metaloenzym – aktivní centrum  $Zn^{2+}$
- I-ACE = chelatační činidla, koordinační vazbu se zinkem vytváří pomocí thiolové, karboxylové či fosfinoylové skupiny
- Většina I-ACE – proléčiva – aktivní skupina chráněna esterifikací, ta musí být in vivo nejdříve rozštěpena, aby se uvolnilo aktivní léčivo – zvýšená biologická dostupnost a prodloužení biologického poločasu (výhodné dávkování 1x denně)
- Podmínka účinku – cyklická aminokyselina s karboxylovou funkcí v poloze 2 (starší - deriváty prolinu, novější - prolin s přikondenzovaným dalším cyklem, nejmodernější látky ještě složitější deriváty)

# I-ACE

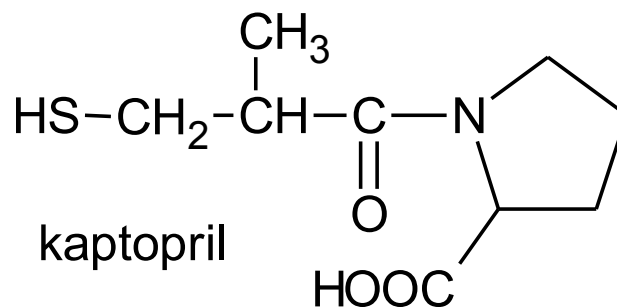
Základní látka skupiny: **kaptopril**

- Nejstarší thiolový typ
- SH skupina spojena s vyšším výskytem nežádoucích účinků

NÚ typické pro thiolový typ I-ACE:

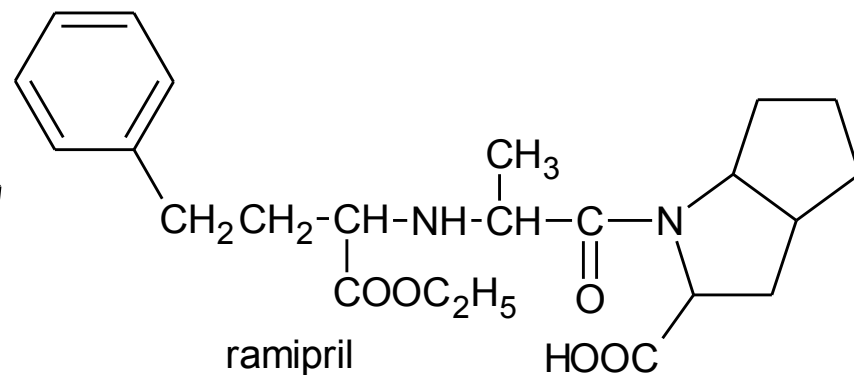
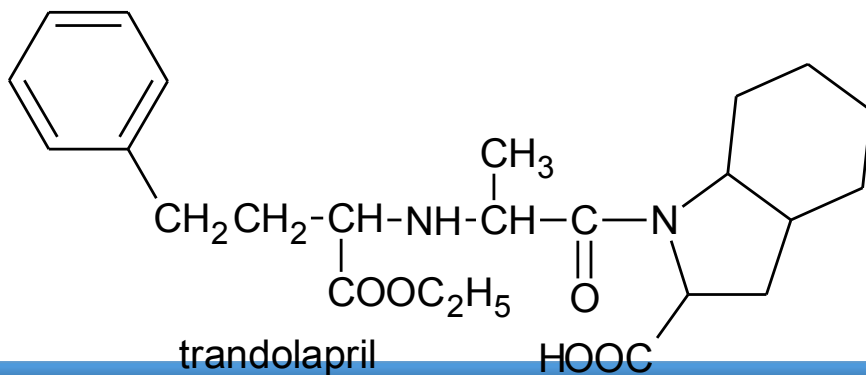
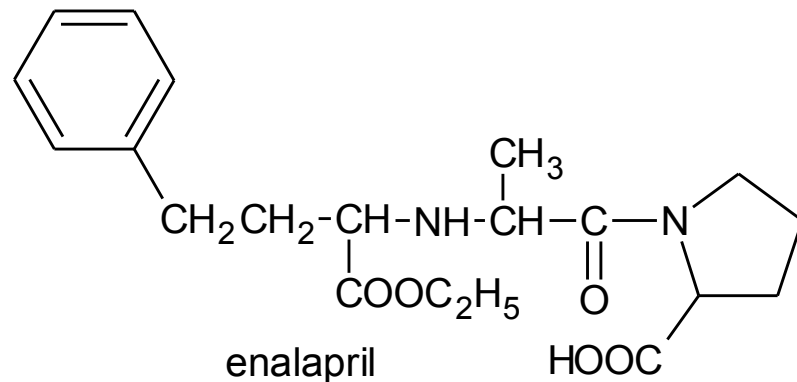
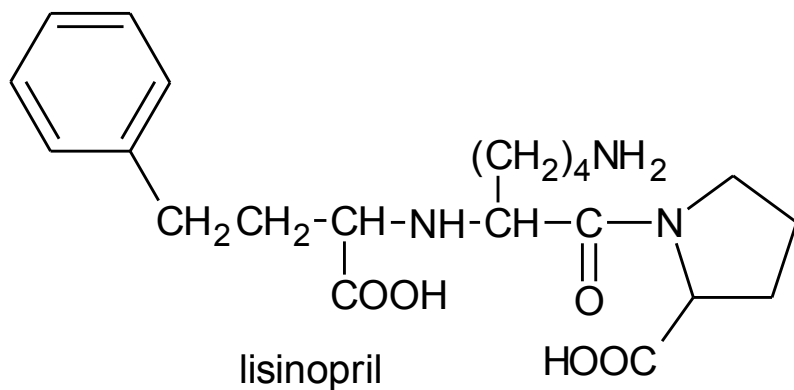
- Poškození ledvin – proteinurie
- Vyrážka a svědění
- Velmi vzácně neutropenie

Kvůli těmto nežádoucím účinkům u dalších ACEI nahrazena thiolová skupina karboxylovou či fosfinylovou

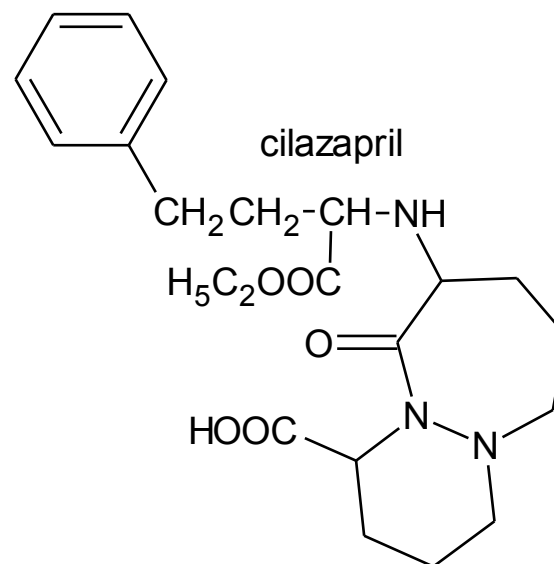
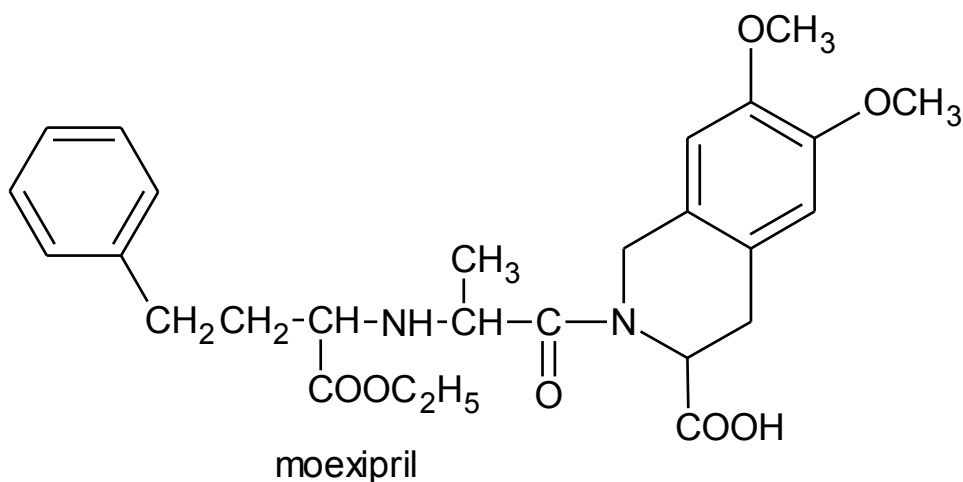
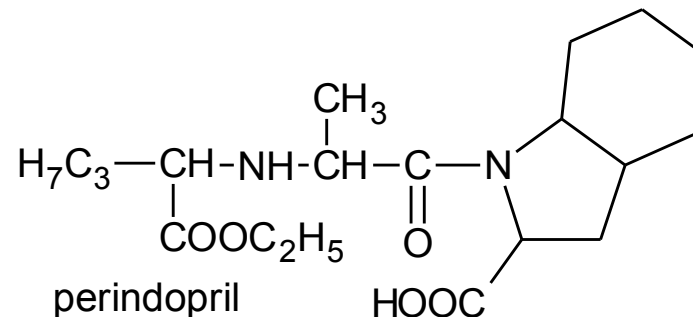
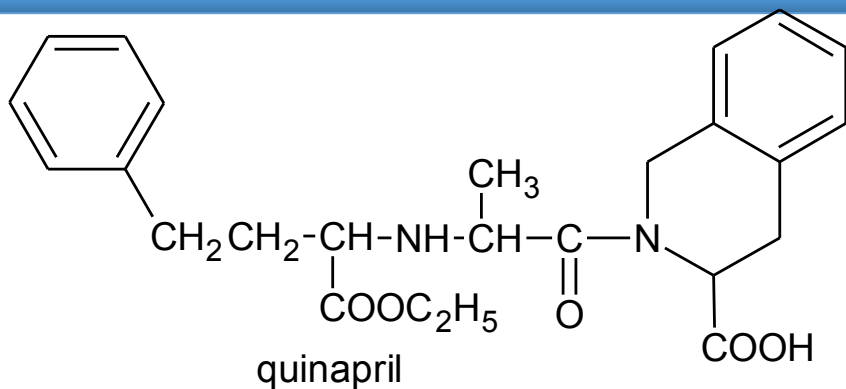


# I-ACE: karboxylový typ

- Největší skupina – karboxylový typ
- lisinopril – není ester, ostatní estery - proléčiva

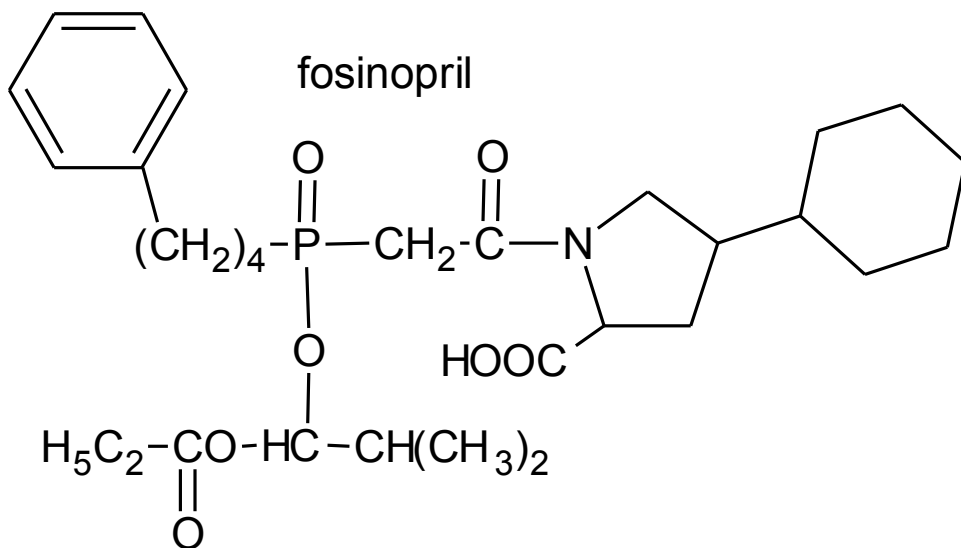


# I-ACE: karboxylový typ



# I-ACE

- Fosfinoylová skupina - fosinopril



# BLOKÁTORY ANGIOTENZINOVÝCH RECEPTORŮ TYPU 1

- I-ACE mají nezpochybnitelné příznivé účinky při léčbě hypertenze a dalších kardiovaskulárních chorob, angiotenzin II však může vznikat alternativními cestami a jeho produkce tak není I-ACE zcela zastavena, nežádoucí je také kumulace bradykininu v plicích a vznik kašle a angioedému
- Tyto nedostatky daly podnět ke vzniku nové skupiny léčiv zasahujících do systému renin - angiotenzin II - aldosteron => Blokátory angiotenzinových receptorů 1 (AT1) – **sartany**
- Sartany blokují specificky receptory AT1, jehož aktivace má za následek aktivaci RAAS a vzestup krevního tlaku, receptory AT2 zůstávají neovlivněny, jejich aktivací dochází k částečné antagonizaci účinků vyvolaných receptory AT1



# Sartany

- Snížení krevního tlaku – antihypertenziva
- Využití též při srdečním selhání
- Prokázán nefroprotektivní účinek, zejména u pacientů s diabetes mellitus II.
- Moderní sartany mají vliv také na citlivost tkání na inzulin
- Dobrá tolerance a bezpečnost

NÚ: podobné jako u I-ACE, vyloučení vzniku dráždivého kašle a snížené riziko angioedému

- hyperkalémie, zhoršení renálních funkcí při stenóze renálních arterií, hypotenze

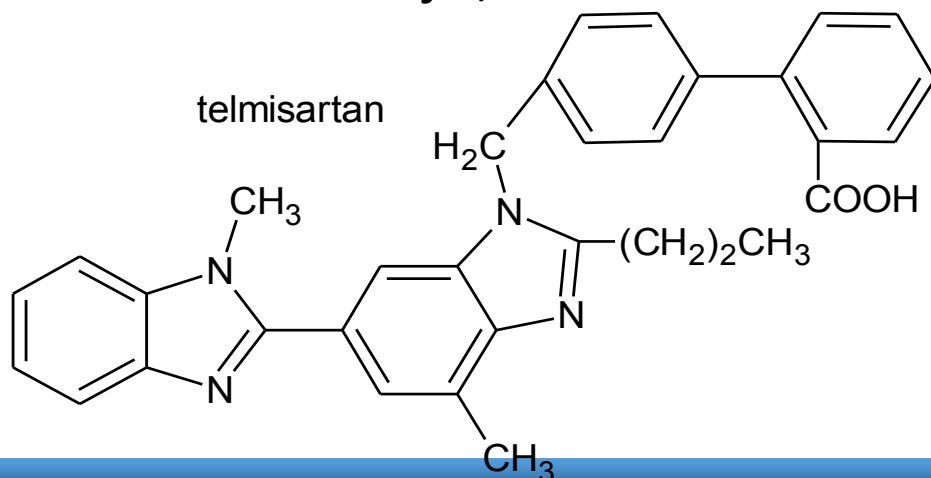
IT: draslík, draslík šetřící diuretika

KI: těhotenství

# Sartany

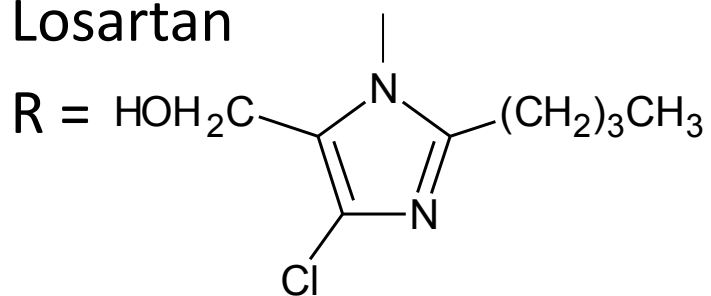
- Přítomnost bifenylové struktury, v poloze ortho druhého kruhu navázána kyselá funkce (COOH, 1H-tetrazol-5-yl)
- Deriváty se liší substitucí přes methylenový můstek v poloze para prvního benzenového jádra – imidazolový kruh s lipofilním alkylem, přikondenzovaným dalším jádrem, imidazolový kruh může být také otevřen

Telmisartan – novější, vliv na citlivost orgánů na inzulin

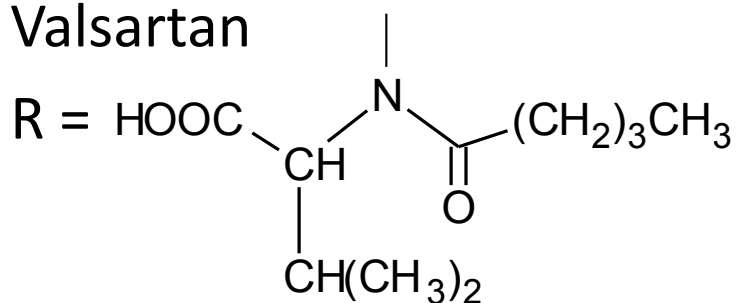


# Sartany

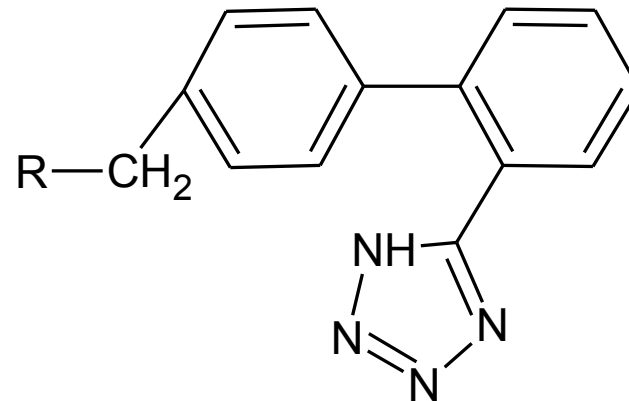
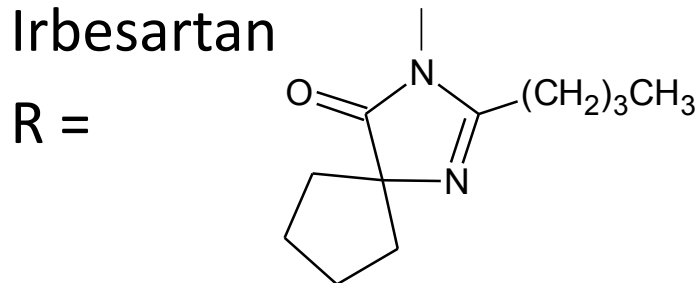
Losartan



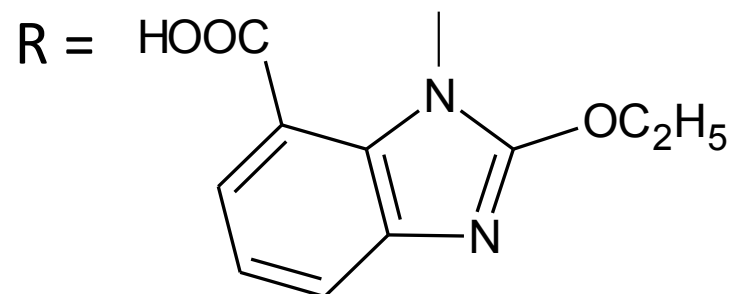
Valsartan



Irbesartan



Kandesartan



# DIURETIKA

- Zvyšují vylučování moči
- Působí nejen v ledvinách, ale také extrarenálně – např. vazodilatace (využití v léčbě hypertenze)
- Základní léčiva při srdečním selhání, edémových stavech, arteriální hypertenzi

MÚ: inhibice iontových přenašečů v různých částech nefronu

- Zvýšení vylučování sodíku a vody => pokles plazmatického objemu, snížení práce srdce
- Vazodilatace při dlouhodobém podávání (i nízkých dávek)

Výhodné u starších pacientů, při edémech, srdečním selhání

KI: dna

# Klíčková diuretika

- Působí ve vzestupném raménku Henleovy kličky
- Silný, krátkodobý účinek
- Účinkují i při snížené funkci ledvin
- Vazodilatační účinek
- Injekčně v akutních stavech (plicní edém, hypertonická krize)

NÚ: poruchy elektrolytové rovnováhy ( $\downarrow$  plazmatických koncentrací K, Ca, Mg)  $\rightarrow$  arytmie

dehydratace, hypotenze

poruchy krvetvorby, ototoxicita

hyperglykémie (méně častá než po thiazidových d.)

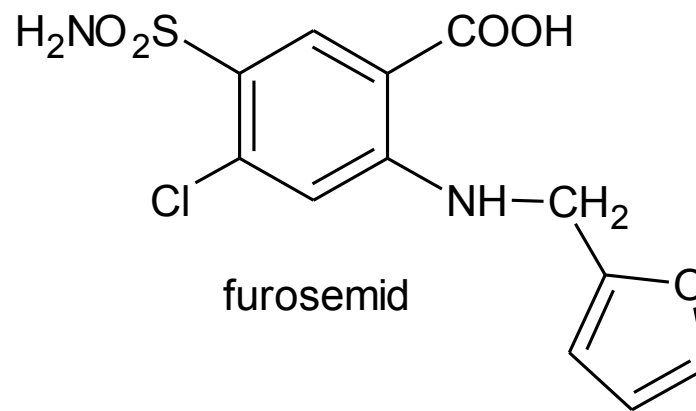
hyperurikémie – riziko vzniku záchvatu dny

IT: srdeční glykosidy, soli Li

# Klíčková diuretika

**Furosemid** – prakticky jediné používané klíčkové diuretikum

- Karbonylový typ sulfonamidových diuretik
- Odvozen od kys. 2-amino-4-chlor-5-sulfamoylbenzoové
- V molekule přítomna aminoskupina a volný karboxyl v poloze meta
- Nutná nesubstituovaná sulfonamidová skupina
- Cl v orto poloze aktivitu zvyšuje
- Účinek i u sloučenin s  $\text{NH}_2$  v poloze 3 za současné náhrady chloru fenoxyskupinou



# Diuretika působící v distálním tubulu (thiazidová)

- Oproti klíčkovým diuretikům slabší působení, ale dlouhodobější efekt
- Malý účinek při nedostatečné funkci ledvin
- Při hypertenzi podávání nižších dávek, kdy se uplatňuje především efekt vazodilatační, účinek se s dávkou nezvyšuje
- Nástup účinku pozvolný – 3-4 týdny

MÚ: blok reabsorpce NaCl v distálním tubulu

NÚ: poruchy elektrolytové rovnováhy ( $\downarrow$  plazmatických koncentrací K, Mg, Na)  $\rightarrow$  arytmie a hypovolemie

hyperurikemie – riziko vzniku záchvatu dny

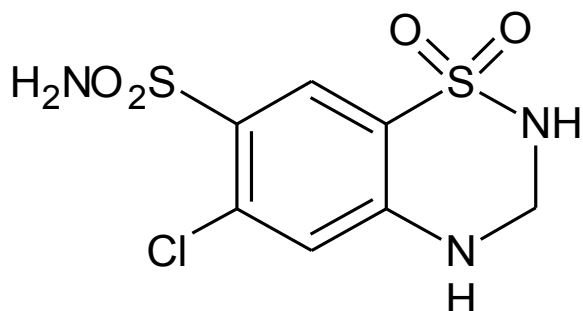
alergické reakce

hyperglykemie

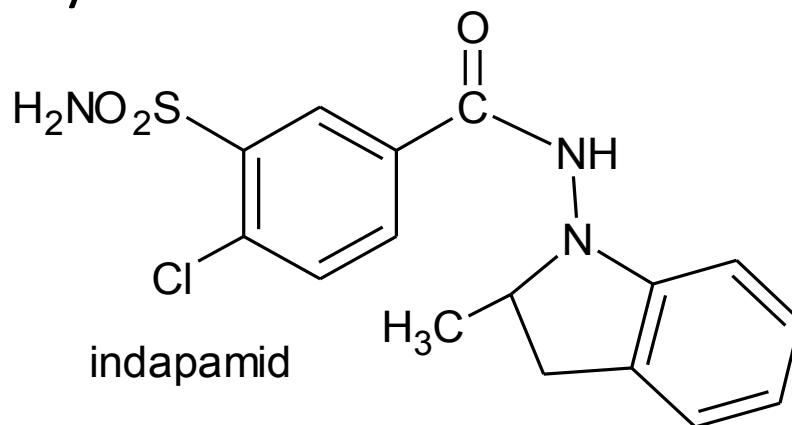
# Thiazidová diuretika

## Hydrochlorothiazid

- Silnější diuretický účinek
- Sulfonylový typ sulfonamidových diuretik



hydrochlorothiazid



indapamid

## Indapamid

- Slabší diuretický efekt, výraznější extrarenální působení
- Karbonylový typ



# Diuretika působící ve sběrných kanálcích (kalium šetřící)

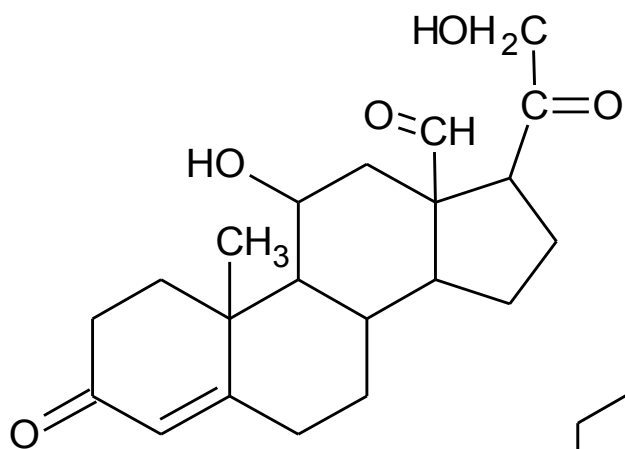
- Slabá diuretika
- Využití do kombinace k silnějším diuretikům, kdy snižují ztráty draslíku – prevence hypokalemie
- Naopak nebezpečná kombinace s I-ACE (kontraindikace) – přílišné zvýšení plazmatických koncentrací draslíku
- Neovlivňují glykémii ani lipidové spektrum

KI: současné podávání draslíku, I-ACE

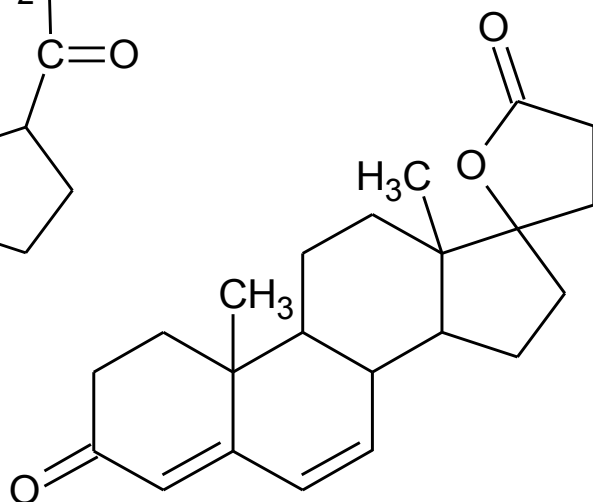
NÚ: závažnější především u spironolaktonu – u mužů gynekomastie, poruchy potence, u žen virilizace a mastodynie hyperkalémie, metabolická acidóza

# Antagonisté aldosteronu

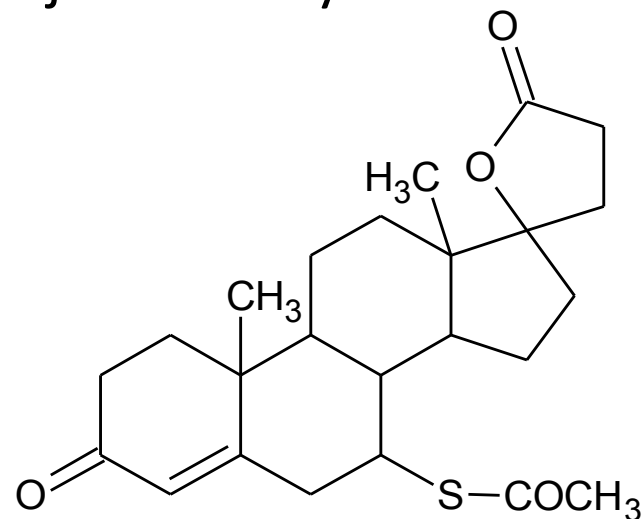
- Aldosteron podporuje sekreci  $K^+$  a reabsorpci  $Na^+$  ovlivněním iontových kanálů ve sběrných kanálcích, aktivuje se při snížení objemu extracelulárních tekutin (hypovolemie)
- Kanrenon (inj.) a spironolakton (p.o.) působí antagonisticky na receptorech pro aldosteron a blokují tak jeho účinky



aldosteron



kanrenon



spironolakton

# Kalium šetřící diuretika

**Amilorid** – aminopyrazinová struktura v molekule

- Blokáda průchodu  $\text{Na}^+$  iontovými kanály ve sběrném kanálku, reabsorpce  $\text{K}^+$

