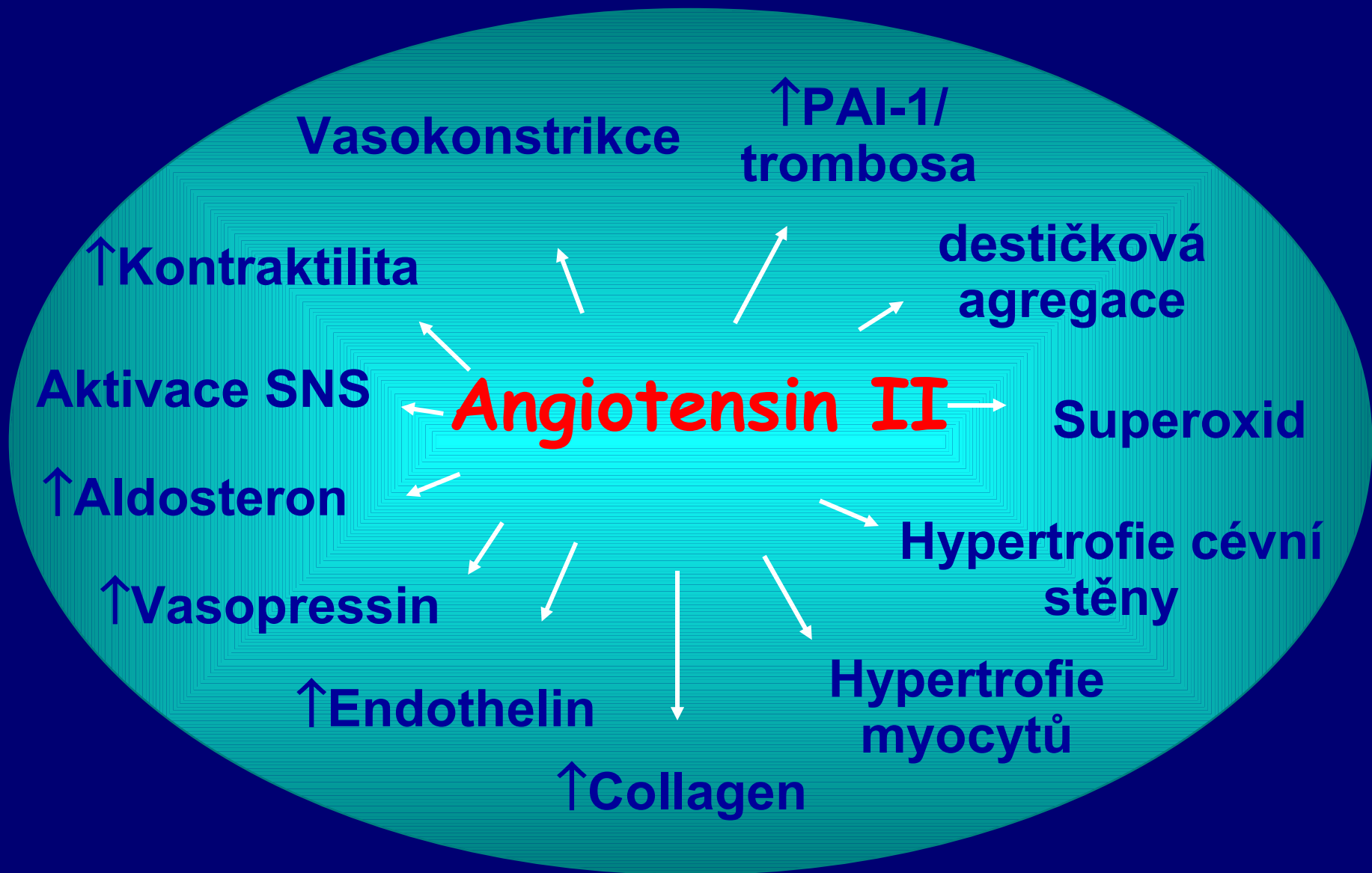


Kardiovaskulární farmakoterapie
sylabus pro
posluchače V.r farmaceutické
fakulty
VFU
Jiří Vítovec

Patofysiologický efekt angiotensinu II



Inhibitory ACE – V JAKÝCH DÁVKÁCH?

Přípravek	Úvodní dávka (mg)	Cílová dávka (mg)
captopril	3 × 6,25	3 × 50
cilazapril	1 × 0,5	1 × 2,5
enalapril	1 × 2,5	2 × 10
fosinopril	1 × 10	1 × 20
lisinopril	1 × 2,5	1 × 20
spirapril	1 × 1,5	1 × 6
moexipril	1 × 3,75	1 × 12
perindopril	1 × 2	1 × 8
quinapril	1 × 2,5	2 × 5-10
ramipril	1 × 1,25	2 × 5
imidapril	1 × 5	1 × 20
trandolapril	1 × 0,5	1 × 2-4

Klinické indikace inhibitorů ACE

- 1. Hypertenze**
- 2. Srdeční selhání**
- 3. Stav po infarktu myokardu**
- 4. Nefropatie**
- 5. ICHS – sekundární prevence**
- 6. CMP**
- 7. DM s MIA**

Odlišné účinky AT_1 a AT_2 receptorů

Angiotensin II



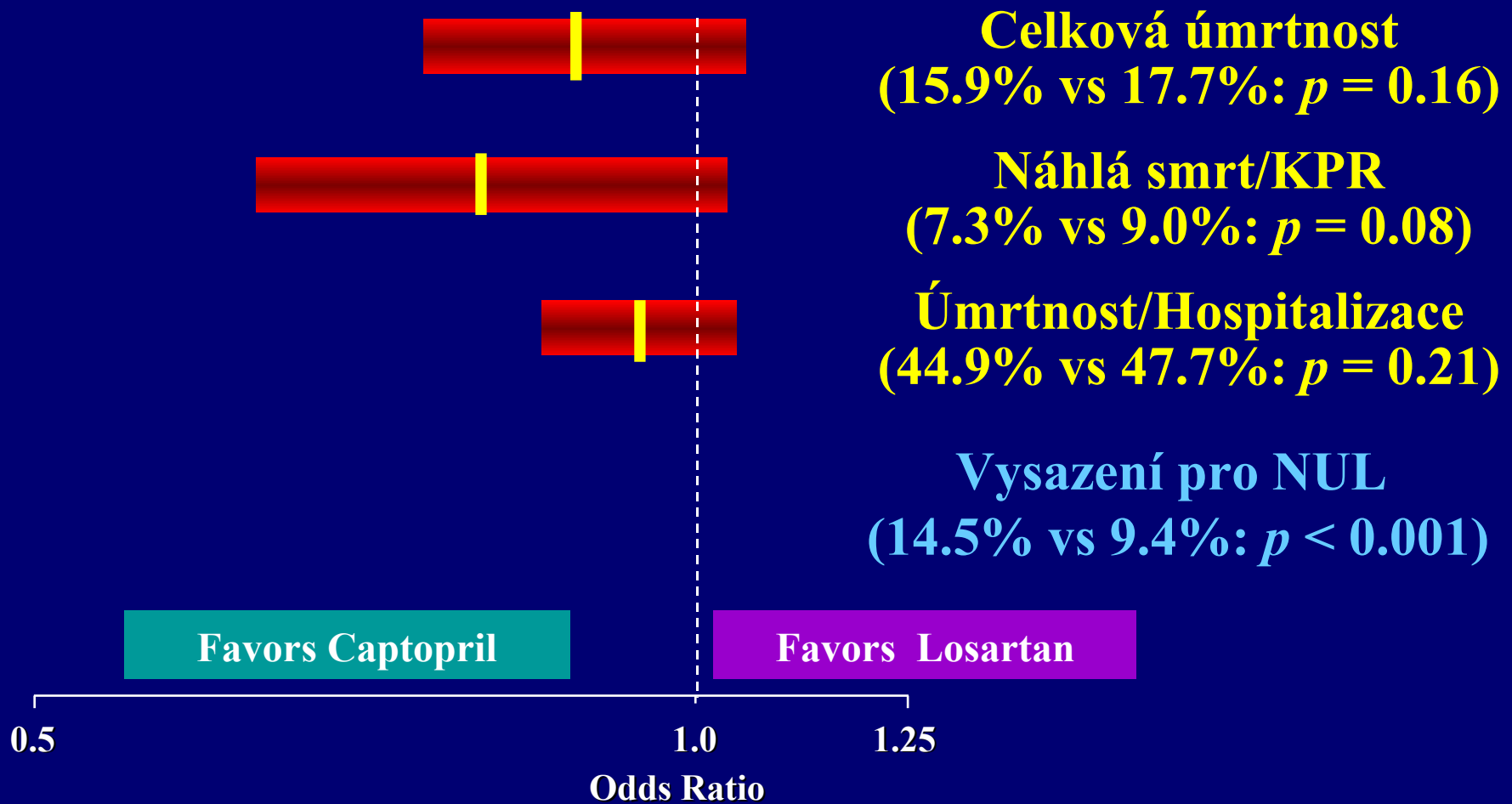
AT_1

- Vazokonstrikce
- Vaskulární proliferace
- Sekrece aldosteronu
- Proliferace myocytů
- Zvýšený sympatický tonus

AT_2

- Antiproliferativní účinek
- Apoptóza
- Diferenciace, regenerace
- Vazodilatace

ELITE II: Hlavní výsledky



Antagonisté receptoru pro A II

- * stejné indikace jako ACE-I a při kašli po ACE I
- ☯ stejné KI vyjma kašle a angioedému jako ACE-I

Doporučené denní dávky sartanů

Přípravek	Dávka (mg)
Candesertan	1 x 4 - 16
Irbesartan	1 x 150 - 300
Losartan	1 - 2 x 25 - 50
Valsartan	2 x 80 - 160
Telmisartan	1 x 40 - 80

Role aldosteronu u kardiovaskulárních onemocnění



Blokátory aldosteronu – PROČ?

RALES
(spironolakton)

léčba nízkou dávkou spironolaktonu přidaná ke standardní terapii (inhibitory ACE, betablokátory, příp. diuretika, digoxin):

- snižuje mortalitu
- snižuje počet hospitalizací
- zlepšuje klasifikaci NYHA

u pacientů s *těžkým* srdečním selháním (NYHA III a IV)

EPHESUS
(eplerenon)
CAVE

U nemocných po IM s EF pod 35%

hyperkalemie!!!!

Působení stimulace betareceptorů v srdci a cévách

Receptor

Odpověď na stimulaci

Srdce

SA	b_1	zvýšení srdeční frekvence
Atria	b_1	zvýšení stažlivosti a vedení
His-Purkinje	b_1	zvýšení automaticity a vedení
Myokard	$b_1 > b_2$	zvýšení stažlivosti, fyziol. 75:25%
Myokard	b_3	snížení kontraktility

Arterie

Periferní	b_2	Dilatace
Koronární	b_2	Dilatace
karotické	b_2	Dilatace

Rozdělení betablokátorů podle účinku

- ♥ **neselektivní** - blokují neselektivně β_1 i β_2
- ♥ **kardioselektivní** - v terapeutických dávkách ovlivňují zejména β_1 receptory, vyšší dávky ale i β_2 !!
- ♥ **vnitřní sympatomimetická aktivita - ISA**
částečná vazba těchto BB vede k určitému parciálně agonistickému efektu β_1 nebo β_2 a tím např. k menšímu poklesu srdeční frekvence
- ♥ **s vazodilatačním účinkem - duální efekt** - u novějších BB, je dosažen různými mechanismy výhodné u hypertenze a srdečního selhání

Farmakokinetika betablokátorů I

- ♥ **Lipofilní BB** (metoprolol, carvedilol, betaxolol)
 - ♥ mají rychlejší a kompletní resorbci z GIT
jsou plně metabolizovány ve střešní stěně a
játrech - "first pass efect" = nízká
bioavail. (10-30%)
 - ♥ Mají kratší dobu $t_{1/2}$ 1-5 hodin
 - ♥ Mohou se kumulovat při nízkém hepatálním
průtoku (stáří, CHSS, cirhosa atd)
 - ♥ procházejí hematoencephalickou bariérou
(vedlejší centrální účinky)

Farmakokinetika betablokátorů II

- ♥ **Hydrofilní BB** (atenolol, esmolol, acebutolol, sotalol)
 - ♥ mají pomalejší a menší resorbci z GIT
málo se váží na bílkoviny plazmy (lze je odstranit dialýzou)
 - ♥ Mají delší dobu $t_{1/2}$ 6 - 24 hodin
 - ♥ neprocházejí hematoencephalickou bariérou (nejsou účinky na CNS)
 - ♥ vylučují se hlavně ledvinami (redukce dávky při CHRI či u starších)

Klinické indikace betablokátorů

1. Hypertenze
2. Tachyarytmie
3. Srdeční selhání
4. Stav po infarktu myokardu
5. ICHS - sekundární prevence
6. Thyreotoxikóza
7. Glaukom

Betablokátory

Kontraindikace:

asthma bronchiale

AVB II-III st

Akutní srdeční selhání

Vazospastická AP

Lékové interakce:

Bradykardie, selhání - verapamil

Blokátory Ca kanálů

DIHYDROPYRIDINY

I. generace : nifedipin

II. generace: nifedipin SR/GITS,
felodipin, isradipin, nimodipin, nitrendipin, nilvadipin, lerkanidipin

III. generace: amlodipin, barnidipin, lacidipin

Blokátory Ca kanálů

NON-DIHYDROPYRIDINY

Benzothiazepiny

diltiazem

diltiazem SR

Fenylalkylaminy

verapamil

verapamil SR

Blokátory Ca kanálů

1. Hypertenze
2. ICHS s AP, NAP
3. SV tachyarytmie (non DHP)
4. Ochrana myokardu po IM (jsou-li KI BB)
5. ICHS - sekundární prevence??

Diuretika

- Thiazidová diuretika

účinky renální:

deplece natria = snížení extra a intravaskulárního objemu

účinky extrarenální

vazodilatace postkapilárního řečiště = snížení TK

Diuretika

Thiazid	dávka	trvání
Hydrochlorothiazid	12.5-25 mg; 12.5 mg preferováno u HT; 25-100 mg (CHF)	16-24
Chlortalidon	12.5-50 mg; 12.5-25 mg u HT	48-72
Indapamid	1.25-2.5 mg; 1.25 mg u HT; 2.5-5 mg u CHSS	24

Thiazidová diuretika u HT

srdeční selhání,

hypertenze u starších osob

izolovaná systolická hypertenze

hypertenze u Afro-Američanů

Vedlejší účinky diuretik při léčbě hypertenze

Příčny vysazení:

Zhoršená glukozová tolerance

Dna (hyperurikemie)

Erektilní dysfunkce

Nausea, závratě nebo bolesti hlavy

Biochemické změny

Kalium: hypokalemia

Glykemie: hyperglykemie

Kys.močová: hyperurikemie

Urea, kreatinin: prerenalní pokles GFR

Lipidy: hyperchol, TG a poměr apolipoprotein B to A;
pokles HDL

Klíčková diuretika

- Vysokoprahová - maximální účinek při vyšších dávkách
- Nezávislá na poruše renálních funkcí
- Účinky renální (do 30 min po i.v. podání, ale krátkodobě - furosemid 4-6 hod)
 - a) inhibice transportního mechanismu pro reuptake $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$
 - b) snížení kladného potenciálu v lumen tubulu
- Účinky extrarenální vazodilatace v plicním řečišti (pozor na reaktivní vazokonstrikci)

Klíčková diuretika

- **Furosemid** i.v. úvod 40 mg při renálním selhání až 1000mg
p.o. 20 - 250 mg/day raději 2x denně
refrakterní SS inf. 2-4 mg/min
- **Ethacrynová kys.** 25-50 mg
- **Torasemide** 10-200 mg
- **Bumetamide** 1-5 mg

Klíčková diuretika

NUL:

hypovolemie, prerenální selhání
metabolické - hyperurikemie,
electrolyty - hypokalemie,
hypomagnesemia,

jiné - ototoxicity při vysokých dávkách
a v kombinaci s aminoglykosidy

Klíčková diuretika

Lékové interakce:

NSAID

oslabení účinku

steroidy

hypokalemie

captopril

snížení renální exkrece
furosemidu

aminoglykosidy

ototoxicita

AQUARETIKA

Blokátory receptorů pro vazopresin

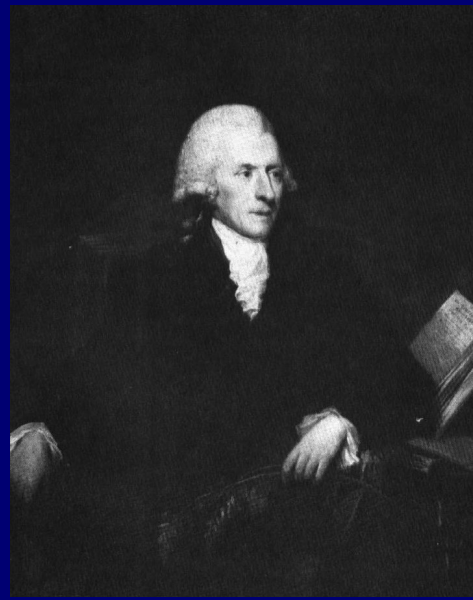
↑diurézu bez Na- a K urézy, vhodné u hyponatrémie s otoky

TOLVAPTAN - inhib. recep V_2

CONIVAPTAN - duální inhib. rec. $V_1 + V_2$

William Withering

1741-1799



An account of the foxglove, and some of its
medical uses: with practical remarks on
dropsy, and other diseases

Birmingham, England: M. Swinney, 1785: X, V.

Farmakokinetika digoxinu

- ♥ 60 - 75% absorbováno z GIT
- ♥ $t_{1/2} = 36$ hodin
- ♥ 75% renální eliminace (GF i TEx)
- ♥ therap. plazm. [0,5- 0,9 ng/ml = 0,6-1,1 nmol/L]
- ♥ vazba na albumin 20 - 40 %
- ♥ metabolizován < 20%

Zvýšená plasm. koncentrace digoxinu

Dávka neodpovídající sval.hmotě

Snížená renální exkrece

- hypokalemie < 3 mmol/l
- Rx-chinidin, CAA, amiodaron
- snížení RPF - CHF, BB
- snížení GF - starší, ren.selhání

Snížení mimoren.clearance - AA

Snížení odbourání SG ve střevě - TTC, ERY

(Eubacterium lentum)

Snížená plazm. koncentrace digoxinu

Nízká dávka nebo compliance

- nízká absorpce
- malabsorpce
- Rx - pryskyřice, sulfasalazin
- dieta - vláknina

Zvýšené renální vylučování

- zvýšení GF po vasodil. léčbě

Známky intoxikace digoxinem

GIT

- anorexie, nausea, zvracení, průjem

CNS

- únava, deprese, žluté vidění

SRDEČNÍ

- arytmie

Arytmie při léčbě digoxinem

- ★ KES (bigeminie)
- ★ síňová tachykardie s blokádou
- ★ AV junkční tachykardie
- ★ SA i AV blokády (SAB, AVB)

Léčba intoxikace digoxinem

- ☺ vysadit digoxin
- ☺ upravit plasm. (draslíku)
- ☺ KES a KT - mesokain, phenytoin
- ☺ SAB, AVB - dočasná stimulace
- ☺ DIGIDOT - ovčí PL proti DG (Fab)

Rizikové stavy při léčbě digoxinem

- ☹ st.p. IM
- ☹ thyreopatie
- ☹ hypoxemie (plicní onem.)
- ☹ lék.interakce (chinidin, CAA, ATB)
- ☹ vyšší věk (nižší GF a sval.hmota)
- ☹ změny koncentrace K a Ca
- ☹ jiné - obezita, ren.selhání



DIG

The Effect of Digoxin on Mortality and Morbidity in Patients with Heart failure

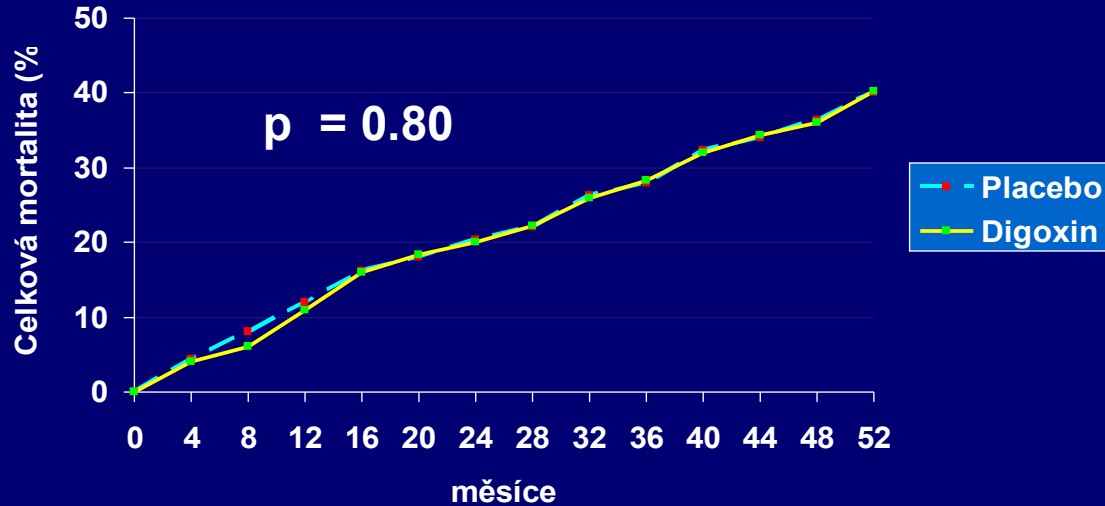
The Digitalis Investigation Group
N.Eng.J.Med.1997, 336:525-533

Cíl studie

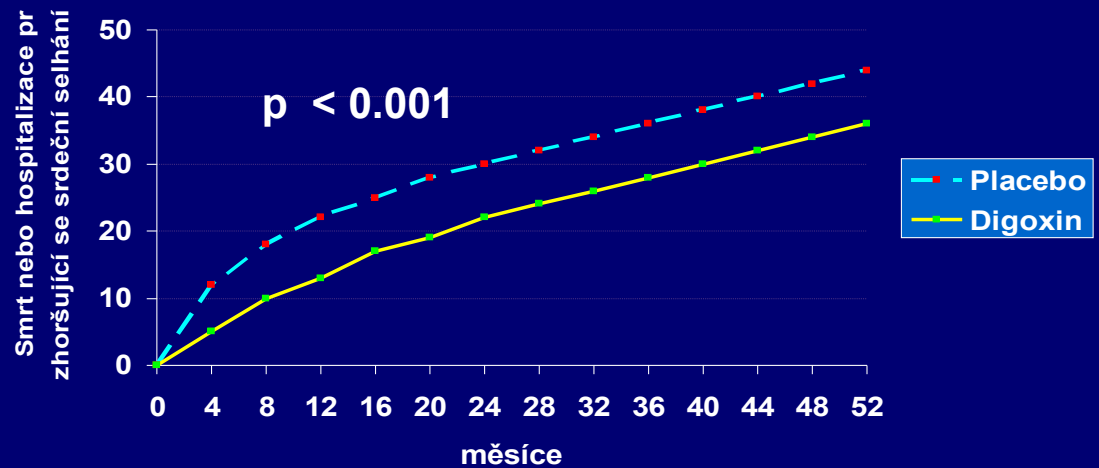
Určit vliv digoxinu na úmrtnost a hospitalisace u nemocných se srdečním selháním a sinusovým rytmem

DIG

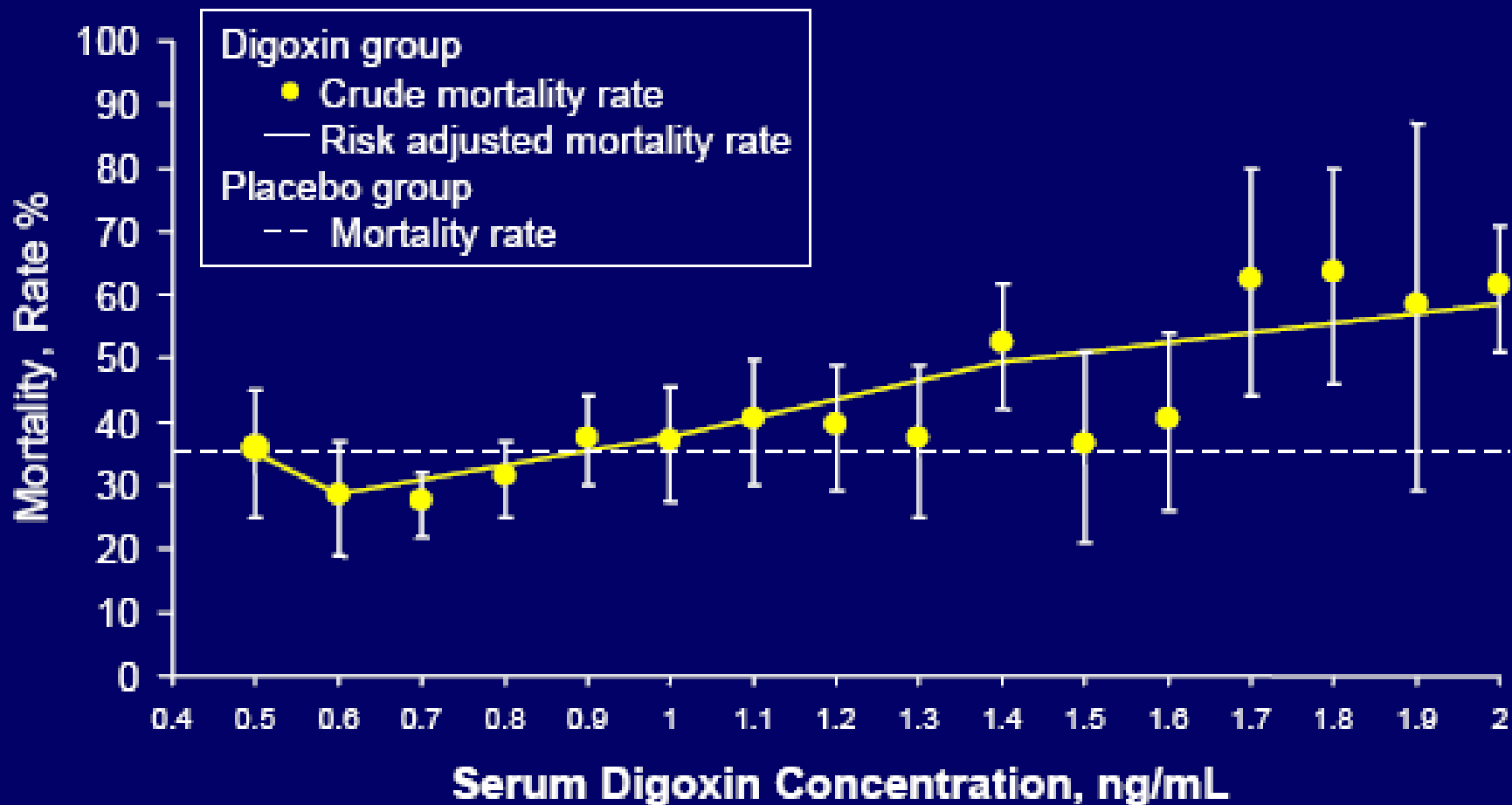
Celková mortalita



Mortalita a hospitalisace pro zhoršení srdečního selhání



All-Cause Mortality Rates by Serum Digoxin Concentration Groups



Indikace digoxinu 2007

lék 3.volby (po ACE-I/ARB , BB
ev.diu) u symptomatických
nemocných

[0,5- 0,9 ng/ml = 0,6-1,0 nmol/L]

fi.si. s rychlou odp.komor

kardiomegalie

cval

Long live Withering's Legacy!!

Ostatní pozitivně inotropní látky

- ◆ Sympatomimetika
- ◆ Inhibitory PDE
- ◆ Látky ovlivňující K Ca kanály
- ◆ Calcium sensitizers

NORADRENALIN

- ◆ $\beta_1 = \beta_2 > \alpha$
- ◆ 0,01 - 0,03 ug/kg/min
- ◆ $t_{1/2}$ 3 min
- ◆ převážně vazokonstrikční účinek
- ◆ šokové stavy, cava hypovolemie

ADRENALIN

- ◆ $\beta_1 > \alpha > \beta_2$
- ◆ 0,01-0,03 ug/kg/min i.v.
- ◆ 0,5 mg s.c., i.v., i.tr.
- ◆ $t_{1/2}$ 2 min
- ◆ více inotropní jak vazokonstrikční účinek
- ◆ anafylaktický šok, zástava

DOPAMIN

- ◆ β_1 (β_2); α (vyšší dávky) ; DA1 a DA2
- ◆ 2-5 ug/kg/min - nízká dávka
5-10 ug/kg/min - střední dávka
- ◆ $t_{1/2}$ 2 min
- ◆ nízké dávky renoprotekce??
- ◆ střední dávky inotropie
- ◆ vysoké dávky vasokonstrikce

DOBUTAMIN

- ◆ $\beta_1 > \beta_2 > \alpha$
- ◆ 2 - 15 ug/kg/min
- ◆ $t_{1/2}$ 2,4 min
- ◆ inotropní účinek
- ◆ šokové stavy s nízkým minutovým objemem - AIM, pooperační stavy,

INHIBITORY FOSFODIESTERÁZY III (PDE III)

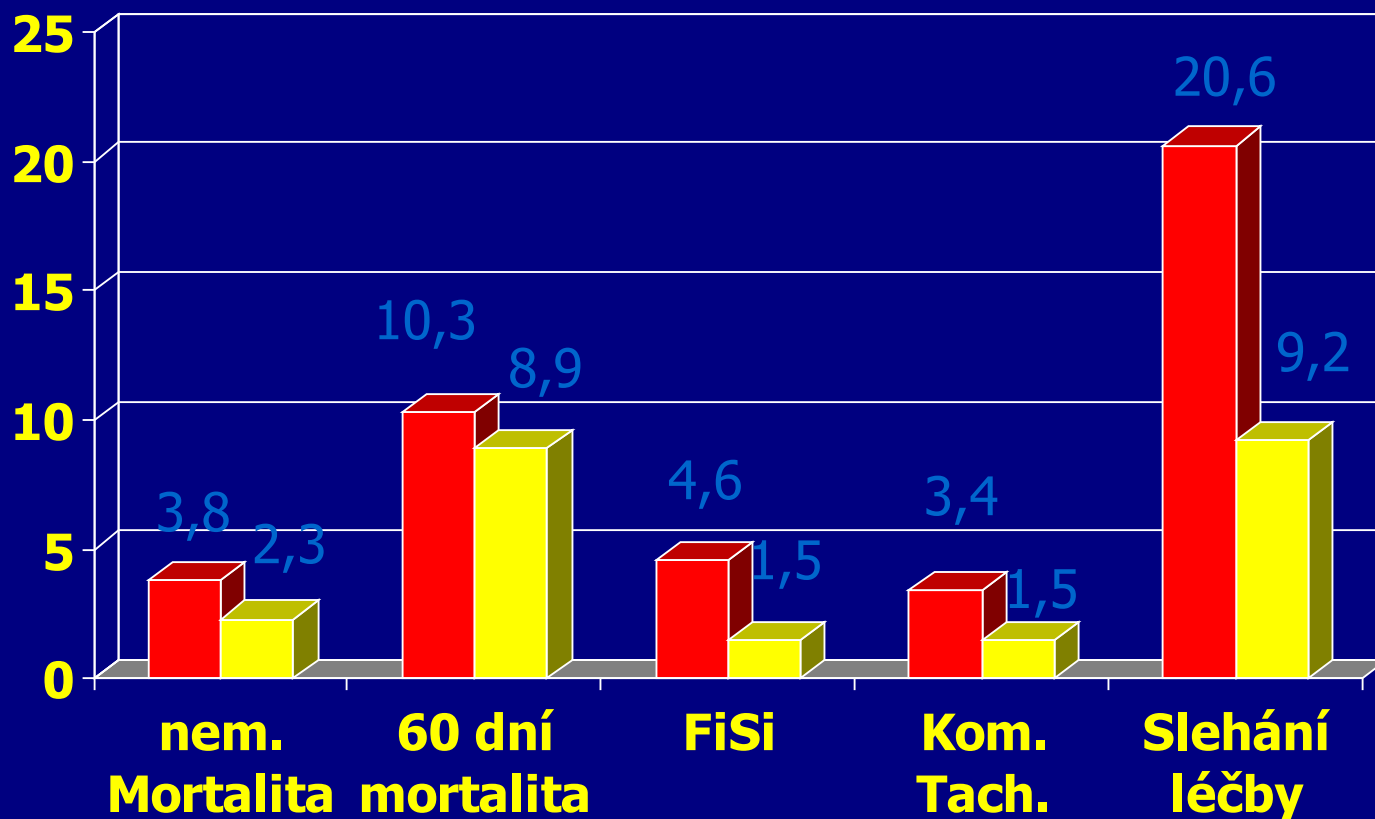
- ◆ Methylxanthiny (aminophylin)
- ◆ Bipyridiny (milrinon a amrinon)
- ◆ Imidazolones (enoximon)
- ◆ Benzyloisoquinolines (papaverin)

MILRINON

- ◆ 50-75 bolus po 10 min a poté infúze 0,375-0,75 ug/kg/min
- ◆ $t_{1/2}$ 150 min
- ◆ inotropní účinek a vazodilatační účinek
- ◆ akutní srdeční selhání

OPTIME CHF

951 pts s TKs > 80 mmHg a TF < 110/min
diuretika ACE-I, betabl., digitalis povoleny



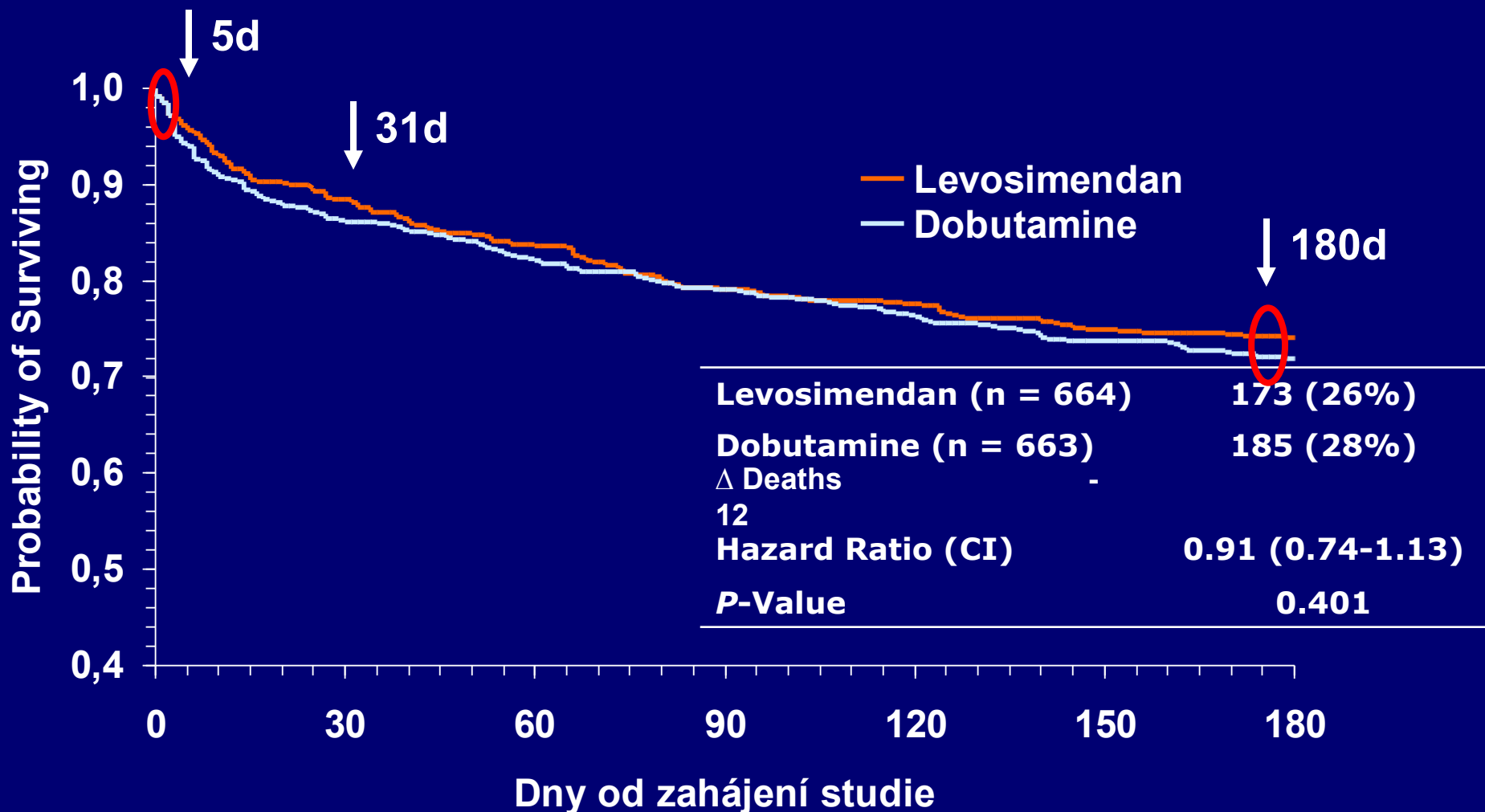
Milrinon 72 hod vs placebo

Calcium sensitizers

- ◆ zvyšují citlivost myokardu na intracelulární vápník cestou troponinu C
- ◆ působí vasodilataci otevřením K_{ATP} kanálů

SURVIVE

180-Denní celková mortalita



Klinická kritéria určující odpověď na levosimendan u ASS

Respondeři	Non respondeři
ADCHSS NYHA III/IV	ASS de novo a ESHD
ICHS etiol	DKM
sTK > 100	sTK < 100
Bez hypotenziv a arytmogenních léků	S hypotenzivy a arytmogenními léky
BNP > 50%↓ / < 700 pg/ml při propuštění	BNP < 50%↓ / > 700 pg/ml při propuštění
Rychlí acetylátoři (geneticky podmíněné)	Pomalí acetylátoři (geneticky podmíněné)

LEVOSIMENDAN

- Bolus : 6 - 12 ug/kg
- Infuze : 0,05-0,1 ug/kg/min
- ◆ $t_{1/2}$ 60 min
- ◆ inotropní účinek a vazodilatační účinek
- ◆ akutní dekompenzace srdečního selhání

Stadium A

Vysoké riziko bez symptomů či poruchy LK

Stadium B

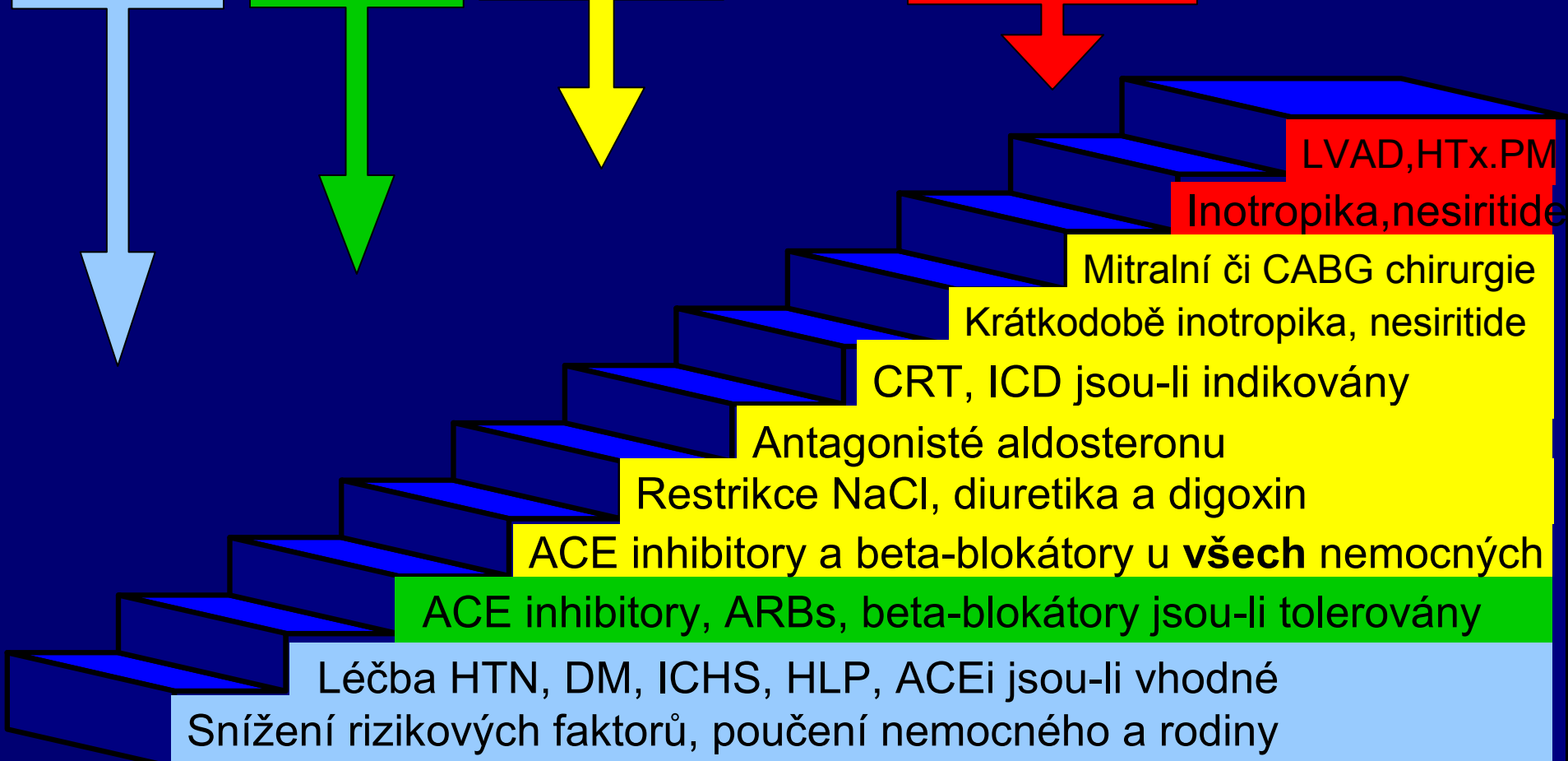
Asymptomat. dysfunkce LK
NYHA I

Stadium C

Symptomat. dysfunkce LK
NYHA II-III

Stadium D

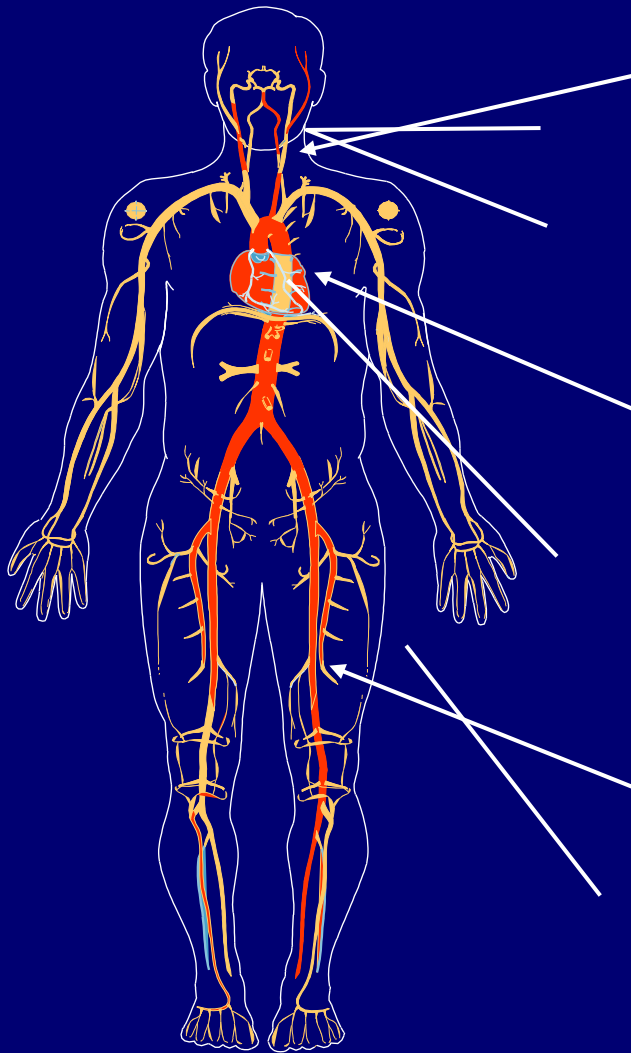
Refrakterní SS vyžadující speciální postupy
NYHA IV



Nitráty

- * aktivace GC s následným zvýšením c GMP a uvolněním NO
- * NTG, ISDN, 5-ISMN, MLD, iPDE -sildenafil
- * Indikace: angina pectoris, srd.selhaní, erektilní dysfunkce
- * NUL:bolest hlavy, hypotenze, NT
- * nitroglycerin, ISDN, 5-ISMN.....

Hlavní manifestace cévních onemocnění a trombotických příhod



Mozek

Ischemická příhoda
(TIA) Transient ischemic attack

Srdce

Infarkt myokardu, angina pectoris

Periferní cévní onemocnění
klaudikace, kritická ischemie

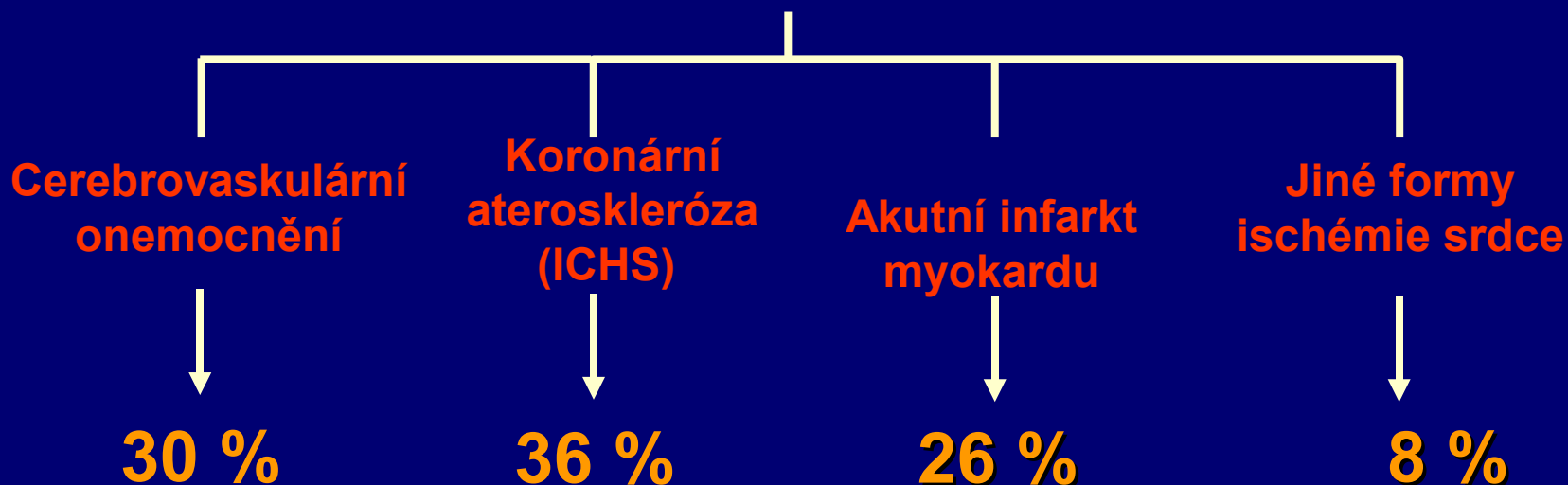
Náhlá smrt

Cévní onemocnění: nejčastější příčina hospitalizace a nárůstu nákladů

Vaskulární onemocnění (17 % hospitalizací v ČR)



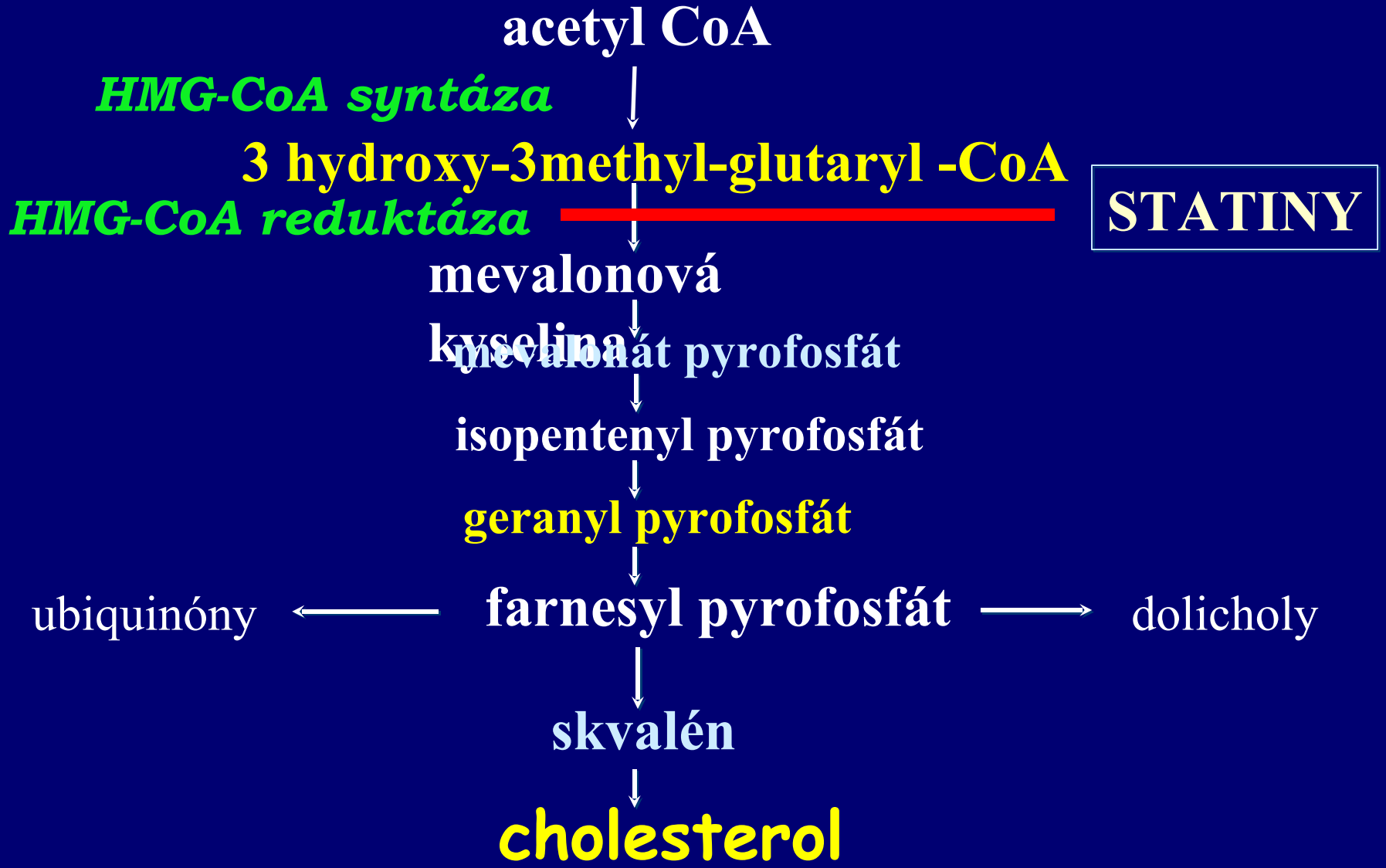
356 527 přijetí do nemocnice v ČR v roce 2002



Hypolipidemická léčba

- * **Statiny**: inhibice HMGCoA (3-OH-3 CH₃ glutaryl koenzym A) reductázy.
- * **Fibráty**: aktivují lipoproteinovou lipázu, snižují VLDL a zvyšují HDL
- * **Ezetimib**: blokuje vstřebávání chol.
- * **Niacin**: blokuje rozpad tukové tkáně na FFA
- * **Pryskyřice** : inhibující resorpci žlučových kyselin

Mechanismus účinku statinů



Antiaterogenní působení statinů

- ↓ esterifikace cholesterolu,
- ↓ oxidace LDL,
- ↓ akumulace makrofagů a fagocytózy oxLDL
- ↓ proliferace a migrace bb. hladké svaloviny
- ↓ adheze monocytů na endotelie
- ↓ aktivace trombocytů
- ↓ exprese vazoadhez. molekul
- ↓ exprese TF
- ↑ endotel. NOS
- ↓ produkce $\cdot O_2$
- ↓ hladiny A-II

STATINY

- *inhibice HMG-CoA reductázy, vzestup LDL recept.*

➤ **simvastatin a lovastatin:**

- řada klinických studií, nízká cena
- léky první volby u izol. hypercholesterolémie
- zvýšení hladin při kombinaci s inhibitory CYP 3A4

➤ **pravastatin a fluvastatin**

- nezávislé na CYP 3A4, kombinace s fibráty

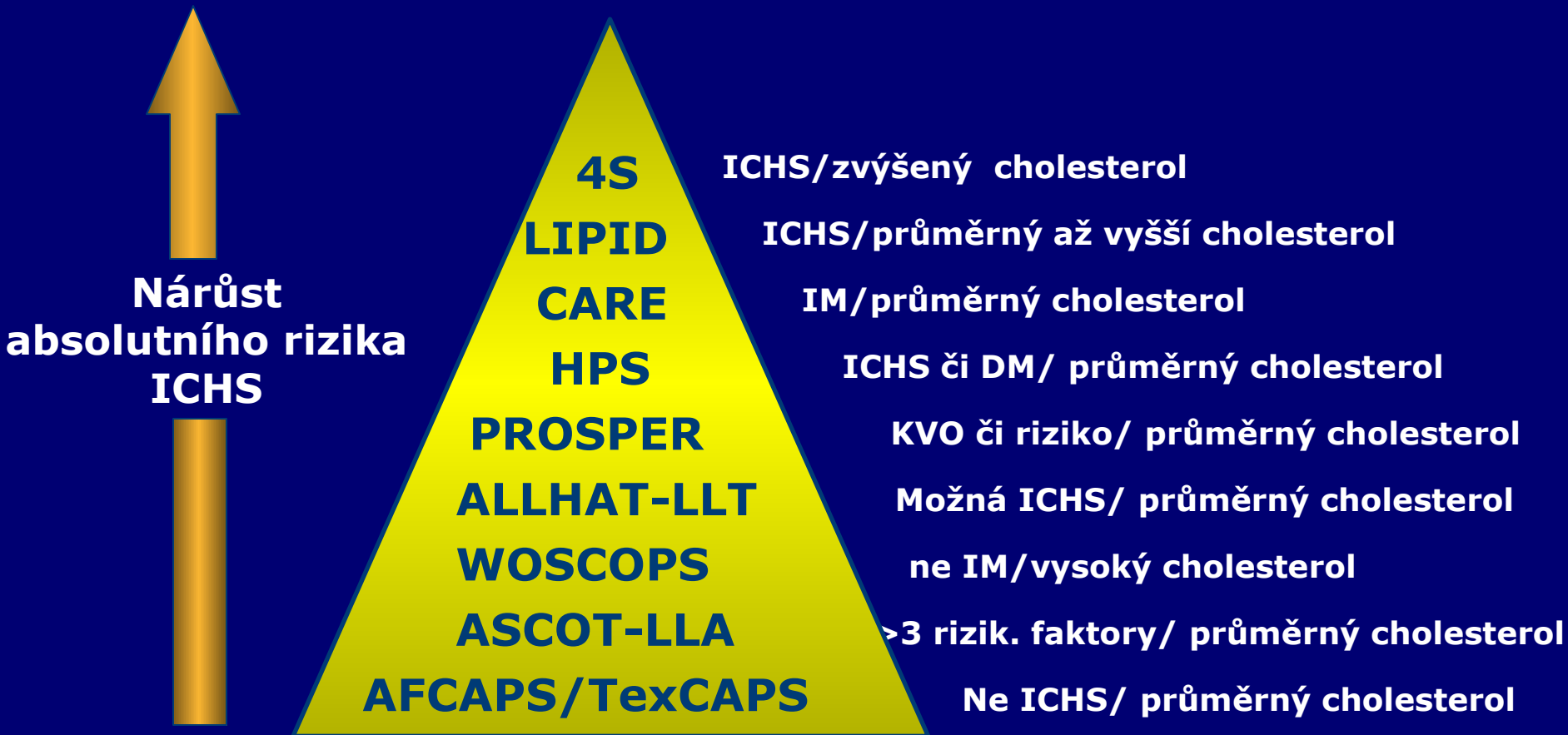
➤ **atorvastatin**

- účinnější, efekt i na hypertriglyceridémii, nízká toxicita

➤ **rosuvastatin**

- zatím nejúčinnější, řada běžících studií - GALAXY

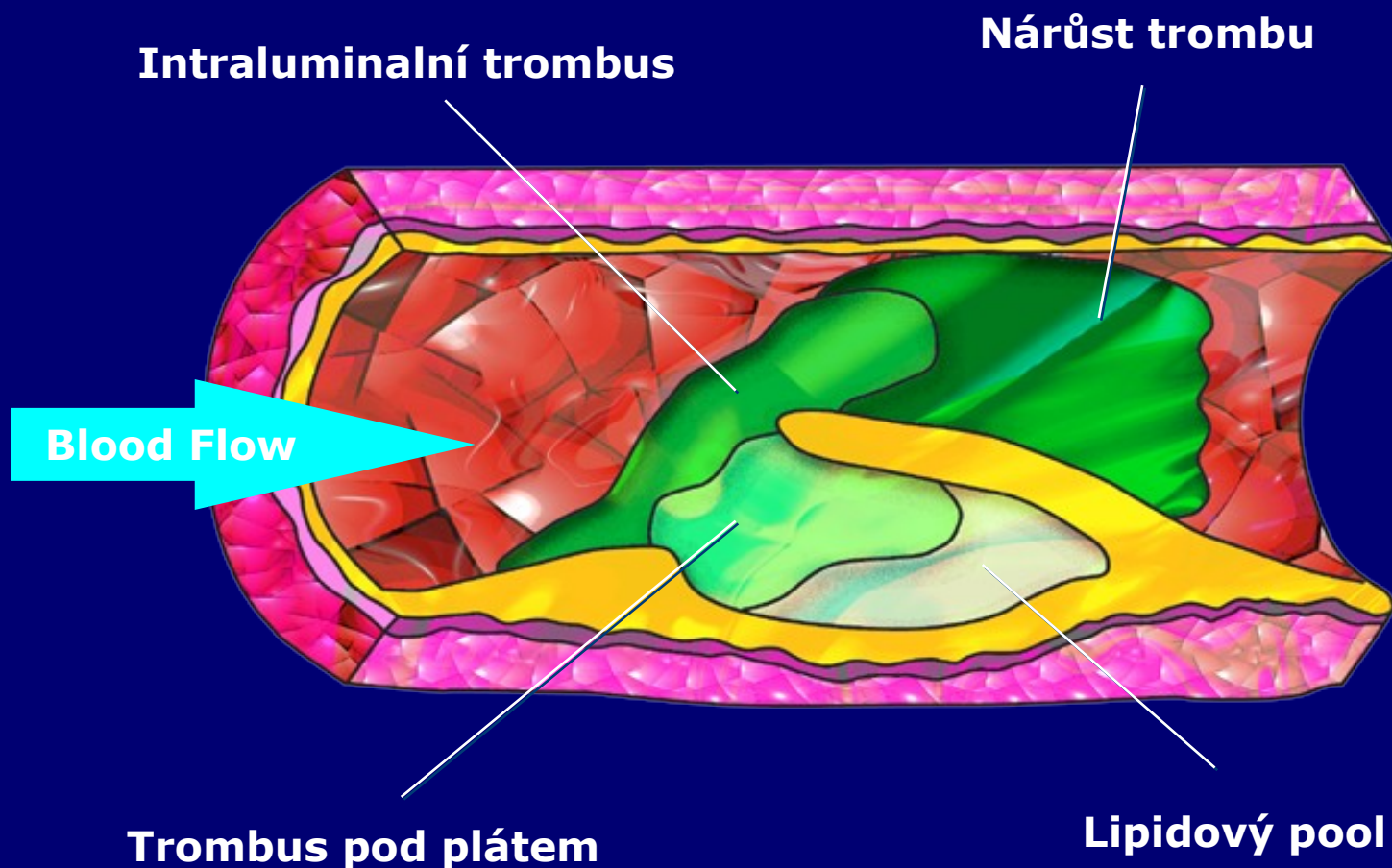
Základní mortalitní studie se statiny



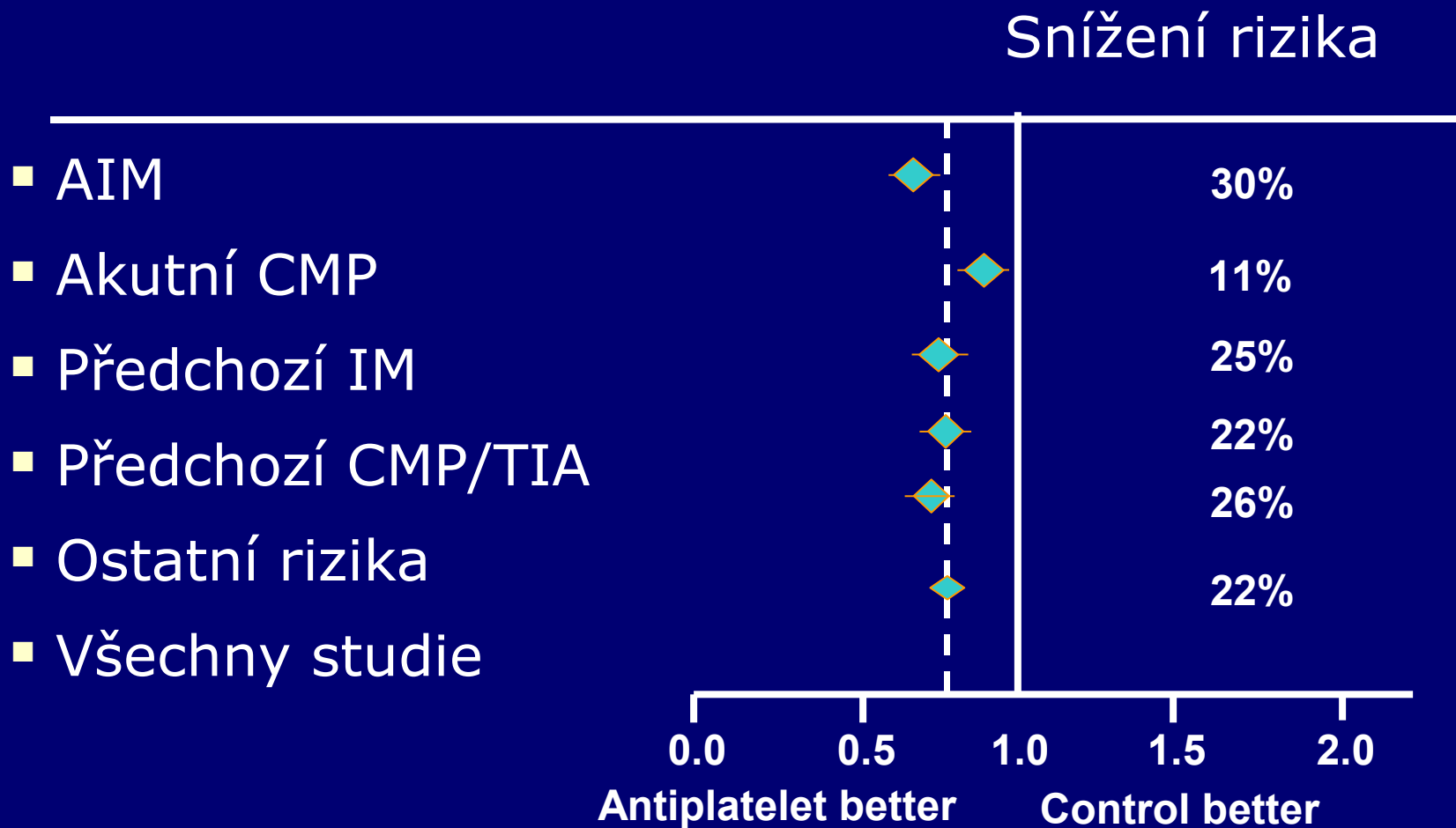
Lékové interakce se statiny

- mezi inhibitory HMG CoA reductázy jsou strukturální rozdíly
- jejich farmakokinetické vlastnosti jsou rozdílné
- atorvastatin, simvastatin, lovastatin a cerivastatin jsou metabolizovány CYP 450 3A4
 - pokud jsou užívány s léky, které inhibují tento isoenzym, je potenciál k lékovým interakcím zvýšen.
 - pravastatin má nízký potenciál k lékovým interakcím s běžně předepisovanými léky

Ruptura AS plátu a formace trombu



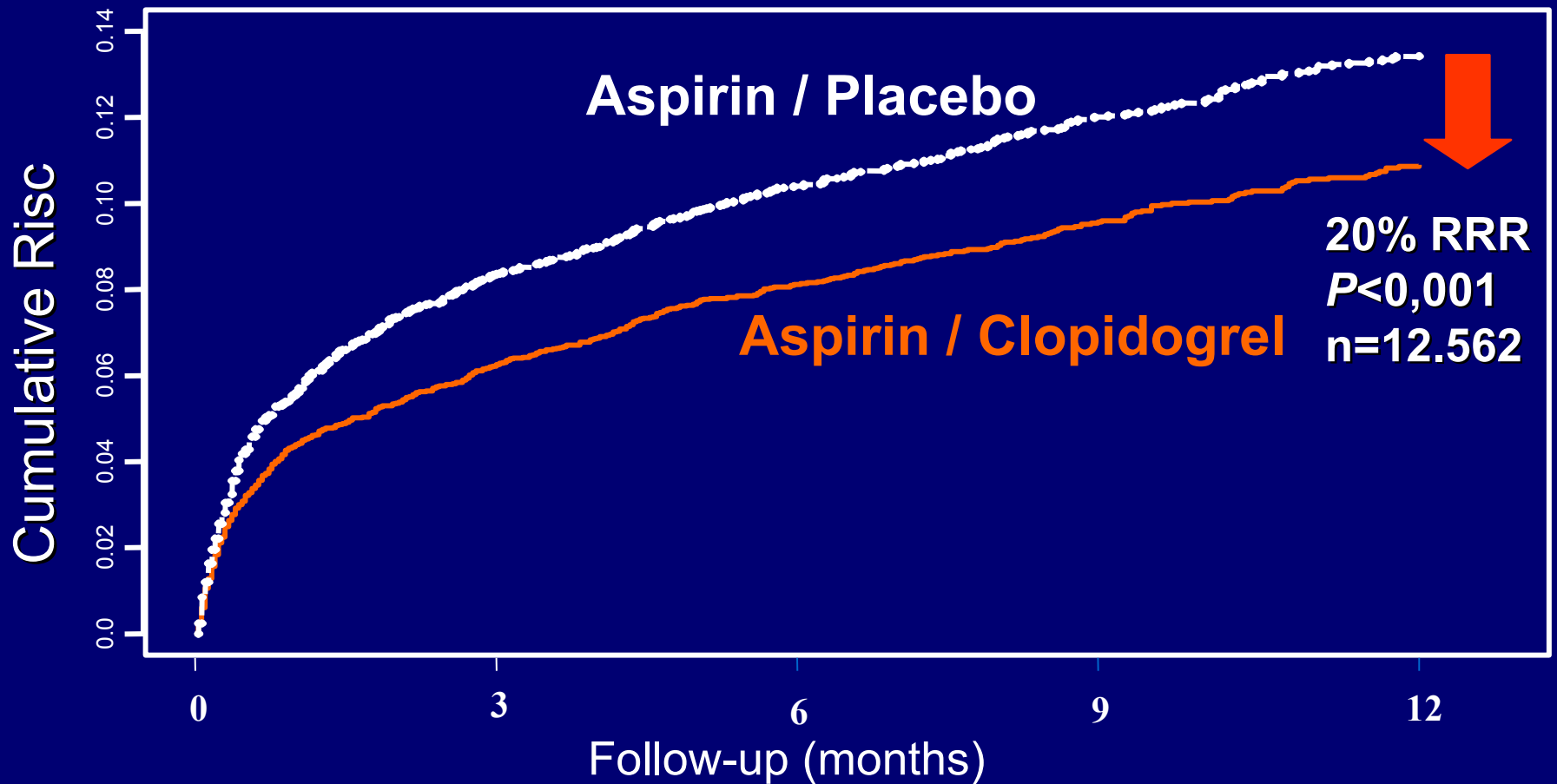
Antiagregační léčba (ATC-metaanalýza)



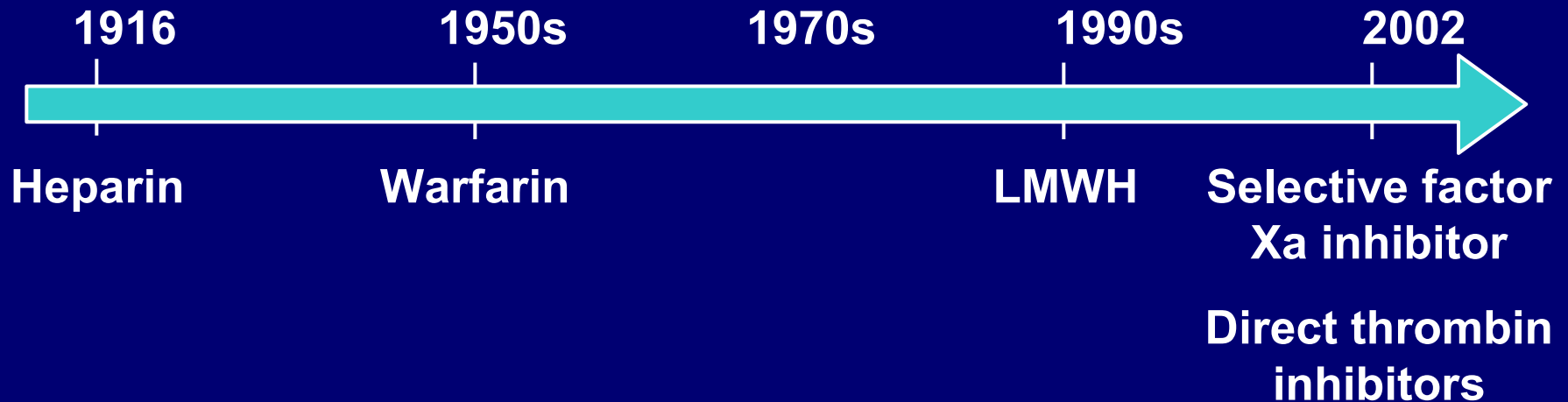
*Vascular events=MI, stroke or vascular death

Duální antiagregační léčba AKS (CURE)

CV-Death / MI / Stroke



Vývoj antikoagulační léčby



Indikace antikoagulační léčby (injekční - hepariny a perorální - kumariny)

- žilní trombóza a embólie
- fibrilace síní
- chlopňové srdeční náhrady
- umělé povrchy
- *DIC, APS*

ÚČINEK HEPARINU

Antikoagulační

Antitrombotický

Fibrinolýzu stimulující

Pro- i antiagregační

Zvyšující permeabilitu cévní stěny

Inhibující osteoblasty a aktivující
osteoklasty

Antineoplastický

INDIKACE HEPARINU

Plicní embolie

AKS (NAP, NSTEMI, STEMI)

trombolýza

koronární angioplastika

pooperační profylaxe
(dlouhodobá)

profylaxe a léčba VTE

profylaxe tepenné trombózy

Mechanismus účinku LMWH a UFH



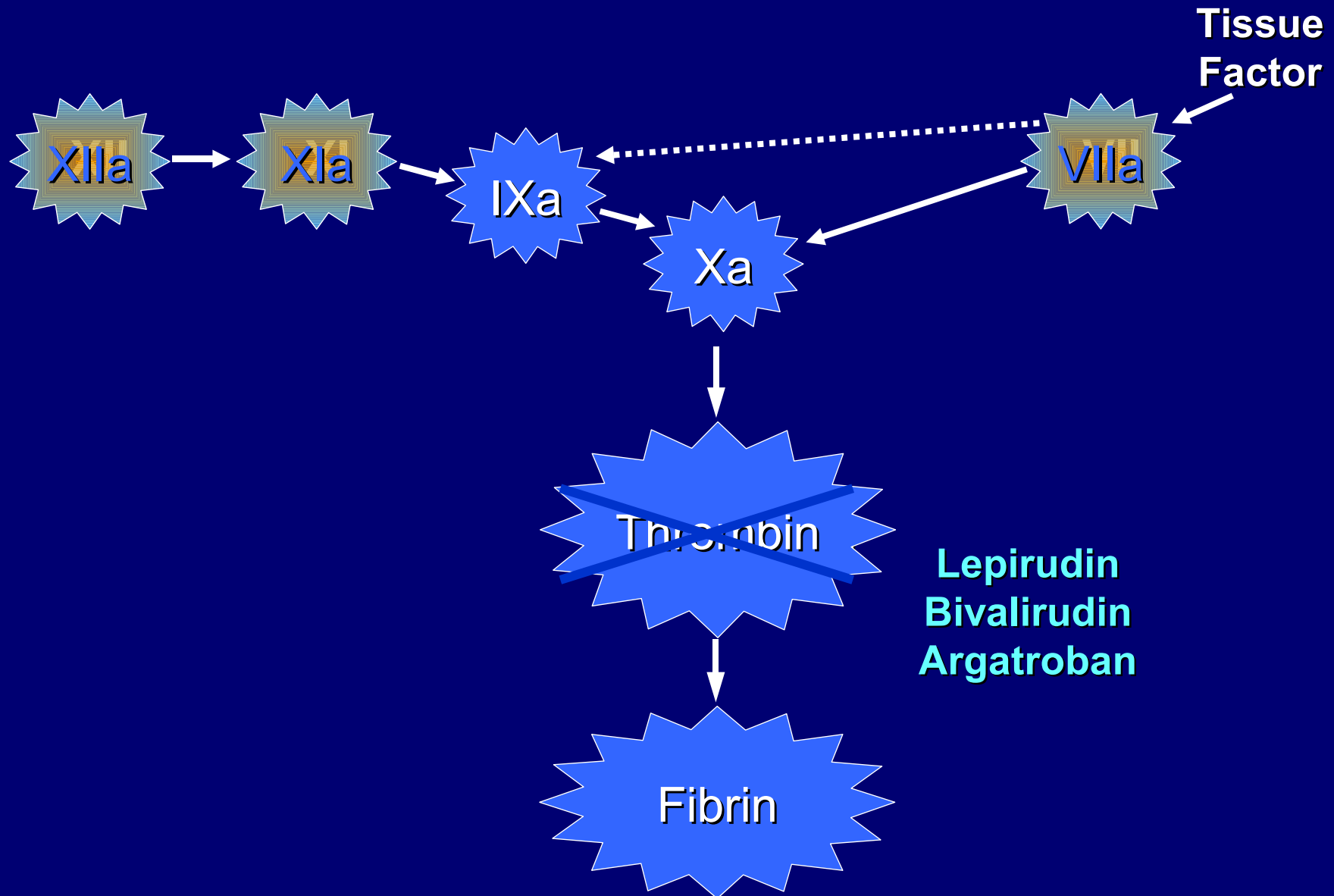
Výhody LMWH

- ☺ antitrombotický (anti-Xa) účinek
- ☺ srovnatelná či vyšší účinnost než UFH
- ☺ nižší výskyt HIT(T) i krvácení
- ☺ delší biologický poločas
- ☺ pohodlné podávání bez nutnosti kontroly
- ☺ možnost domácí léčby

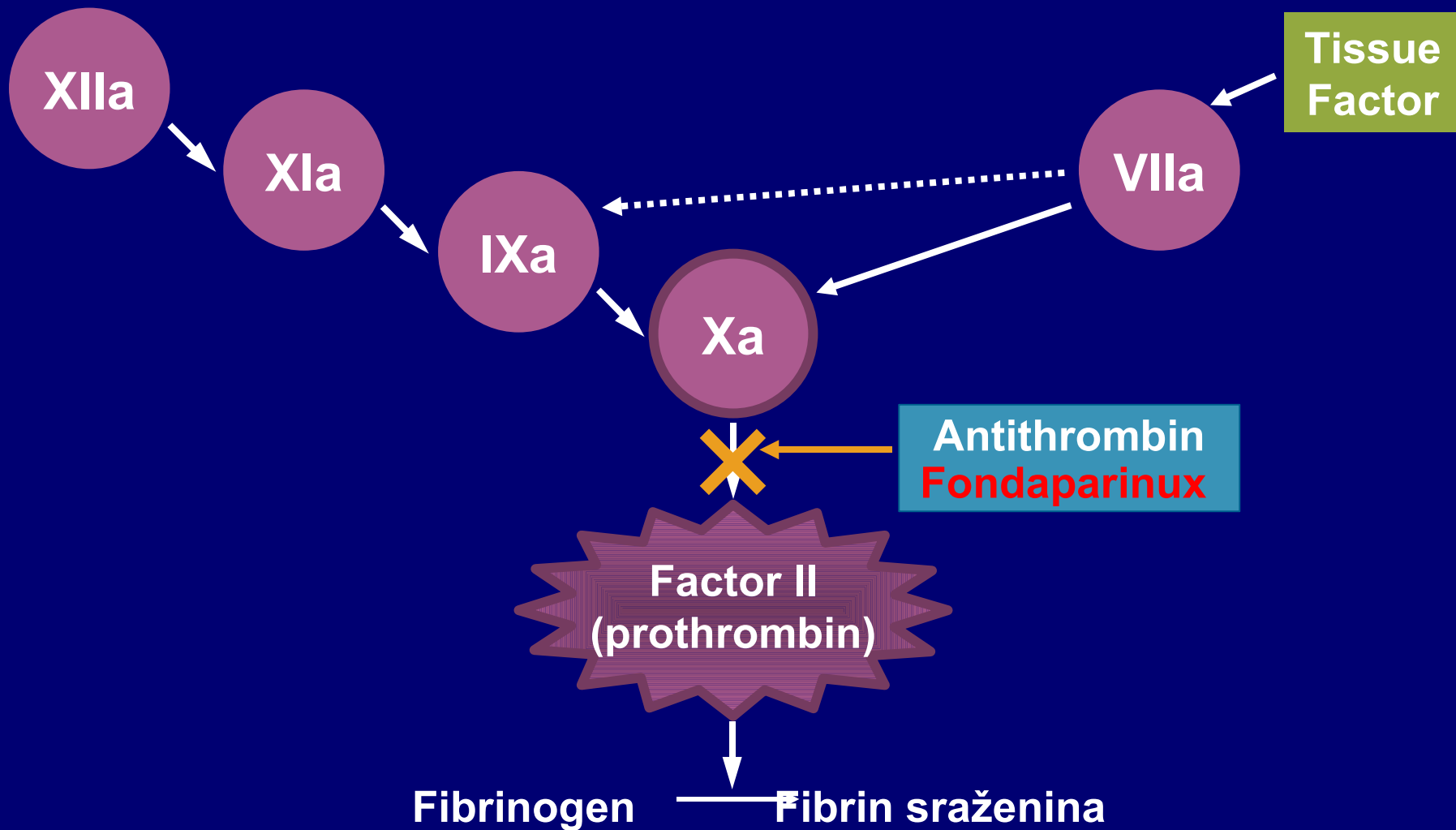
Nízkomolekulární hepariny

Název	Poločas s.c.	Anti-Xa/IIa	Prům.mol.hm
Enoxaparin	275 min.	3,3	4 800
Nadroparin	201 min.	3,0	4 500
Dalteparin	228 min.	2,0	5 000
Reviparin	180 min.	3,3	3 900
Tinzaparin	200 min.	1,8	4 500
Certoparin	258 min.	4,2	7 600

Přímé inhibitory trombinu



Selektivní inhibice faktoru Xa



FONDAPARINUX

Arixtra (GSK)

- ☞ antitrombotikum
- ☞ pentasacharid
(pentasacharidová sekvence
heparinu)
- ☞ nepřímý inhibitor f.Xa (přes
AT III)

FONDAPARINUX

- ➡ Biologická dostupnost 100%
- ➡ C_{max} dosaženo za 2 hod., $C_{max}/2$ již během 25 minut po s.c. podání, eliminační poločas ~ 15 hodin
- ➡ Nemetabolizuje se, nejsou známy interakce, exkrece v nezměněné podobě téměř výlučně močí
- ➡ Parenterální aplikace 2,5 mg 1x denně (s.c.)
- ➡ Indikace: AKS, plicní embolie, prevence TEN zejm. u ortoped. operací, hluboká žilní trombóza

Kumariny - antivitaminy K

- Zasahují do metabolismu K-vitamin dependentních působků ovlivněním redukčních pochodů blokádou epoxid reductázy a reductázy.
- Brání karboxylaci gama glutamátových zbytků - faktorů II, VII, IX a X a inhibitorů - proteinu C a S

Farmakokinetické údaje warfarinu

vstřebání	<i>okamžité</i>
vazba na albumin	<i>99 %</i>
nejvyšší hladina	<i>do 90 min.</i>
poločas	<i>47 hodin</i>
nástup účinku	<i>do 60 hodin</i>
doznívání účinku	<i>72 hodin</i>
odbourávání v játrech (~ dávce)	<i>až do 120 hodin</i>
<i>dvě izomerické formy (S a R) s odlišným metabolismem</i>	

Indikace PAK kumariny

(Guidelines on oral anticoagulation, BJH, 1998, 101, 374 – 387, BCSH)

VTE u netěhotných (INR 2.5)

Fibrilace síní (INR 2.5)

Mitrální stenóza (INR 2.5)

CHSS event. s nízkou EF event.trombem v LK (INR 2.5)

Valvulární protéza (INR 2.5, mechanická - 3.5)

Ischemická cévní mozková příhoda (INR 2.5, sekund.
profyl. ASA)

Periferní arteriální tromboza a rekonstrukce (INR 2.5,
sek. pr. ASA)

Interakce kumarinů s léky a potravinami

- zvýšení účinku warfarinu (NSAD)
- snížení účinku warfarinu (barbituráty; brokolice)
- vliv na vstřebávání (antacida) a produkci (ATB)
- vliv na cílový důsledek (ASA)

Komplikace léčby kumariny

- *krváčení* (předávkování, mutace propeptidu FIX, mutace cytochromu P450)
až v 7%, fatální 0.5%
- warfarinem indukovaná *kožní nekróza*
- *selhávání léčby* (resistence, nádorové onemocnění....)
- *teratogenní účinek* (6. - 12. týden gravidity)

Možnosti korekce INR

- Snížení či vynechání dávky warfarinu
- Aplikace ff. protrombinového komplexu (FFP, PCC, APCC)
- Aplikace K - vitaminu

Doporučená opatření při předávkování kumarinů

- **INR 3.0 - 6.0** redukce či vynechání do INR < 5.0
- **INR 6.0 - 8.0** vynechání dávky do INR < 5.0
- **INR > 8.0** vynechání dávky a p.o. vitamin K
v dávce 0.5 - 2.5 mg
- **velké krvácení** protrombinový komplex
vitamin K 5 mg p.o. či i.v.

Léčba arytmií

PROGNÓZA ARYTMIE

- základní onemocnění, stav srdeční funkce, věk, hemodynamické následky

ANTIARYTMIKA

- benefit x risk, NÚL, interakce

OSTATNÍ

- vagové manévry, el.KV, overdiving, ablace akc.dráhy, AIDC, HTx

ARYTMIE

1. Poruchy tvorby impulzu

- abnormální automaticita

SA uzlu

- přesun pacemakerové
aktivity z SA uzlu

2. Poruchy šíření impulzu

- reentry mechanismus

- blokáda vedení vzruchu

bez reentry

- abnormální cesta vedení
vzruchu.

Antiarytmika

Vaughan-Williams

I.	blokáda Na kanálu	Ia - chinidin, prokainamid Ib - mesokain, mexitil Ic - propafenon, ajmalin
IV.	betablokátory	metoprolol, pindolol, esmolol
V.	blokáda K kanálu	amiodaron, sotalol, ibutilid
VI.	blokáda Ca kanálu	verapamil
VII.	ostatní	digoxin, adenosin, MgSO ₄

Propafenon - Ic

Účinky: blokuje Na kanál, inhibuje aktivaci betareceptorů sympatiku.

Dávka: p.o. 150-300 mg po 8 hod.
i.v. 70 mg po 5 min.
infuze 0,5-1 mg/min

NÚL: GIT příznaky, anticholinergní (retence moče, zácpa, sucho v ústech), cholestáza, prodlužuje QT

Indikace: fi.si., SVT, KES, KT, W-P-W

KI: SS sy, srdeční selhání, retence moče, myastenia gravis, obstr.ch.plicní

Ajmalin - Ic(a)

Účinky: prodloužení refrakt. periody, PQ, QRS

Dávka: p.o. prajmalin 20-50 mg po 8 hod.
i.v. 50 mg po 5 min.
infuze 1-1,5 mg/min

NÚL: prodl. QTc - pKT, GIT příznaky
intrahepatální cholestáza, lupus like
sy

Indikace: SVT při W-P-W, KES, KT

KI: SS sy, prodl. QT, thyreotoxikosa,
hypotenze, endokarditis

Metoprolol – II tř.

Účinky: selekt. beta-1 bez ISA,
neg. dromotropní a chronotropní vliv

Dávka: p.o. 50-200 mg po 12-24 hod.
i.v. 5-10 mg

NÚL: bronchospasmus, hypotenze

Indikace: SVT, KES, při IM prevence FK

KI: astma bronchiale, akutní srdeční selhání,

Sotalol - III/II

Účinky: D,L forma, prodl.AP,
část.betalyt.vliv

Dávka: p.o. 80-320 mg po 12 hod.

i.v. 20-60 mg 2-3 min, možno po
10 min.

opakovat do dávky 100 mg

NÚL: hypotenze, únava, torsades de pointes

Indikace: KES, KT a prevence FK

KI: prodl.QT, astma bronchiale, akutní
srdeční selhání

Amiodaron III

Účinky

Časné

do 2 týdnů

- **blokáda β_1 -receptorů,**
Na⁺ a Ca²⁺ kanálů
antiadrenergní efekt
- **↓ automaticity SA uzlu**
⇒ bradykardie (↑ RR)
- **↓ vedení AV uzlem**
⇒ ↑ PR i AH intervalu
- **↑ ERP síní, komor,**
akcesorních vláken

Pozdní

6-10 týdnů

- **blokáda K⁺ kanálů**
- **↑↑↑ ERP ⇒ ↑ QT**
- **↓ infranodálního vedení**
⇒ ↑ QRS, ↑ HV

Amiodaron

Ind: flutter a fibrilace síní (rezist. na léčbu),
supraventrikulární tachyarytmie, závažné
komorové tachyarytmie, arytmie u CHSS

Nežádoucí účinky

- ⇒ poruchy vedení vzruchu, bradykardie
- ⇒ plicní fibróza 0,01%
- ⇒ dysfunkce štítné žlázy \uparrow i \downarrow ,
- ⇒ kožní deposita mikrokryсталů způsobují
fotosenzitivitu kůže
vystavené slunečnímu záření (u > 1/3 léčených)
a namodralou barvu exponované kůže.
- ⇒ depozita mikrokryсталů vznikají i v rohovce.
Většina nežádoucích účinků je reverzibilní

Blokátory Ca kanálu – IV.tř verapamil, diltiazem

Účinky:

Vliv na převodní systém (SA a AV uzel)

⇒ pokles V_{max} , tj. zpomalení intrakardiálního převodu, hl. v AV uzlu (snižuje odpověď komor při flutteru a fibrilaci síní, potlačuje reentry nodální tachyarytmie)

⇒ deprese spontánní depolarizace ⇒ ↓ automacie SA uzlu

x nepůsobí na komorové tachyarytmie

struktury rychlé odpovědi (ostatní myokard)

⇒ blokáda Ca^{2+} kanálu (L-typ) během f.2 AP ⇒ negativně inotropní

dilatace koronárních artérií

Verapamil, diltiazem

Ind: supraventrikulární tachyarytmie,
fibrilace síní nezvládnutá digoxinem

Nežádoucí účinky

AV blokáda, negativně inotropní účinek, pokles TK, alergie.

Kontraindikace

hypotenze, AVB 2. a 3. st, WPW syndrom
(usnadněno vedení aberantními svazky), srdeční selhání

Interakce: BB (neg.inotropie a dromotropie)

Adenosin

- blokuje A_1 receptory
- snížení tvorby vzruchů v SA uzlu a zpomalení vedení AV uzlem.

Farmakokinetika

extrémně krátký $t_{1/2} < 10$ sek. Jedinou indikací je rychlé a efektivní (90-95% případů) zvládnutí AV uzlové reentry tachykardie.

Dávka: i.v. 6 mg rychle

možno po 2 min opakovat

Nežádoucí účinky

bolest hlavy, dušnost, tlak na hrudi. Astma bronchiale.

Rizika antiarytmické léčby

PROARYTMICKÝ VLIV

všechna antiarytmika!!

NEGATIVNÍ INOTROPIE

IA+ IC, CaA, BB

OSTATNÍ

toxický vliv (plíce, játra ap.)

KOMOROVÉ ES (KES)

NÍZKÉ RIZIKO - neléčit

- normální komorová funkce
- asymptomatictí

STŘEDNÍ RIZIKO - dle situace

- chlop.vady, prolaps Mi, st.p. IM
- KM - dilat., hypertr.
- snížená EF pod 50%

VYSOKÉ RIZIKO - vždy léčit

- prokázaná KT či FK
- st.p. úspěšné KPR