

# **Antiarytmika, digitalis a inotropní látky**

Jiří Vítovec

Farmakologie IV. ročník VL  
podzim 2009

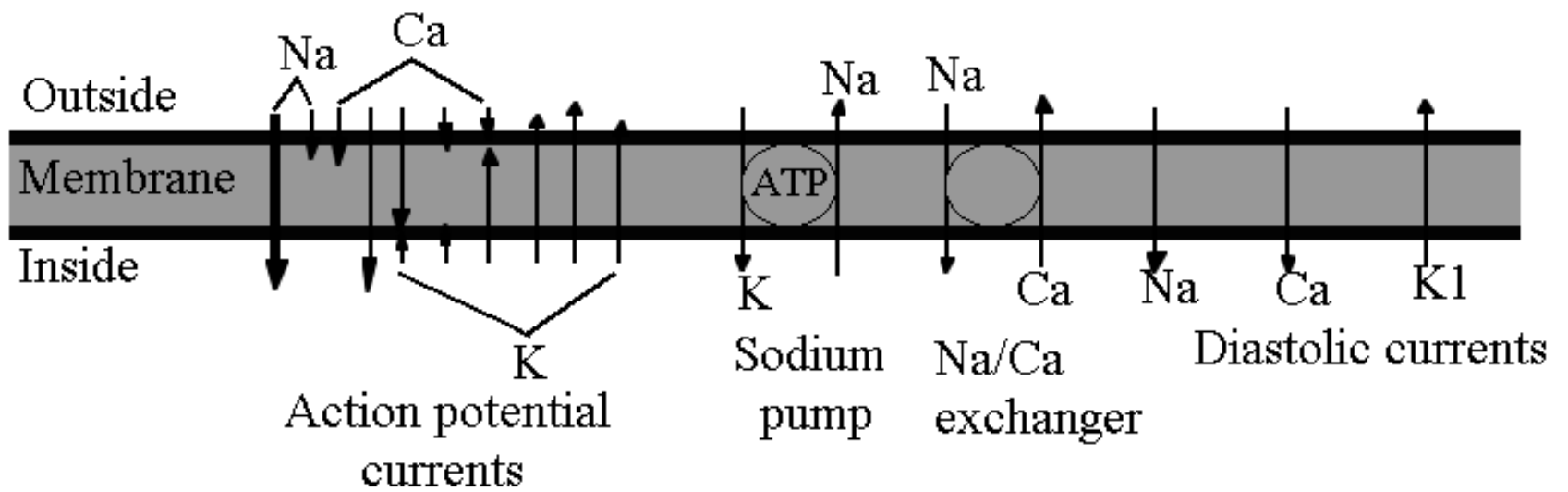
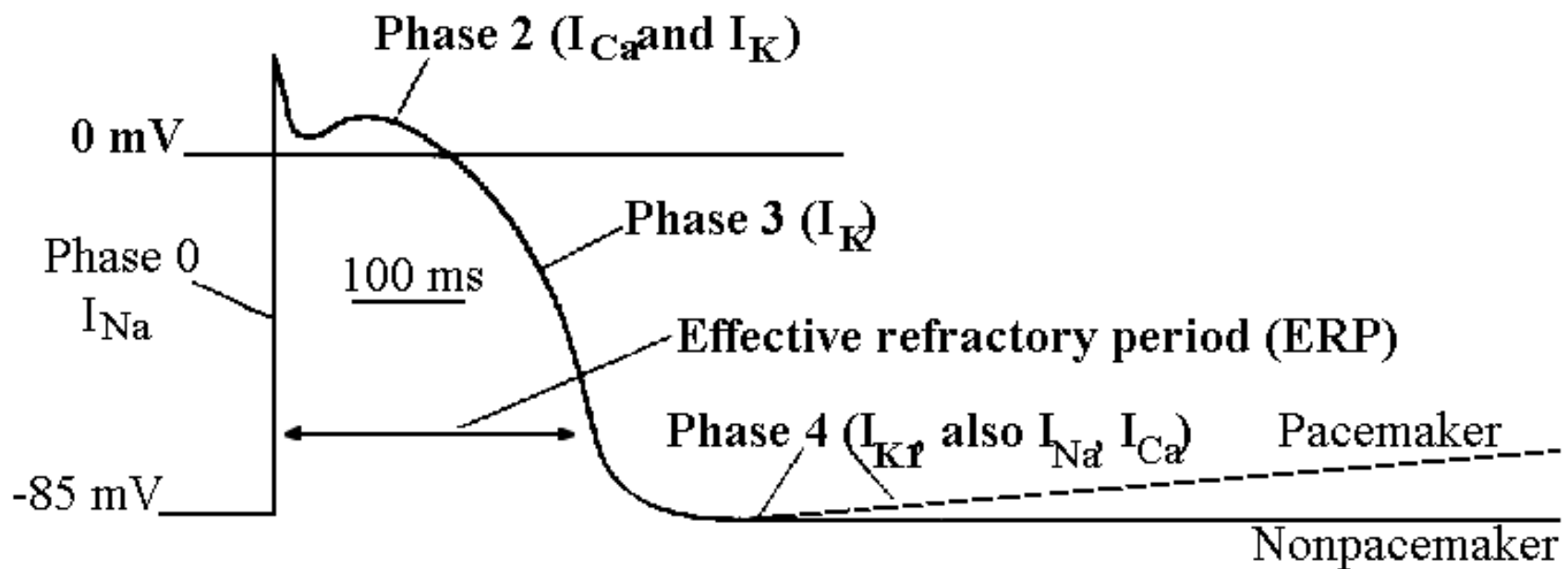
# ARYTMIE

## 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.



# Sicilský gambit (Taormina 1991)

Antiarytmikum	Kanály			Receptory				Pumpa Na-K ATPáza	Klinické účinky			
	Na			Ca	K	$\alpha$	B		M2	P	Fce LK	SF
	Rychlý	střední	pomalý									
Trimekain	N									0	0	
Mexiletin	N									0	0	
Moricizin	I									?	0	
Prokainamid		A			S					?	0	
Disopyramid		A			S			N		??	0	
Chinidin		A			S	N		N		0	?	
Propafenon		A					S			?	?	
Verapamil	N		V	V		S				?	?	
Diltiazem				S						?	?	
Bretylium					V	g	g			0	?	
Sotalol					V		S			?	?	
Amiodaron	N			N	V	S	S			0	?	
Pindolol	N						$\beta_{1+2}$			?	?	
Metoprolol	N						$\beta_1$			?	?	
Atropin								V		0	?	
Adenosin									?	?	?	
Digoxin								?	V	?	?	



1. e4 c5  
2. b4 cxb4

# Antiarytmika

## Vaughan-Williams

- |      |                   |  |
|------|-------------------|--|
| I.   | blokáda Na kanálu | Ia - chinidin, prokainamid<br>Ib - mesokain, mexitil<br>Ic - propafenon, ajmalin |
| II.  | betablokátory     | metoprolol, esmolol, sotalol   |
| III. | blokáda K kanálu  | amiodaron, dronedaron  |
| IV.  | blokáda Ca kanálu | verapamil  |
| V.   | ostatní           | digoxin, adenosin, MgSO <sub>4</sub>   |

# Chinidin - Ia

Účinky: tlumí reentry i ektopie v síních i v akcesor. dráze (WPW), vagolytický efekt

Dávka: **retar.formy 200-400 mg po 12 h.**

NÚL: prodl.QT-pKT-synkopa, sin. tachykardie, průjem, nausea, neg. inotropie

Indikace: **některé SVT s normální fcí LK**

KI: SS sy, prodl.QT, srdeční selhání, jaterní porucha, AV blokáda

# Trimekain – Ib - mesokain

Účinky: sníží depolarizaci a automacii,  
neovlivňuje vedení

Dávka: i.v. 100-200 mg bolus  
infuze 2 - 4 mg/min

NÚL: poruchy CNS (desorientace)  
snížit dávku při poruše jaterní  
fce

Indikace: komorové arytmie při IM,  
při předávkování digoxinem.

KI: hypotenze, porfyrie

# 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., inf. 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

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 - II/III

Účinky: D,L forma, prodl.AP,  
betalytický účinek větší než efekt  
III.tř.

Dávka: p.o. 80-320 mg po 12 hod.  
i.v. 20-60 mg 2-3 min,

NÚL: hypotenze, únava, TdP

Indikace: KES, KT a prevence FK

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

# Amiodaron - III

Účinky: prodl. AP inhibicí K, Na i Ca kanálů

Dávka: p.o. 200 mg po 8 hod. 7 dní a dále 200 mg/den (pauza So, Ne)  
i.v. 300-450 mg, inf. 450-1000 mg/den

NÚL: benefit x risk

# Amiodaron - III

## Indikace

- Φ Rekurentní paroxysmalní nebo persistentní) fibrilace nebo flutter síní.
- Φ Nemocní s bezprostředním rizikem arytmiické smrti, zvláště po IM s poruchou fce LK a srdečním selháním. Amiodaron se obvykle podává pouze v případě signifikantních či symptomatických komorových arytmií
- Φ Nemocní s implantovaným ICD s častými výboji, které zhoršují kvalitu života nemocného

# Amiodaron

## 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

# Dronedaron - III

Účinky: blokuje K, Na a Ca kanály a prodlužuje trvání AP. Prodlužuje vedení AV uzlem, prodlužuje trvání QRS komplexu a prodlužuje ERP síní i komor.

Dávka: p.o. 400- 800 mg

NÚL: GIT obtíže (průjem, nauzea, zvracení)

Indikace: fibrilace a flutter síní

KI: nevhodný u ChSS

# Ibutilid III

Účinky: inhibice K kanálu

Dávka: i.v. 1 mg po dobu 10 minut  
možno po 2 min opakovat

NÚL: prodlužuje QT

Indikace: fibrilace síní

# Blokátory Ca kanálu – IV.tř verapamil, diltiazem

Účinky:

Vliv na převodní systém (SA a AV uzel)

zpomalení intrakardiálního převodu,  
hl. v AV uzlu

deprese spontánní depolarizace  $\Rightarrow$   $\downarrow$   
automacie SA uzlu

*nepůsobí na komorové tachyarytmie*

# Verapamil, diltiazem

**Indikace:** supraventrikulární tachyarytmie, fibrilace síní nezvládnutá digoxinem

**NUL:** AV blokáda, negativně inotropní účinek, pokles TK, alergie.

**KI:** 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.

# Ostatní antiarytmika :

## Srdeční glykosidy (digoxin)

účinek negativně dromotropní - prostřednictvím stimulace vagu (prodlužují dobu síňokomorového převodu hl. v AV uzlu a Hisově svazku - prodlužují interval PQ na EKG) a tím kontrolují akci komor při fibrilaci síní.

**Indikace: fibrilace a flutter síní**

Hořčík, draslík, phenytoin při  
**tachyarytmiích po digoxinu**

Význam hypokalemie a hypomagnesemie pro intoxikaci digoxinem

# Rizika antiarytmické léčby

PROARYTMICKÝ VLIV

všechna antiarytmika!

NEGATIVNÍ INOTROPIE

IA+ IC, CaA, BB

OSTATNÍ

toxický vliv (plíce, játra ap.)

# 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

# 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.

# Whither Withering's Legacy?



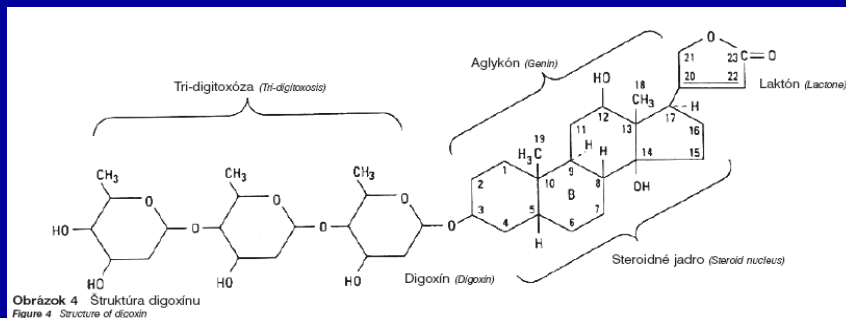
**DIGITALIS LANATA**

**digoxin**



**DIGITALIS PURPUREA**

**digitoxin**



# Srdeční glykosidy účinky

Jejich inhibiční účinek na sodíko-draslíkovou (Na-K) ATPázu na buněčné membráně působí v myokardu zvýšení intracelulární koncentrace sodíku. Zvýšená koncentrace sodíku aktivuje výměnný sodíko-vápníkový (Na-Ca) systém, kdy je sodík zaměňován za vápník. Následný vzestup volného vápníku v myokardu zvyšuje stažlivost (pozitivně inotropní efekt). V autonomním nervovém systému zvyšuje digitalis parasymptický tonus a zároveň potlačuje sympatickou aktivitu. To spolu s prodloužením refrakterní periody v AV uzlu zpomalí síňokomorové vedení.

# 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%

# 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)

# Rizikové stavy při léčbě digoxinem



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

# ***D I G***

The Digitalis Investigation Group

**The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure**

***N.Eng.J.Med.1997, 336:525-533***

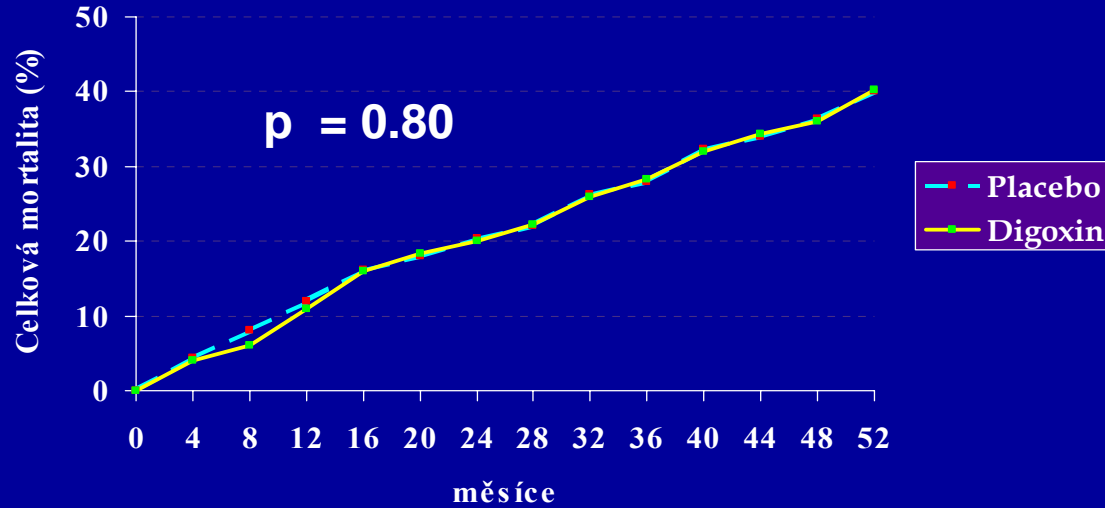
# DIG : Cíl studie

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

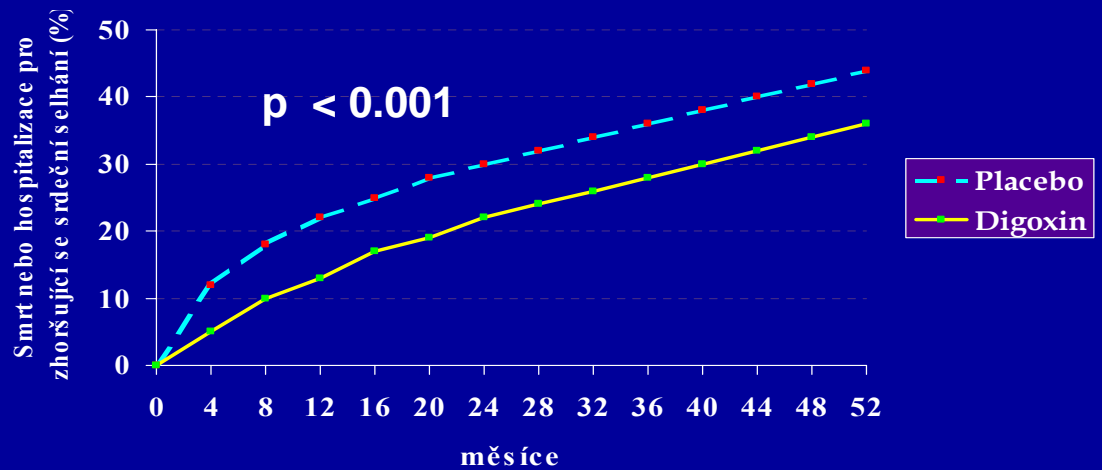
NEJM 1997

# DIG

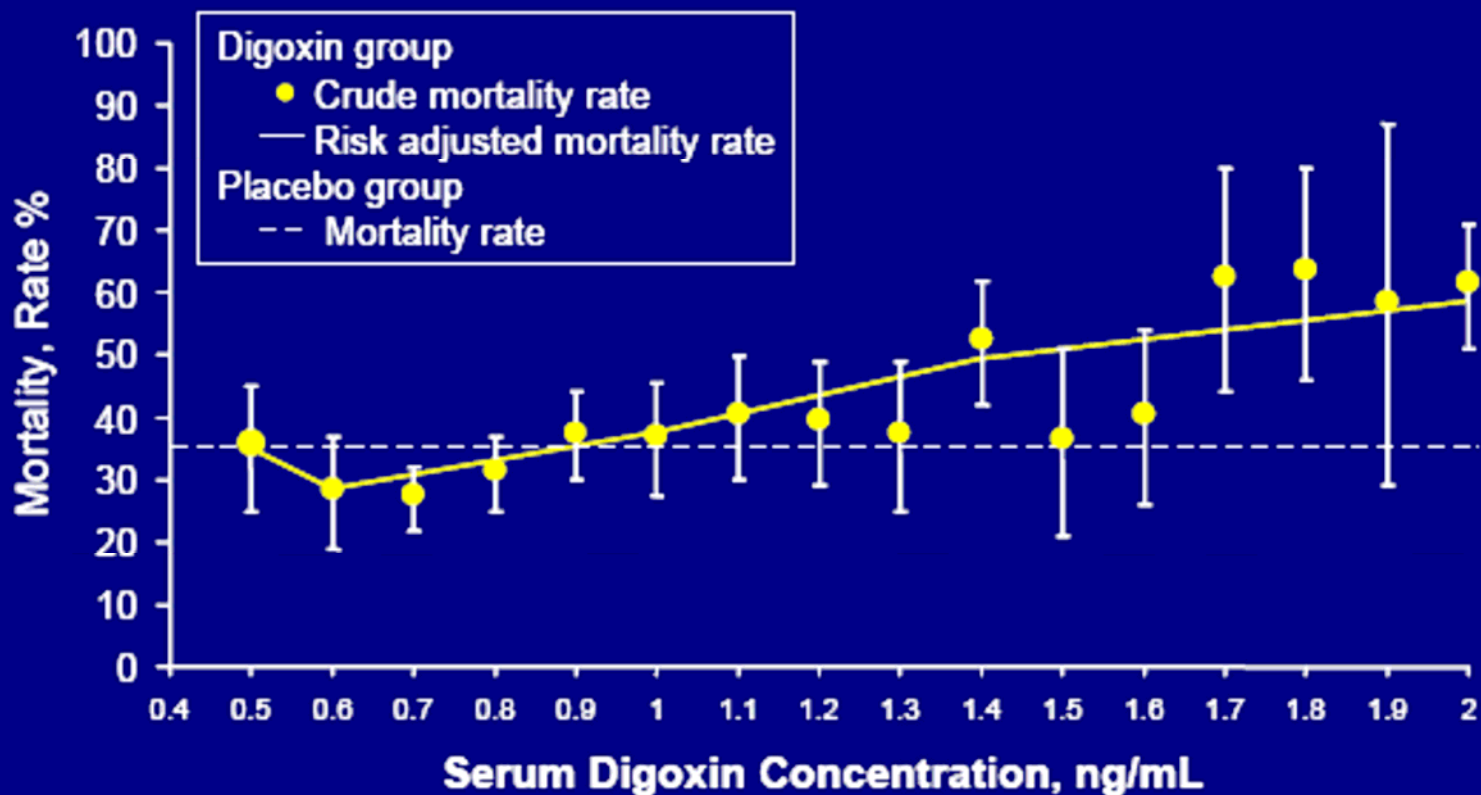
## Celková mortalita



## Mortalita a hospitalisace pro zhoršení srdečního selhání



## All-Cause Mortality Rates by Serum Digoxin Concentration Groups



# Indikace digoxinu

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

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

fi.si. s rychlou odp.komor

kardiomegalie

cval



“After all, in spite of opinion, prejudice or error,  
Time will fix the real value upon this discovery,  
and determine whether I have imposed upon  
myself and others, or contributed to the benefit of  
science and mankind ”

Konec konců, i přes názor, předsudek a omyl, čas ukáže skutečnou hodnotu tohoto objevu a určí, zda jsem ošidil sebe i ostatní nebo jsem prospěl vědě a lidstvu.

*Sir William Withering, Birmingham, July 1, 1785*

**Long live Withering's Legacy!!**

# Ostatní pozitivně inotropní látky

- ◆ Sympatomimetika
- ◆ Inhibitory PDE
- ◆ Calcium sensitizers

# NORADRENALIN

- ◆ 0,01-0,03 ug/kg/min
- ◆  $t_{1/2}$  3 min
- ◆ převážně vazokonstrikční účinek
- ◆ šokové stavy, cave hypovolemie

# ADRENALIN

- ◆ 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

- ◆ 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

- ◆ 2 - 15 ug/kg/min
- ◆  $t_{1/2}$  2,4 min
- ◆ inotropní účinek
- ◆ šokové stavy s nízkým MO  
- AIM, pooperační  
stavy, bridge před HTx

# INHIBITORY FOSFODIESTERÁZY III (PDE III)

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

# Calcium sensitizers

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

# LEVOSIMENDAN

- ◆ *Zahajovací dávka 12-24  $\mu\text{g}/\text{kg}$  se podává během 10 minut v infuzní formě*
- ◆ **Následuje udržovací infúze s dávkováním 0,1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  po dobu 24 hodin**
- ◆  **$t_{1/2}$  60 min**
- ◆ **inotropní účinek a vazodilatační účinek**
- ◆ **akutní srdeční selhání**