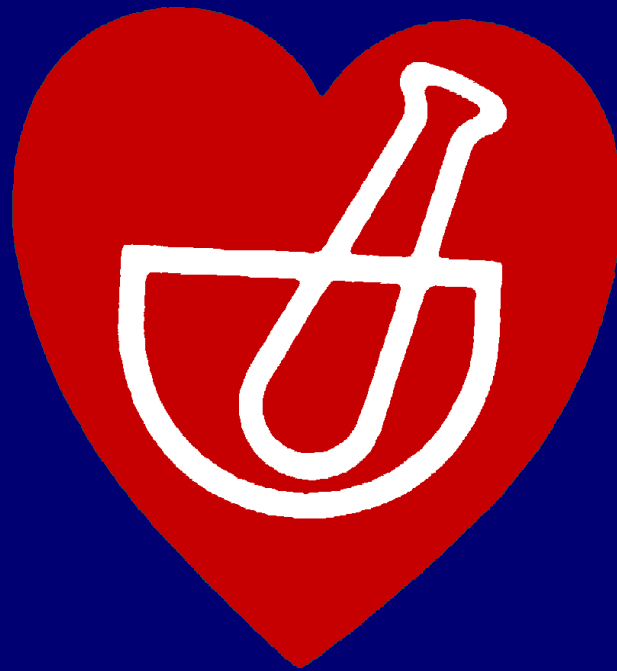


# Základy kardiiovaskulární farmakoterapie



It is much easier to write  
upon a disease than upon a  
remedy.

☺ The former is in the hands  
of Nature and a faithful  
observer with an eye of  
tolerable judgement cannot  
fail to delineate a likeness.

☹ **The latter will ever be  
subject to the whin, the  
inaccuracies and the  
blunder of mankind.**

William Whitering 1785

# 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

# Antagonisté receptoru pro A II

- \* stejné indikace jako ACE-I a kašel po ACE I
- ☺ stejné KI vyjma kašle a angioedému jako ACE-I

## *Doporučené denní dávky sartanů*

---

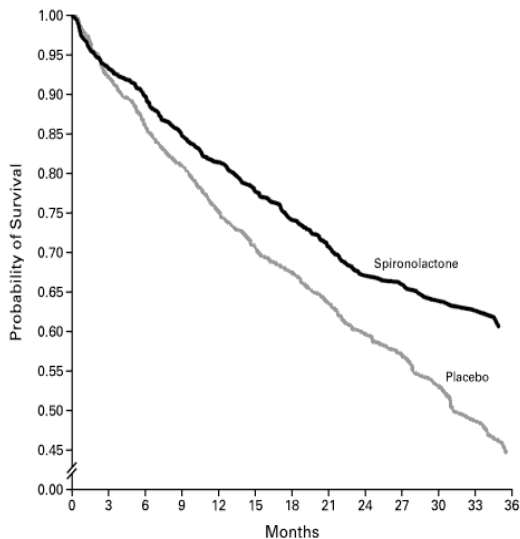
Candesertan	1 x 4 - 16
Irbesartan	1 x 150 - 300
Losartan	1 - 2 x 25 - 50
Valsartan	2 x 80 - 160
Telmisartan	1 x 40 - 80

# Blokátory aldosteronu

Spirolonakton (eplerenon)

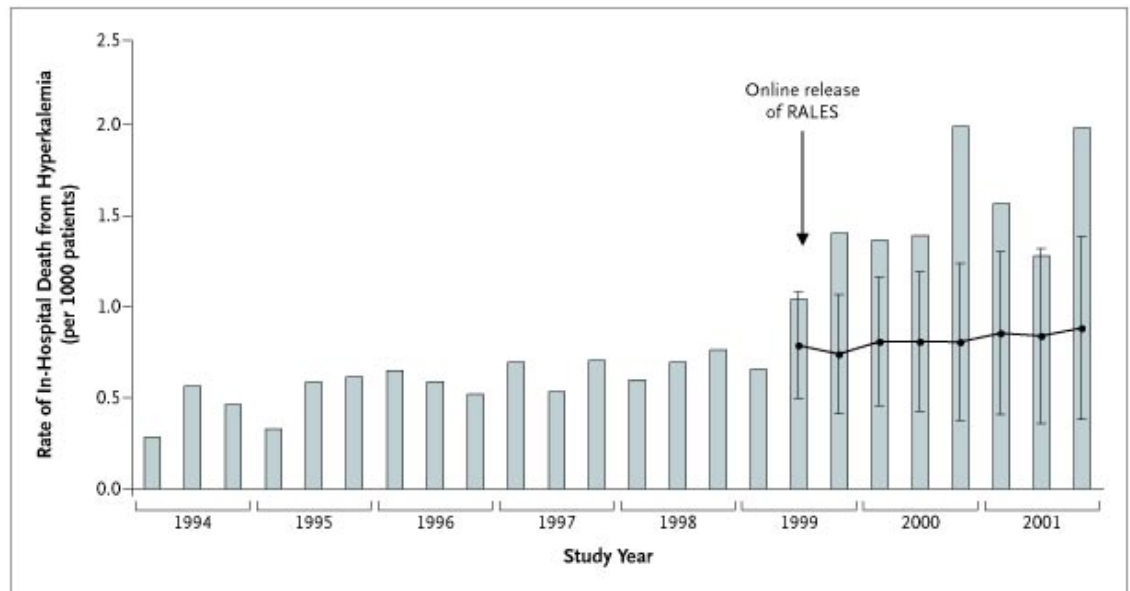
☞ studie **RALES** NYHA III-IV

☞ studie **EPHESUS** post IM s DFLK



No. At Risk

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Placebo	841	775	723	678	628	592	565	483	379	280	179	92	36
Spirolonakton	822	766	739	698	669	639	608	526	419	316	193	122	43



# Rozdělení betablokátorů podle účinku

- ♥ **neselektivní** - blokují neselektivně  $\beta_1$  i  $\beta_2$
- ♥ **kardioselektivní** - v terapeutických dávkách ovlivňují zejména  $\beta_1$  receptory, vyšší dávky ale i  $\beta_2$  !!
- ♥ **vnitřní sympatomimetická aktivita - ISA**  
částečná vazba těchto BB vede k určitému parciálně agonistickému efektu  $\beta_1$  nebo  $\beta_2$  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

# Klinické indikace betablokátorů

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



# Betablokátory

KI:

asthma bronchiale

AVB II-III st

Akutní srdeční selhání

Vazospastická AP

LI:

Bradykardie, selhání

# DIHYDROPYRIDINY

**I. generace :** nifedipin

**II. generace:** nifedipin SR/GITS,  
felodipin, isradipin, nimodipin, nitrendipin, nilvadi  
pin, lerkanidipin

**III. generace:** amlodipin, barnidipin, lacidipin

# 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

<b>Thiazid</b>	<b>dávka</b>	<b>trvání</b>
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

# 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

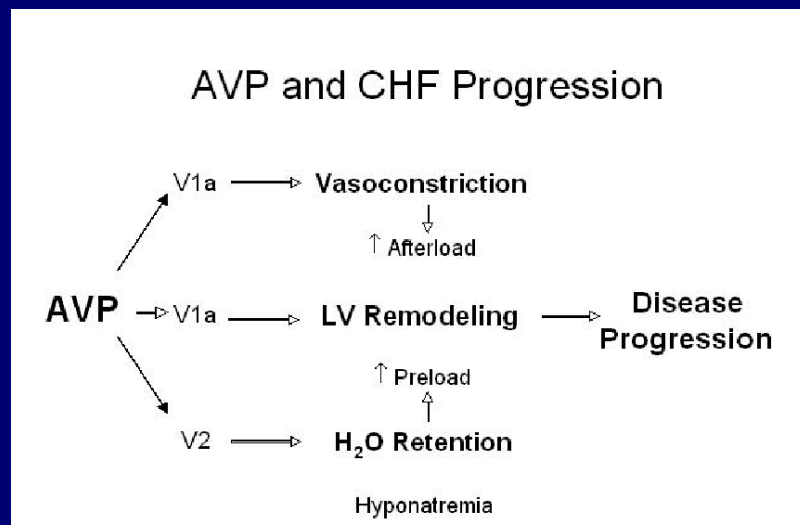
# AQUARETIKA

## 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



**DIGITALIS LANATA**

digoxin



**DIGITALIS PURPUREA**

digitoxin

**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)
- ♥ vazba na albumin 20 - 40 %
- ♥ metabolizován < 20%

# Známky intoxikace digoxinem

## GIT

- anorexie, nausea, zvracení, průjem

## CNS

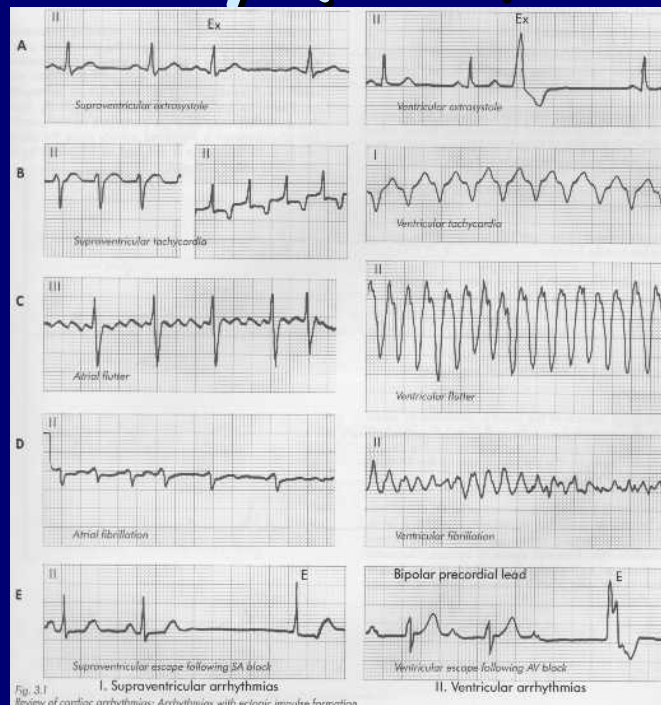
- únava, deprese, žluté vidění

## 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 ( chinidin, CAA, ATB )
- ☹ vyšší věk ( nižší GF a sval.hmota)
- ☹ změny koncentrace K a Ca
- ☹ jiné - obezita, ren.selhání

# DIG

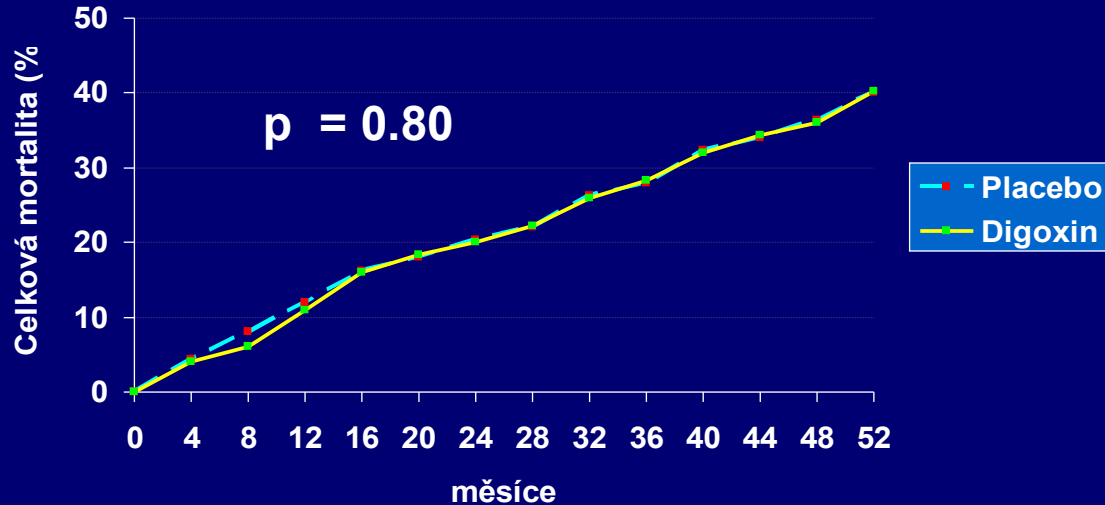
**The Effect of Digoxin on Mortality and Morbidity in Patients with Heart failure**

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

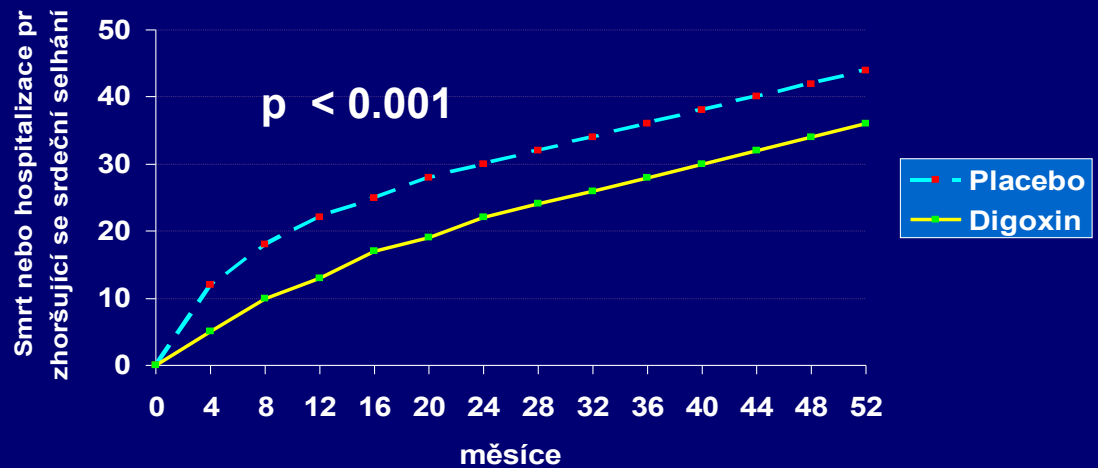
*N.Eng.J.Med.1997, 336:525-533*

# DIG

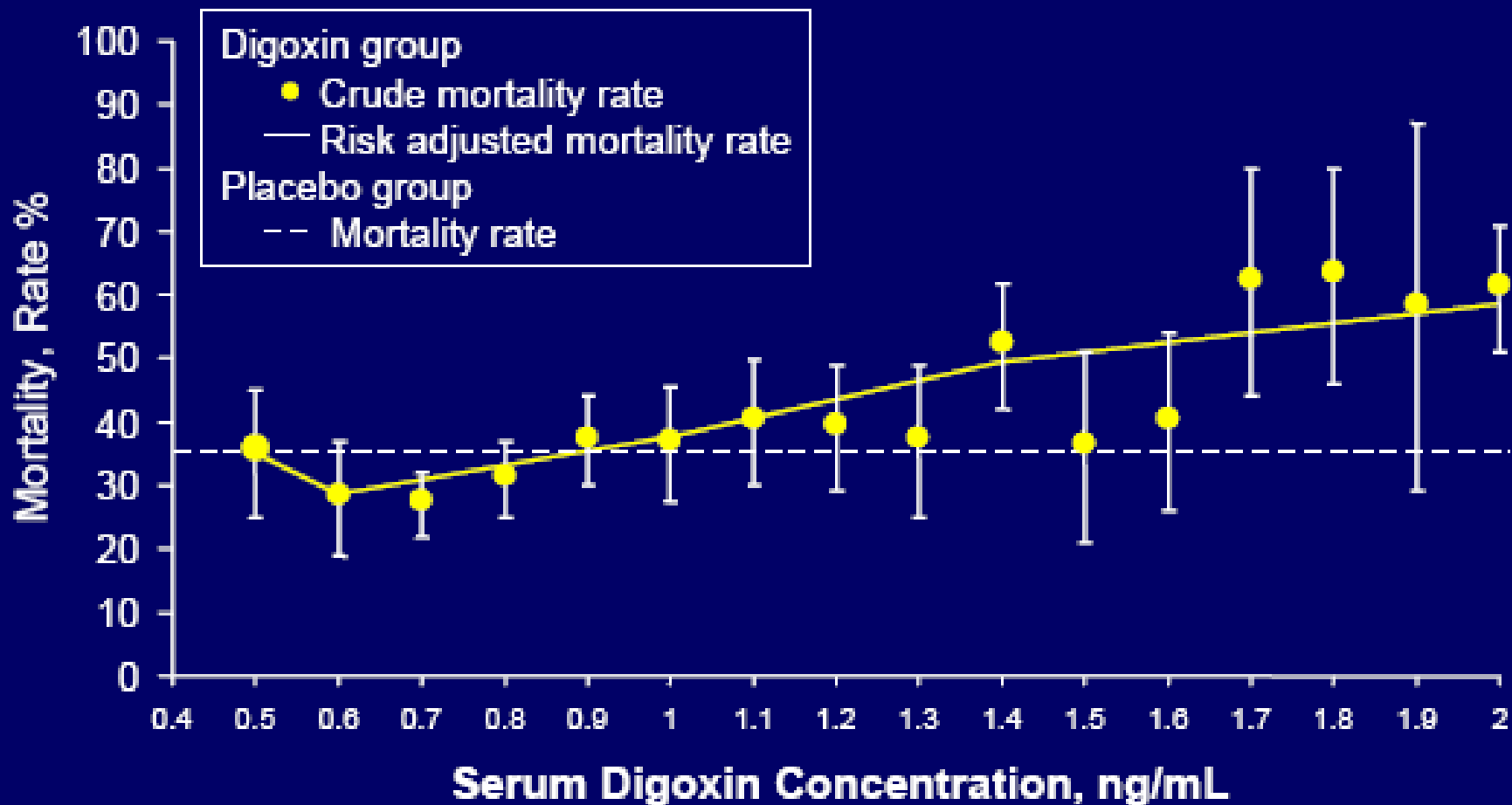
## Celková mortalita



## 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 = 0,6-1,0 nmol/L]

fi.si. s rychlou odp.komor

kardiomegalie

cval



# Ostatní pozitivně inotropní látky

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

# NORADRENALIN

- ♦ převážně vazokonstrikční účinek
- ♦ šokové stavy, cave hypovolemie

# ADRENALIN

- ♦ více inotropní jak vazokonstrikční účinek
- ♦ anafylaktický šok, zástava

# DOPAMIN

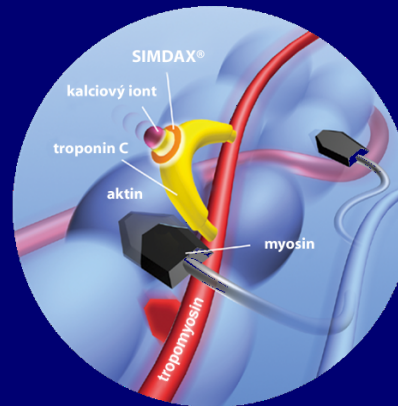
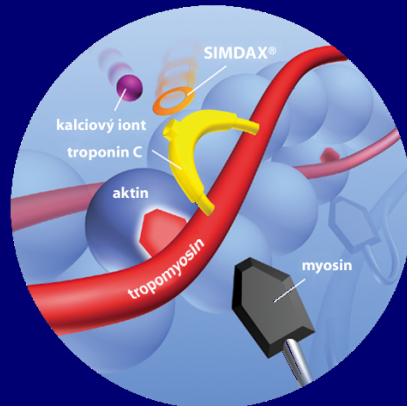
- ◆ nízké dávky renoprotekce??
- ◆ střední dávky inotropie
- ◆ vysoké dávky vasokonstrikce

# DOBUTAMIN

- ◆ inotropní účinek
- ◆ šokové stavy s nízkým minutovým objemem - AIM, pooperační stavy,

# Calcium sensitizers

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

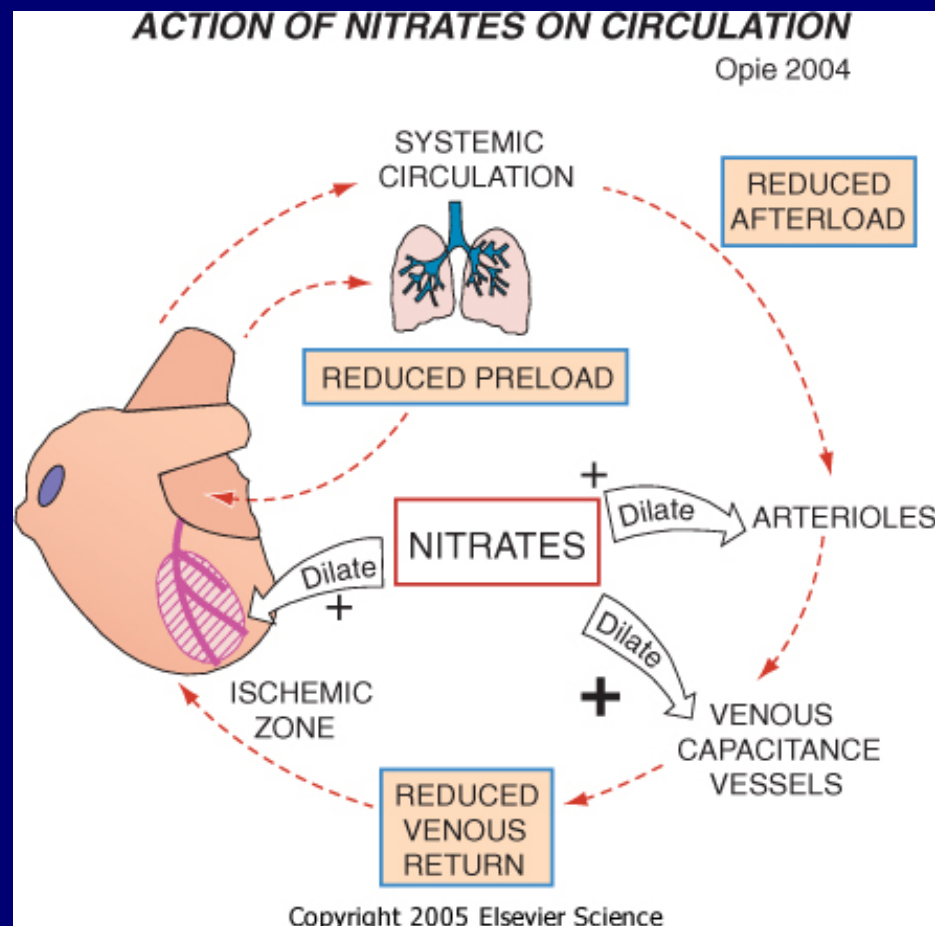


# LEVOSIMENDAN

- inotropní účinek a vazodilatační účinek
- ◆ akutní dekompenzace srdečního selhání

# Nitráty

- \* aktivace GC s následným zvýšením c GMP a uvolněním NO
- \* NTG, ISDN, 5-ISMN, MLD, iPDE V
- \* indikace: AP, HT, CHSS, APH, ED
- \* bolest hlavy, hypotenze, NT
- \* nitroglycerin, ISDN, 5-ISMN.....





# Hypolipidemická léčba

- \* **Statiny**: inhibice HMGCoA (3-OH-3 CH<sub>3</sub> 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

# STATINY

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

➤ **simvastatin a lovastatin:**

- řada klinických studií, nízká cena
- léky první volby u izol. hypercholesterolemie
- 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 statin, řada běžících studií -

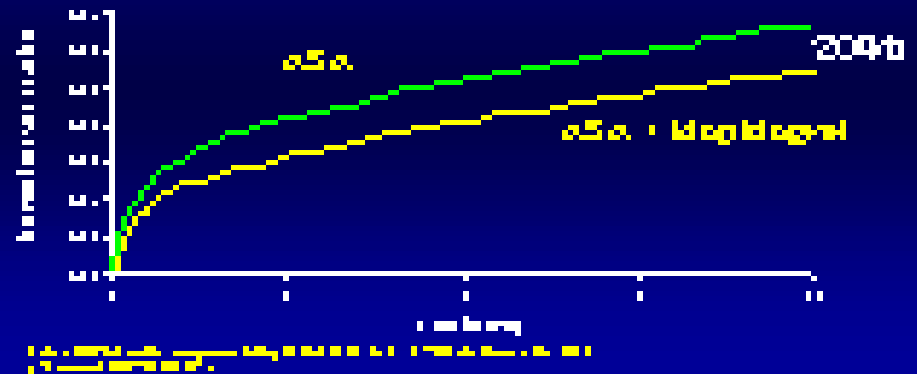
**GALAXY**

# Inhibitory resorpce cholesterolu

- ***Rostlinné steroly***
- - léčebné využití fytoosterolů, pokles LDL-CH o 10-20%
- ***EZETIMIB***
- - inhibice transportního systému v enterocyty
- - blokáda enterohepatálního cyklu cholesterolu
- - pokles LDL-CH o 20%
- - výhodný v komb. se statiny (i v monoterapii)
- - výborná tolerance

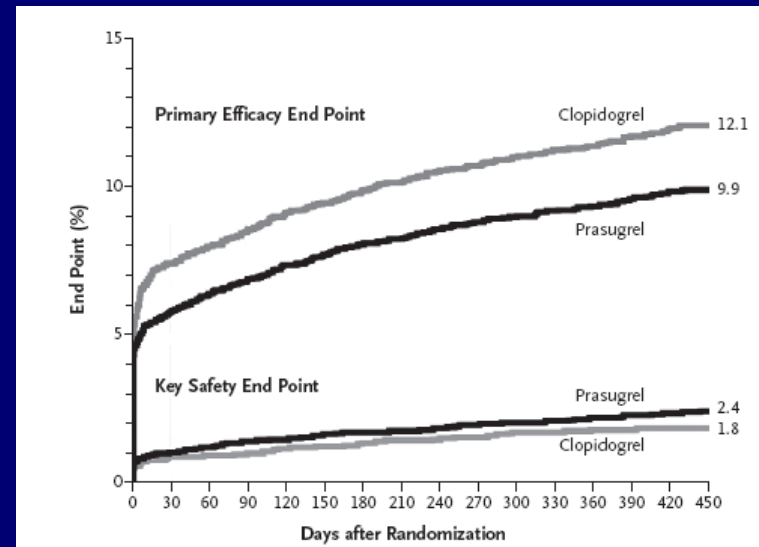
# clopidogrel

- ireverzibilní blokáda aktivace destiček ADP rec.
- riziko lékové interakce a rezistence na farmakogenet. podkladě
- bezpečnější proti ticlopidinu (neutropenie)
- **dávkování:** úvodní (saturační) dávka 600 mg, udržovací 75 mg/24
- studie CURE



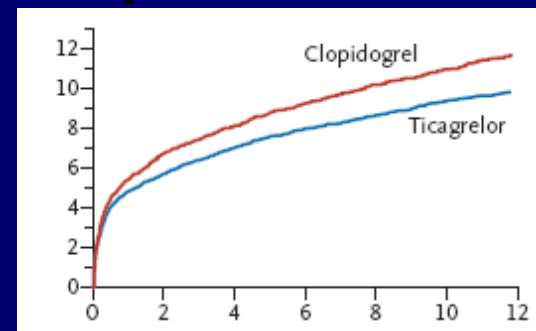
# prasugrel

- ireversib. thienopyridinový blokátor rec. P2Y<sub>12</sub>
- aktivní metabolit (jako clopidogrel)
- vzácná rezistence (není polymorf, ↓ interakcí)
- perorální efekt, nástup účinku již za 30 min
- rychlejší a spolehlivější efekt
- TRITON-TIMI 38



# ticagrelor

- non-thienopyridinový blok. rec.  $P2Y_{12}$
- není akt. metabolit (malý výskyt rezistence)
- reversibilní inhibice receptoru
- perorální, rychlý nástup účinku (1-2 hod)
- spolehlivější, rychlejší, ale krátkodobější inhibice funkce trombocytů proti klopidoogrelu
- PLATO studie ukázala



# Srovnání nových protidestičkových léků

<b>lék</b>	<b>mechan. působení</b>	<b>způsob podání</b>	<b>metab. aktivace</b>	<b>vazba</b>	<b>nástup účinku</b>	<b>délka účinku</b>	<b>dávkování</b>
<b>clopidogrel</b>	<b>antagonist a receptoru P2Y<sub>12</sub></b>	<b>p.o.</b>	<b>citlivá k inhibici</b>	<b>ireversib.</b>	<b>2-4 hod</b>	<b>&gt;72 hod</b>	<b>600 mg (úvod.), dále 75 mg/d</b>
<b>prasugrel</b>	<b>antagonist a receptoru P2Y<sub>12</sub></b>	<b>p.o.</b>	<b>rezist. k inhibici</b>	<b>ireversib.</b>	<b>30 min</b>	<b>&gt;72 hod</b>	<b>60 mg (úvod.), dále 10 mg/d</b>
<b>ticagrelor</b>	<b>antagonist a receptoru P2Y<sub>12</sub></b>	<b>p.o.</b>	<b>není nutná</b>	<b>reversib.</b>	<b>2-4 hod</b>	<b>12 hod</b>	<b>180 mg (úvod.), dále 2x/d 90 mg</b>

# 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

# Indikace heparinu

Plicní embolie

AKS (NAP, NSTEMI,STEMI)

trombolýza

koronární angioplastika

pooperační profylaxe  
(dlouhodobá)

profylaxe a léčba VTE

profylaxe tepenné trombózy

# 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>	

# Interakce kumarinů s léky a potravinami

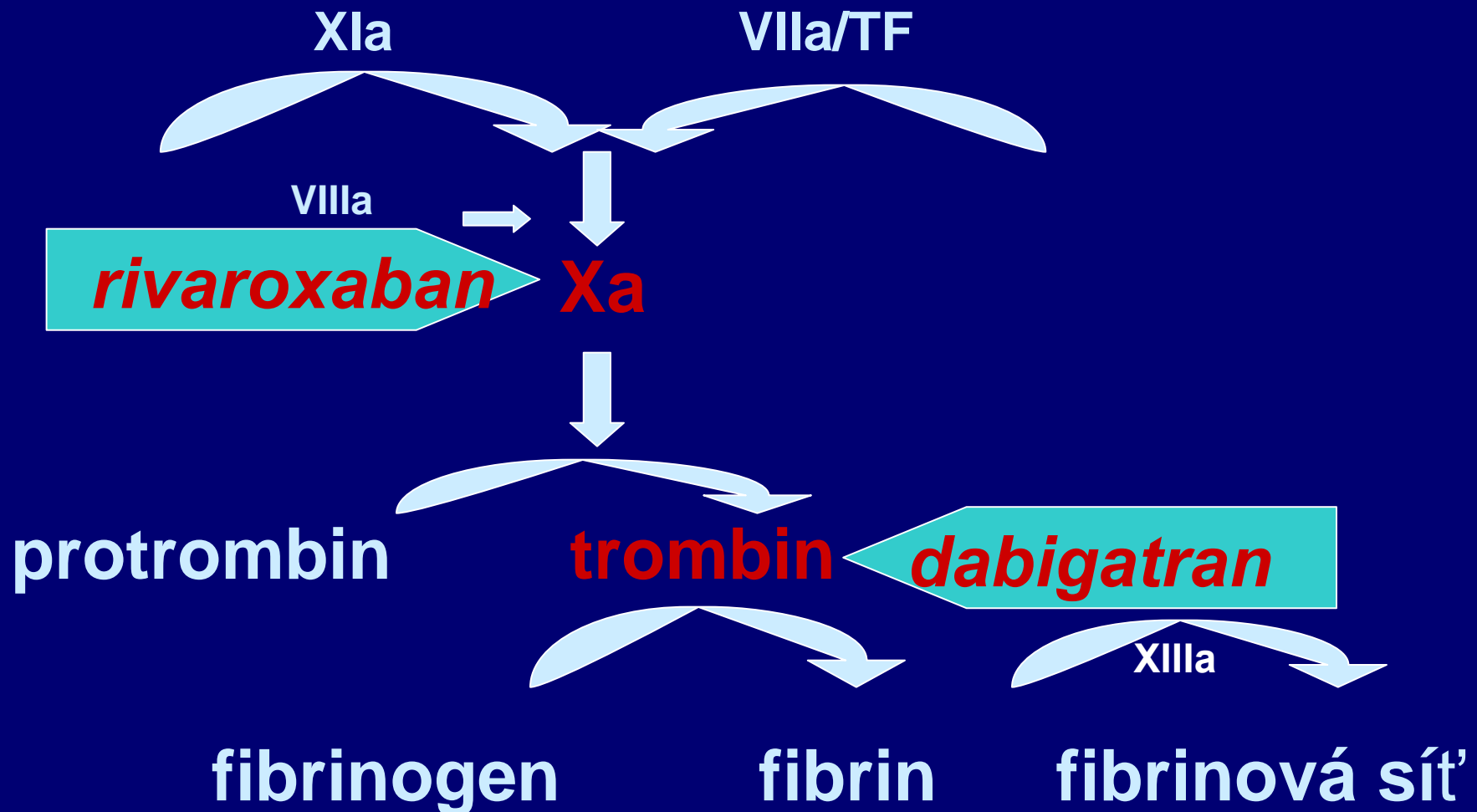
- zvýšení účinku warfarinu (NSAD)
- snížení účinku warfarinu (barbituráty; brokolice)
- vliv na vstřebávání (antacida) a produkci (ATB)
- vliv na cílový důsledek (ASA)

# Komplikace léčby kumariny

- *krvácení* (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)

# Dabigatran a rivaroxaban –

mechanizmus účinku



# Dabigatran a rivaroxaban

výhody a nevýhody - srovnání s warfarinem



- spolehlivý ef. bez nutnosti monitorovat či titrovat dávku (↓ variabilita efektu či rizika lék. interakcí)
- rychlý nástup a defin. délka účinku po perorálním podání (apl. 1-2x denně)
- vyšší adherence k léčbě



- nedostupnost antidota
- nedostupnost testů na monitorování antikoagulační aktivity
- vyšší cena



# Srovnání nových antikoagulancií

<b>lék</b>	<b>mechan. působ.</b>	<b>způsob podání</b>	<b>renál. elim.</b>	<b><math>t_{1/2}</math></b>	<b>nástup účinku</b>	<b>biolog. dostup.</b>
<b>dabigatran</b>	<b>antag. trombinu</b>	<b>per os</b>	<b>80%</b>	<b>12-17 hod</b>	<b>1-3 hod</b>	<b>6%</b>
<b>rivaroxaban</b>	<b>antag. f. Xa</b>	<b>per os</b>	<b>66%</b>	<b>5-9 hod</b>	<b>2-3 hod</b>	<b>80%</b>
<b>fodaparinux</b>	<b>antag. f. Xa</b>	<b>parent. - s.c.</b>	<b>100%</b>	<b>13-15 hod</b>	<b>1-2 hod</b>	<b>100% při s.c. aplik.</b>

# Indikace antikoagulační léčby

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

# tPA - altepláza (Actilyse)

- ✓ akutní masivní plicní embolie doprovázené porušenou hemodynamickou stabilitou.
- ✓ fibrinolytická léčba akutních ischemických centrálních mozkových příhod (CMP) je léčbu nutno zahájit do 6 hodin od vzniku příznaků mozkové příhody a po předchozím vyloučení intrakraniálního krvácení vhodnou zobrazovací metodou
- ✓ akutní infarkt myokardu, tam kde nelze do 90 minut provést PCI.

# tPA - altepláza (Actilyse)

Celková dávka 100 mg by měla být podána během 2 hodin:

- ✓ 10 mg jako intravenózní bolus během 1-2 minut 10 ml 5 ml
- ✓ následně 90 mg v nitrožilní infúzi během 2 hodin 90 ml 45 ml

# 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

# Propafenon - Ic

Účinky: blokuje Na kanál, inhibuje aktivaci betareceptorů sympatiku.

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

# Metoprolol – II tř.

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

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

NÚL: hypotenze, únava, torsades de  
pointes

Indikace: KES, KT a prevence FK

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



# 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

# 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)

# Rizika antiarytmické léčby

PROARYTMICKÝ VLIV

všechna antiarytmika!!

NEGATIVNÍ INOTROPIE

IA+ IC, CaA, BB

OSTATNÍ

toxický vliv (plíce, játra ap.)