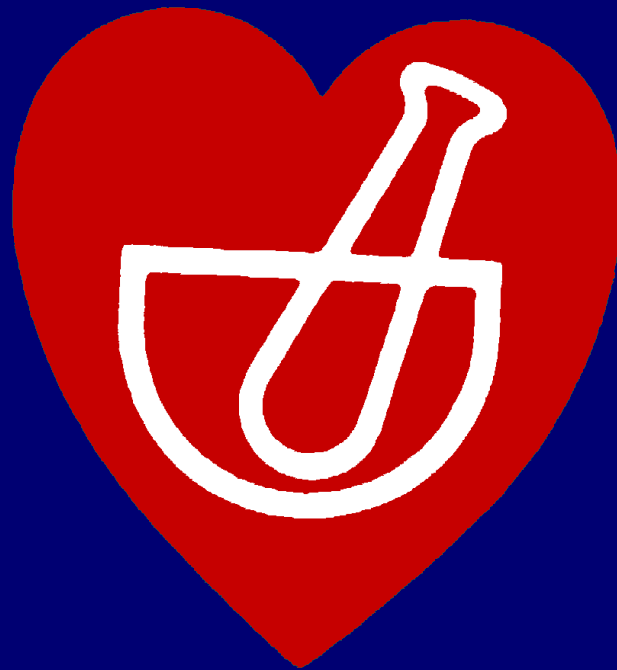


Základy kardiiovaskulární farmakoterapie



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

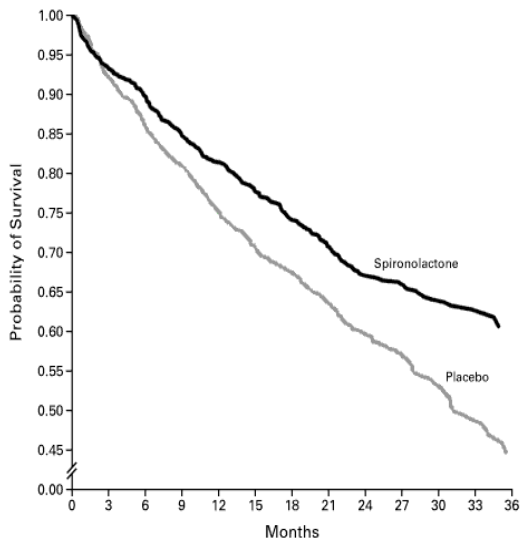
1 x 40 - 80

Blokátory aldosteronu

Spirolonakton (eplerenon)

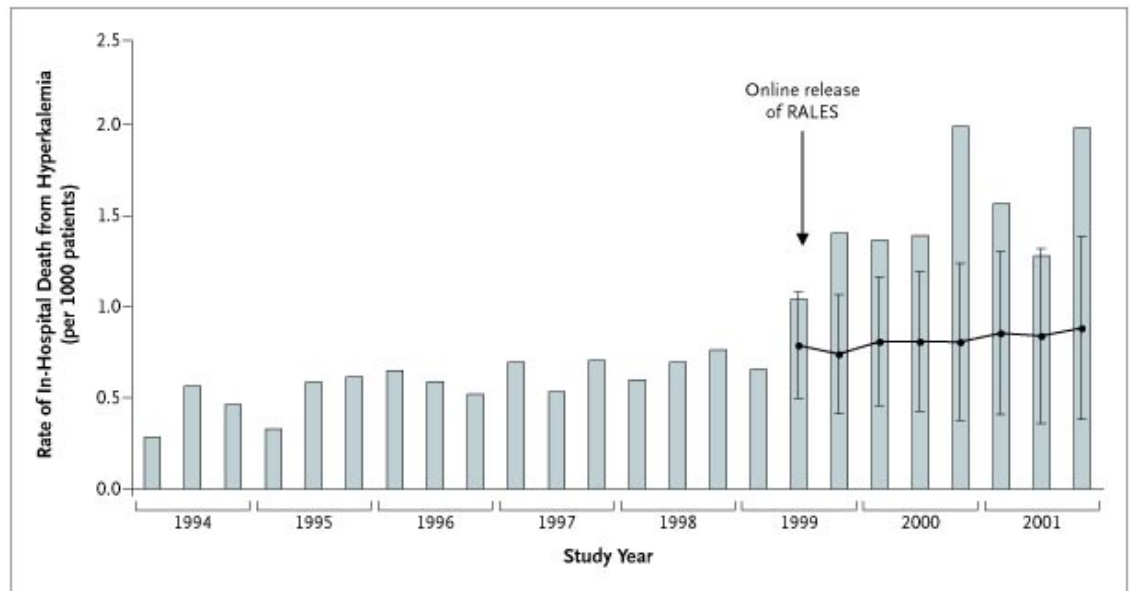
👉 studie **RALES** NYHA III-IV

👉 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 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

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

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

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

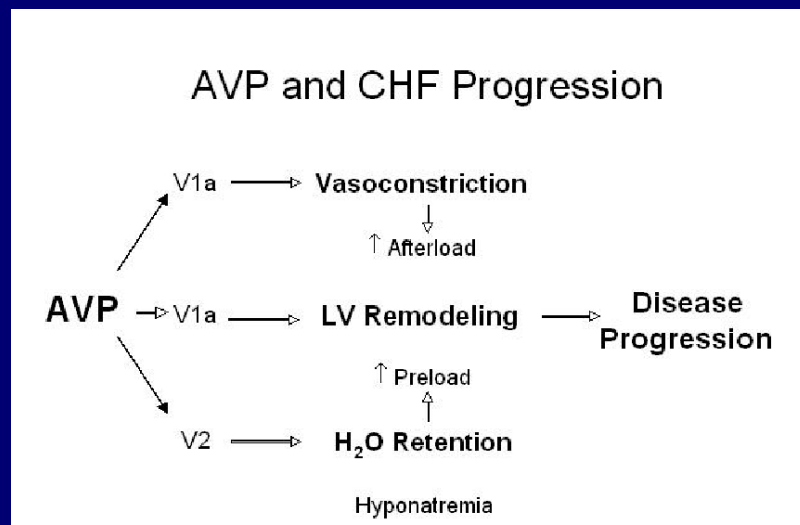
AQUARETIKA

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

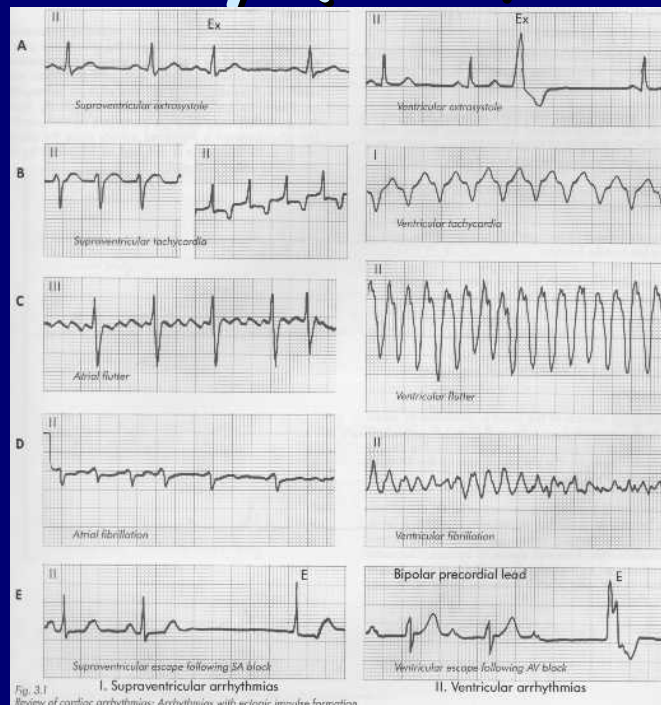
- únava, deprese, žluté vidění

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

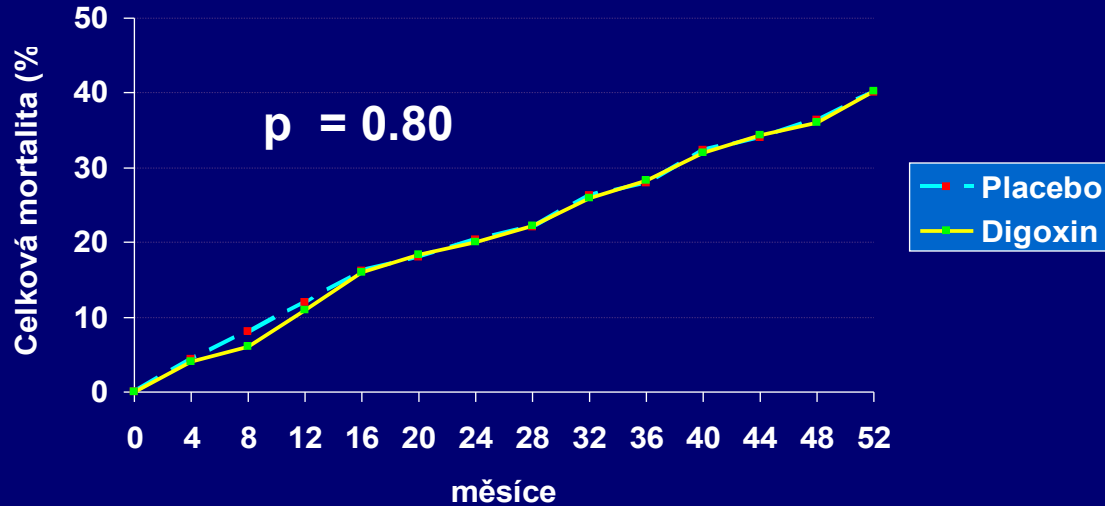
The Effect of Digoxin on Mortality and Morbidity in Patients with Heart failure

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

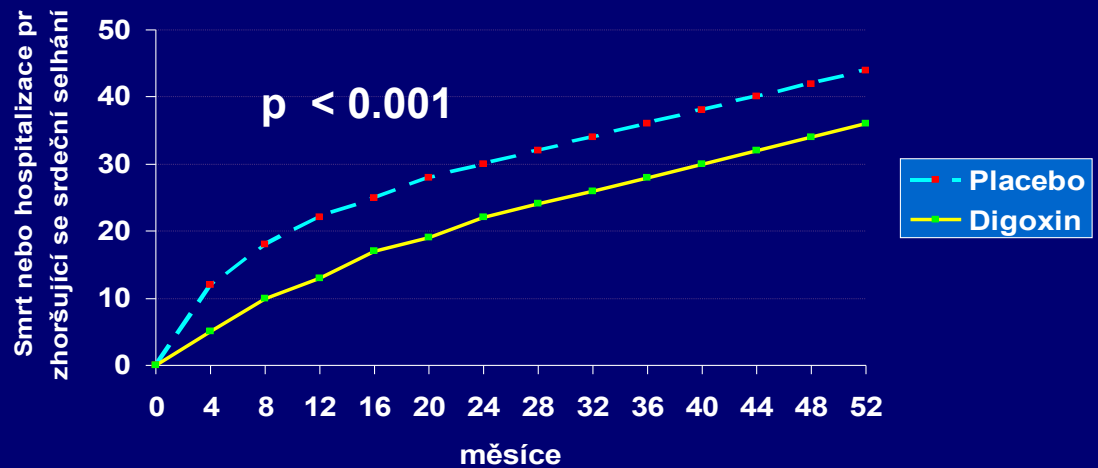
N.Eng.J.Med.1997, 336:525-533

DIG

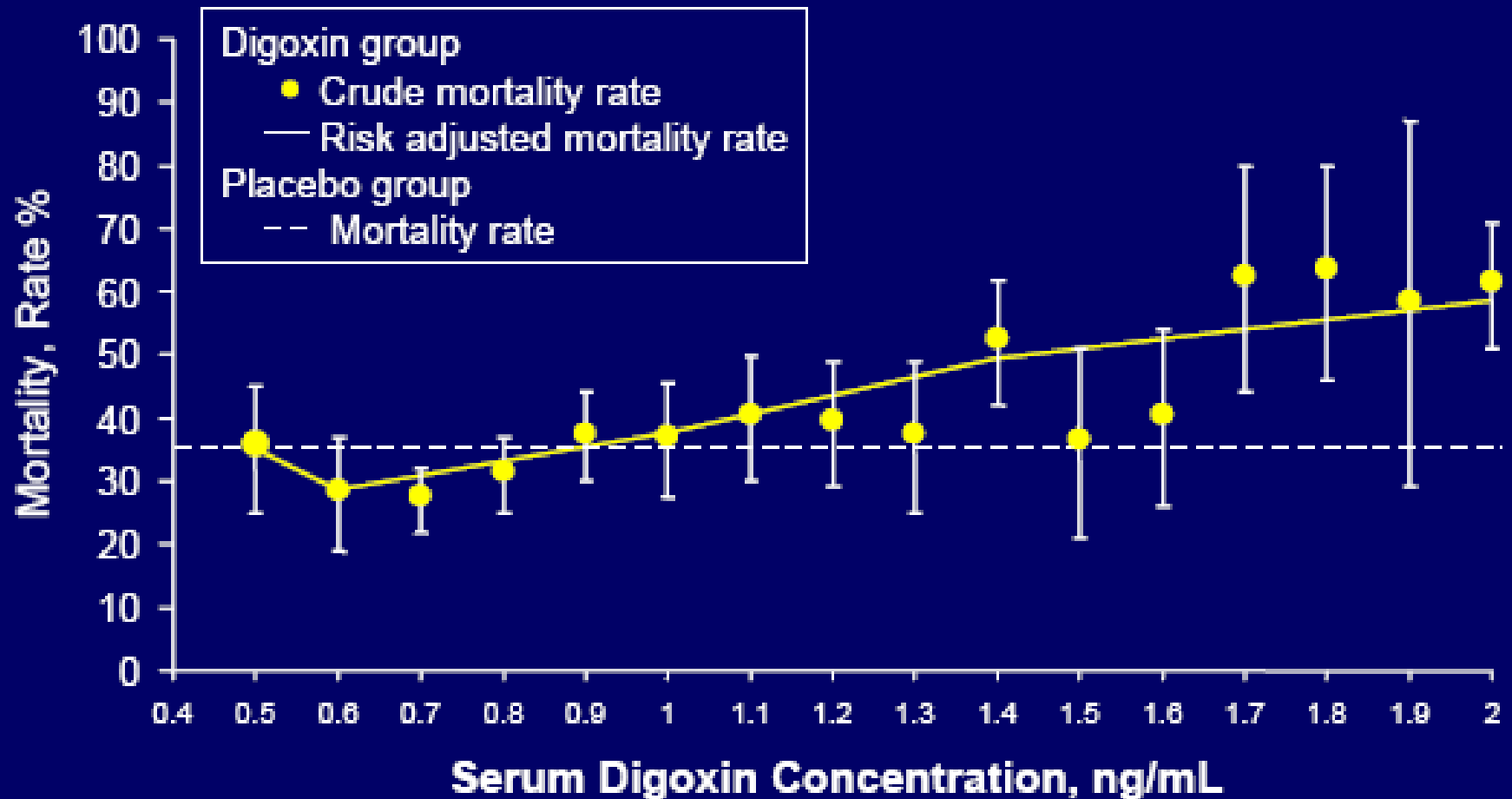
Celková mortalita



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

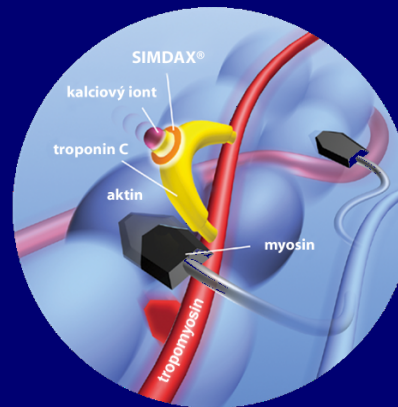
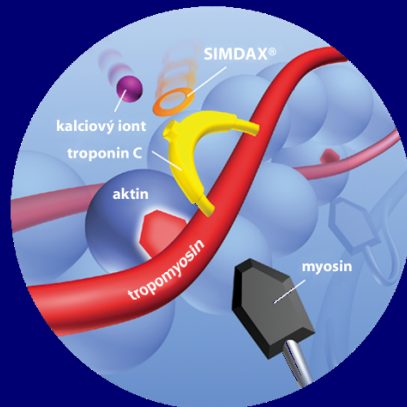
- ◆ nízké dávky renoprotekce??
- ◆ střední dávky inotropie
- ◆ vysoké dávky vasokonstrikce

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

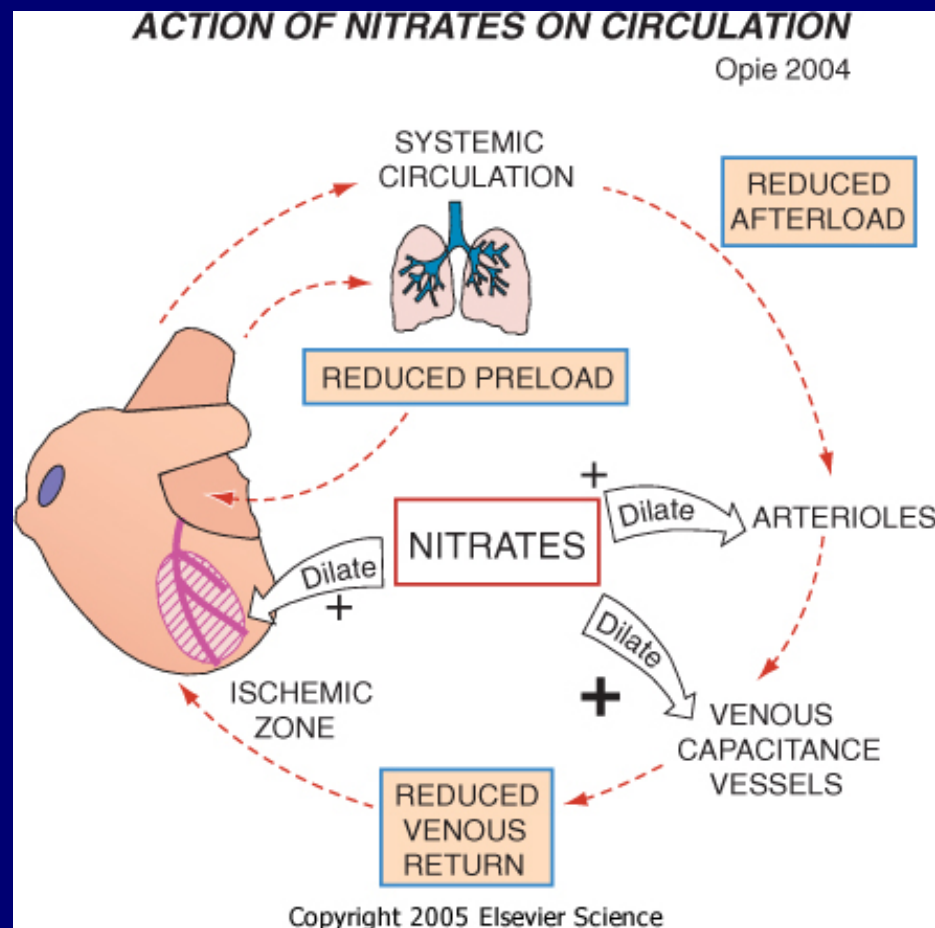


LEVOSIMENDAN

- 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 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

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 -

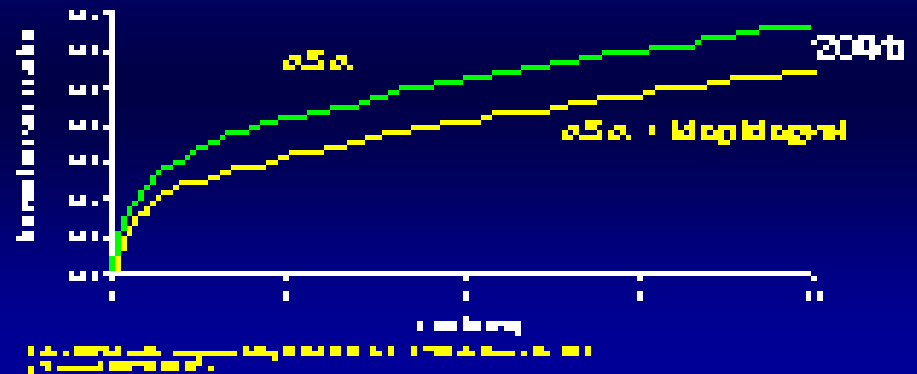
GALAXY

Inhibitory resorpce cholesterolu

- *Rostlinné steroly*
- - léčebné využití fytosterolů, 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

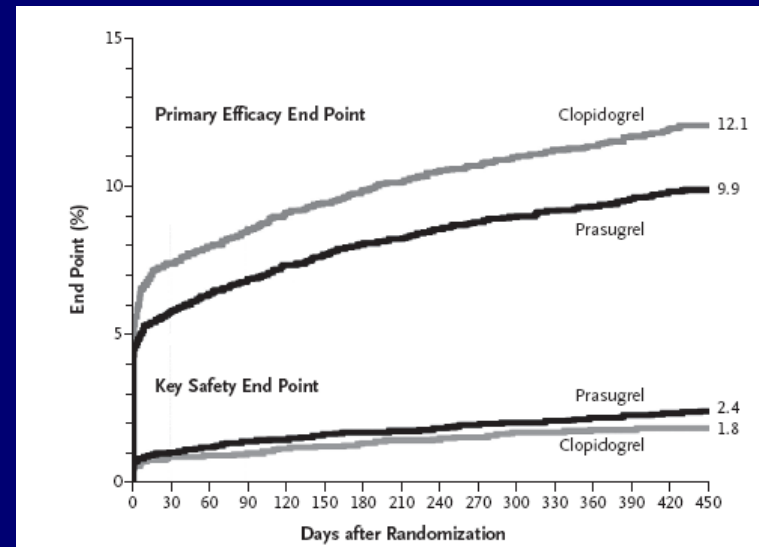
clopidogrel

- 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



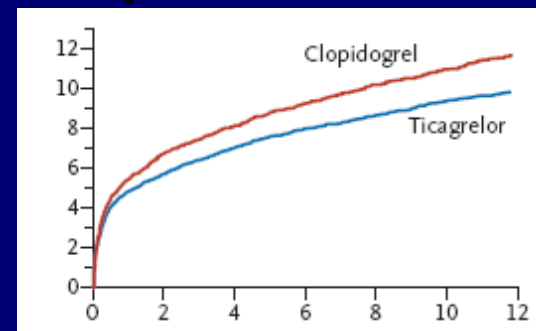
prasugrel

- ireversib. thienopyridinový blokátor rec. P2Y₁₂
- 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

lék	mechan. působení	způsob podání	metab. aktivace	vazba	nástup účinku	délka účinku	dávkování
clopidogrel	antagonist a receptoru P2Y₁₂	p.o.	citlivá k inhibici	ireversib.	2-4 hod	>72 hod	600 mg (úvod.), dále 75 mg/d
prasugrel	antagonist a receptoru P2Y₁₂	p.o.	rezist. k inhibici	ireversib.	30 min	>72 hod	60 mg (úvod.), dále 10 mg/d
ticagrelor	antagonist a receptoru P2Y₁₂	p.o.	není nutná	reversib.	2-4 hod	12 hod	180 mg (úvod.), dále 2x/d 90 mg

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

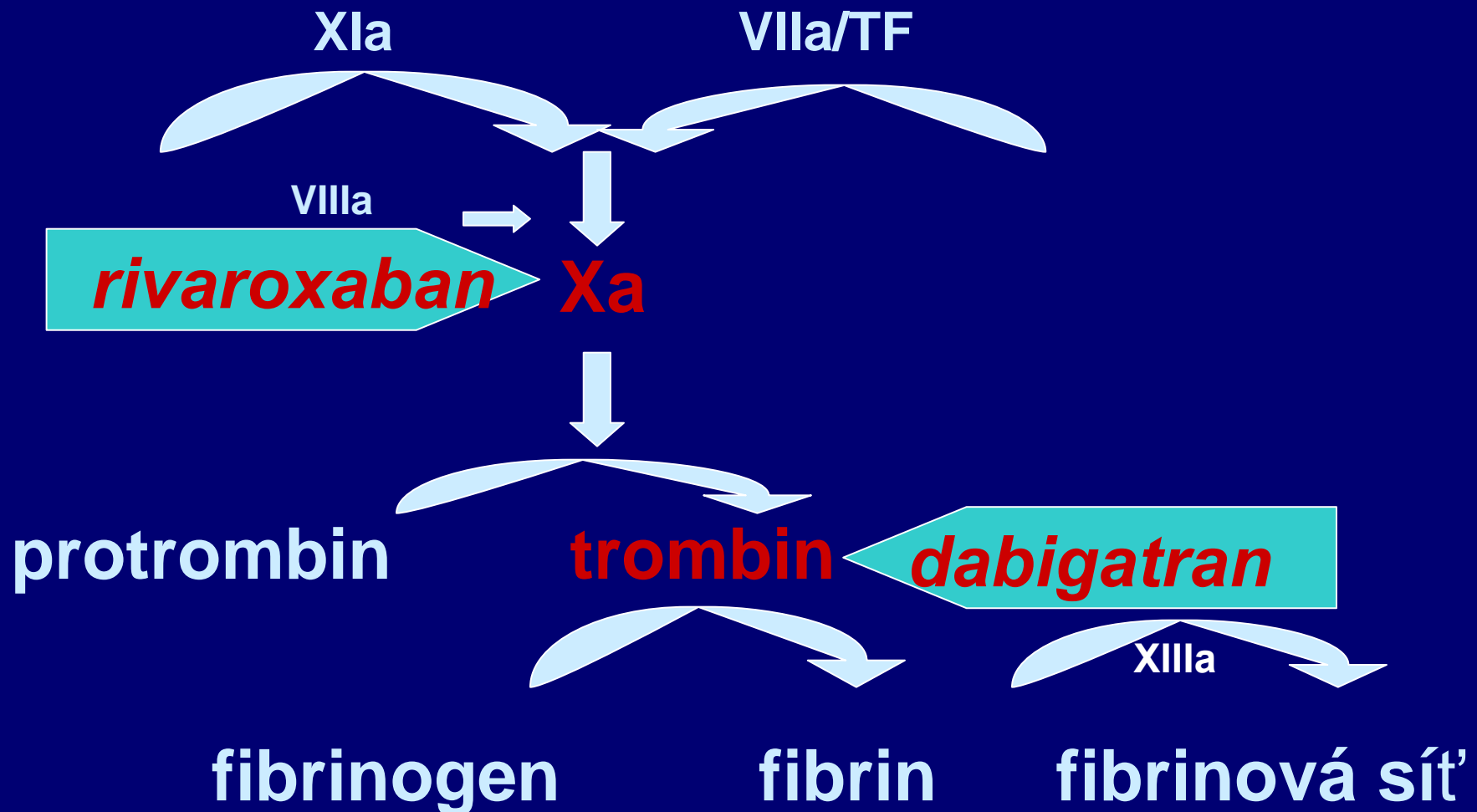
- zvýšení účinku warfarinu (NSAD)
- snížení účinku warfarinu (barbituráty; brokolice)
- vliv na vstřebávání (antacida) a produkci (ATB)
- vliv na cílový důsledek (ASA)

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

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

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.)