

LÉČBA

HYPERTENZE

Etioopatogeneze esenciální hypertenze

Příčinou EH je abnormalita regulačních mechanismů na různých úrovních:

- 1) korové regulace*
- 2) sympatoadrenální regulace*
- 3) osy renin - angiotenzin - aldosteron*
- 4) renálních tubulárních systémů*
- 5) depresorických systémů (kininy, natriuretické hormony, prostanoidy, EDRF/NO,...)*

Proč hypertenzi
léčit?

Hlavní cíl léčby pacientů s hypertenzí:

- ➔ nejen pouhé snížení TK
- ➔ dosažení maximálního snížení rizika KV chorob
(snížení působení rizikových faktorů:
*kouření, dyslipidémie, obesita, metabolický
syndrom, diabetes mellitus*)
- cílem je snížení KV a celkové mortality

Arteriální hypertenze

- prevalence – asi 40%
dospělé populace
- jeden z nejvýznamnějších RF
vzniku KV onemocnění
(iktu, ICHS)

IDEÁLNÍ ANTIHYPERTENZIVUM

- 1) dostatečný antihypertenzní účinek u širokého spektra nemocných
- 2) kontrolu krevního tlaku v průběhu **celých 24 hodin** - pokud možno při jedné denní dávce
- 3) dostatečnou prevenci vývoje orgánových změn
- 4) minimum nežádoucích účinků
- 5) příznivé účinky na zpomalení aterosogeneze,
- 6) doložení efektu na pokles mortality a morbidity

Hlavní třídy antihypertenziv:

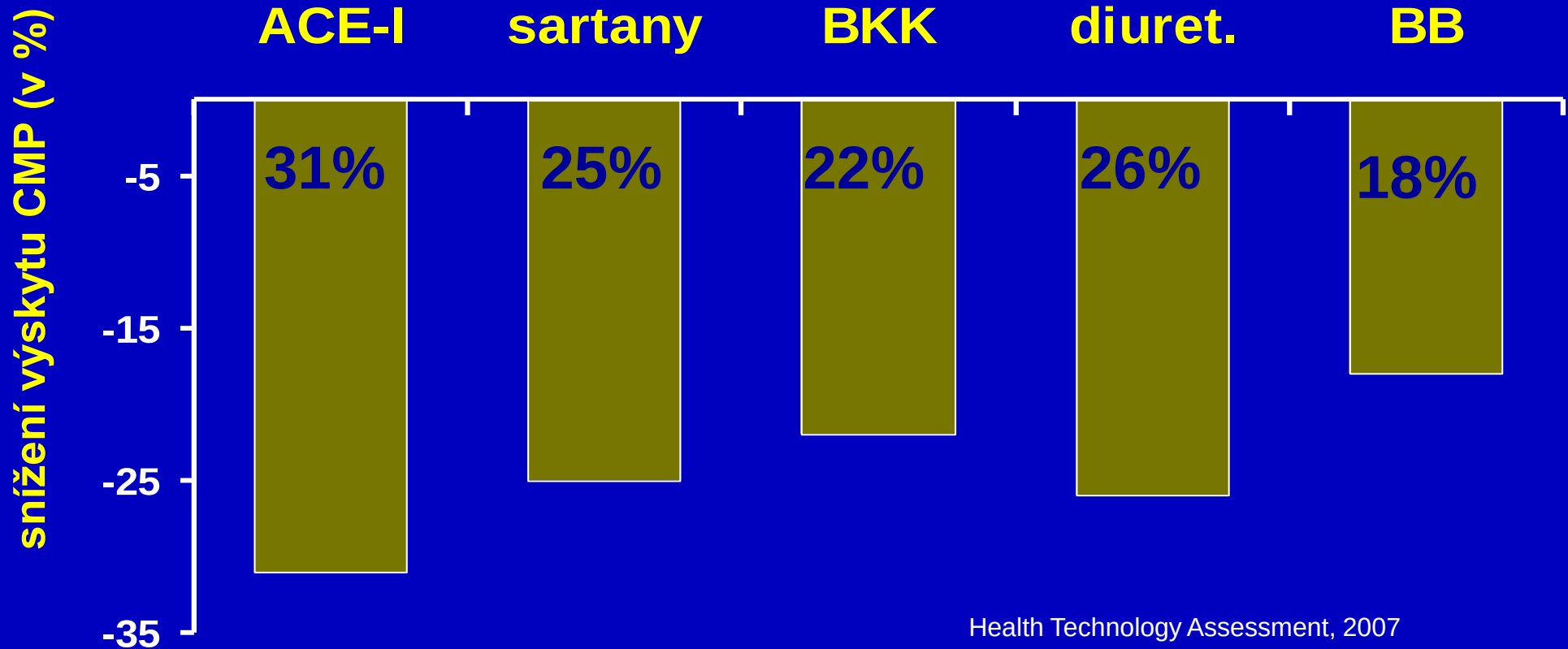
- **diuretika**
- **β -blokátory**
- **blokátory kalciových kanálů**
- **inhibitory ACE**
- **blokátory receptorů angiotensinu II (AT_1)**
- **periferní α - blokátory**
- **centrálně působící látky:**
 - agonisté α_2 -receptorů**
 - agonisté imidazolinových receptorů**
- **přímé vazodilatátory**

Doplňková antihypertenziva

druhá řada

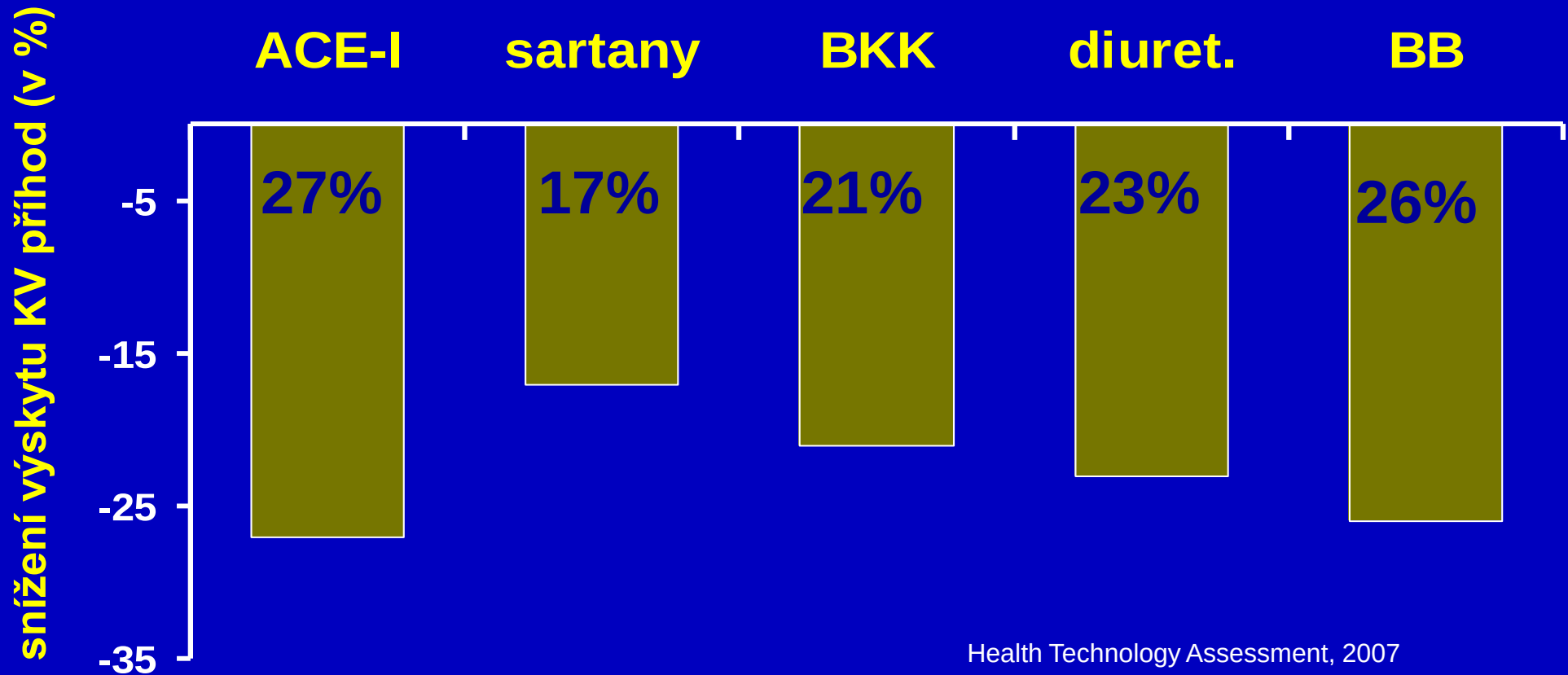
- **periferní α - blokátory**
- **centrálně působící látky:**
 - agonisté alfa₂-receptorů
 - agonisté imidazolinových receptorů
- **přímé vasodilatační látky**

Snížení výskytu mozkových příhod v prim. i sekund. prevenci *(analýza >200 studií, >40 tis. nem.)*



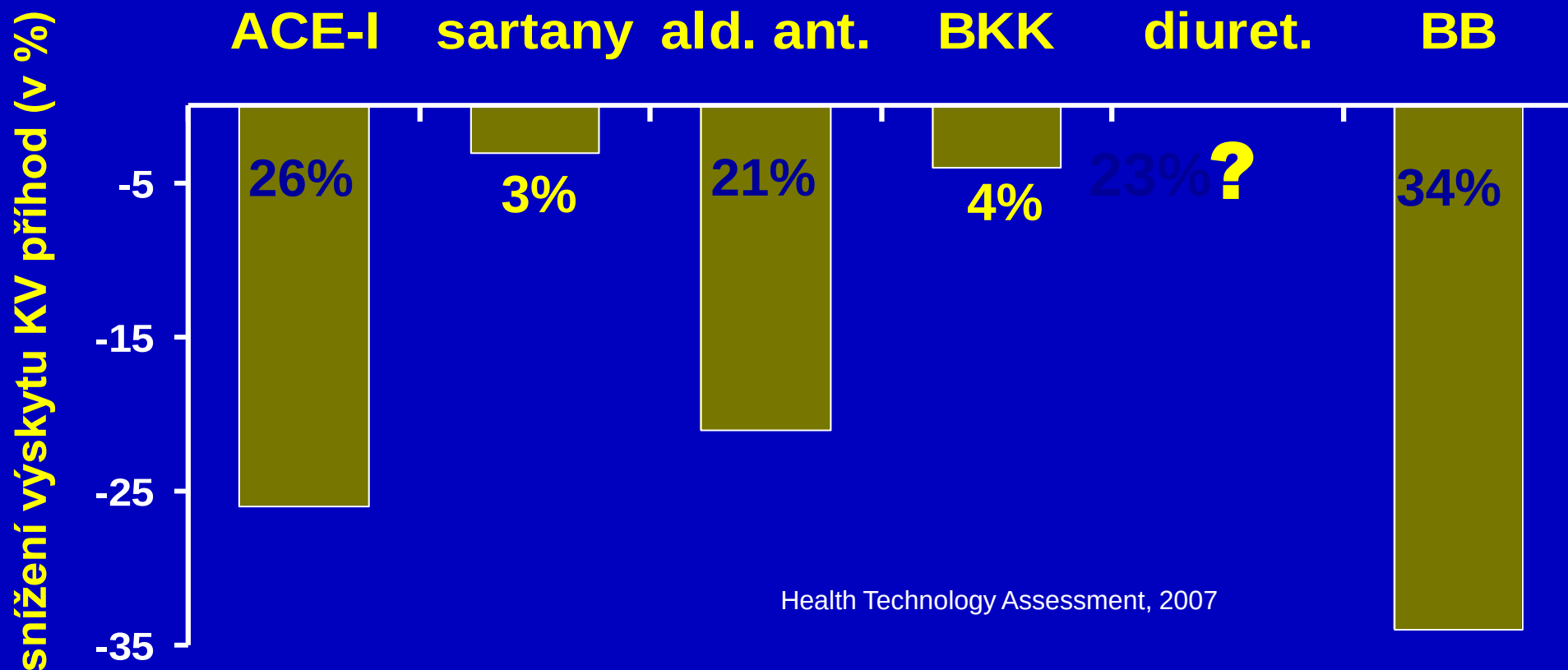
Jsou rozdíly v dopadu na prognózu

Snížení výskytu KV příhod v primární i sekund. prevenci (*analýza >200 st., >40 tis. nem.*)



Jsou rozdíly v dopadu na prognózu

Snížení mortality chron. srdečního selhání (analýza > 40 studií, 36 tis. nem.)



Jsou rozdíly v dopadu na prognózu

DIURETIKA V LÉČBĚ HYPERTENZE

DIURETIKA

- **komplexní účinek u hypertenze – natriuretický a diuretický efekt a snížení hladiny natria (vasodilatace)**
- diuretika u hypertenze významně snižují výskyt mozkových a koronárních příhod, snižují výskyt srdečního selhání a snižují mortalitu nemocných
- **v léčbě hypertenze výhodná zejm. thiazidová diuretika**
- **nevhodná jsou kličková diuretika**
- základní skupinou zejména do kombinací
- podávána u hypertenze v malých dávkách
- méně vhodná u diabetiků a renální insuficience
- díky aktivaci syst. RAA je výhodná komb. s ACE-I či sartany

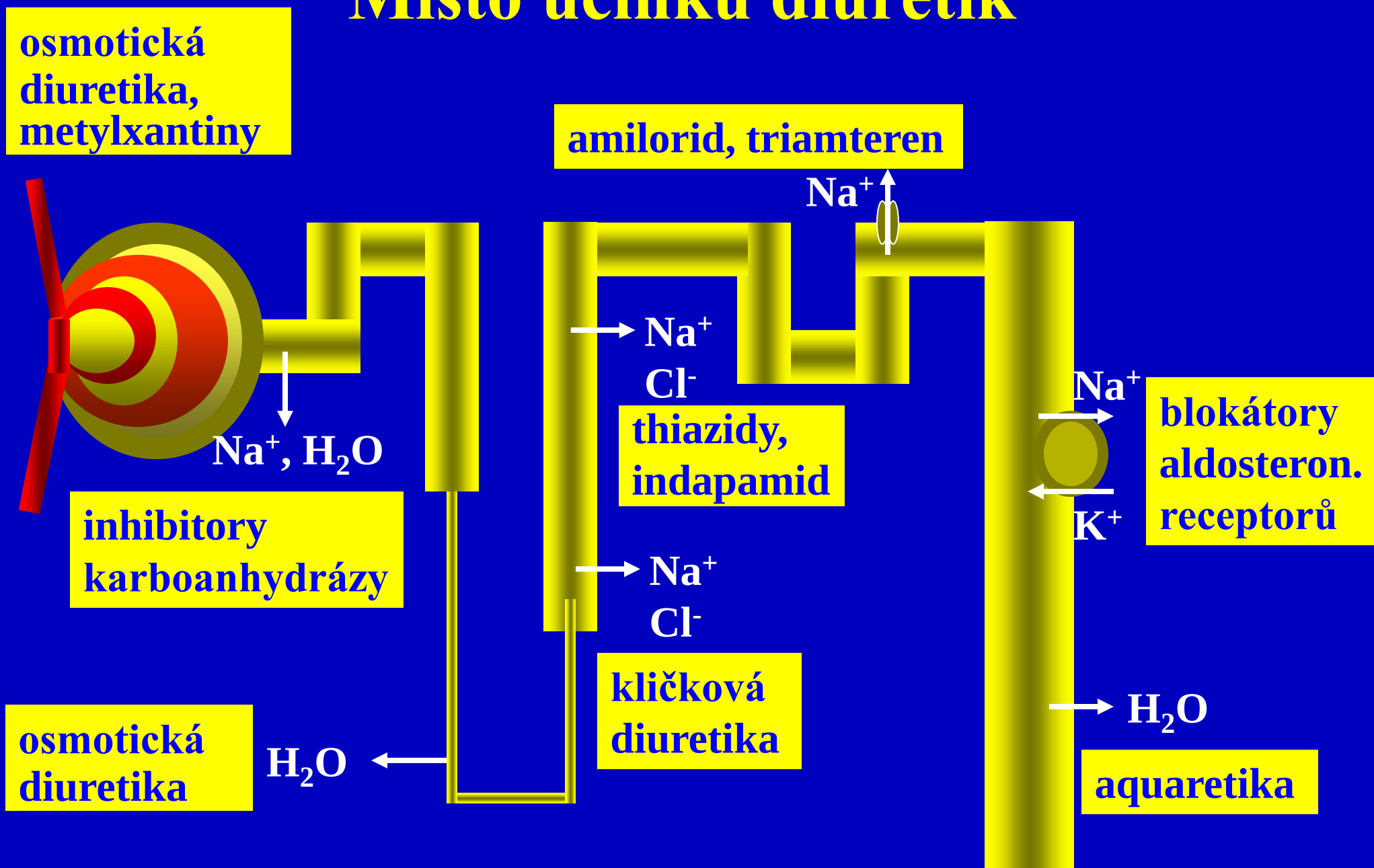
DIURETIKA

- **inhibice spec. proteinů transportujících ionty v tubul. systému ledvin** (*kličková a thiazidová diuretika, kalium šetřící diuretika*)
- **zvýšení glomerulární filtrace** (*osmotická diuretika, metylxantiny*)
- **inhibice působení aldosteronu** (*blokátory aldost. receptorů*) **nebo vazopresinu** (*blokátory vazopres. receptorů – aquaretika, event. alkohol*)

DIURETIKA – hlavní skupiny

- diuretika Henleho kličky
- diuretika distálního tubulu (thiazidy)
- diuretika šetřící kalium
- inhib. aldosteronových receptorů
- aquaretika (vaptany)
- osmotická diuretika, inhib. karboanhydrázy

Místo účinku diuretik



DIURETIKA DIST. TUBULU - THIAZIDY

inhibice Na^+/Cl^- kotransportu v distálním tubulu

- menší diuretický efekt, pomalý nástup účinku, dlouhý biol. poločas, stabilní biol. dostupnost
- přestávají fungovat při poklesu GF (neúčinné u pac. s renální insuficiencí)
- antihypertenziva zákl. řady
- potenciace kličkových diuretik (výhodná komb.)
- snížení vylučování kalcia (léčba kalciurie)

DIURETIKA DIST. TUBULU - THIAZIDY

- **hydrochlorothiazid** (6-12 h, 6,25-25 mg),
- **chlorthalidon** (48-72h, 6,25-25 mg)
 - aplikace 1x denně, event. obden
 - chlorthalidon výhodnější pro delší dobu účinku
- **indapamid**: též vazodilatační efekt (16-36 h, 2,5 mg)

DIURETIKA DIST. TUBULU - THIAZIDY

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

- **deplece kalia, hypokalémie**
 - zvýšená směna za natrium při jeho větší nabídce v tubulu
- **hyponatrémie, hypovolémie, hypotenze**
- **metabolický účinek** ve vyšších dávkách:
 - porucha glycidového a lipidového metabolismu, hyperurikémie
- **jednoznačný trend k užívání ↓ dávek,**
- **opatrně u diabetiků**

DIURETIKA ŠETŘÍCÍ KALIUM

inhibice Na^+ kanálu ve sběrném kanálku

- malý diuretický efekt, předností je retence kalia

I: profylaxe deplece kalia při léčbě kličkovými či thiazidovými diuretiky, kombinace kličkových diuretik s kalium šetřícími diuretiky vede ke zlepšení prognózy nemocných (pokles náhlých úmrtí)

NÚ: hyperkalémie

DIURETIKA ŠETŘÍCÍ KALIUM

amilorid:

- malý diuretický účinek, pomalý nástup účinku, dlouhý biologický poločas (dny),
- vhodné do kombinací s diuretiky (kličkovými i s thiazidy)
- indikace - antihypertenziva i v léčbě srdečního selhání
- *triamteren*: méně výhodný, kratší diuretický účinek

Results of clinical trials with diuretics for treatment of hypertension:

decreased:

Total mortality

Cardiovascular mortality

Cardiovascular morbidity:

- **MI**
- **heart failure**
- **stroke**

Diuretics should be a part of any
combination therapy of
hypertension,

they are safe, effective and cheap

β -BLOKÁTORY

- jedna z nejvýznamnějších
skupina léků v prevenci a léčbě
kardiovaskulárních chorob

Efekt α a β -adrenergní stimulace

$\alpha 1$	hladká svalovina (vask., GU) játra srdce	kontrakce glykogenolýza $\uparrow$ kontraktility
$\alpha 2$	pankres (β -bb.) hladká svalovina (vaskulární)	$\downarrow$ sekr. insulinu kontrakce
$\beta 1$	myokard juxtaglomerulární aparát	$\uparrow$ TF a vedení, $\uparrow$ kontraktility $\uparrow$ reninu
$\beta 2$	hladká svalovina (vask., bronch., GU) játra	relaxace glukoneogeneze, glykogenolýza
$\beta 3$	tuková tkáň	lipolýza

Krátkodobý a dlouhodobý efekt SYMPATOADRENÁLNÍ AKTIVACE

AKUTNÍ ADAPTACE

- zvýšení srdeční frekvence
- zvýšení kontrakility
- periferní vazokonstrikce
(udržení srdečního výdeje
a perfuzního tlaku)

⇒ **UDRŽENÍ**

CIRKULACE

CHRON. MALADAPTACE

- prohloubení ischemie
- nekróza a apoptóza myoc.
- retence sodíku a vody
- proarytmický efekt
- inzulinorezistence
- aktivace trombocytů

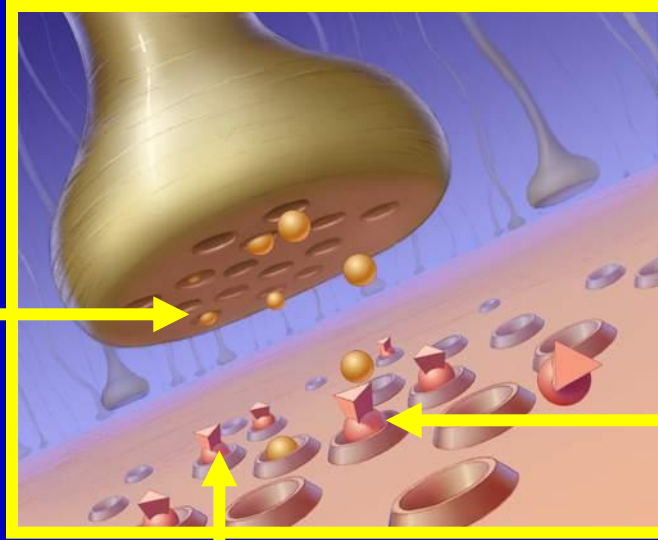
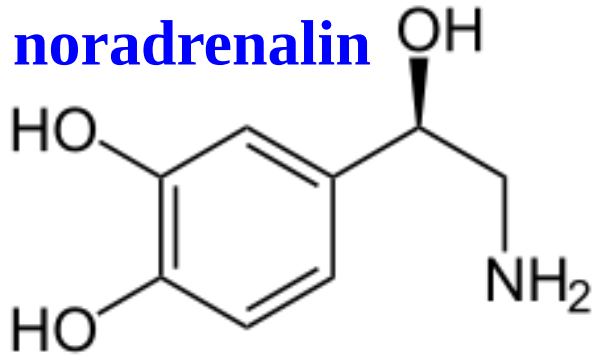
⇒ **ZHROUCENÍ**

CIRKULACE

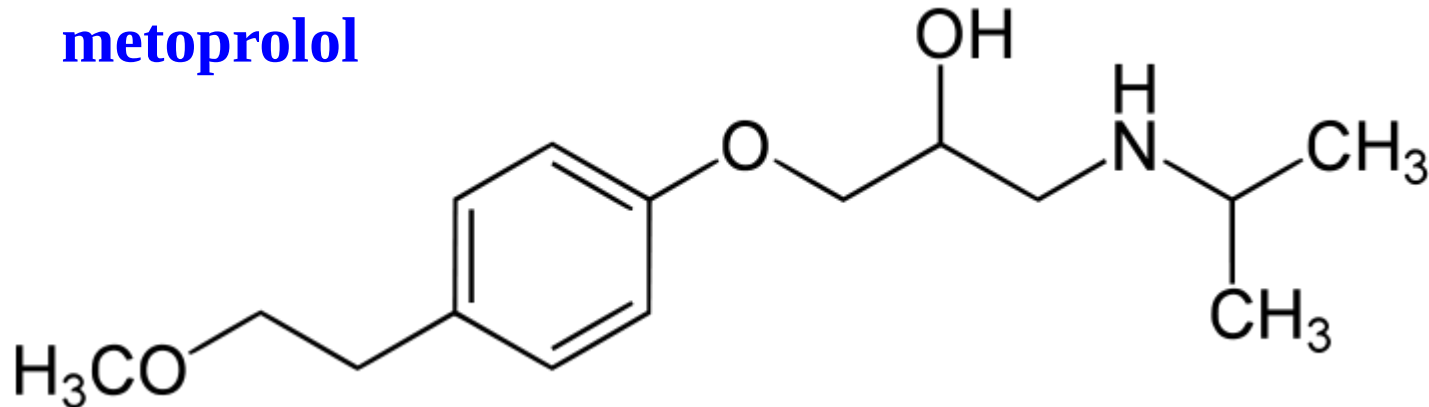
Mechanismus účinku

- blokáda postsynaptické aktivace

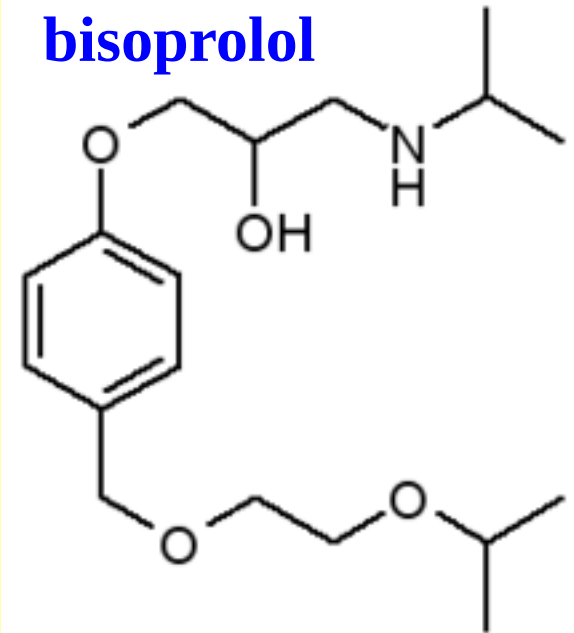
noradrenalin



metoprolol



bisoprolol



Mechanismus účinku β -blokátorů

účinek blokády receptorů β_1

- zpomalení tvorby vzruchu v sinusovém uzlu
 - zpomalení vedení vzruchu převod. systémem
 - snížení dráždivosti myokardu
 - snížení kontrakility myokardu
- ⇒ pokles srdeční frekvence a srdečního výdeje,
stabilizace myokardu - snížení fibril. prahu
- snížení výdeje reninu ⇒ snížení krevního tlaku

Mechanismus účinku β -blokátorů

účinek blokády receptorů β_2 a β_3

- zvýšení napětí svaloviny cévní stěny
⇒ vazokonstrikce
- zvýšení napětí svaloviny bronchů
⇒ bronchokonstrikce
- metabolický efekt
⇒ lipolýza, hyperglykemie

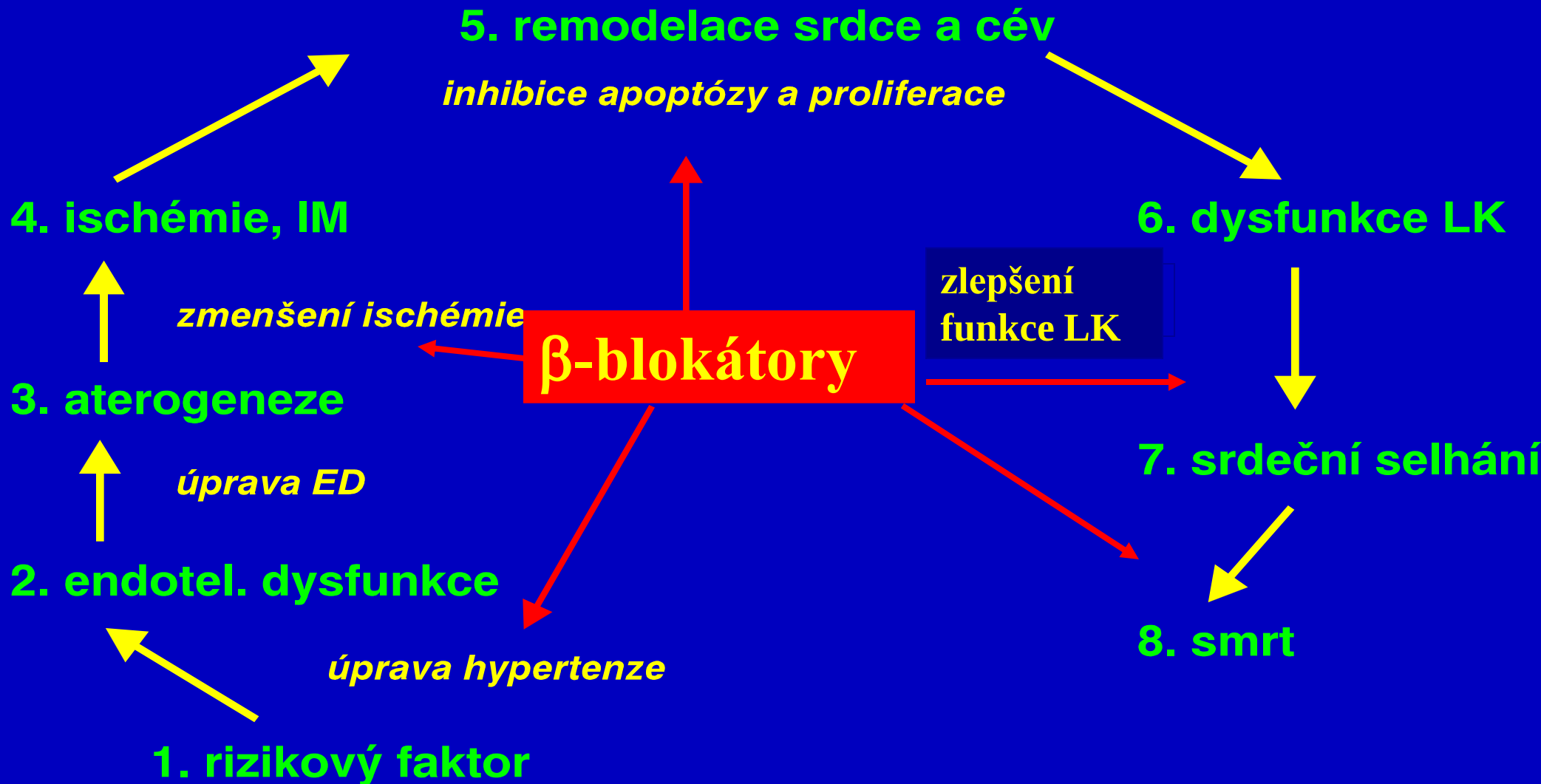
β -BLOKÁTORY V LÉČBĚ HYPERTENZE

MECHANIZMUS ÚČINKU β -BLOKÁTORŮ V LÉČBĚ HYPERTENZE

přímý antihypertenzní efekt

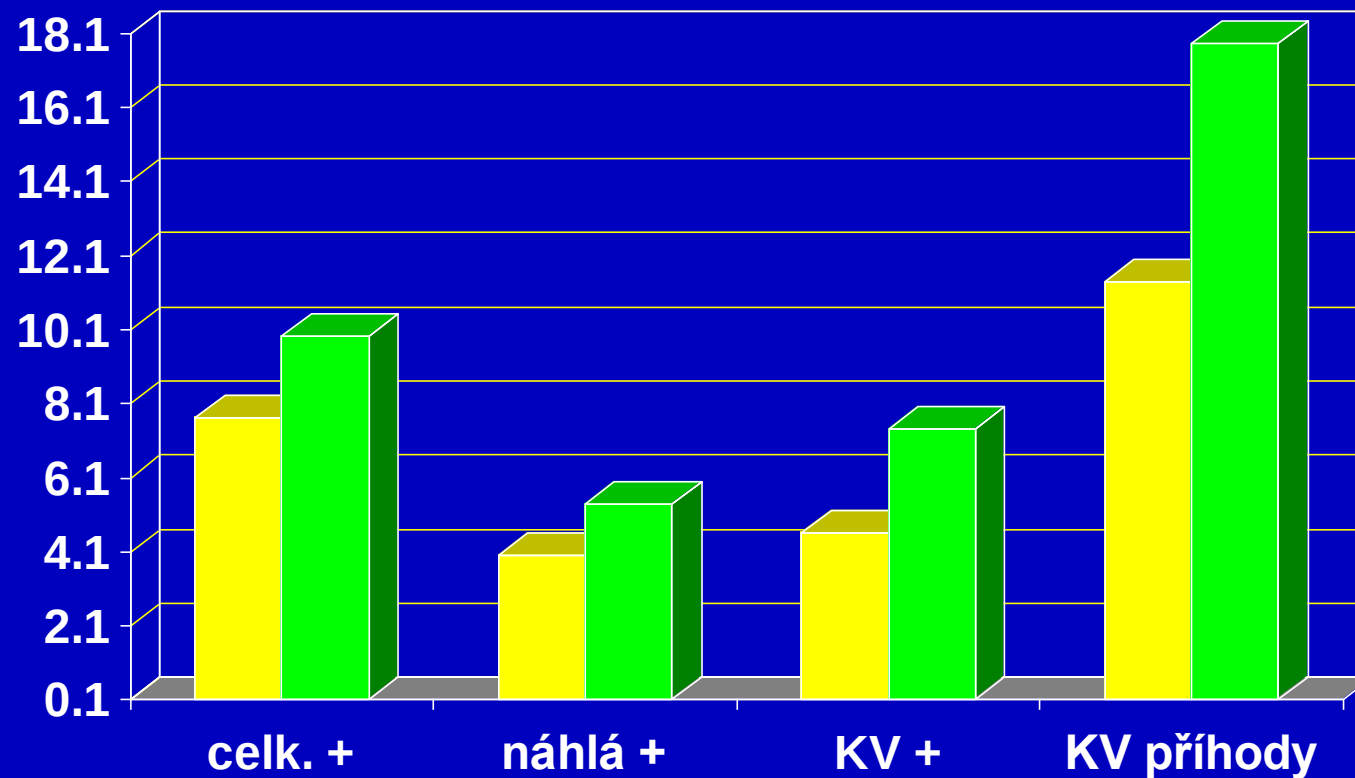
- a) snížení výdeje reninu
- b) centrální efekt (snížení sympatikotonie)
- c) potlačení hyperkinetické cirkulace

MÍSTA ÚČINKU β -blokátorů u ICHS



Efekt β -blokátorů po proběhlém IM

pokles celk. mort. o 23%, náhlé smrti o 32%, KV příhod o 38%



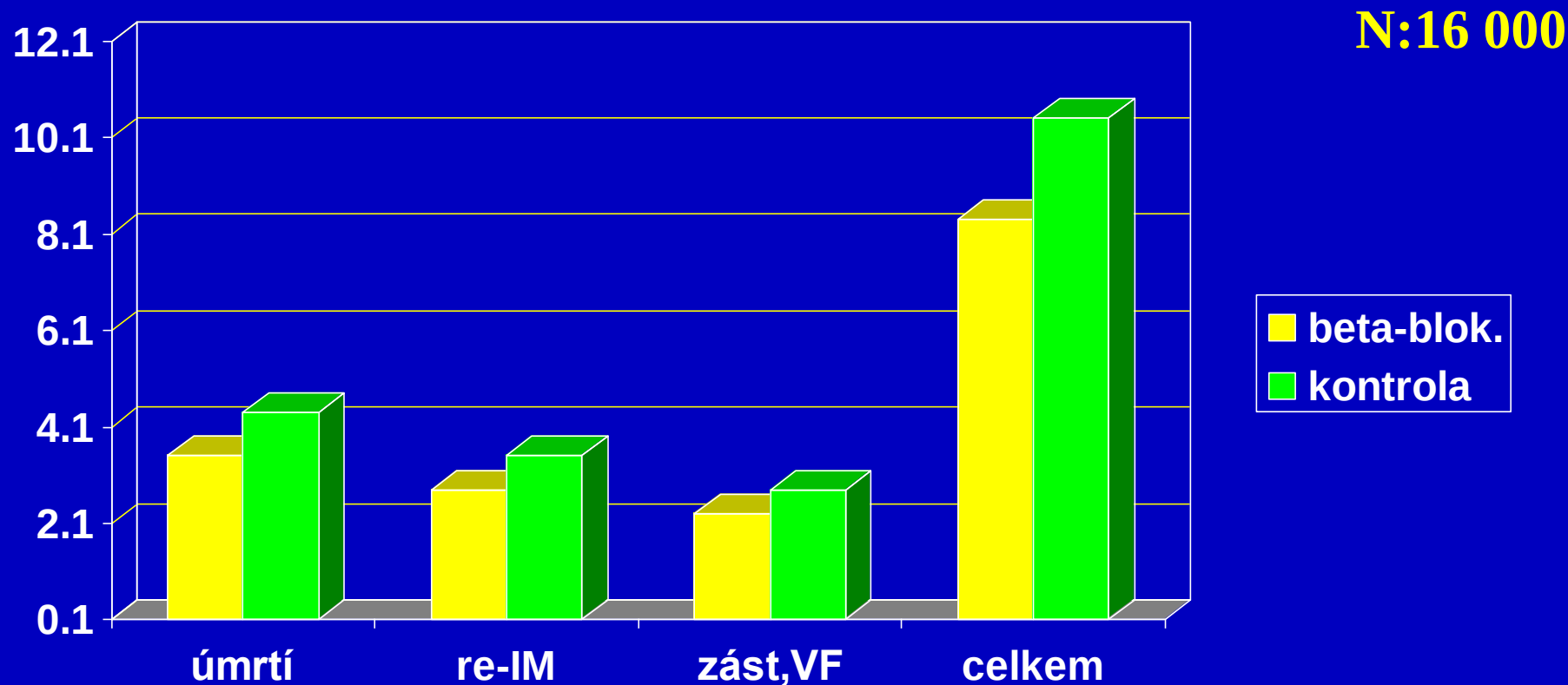
**25 sekund.
prev. studií**

■ beta-blok.
■ kontrola

Yusuf S, 1993

Efekt β -blokátorů u akutního IM

pokles mortality o 15%, re-IM o 18%, příhod o 17%



ISIS-1, 1986

β -blokátory v léčbě hypertenze

doložen pokles:

celkové i kardiovaskulární mortality

kardiovaskulární morbidita

- infarktu myokardu
- srdečního selhání
- CMP

INDIKACE β -BLOKÁTORŮ V LÉČBĚ HYPERTENZE

- méně vhodná u diabetiků současná ICHS
- mladší nemocní s hyperkinetickou cirkulací
- v těhotenství (pouze kardioselektivní BB)
- při současném srdečním selhání (zejm. karvedilol)

Farmakologie blokády receptorů β

- afinita k receptorům β_1 a β_2 (selektivita)
- přítomnost parciální stimulace rec. β (ISA)
- lipofilie x hydrofilie
- délka účinku
- vazodilat. efekt (stimulace rec. β_2 , blokáda rec. α , uvolnění NO, blokáda kalc. kanálu)

KARDIOSELEKTIVITA

- vliv na blokádu receptorů β_1 a β_2

a) kardioselektivní

- účinek omezen převážně na myokardiální receptory β
- *betaxolol, bisoprolol, metoprolol, esmolol, atenolol..*

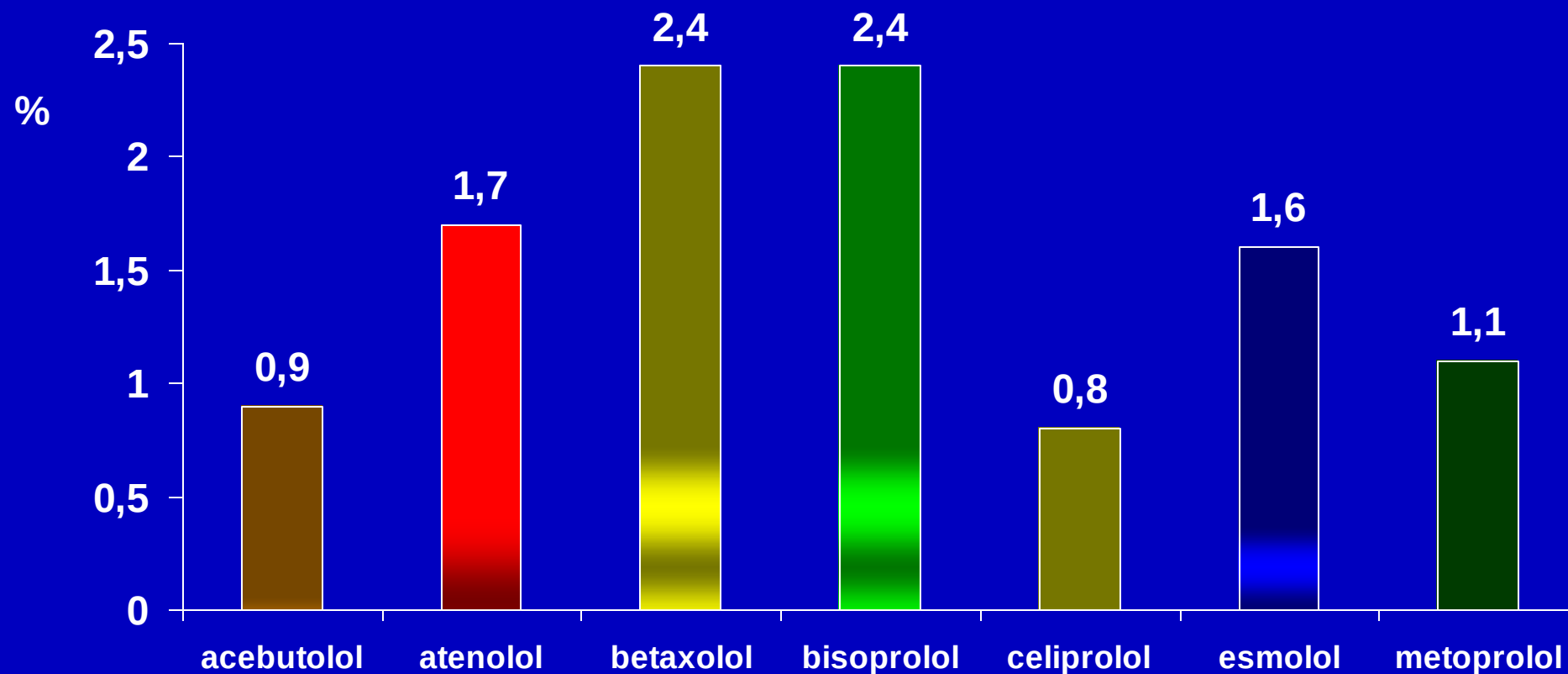
b) neselektivní

- blokáda též extrakardiálních receptorů β_2 (ev.též β_3)
(broncho- a vazokonstrikce, snížení lipolýzy a sekrece inzulínu)
- *metipranolol, pindolol, bopindolol...*

VÝZNAM KARDIOSELEKTIVITY

- větší dopad na **snížení mortality i morbidity** v sekundární prevenci i při léčbě srdečního selhání
- nižší výskyt nežádoucích metabolických projevů
- lepší tolerance (vaso- a bronchokonstrikce)

Porovnání indexů selektivity u základních kardioselektivních β -blokátorů



PŘÍTOMNOST ISA

➤ účinek na stimulaci β -receptorů (**parc. agonismus**)

β -blok. s ISA: *pindolol, bopindolol...*

β -blok. bez ISA: *atenolol, betaxolol, bisoprolol,*
metoprolol, metipranol....

VÝZNAM ISA

➤ potlačení farmakodyn. účinků (zejm. bradykardie)

➤ snížení terapeutického efektu v rámci sek. prevence

HYDROFILITA versus LIPOFILITA

a) lipofilní molekuly

- pronikají snáze do CNS (nespavost, deprese)
- metabolizovány v játrech (↓ biol. dosažitelnost)
- variabilní hladina (polymorfismus CYP)
- *metoprolol,...*

b) hydrofilní molekuly

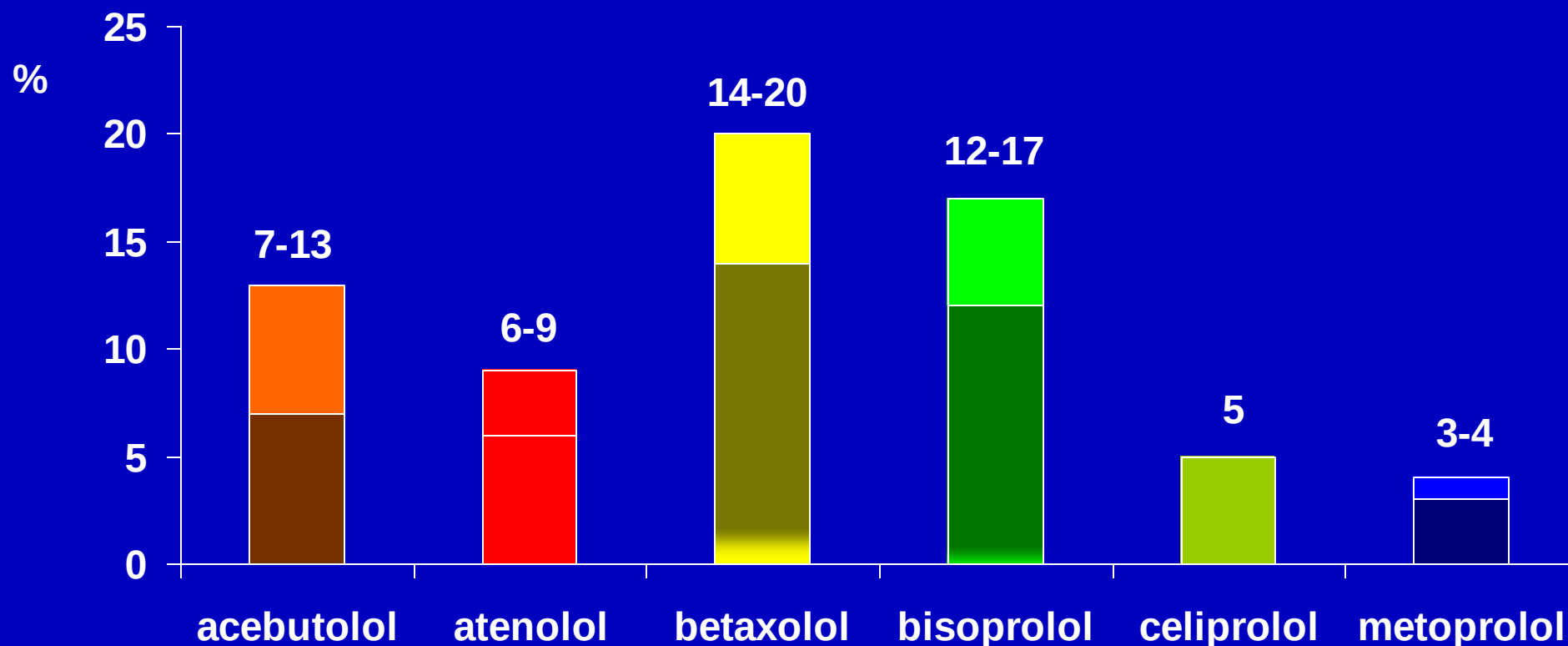
- nižší výskyt NÚ (centrálně podmíněných)
- vylučovány ledvinami (delší účinek, ↑ dosažitelnost)
- *atenolol, bisoprolol...*

NEPROKÁZÁN ROZDÍL V KLINICKÉ ÚČINNOSTI

DÉLKA ÚČINKU β -BLOKÁTORŮ

- nutno zajistit dostatečnou hladinu β -blokátoru v době maxim. sympatikotonie, tj. v ranních hod., tj. v době max. výskytu akutních koronárních příhod
- zcela nevhodný je krátkodobě působící neretardovaný metoprolol

Porovnání biologického poločasu u základních kardioselektivních β -blokátorů



β - BLOKÁTORY SOUČASNĚ ANTAGONIZUJÍCÍ I RECEPTORY α

➤ **blokáda rec. α :**

mírná vazodilatace

snížení negat. metabol. dopadu

omezení bronchokonstrikce

➤ **výraznější efekt v léčbě srdečního selhání**

➤ **není dostatek údajů o účinku v rámci sek. prevence**

➤ ***karvediol, (labetalol)...***

BETAXOLOL, BISOPROLOL

- výrazně kardioselektivní, bez ISA, **hydrofilní**
- dlouhý biologický poločas (15-20 hodin)
- malá variabilita v biodegradaci

METOPROLOL

- výrazně kardioselektivní, bez ISA, **lipofilní**
- krátký a variabilní biologický poločas (retardace)
- výborně doložený klin. efekt

NEBIVOLOL

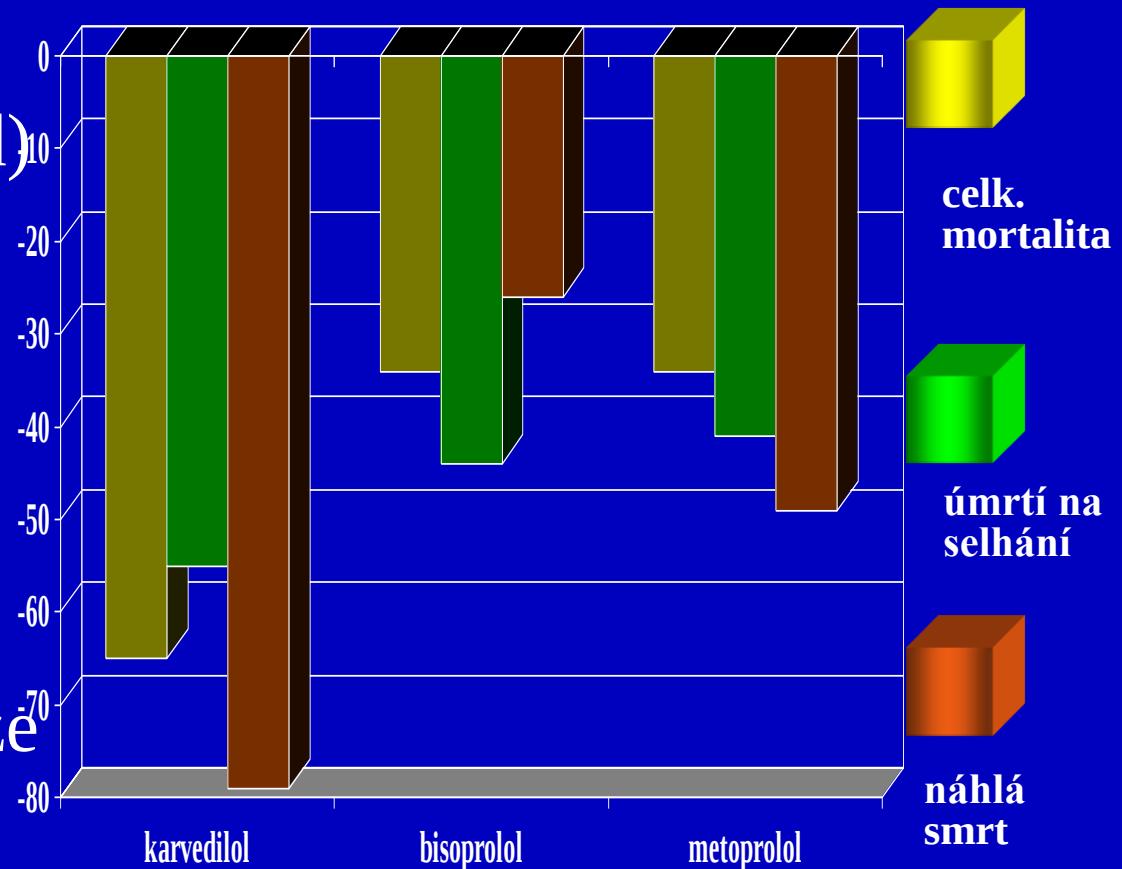
- středně kardioselekt., hydrofilní bez ISA
- biol. poločas 8-27 hod. (polymorf. metabolismu)
- **výrazný vazodilat. efekt nitrát like** účinkem

CELIPROLOL

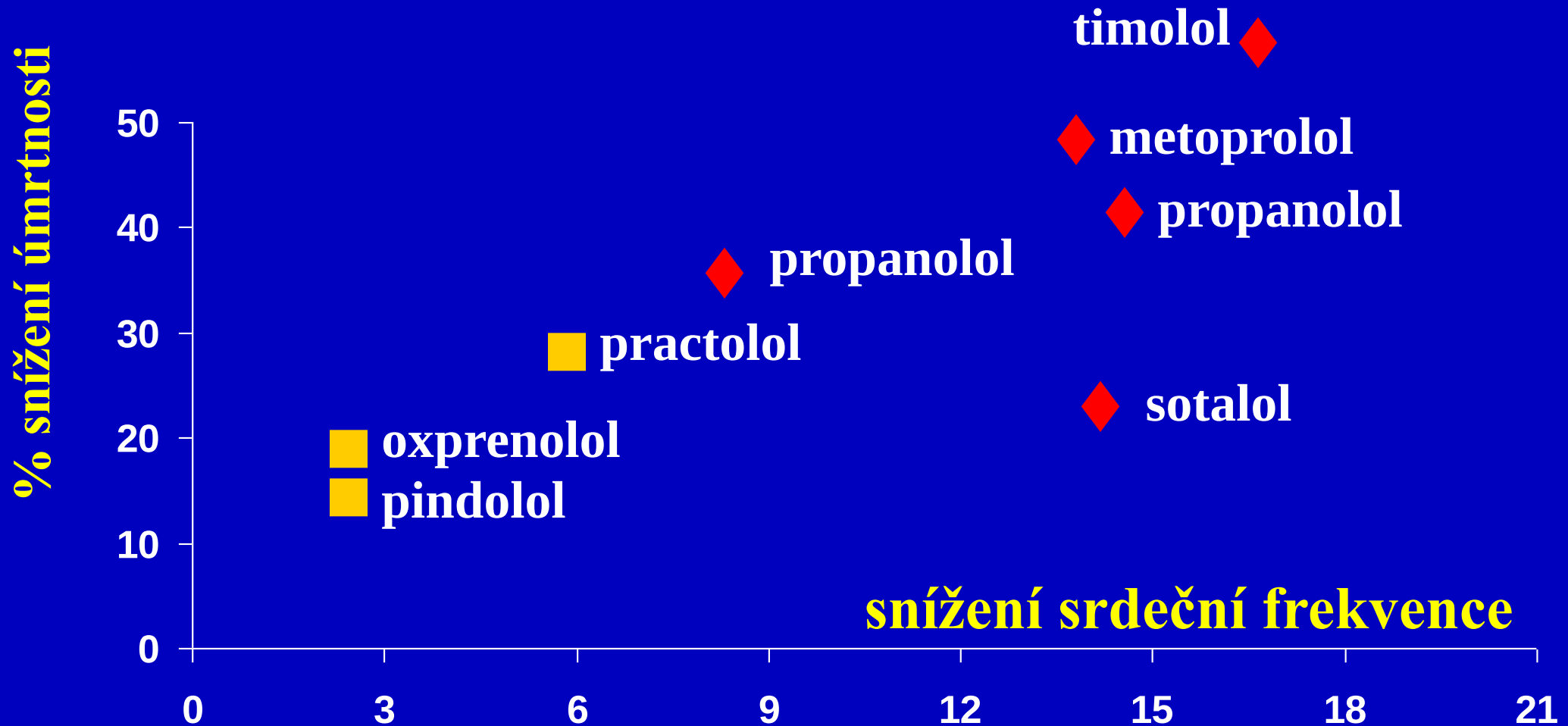
- vysoce kardioselekt. hydrofilní s ISA
- delší biologický poločas (6-8 hodin)
- **vazo-,bronchodilat. účinek (stimulací rec. β_2)**

KARVEDILOL ($\alpha+\beta$ blok.)

- mírně kardioselekt., středně dlouhý biol. poločas (6-8 hod)
- významný vazodilatační účinek (α -lytický ef.)
- **nejúčinnější lék k léčbě srdečního selhání**
- preferujeme všude, kde není bronchokonstrikce a hypotenze



Závislost klin. efektu β -blok. na poklesu TF



β -blokátory dávkuje podle TF (50-60/min)

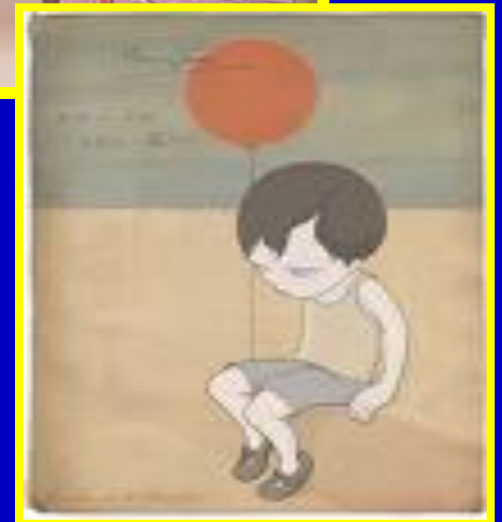
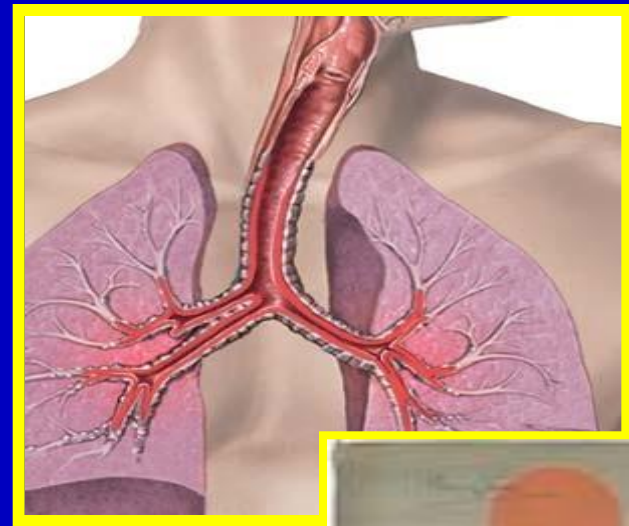
NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY β -BLOK.

- převodní poruchy, bradykardie
- vazokonstrikce
- snížení kontrakility
- dyslipidémie
- bronchiální obstrukce
- nespavost, deprese,
halucinace
- obstipace, průjmy,
- plynatost



NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY β -BLOK.

- převodní poruchy, bradykardie
- bronchiální obstrukce
- vazokonstrikce
- snížení kontraktility
- dyslipidémie
- nespavost, deprese, halucinace
- obstipace, průjmy, plynatost



Kontraindikace selektivních β -blokátorů

platné

- převodní poruchy
- význ. bradykardie:
< 55 pro nasazení BB,
< 45 pro vysazení BB
- feochromocytom

opuštěné

- ICHDK
- Raynaudův sy.
- diabetes mell.
- deprese
- dyslipidémie

opatrně

- astma, ch. bronchitis

ODLIŠNÉ VLASTNOSTI β -BLOKÁTORŮ

DOPAD NA TOLERANCI A KONTRAINDIKACE:

- při výskytu "centrálních" NÚ - hydrofilní
(např. *bisoprolol*)
- u ICHDK - s vazodilatační aktivitou
(*nebivolol*, *celiprolol*)
- u diabetu - vysoce kardioselektivní
(*betaxolol*, *bisoprolol*)
- u bronchiální obstrukce - vysoce kardioselekt.,
(*betaxolol*, *bisoprolol*) ev. β_2 stimul. (*celiprolol*)

KDY β -BLOKÁTORY V LÉČBĚ HYPERTENZE?

- **současná ICHS**
- **mladší nemocní s hyperkinetickou cirkulací**
- **v těhotenství (pouze kardioselektivní BB)**
- **při současném srdečním selhání (zejm. karvedilol)**
- **méně vhodné u diabetiků**

KARDIOVASKULÁRNÍ INDIKACE β -BLOKÁTORŮ

- **arteriální hypertenze**
- **ischemická choroba srdeční:**
 - akutní infarkt myokardu (IM)
 - stp IM – sekundární prevence
 - angina pectoris, nemá ischemie
- **srdeční selhání**
- **arytmie (tachyarytmie)**

MOŽNOSTI OVVLIVNĚNÍ SYSTÉMU RENIN- ANGIOTENZIN- ALDOSTERON

System RAA

- úloha: udržení objemu tělních tekutin a TK
- **rec. AT1**: vazokonstrikce
stimulace žízně
retence tekutin a Na v ledvinách
stimulace uvolnění natriuret. pept.
stimulace aldosteronu
- **rec. AT2** : vazodilatace
- **rec. AT3** : aktivace trombocytů, vazodilatace
- **v rovnováze s kininovým syst. a natriur. pept.**

Krátkodobý a dlouhodobý efekt aktivace osy RAA

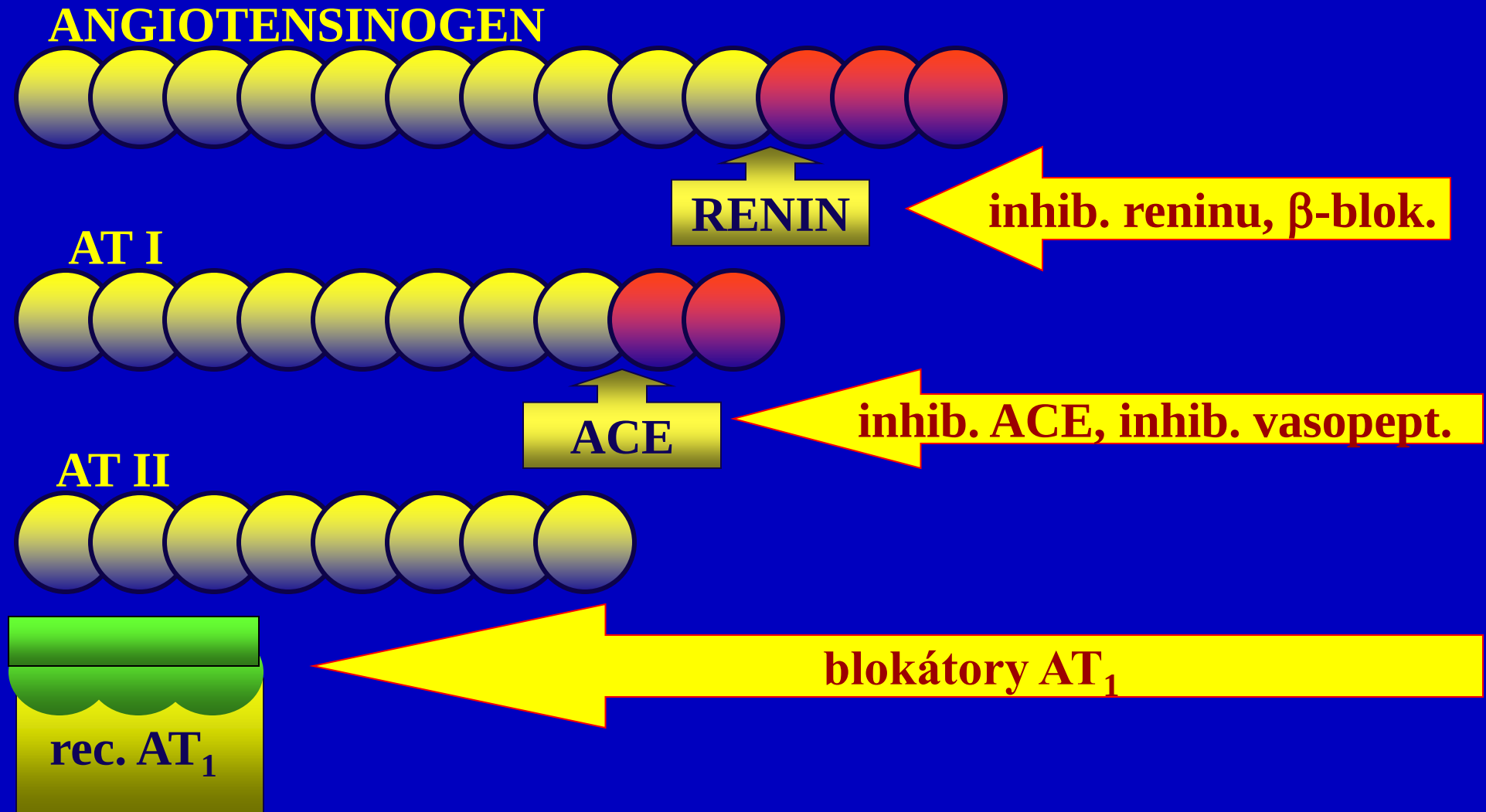
AKUTNÍ ADAPTACE

- zvýšení objemu cirkulující tekutiny
 - periferní vasokonstrikce
(udržení srdečního výdeje a perfuzního tlaku)
- ⇒ **udržení cirkulace**

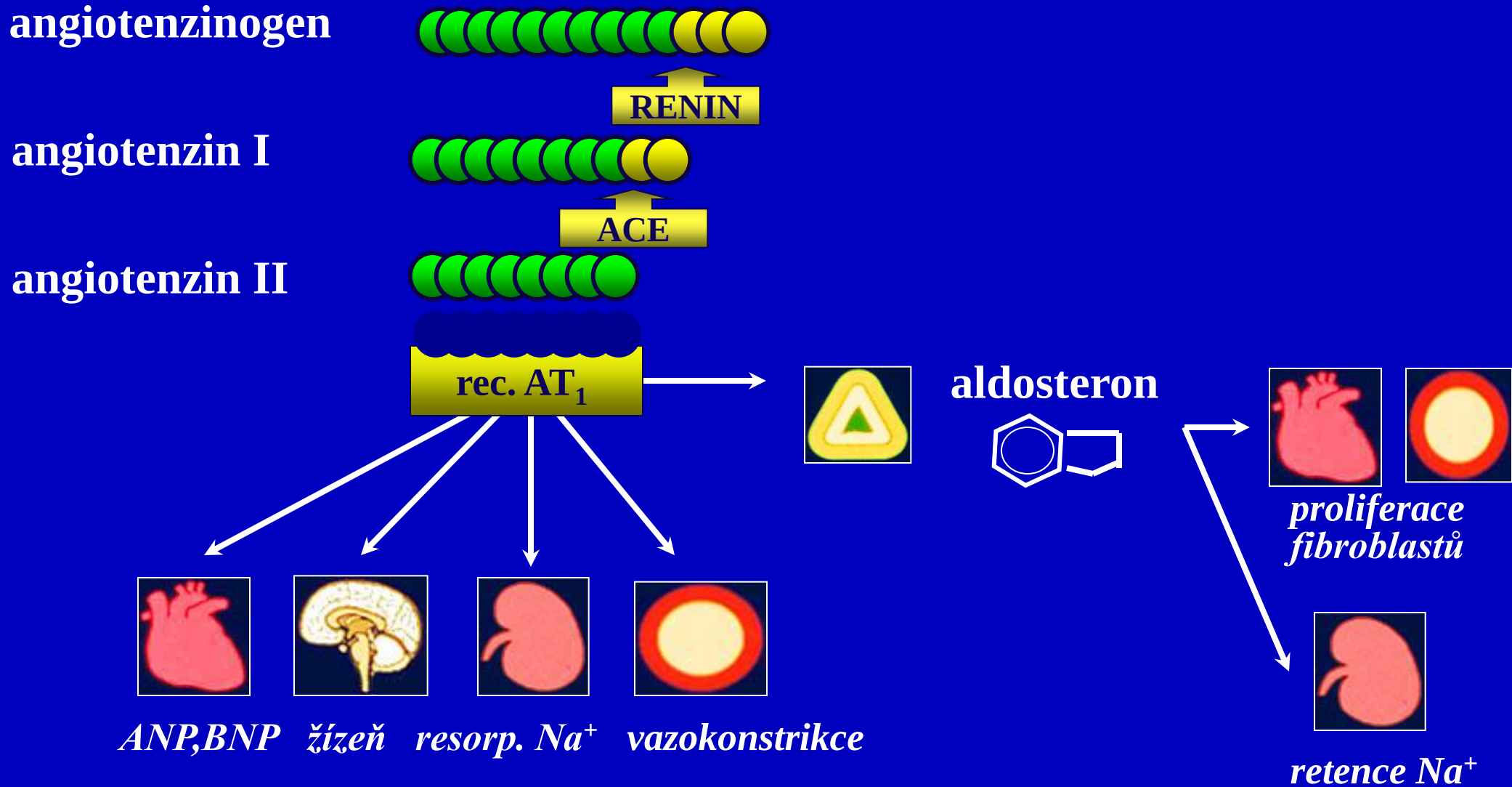
CHRONICKÁ MALADAPTACE

- retence sodíku a vody
 - nekróza a apoptóza myocytů
 - proliferace vaziva
 - inhibice fibrinolýzy
 - aktivace sympatiku
- ⇒ **zhroucení cirkulace**

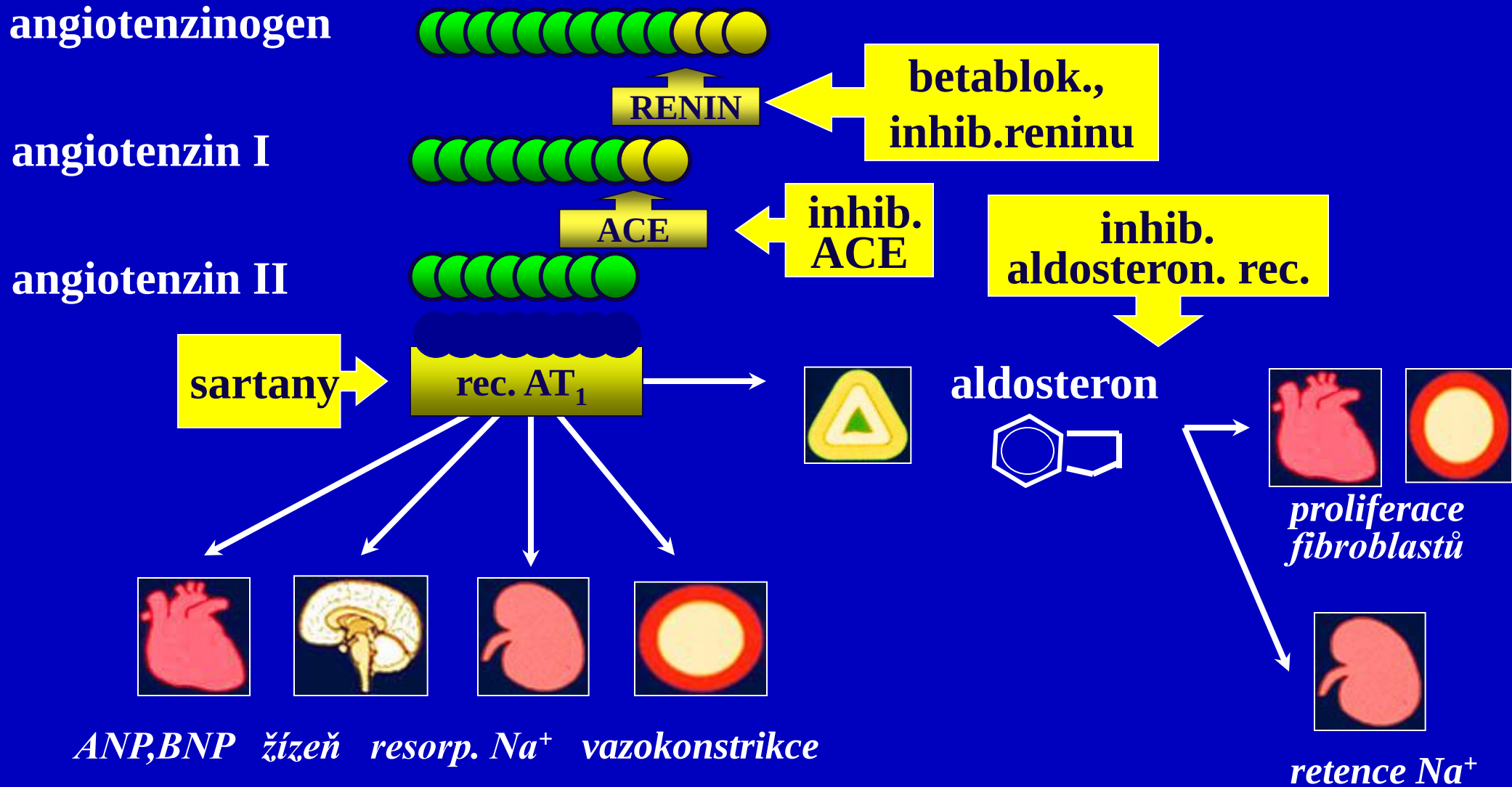
MOŽNOSTI OVlivNĚNÍ SYSTÉMU RAA



Osa renin-angiotenzin-aldosteron



Osa renin-angiotenzin-aldosteron



Inhibitory ACE *(inhibitory angiotenzin- konvertujícího enzymu)*

ACE-INHIBITORY - MECHANIZMUS ÚČINKU:

- 1) inhibice konverze AI na AII
- 2) zpomalení degradace bradykininu

Farmakodynamický účinek ACE-I:

- pokles periferní cévní rezistence
- specifická dilatace vas efferens (snížení intraglomerulárního tlaku, pokles GF)
- snížení uvolňování ALDOSTERONU a ADH
 - + potlačení pocitu žízně (snížení retence Na a H₂O)
- snížení uvolňování NORADRENALINU
- stimulace fibrinolýzy (zvýšení t-PA/PAI-1)
- antimitogenní aktivita + inhibice apoptózy

Indikace inhibitorů ACE

- arteriální hypertenze
- chronické srdeční selhání
- profylaxe progresu nefropatie (zejm. diabetické)
- zlepšení prognózy a snížení morbidity u nem. s ICHS a u nemocných po iktu
- snížení rizika vzniku a recidivy fibrilace síní

Výhody inhibice ACE v léčbě hypertenze

- Postrádají negativní metabolické účinky,
neovlivňují glycidový a lipidový metabolismus
- Nejúčinněji zmenšují hypertrofii srdeční i cévní
- Vedou k regresi zmnoženého vaziva v myokardu
- Zpomalují progresi diabetické nefropatie

Farmakodynamický efekt blokády osy RAA v rámci léčby hypertenze:

- pokles periferní cévní rezistence
- snížení uvolňování ALDOSTERONU a ADH
+ potlačení žízně (snížení retence Na a H₂O)
- snížení uvolňování NORADRENALINU
- úprava endoteliální dysfunkce
- specifická dilatace vas efferens (snížení
intraglomerul. tlaku, pokles GF)

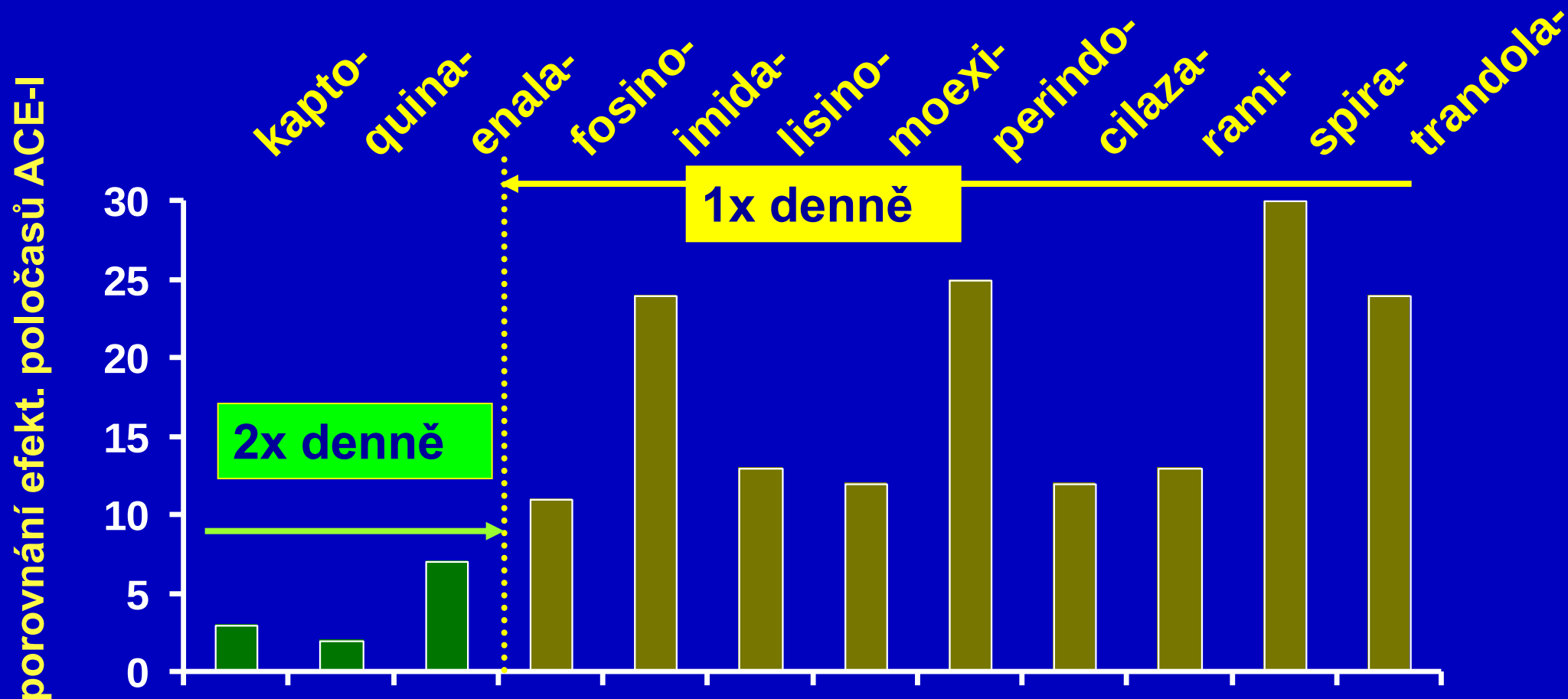
Výhody inhibitorů ACE v léčbě hypertenze

- Postrádají negativní metabolické účinky, neovlivňují glycidový a lipidový metabolismus
- Nejúčinněji zmenšují hypertrofii srdeční i cévní
- Vedou k regresi zmnoženého vaziva v myokardu
- Zpomalují progresi diabetické nefropatie
- Zmenšují inzulinovou rezistenci
- Mají kardioprotektivní
- Brání ztrátám draslíku při diuretické terapii

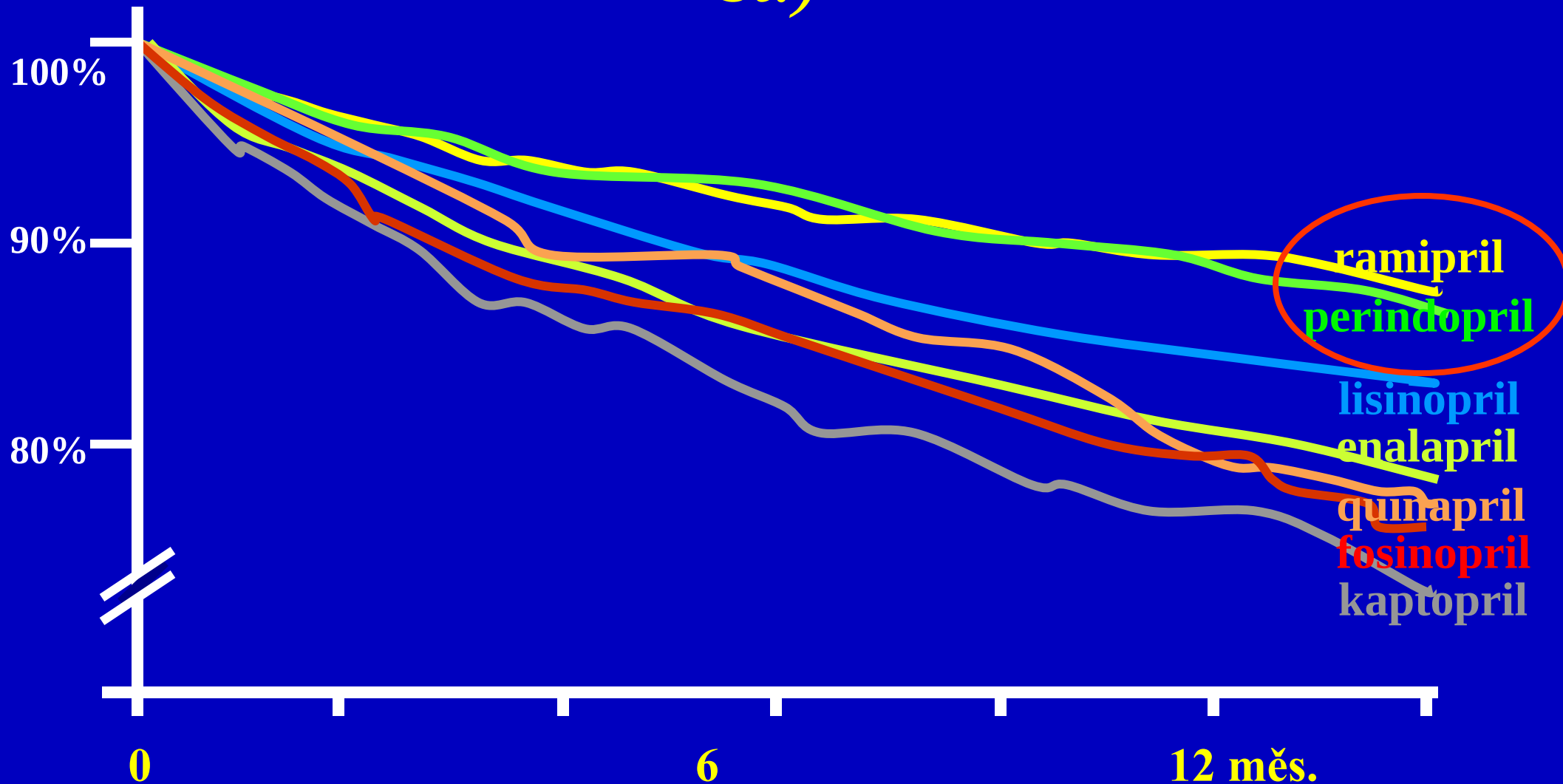
Přehled nejčastěji užívaných inhibitorů ACE

Enalapril	2x 5-20 mg
Fosinopril	1x 10-20 mg
Imidapril	1x 5-10 mg
Lisinopril	1x 20-80 mg
Moexipril	1x 7,5-15 mg
Perindopril	1x 4-8 mg
Quinapril	1-2x 5-20 mg
Ramipril	1x 2,5-10 mg
Spirapril	1x 6 mg
Trandolapril	1x 2-4 mg

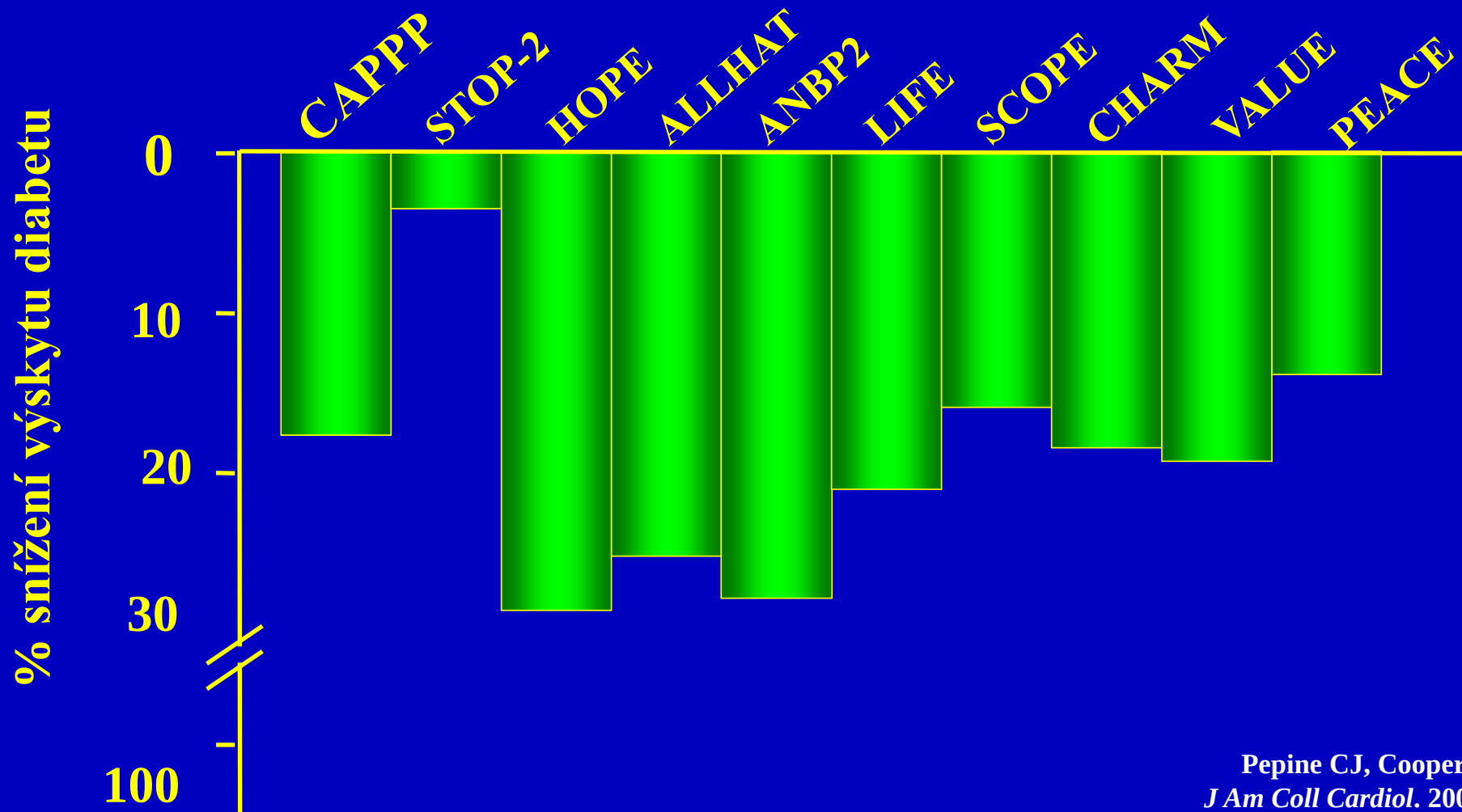
Porovnání poločasů ve skupině krátko- a dlouhodobě účinných inhib. ACE



Ovlivnění mortality u nemocných po IM podáváním různých inhibitorů ACE (*ONTARIO* *st.*)



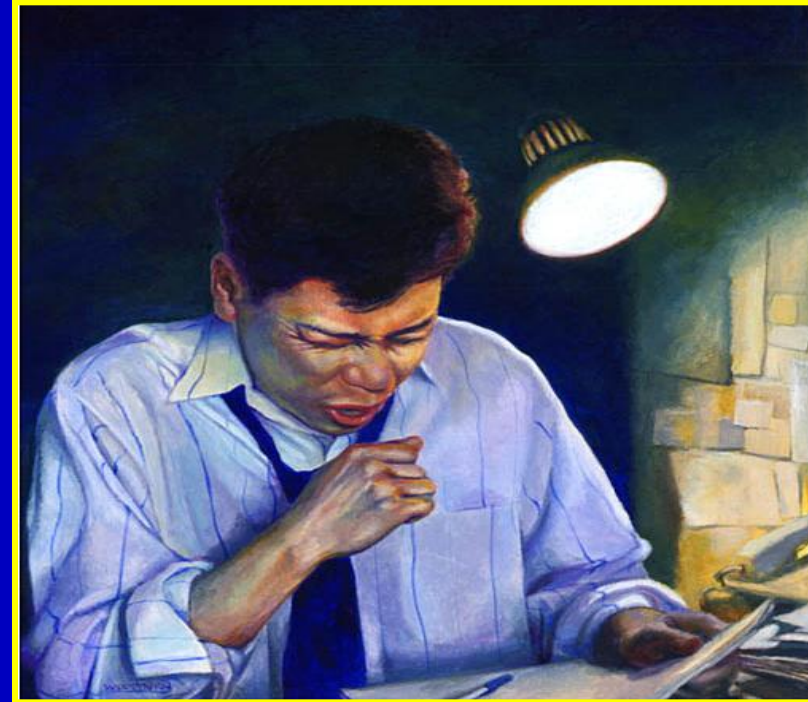
Pokles výskytu diabetu při inhibici osy RAA



Pepine CJ, Cooper-Dehoff RM.
J Am Coll Cardiol. 2004;44:509-12.
Sever PS et al. *Lancet.* 2003;361:1149-58.

Nežádoucí účinky ACE-I

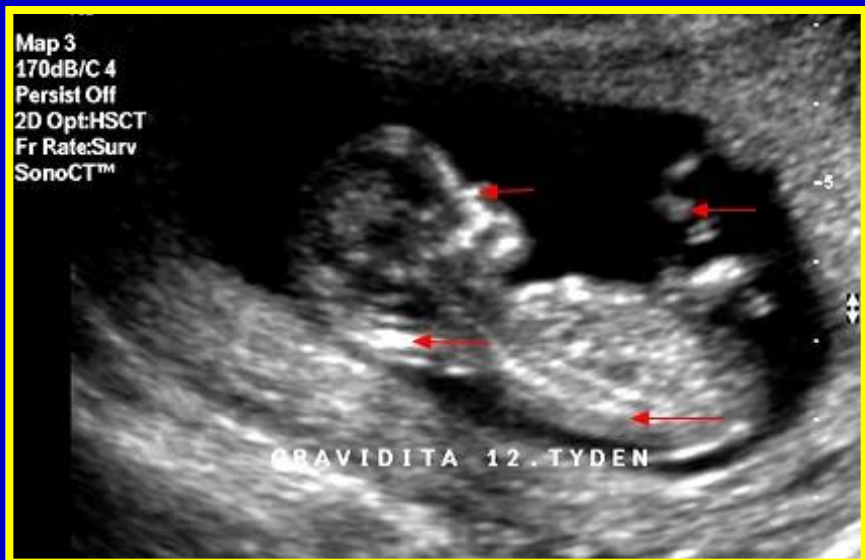
- **kašel** (20-30% toleruje, asi u 5% nutno vysadit léčbu)
- **hyperkalémie** (zejm. v komb. se sartany a ren. selhání)
- **angioedém** (pod 0,1%)
- **hypotenze**, fenomen první dávky (zejm. při hypovolemii)
- **zhoršení renálních funkcí** (pokles intraglom. tlaku)



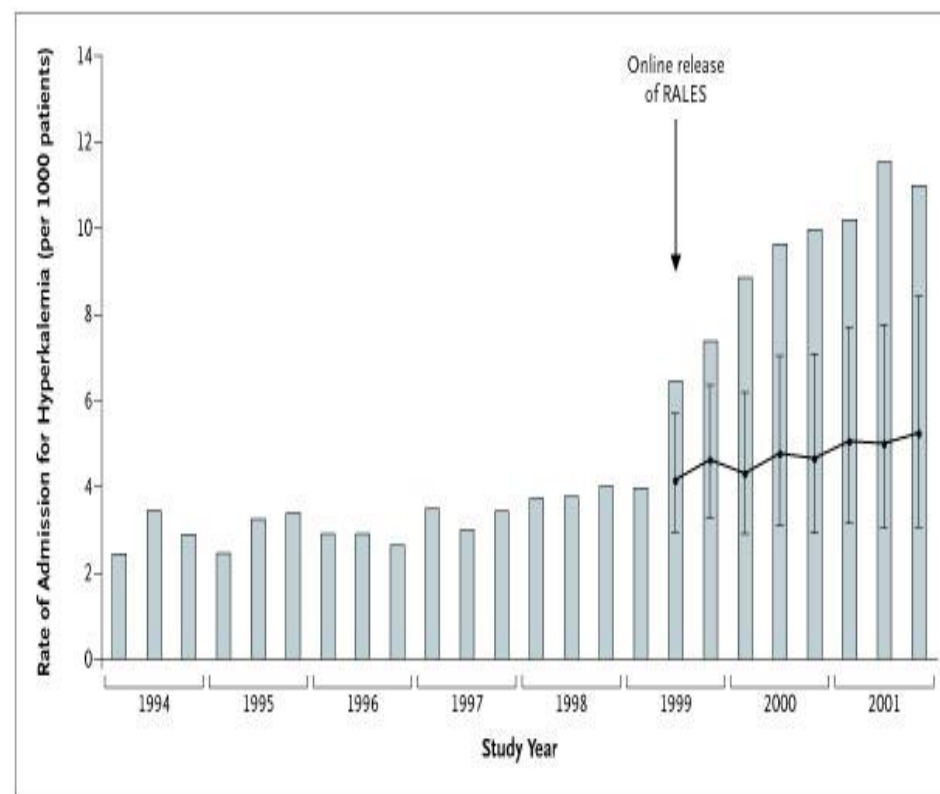
Kontraindikace ACE-I

gravidita (2. + 3. trimestr)

- malformace ledvin a moč. cest



- hyperkalemie
- bilat. stenóza ren. tepen
- význ. AO stenóza
- obstrukční KMP



Sartany
(blokátorý rec. AT_1)

ANTAGONISTÉ RECEPT. ANGIOTENZINU II (AT₁A)

- AII působí na receptory AT₁ a AT₂

RECEPTORY AT₁: zodpovědny za téměř veškerý efekt AII (sekrece aldosteronu, vazokonstrikce, retenci sodíku)

RECEPTORY AT₂: jen mitogenní efekt

KONVERZE AI na AII je zprostředkována vedle ACE též nespecif. tkáňovými proteázami, podíl tkáňových proteáz za patol.stavů roste (např. při srdečním selhání tvoří až 30%)

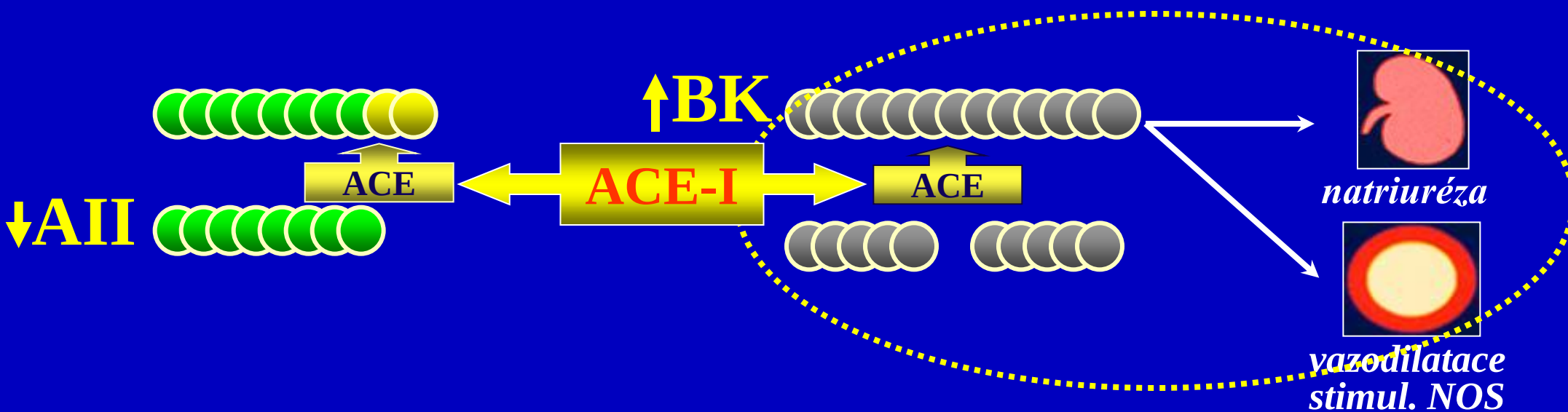
antagonisté AT₁ nezvyšují hladinu bradykininu

Efekt blokátorů rec. AT1

- **vazodilatace, snížení perif. rezistence** (efekt menší než u inhibitorů ACE, chybí efekt BK)
- **snížení retence tekutin**
- **inhibice remodelace LK**
- **potlačení sympatikotonie**
- **specif. dilatace vas efferens** (snížení intraglom. tlaku)
- **není doložen efekt na úpravu endotel. dysfunkce**

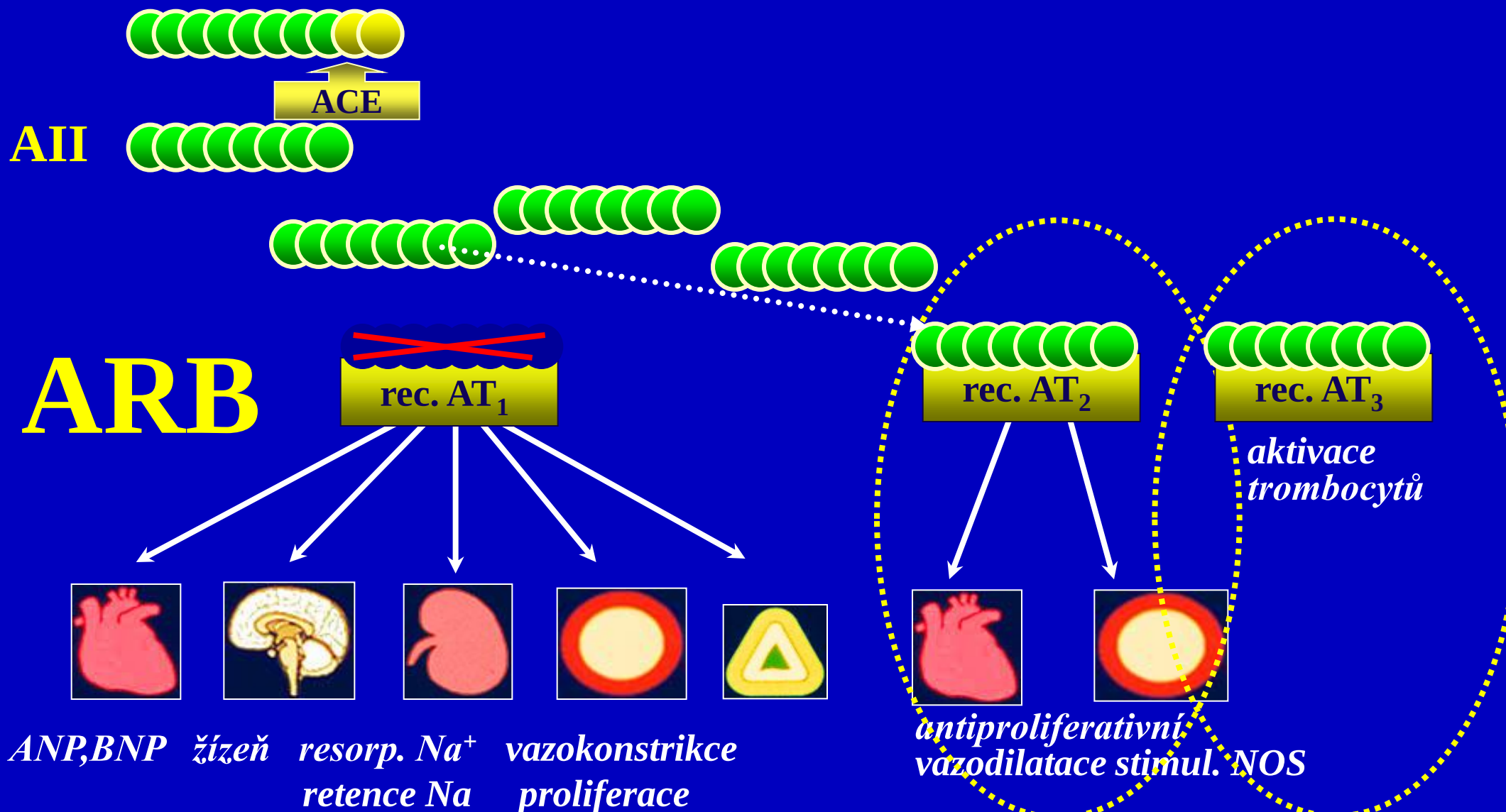
Rozdíly mezi sartany a ACE-I

Rozdíly v účinku sartanů a ACE-I

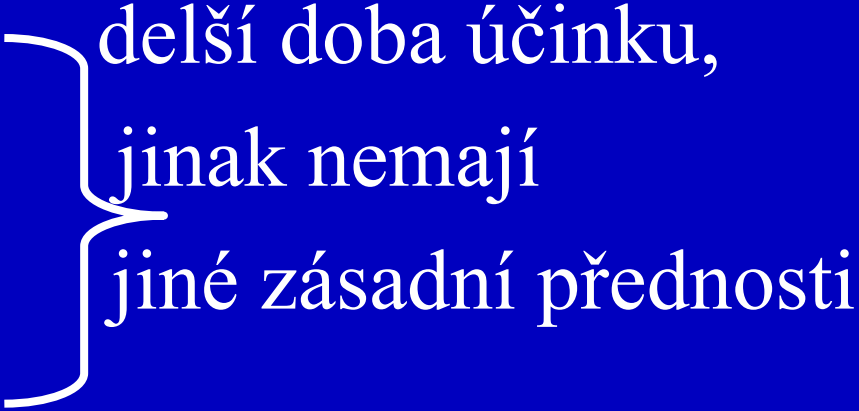


ACE-I

Rozdíly v účinku sartanů (ARB) a ACE-I



Přehled dostupných sartanů

- **losartan** - srovnatelný účinek s další generací, kratší doba účinku (2x denně)
 - **kardesartan**
 - **irbesartan**
 - **telmisartan**
 - **valsartan**
- 
- delší doba účinku,
jinak nemají
jiné zásadní přednosti

kardesartan a valsartan má doklad o efektu u CHSS

Indikace sartanů

- **arteriální hypertenze**
- **profylaxe progrese nefropatie** (zejm. diabetické)
- **snížení rizika vzniku a recidivy fibrilace síní**
- zlepšení prognózy a snížení morbidity u nemocných s ICHS a u nemocných po iktu
- chronické srdeční selhání

NÚ a kontraindikace sartanů

NÚ:

- *stejně jako u ACEI, ale méně kašle!*
- *nejlépe tolerovaná skupina antihypertenziv*
- **hypotenze**, (zejm. při hypovolemii)
- **zhoršení renálních funkcí** (pokles intraglom. tlaku)
- **hyperkalémie**
- **angioedém** (vzácně)

KI:

- **gravida (od 2. trimestru)!!!**
- bilat. stenóza renálních tepen, významná AO stenóza

Výhody a nevýhody

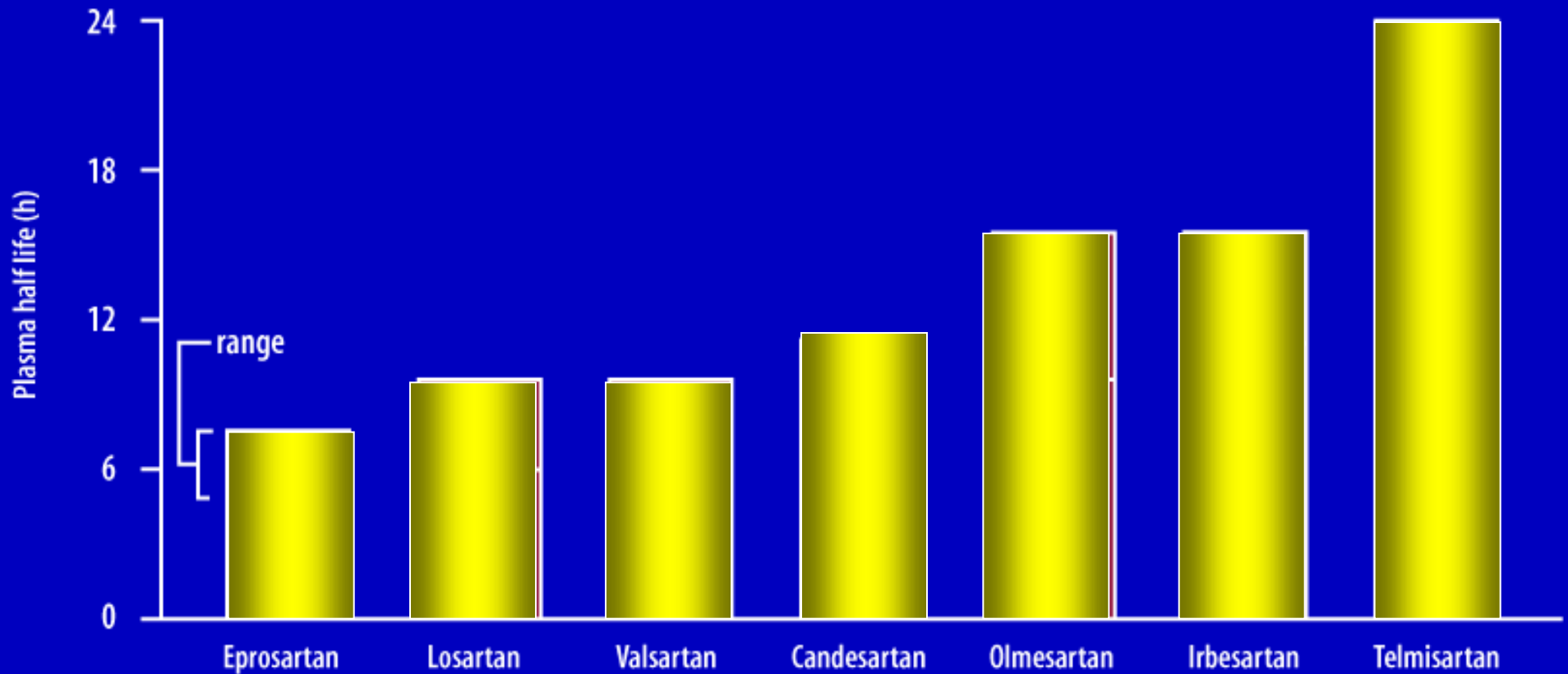
SARTANY

- nejlépe tolerovaná skupina antihypertenziv (o polovinu méně NÚ proti ACE-I)
- větší adherence k léčbě
- pouze telmisartan průkaz efektu v sek. prevenci
- sartany jsou lépe tolerovány

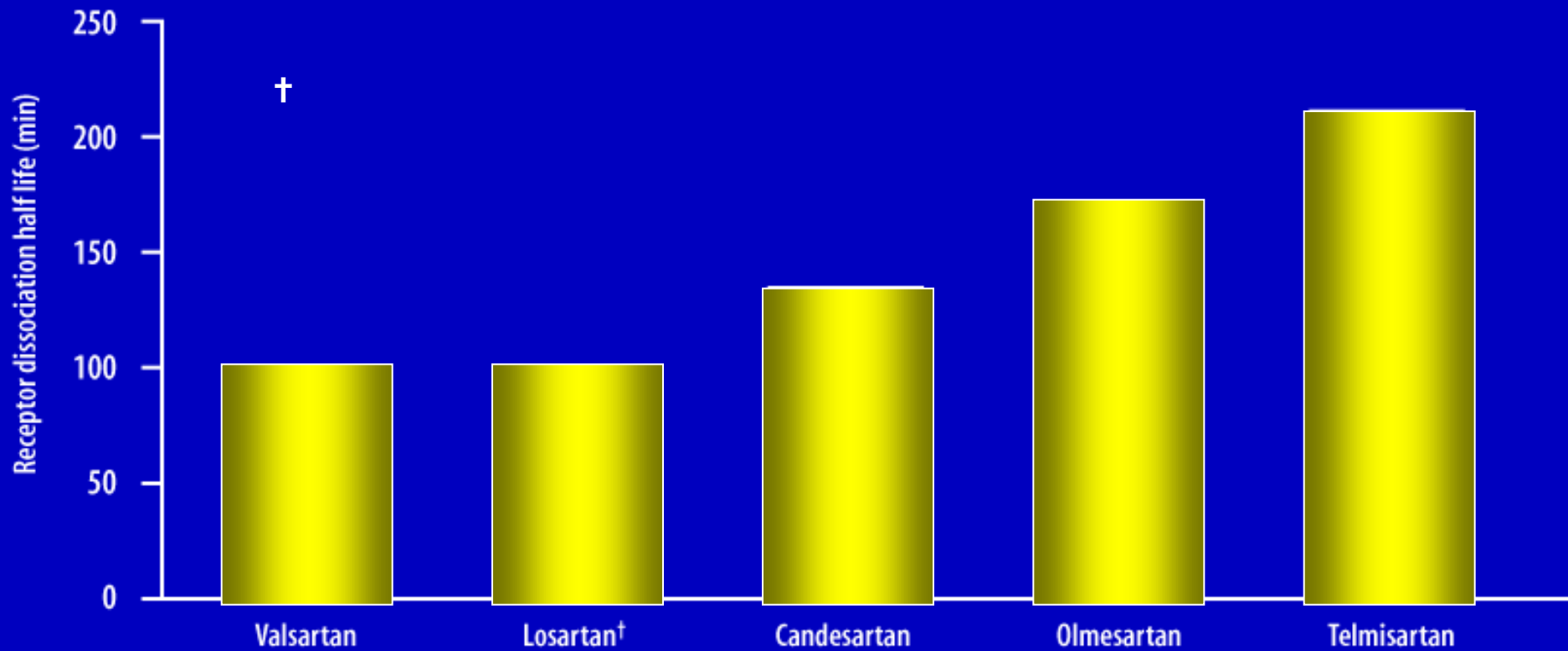
ACE-I

- efekt na pokles mort./morb. při ICHS či po iktu je u ACE-I lépe dokumentován
- výrazně lepší efekt ACE-I v indikaci léčby srdečního selhání
- ACE-I jsou v řadě indikací účinnější

Porovnání plazmat. poločasů sartanů



Porovnání délky vazby na receptor u sartanů



[†]Active metabolite EXP3174

NÚ a kontraindikace sartanů

NÚ:

- hypotenze, (zejm. při hypovolemii)
- zhoršení renálních funkcí (pokles intraglom. tlaku)
- hyperkalémie
- kašel a angioedém (vzácně)

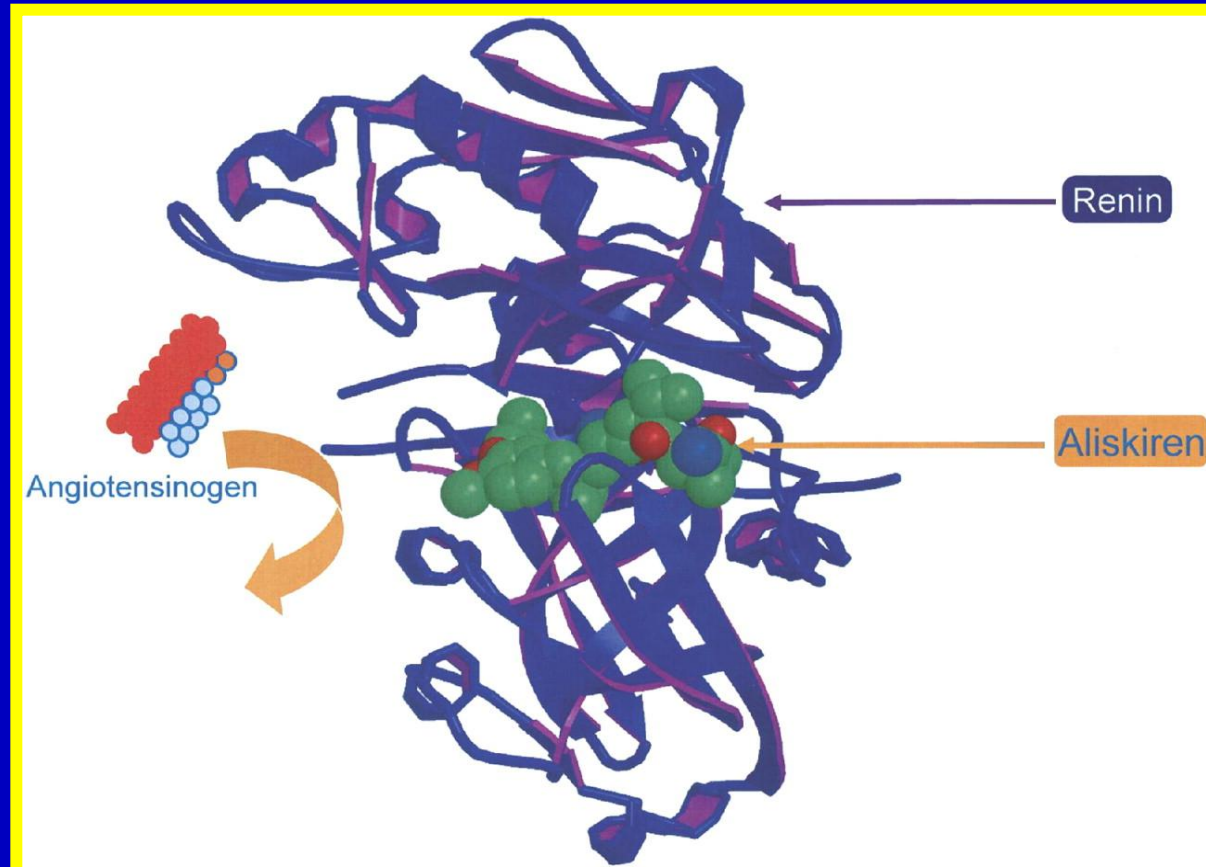
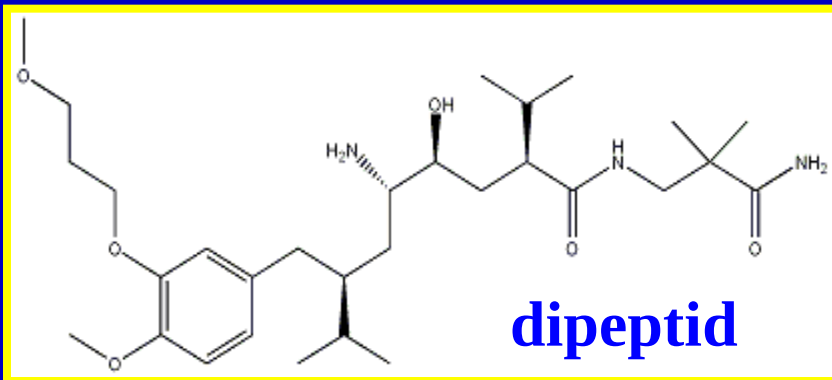
KI:

- gravidita!!!
- bilat. stenóza ren. tepen, význ. AO stenóza a obstr.KMP

Inhibitory reninu

Inhibitory reninu

- blokáda konverze angiotensinogenu na **AI** (enzym)
- blokáda (pro)reninových receptorů (působek)
- obdobný efekt jako ACE-I či sartany
- *aliskiren*



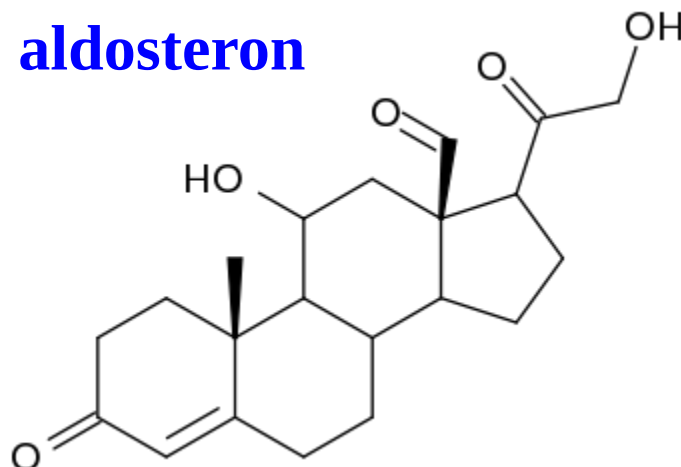
Kdy inhibovat RAAS?

- v léčbě hypertenze (ACE-I $\geq$ sartany)
- v sekundární prevenci u nem. s ICHS, po iktu či při ICHDK (ACE-I $\geq$ sartany)
- profylaxe remodelace LK a srd. selhání (ACE-I $>$ sartany)
- v profylaxi DM a diab. nefropatie (ACE-I = sartany, aditivní efekt?)

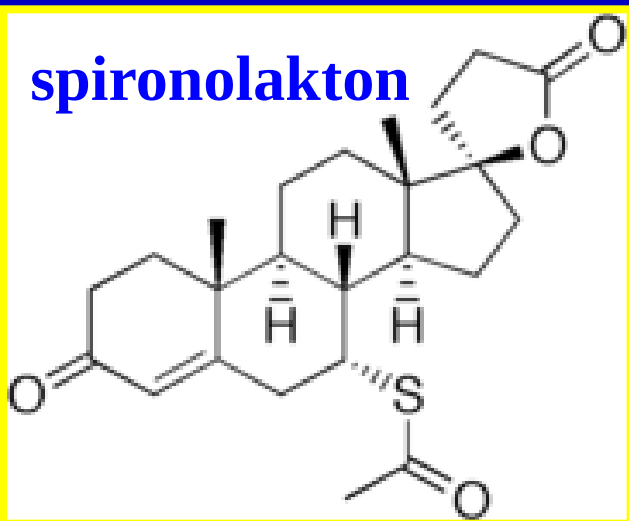
Inhibitory aldosteronových receptorů

Inhibitory aldosteronových receptorů

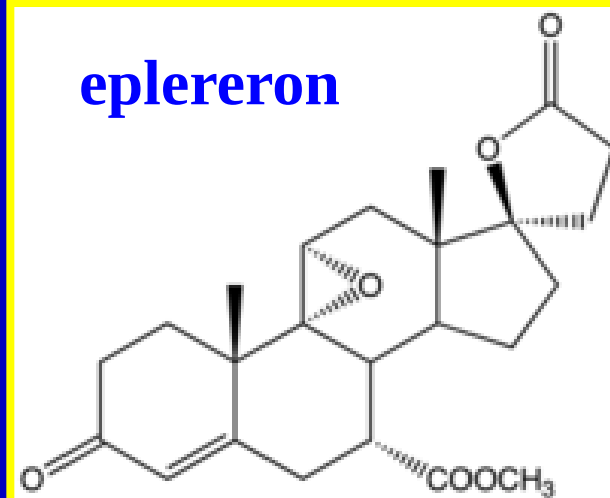
aldosteron



spironolakton



eplereron



Aldosteronové receptory



aldosteronový rec. v dist. kanálku ledviny
mineralokortik. efekt (směna Na^+/K^+)



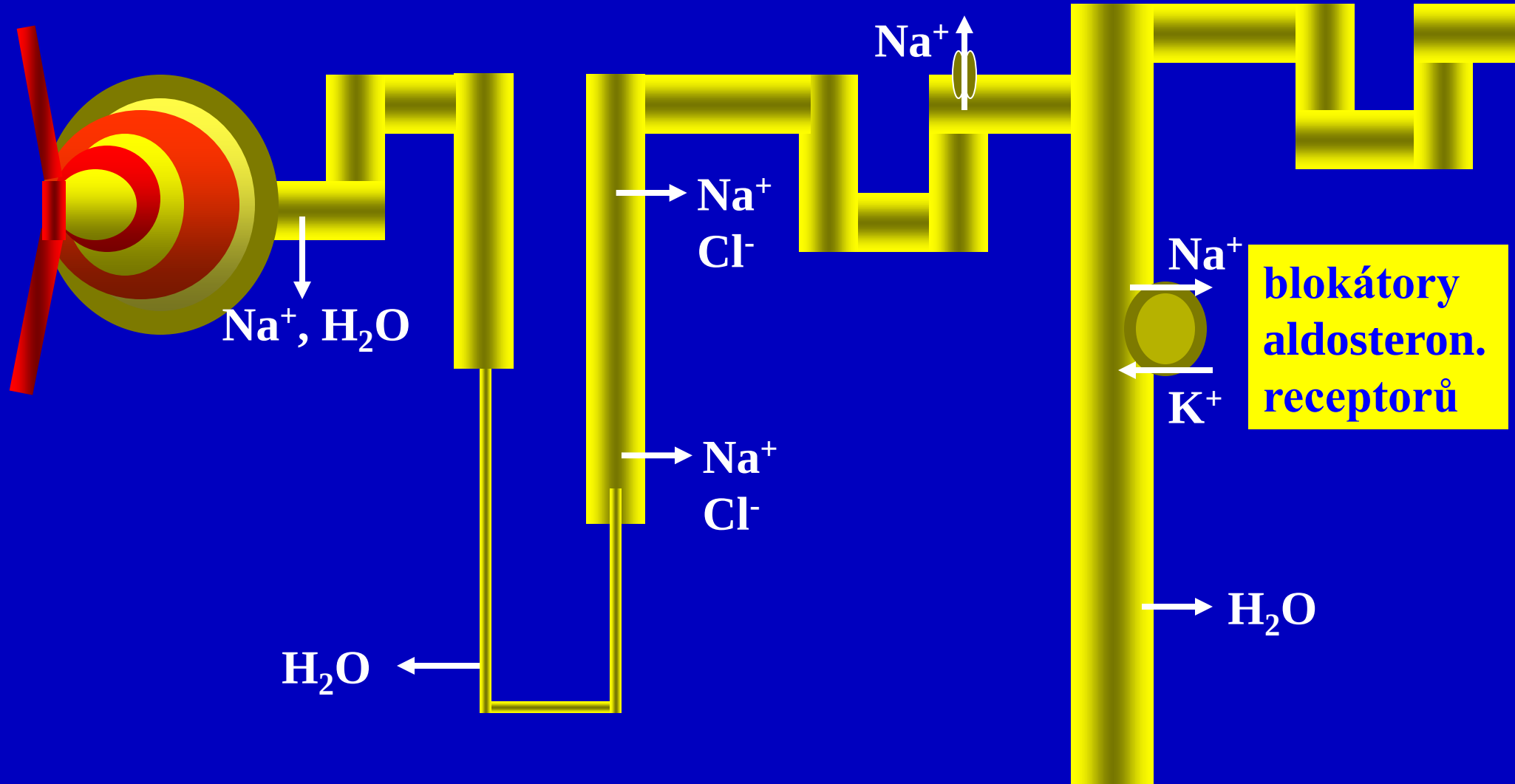
aldosteronový rec. v myokardu
stimulace proliferace fibroblastů



aldosteronový rec. v hl. sval. cév a edotelu
stimulace proliferace fibroblastů

Inhibice ACE i blokáda AT1 rec. inhibuje aldost. rec.
nedostatečně - výhoda periferní blokády receptoru

Místo účinku blokády aldosteronových receptorů v ledvině



SPIRONOLAKTON

- **blokáda aldosteronových receptorů**
- **v myokardu:** inhibice proliferace fibroblastů
- **v ledvinách:** inhibice Na/K pumpy v distálním tubulu s retencí kalia a s natriurézou (↑ dávky mg/den)
- **aktivní metabolit s delším poločasem (>15 hod)**
- **blokáda degradace**
andro-, estro- a gestagenů
(gynekomastie, poruchy cyklu)
- **pozor na riziko hyperkalemie**



EPLERENON

- efekt na myokard i ledviny stejný jako spironolakton
- **neinhibuje degradaci steroidů**
- lépe tolerován, nákladný

BLOKÁTORY KALCIOVÝCH KANÁLŮ

BLOKÁTORY KALCIOVÝCH KANÁLŮ

VÝZNAM KALCIA V BUNĚČNÉ KOMUNIKACI A REGULACI

- **VŠUDYPŘÍTOMNÝ INTRACELULÁRNÍ POSEL:**
 - komunikace mezi buňkami
 - regulace životně důležitých pochodů
- **UDRŽOVÁNA NÍZKÁ KONCENTRACE IONIZ. KALCIA UVNITŘ BUNĚK:**
 - systém akt. transportního mechanismu (kalc. kanály)
 - vazba kalcia na vazné proteiny (např. na kalmodulin)
- **NADBYTEK KALCIA vede k nekróze a arytmiím** např. po poškození membrány či po protrahované ischemii

KALCIOVÉ KANÁLY V HL. SVALOVINĚ STĚNY CÉVNÍ A V MYOKARDU

(přesuny kalcia přes sarkolemu):

a) KANÁLY ŘÍZENÉ ZMĚNOU NAPĚTÍ (voltáže)

- **kalciové kanály typu L** (long-term activation): hl. svalovina stěny cévní a myokard
- **kalciové kanály typu T** (temporary opening): sinusový uzel

b) KANÁLY ŘÍZENÉ RECEPTORY

- v buňkách hladkého svalstva stěny cévní
- ovlivňované např. AII, sympat. stimulací α_1

Blokátory kalciového kanálu

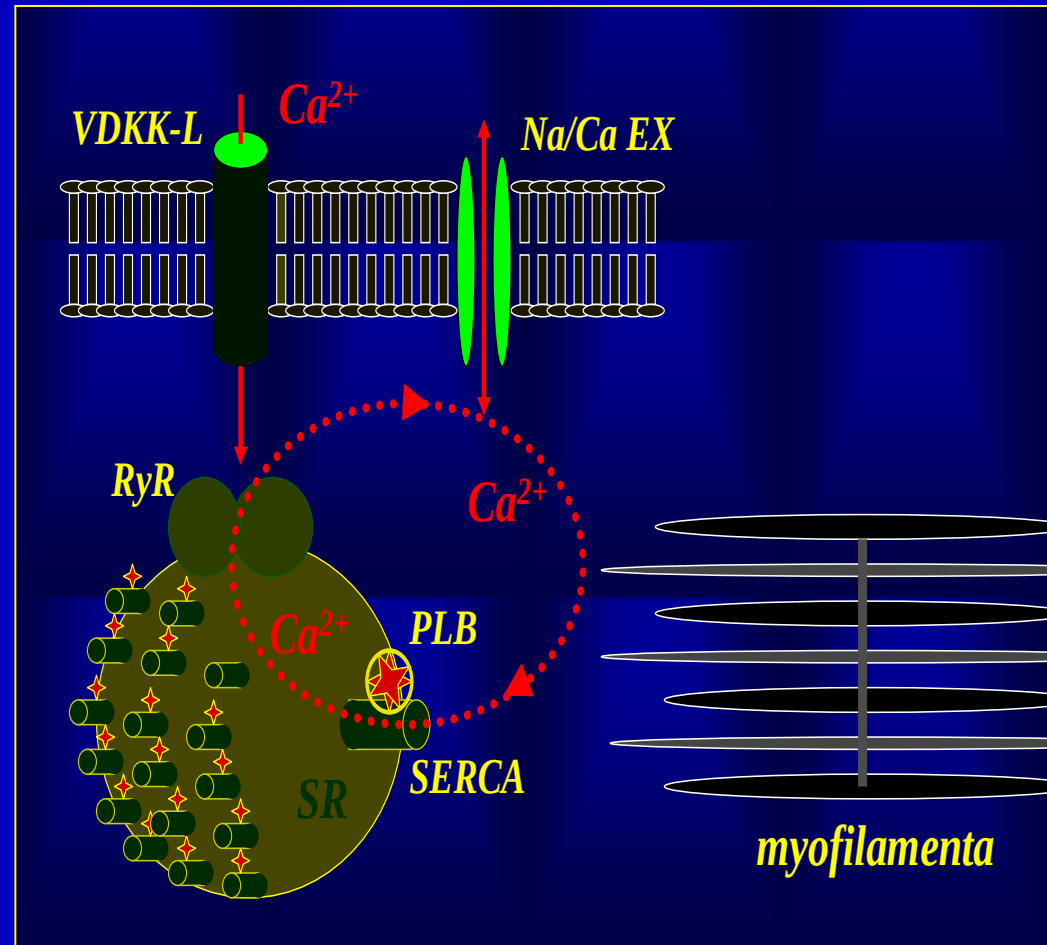
- arteriolodilatací sníží perif. rezistenci
- doklad o příznivém dopadu na prognózu
- výhodné zejm. při koincidenci hypertenze s ICHS a do kombinací

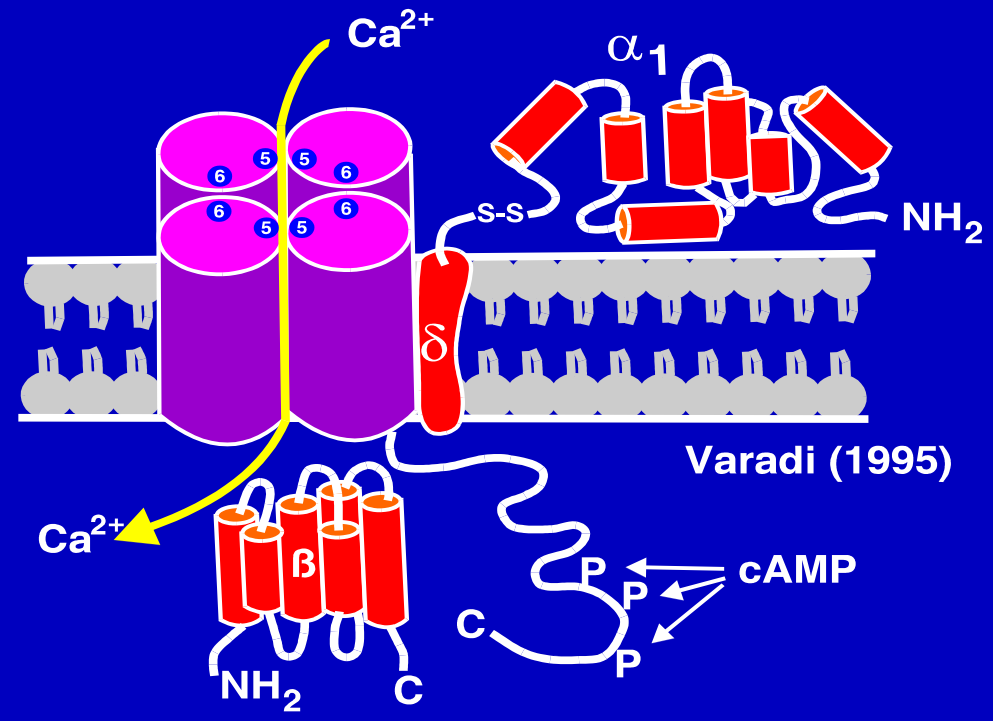
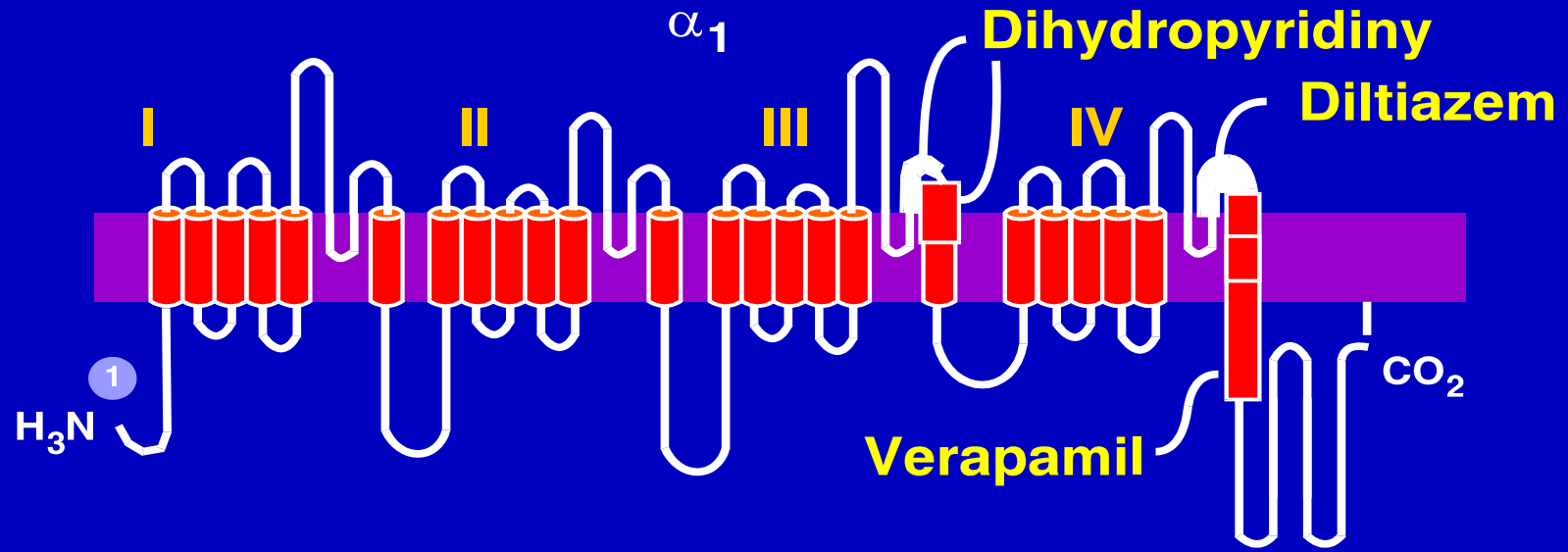
Blokátory kalciových kanálů

- **antihypertenzní efekt**
(relaxace rezist. arteriol)
- **antiischemický efekt**
(relaxace koron. arterií v místě stenózy,
prevence spazmů)
- **antiarytmický efekt**
(snížení dráždivosti, tvorby a vedení vzruchu)

KALCIOVÉ KANÁLY TYPU L:

- kanály typu L fungují jako **napět'ové senzory** komunikující pomocí změn kalcia se SR, to pak uvolňuje potřebné množství kalcia k vlastní kontrakci
- aktivace **změnou napětí** v tubulárním systému sarkolemy





Varadi (1995)

MECHANIZMUS INHIBICE KANÁLU TYPU L:

- **snížení ionizovaného kalcia v myocytech hladkého svalstva → pokles tvorby komplexu kalcium-kalmodulin (aktivuje "myosin-light chain" kinázu, enzym stimulující fosforylaci lehkého myozinového řetězce) → nevytvoří se můstky mezi aktinem a myozinem**
- **výsledkem inhibice kanálu L je relaxace**

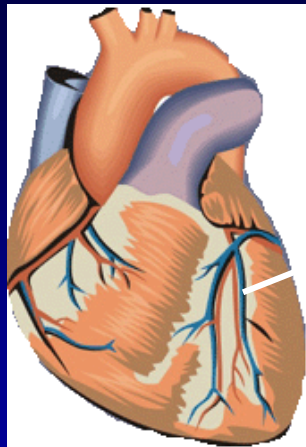
Rozdělení BKK:

- I. generace:** nižší vaskulární selektivita
krátká doba účinku
(*nifedipin, verapamil, diltiazem*)
- II. generace:** vysoká vaskulární selektivita
delší doba účinku (*felo-, isa-, niso-, nitre-, nilva-, nimodipin*)
- III. generace:** vysoká afinita k buněč. membr.
pomalý nástup účinku, dlouhý
efekt, antiaterogenní působení
(*amlo-, barni-, laci-, lercainidipin*)

Typy a farmakodynamický účinek BKK

dihydropyridiny

- selektivní vazodilatátory



koronární
vazodilatace

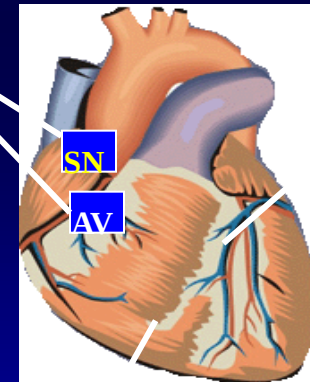
non - dihydropyridiny

vazodilatace a kardiodeprese



↓srdeční
frekvence

↓vedení
vzruchu



koronární
vazodilatace

↓srdeční
kontraktility

VASKULÁRNÍ SELEKTIVITA JE URČENA LIPOFILITOU

- **lipofilní BKK (dihydropyridiny)**

lépe pronikají membránami a váží se na kalciový kanál nezávisle na délce otevření (*vaskulární selektivita*)

- **hydrofilní BKK (diltiazem, verapamil)** pronikají pouze v době otevření kanálu, tj. váží se snadněji na kalciové kanály v tkáních opakovaně depolarizovaných (*myokard*)

BKK I. generace

- **non-dihydropyridinové:** verapamil
diltiazem
- **dihydropyridinové:** nifedipin
(pro nevýhodné vlastnosti opuštěn)

DILTIAZEM A VERAPAMIL

- *farmakodynamika*

- **věňčité tepny:** relaxace v místě excentr. stenózy
→ zvýšení koronárního průtoku
- **periferní tepny:** vazodilatace, pokles TK
- **sinusový uzel:** mírná inhibice (zpomalení depol.)
- **převodní systém:** mírná inhibice (zpomalení vedení)
- **myokard:** snížení kontrakility

Odlišnosti dihydropyridinových BKK

- nemají negativně chronotropní efekt
- nemají negativně dromotropní efekt
- nemají negativně inotropní efekt
- **větší vaskulární selektivita**

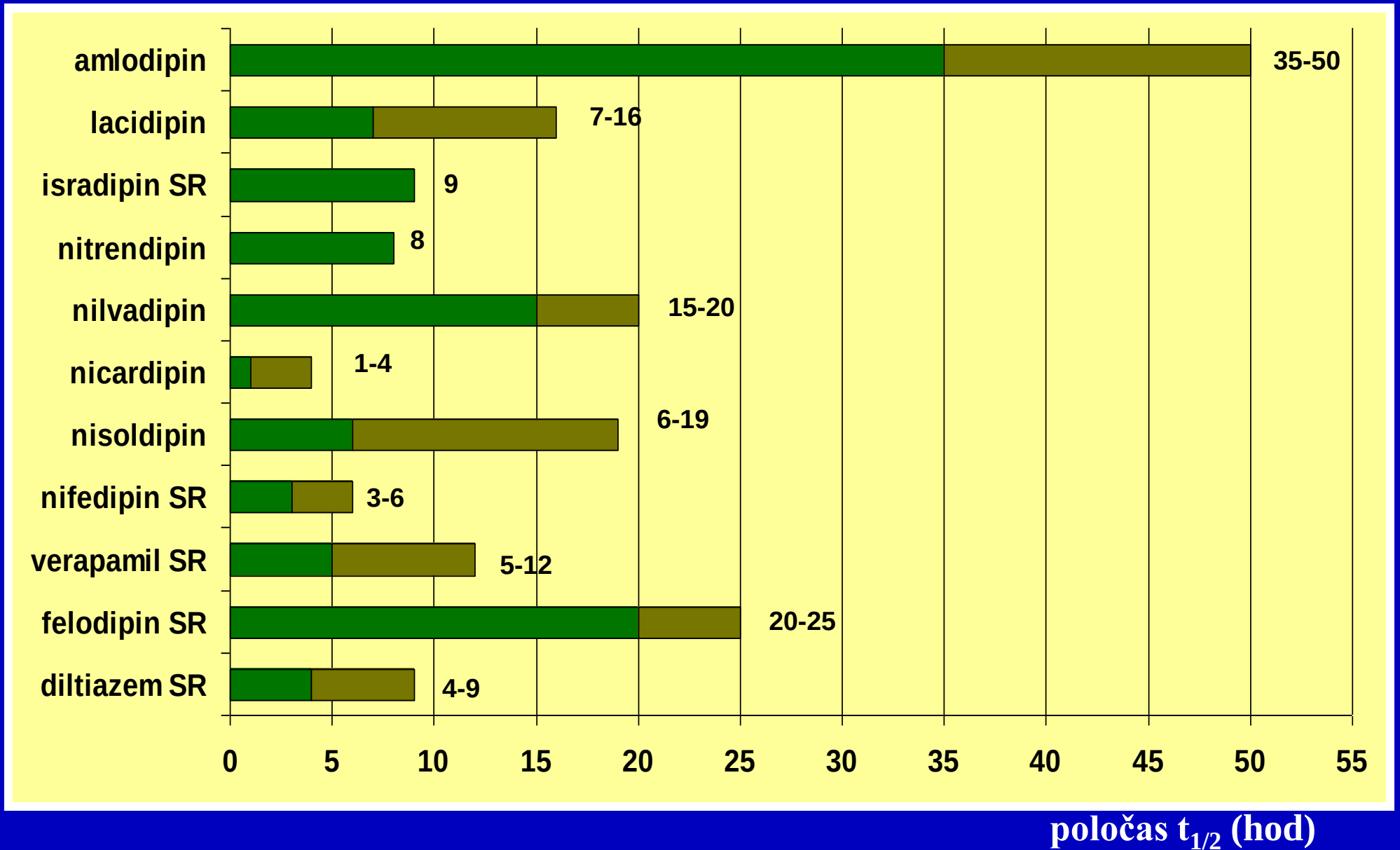
BKK - *INDIKACE*

- **chronické formy ICHS** – profylaxe
ischémie myokardu
- **hypertenze** (též v graviditě)
- **vazospastické fenomény** (Raynaud. sy)
- **zpomalení srdečního rytmu a vedení
vzruchu** (jen verapamil a diltiazem)

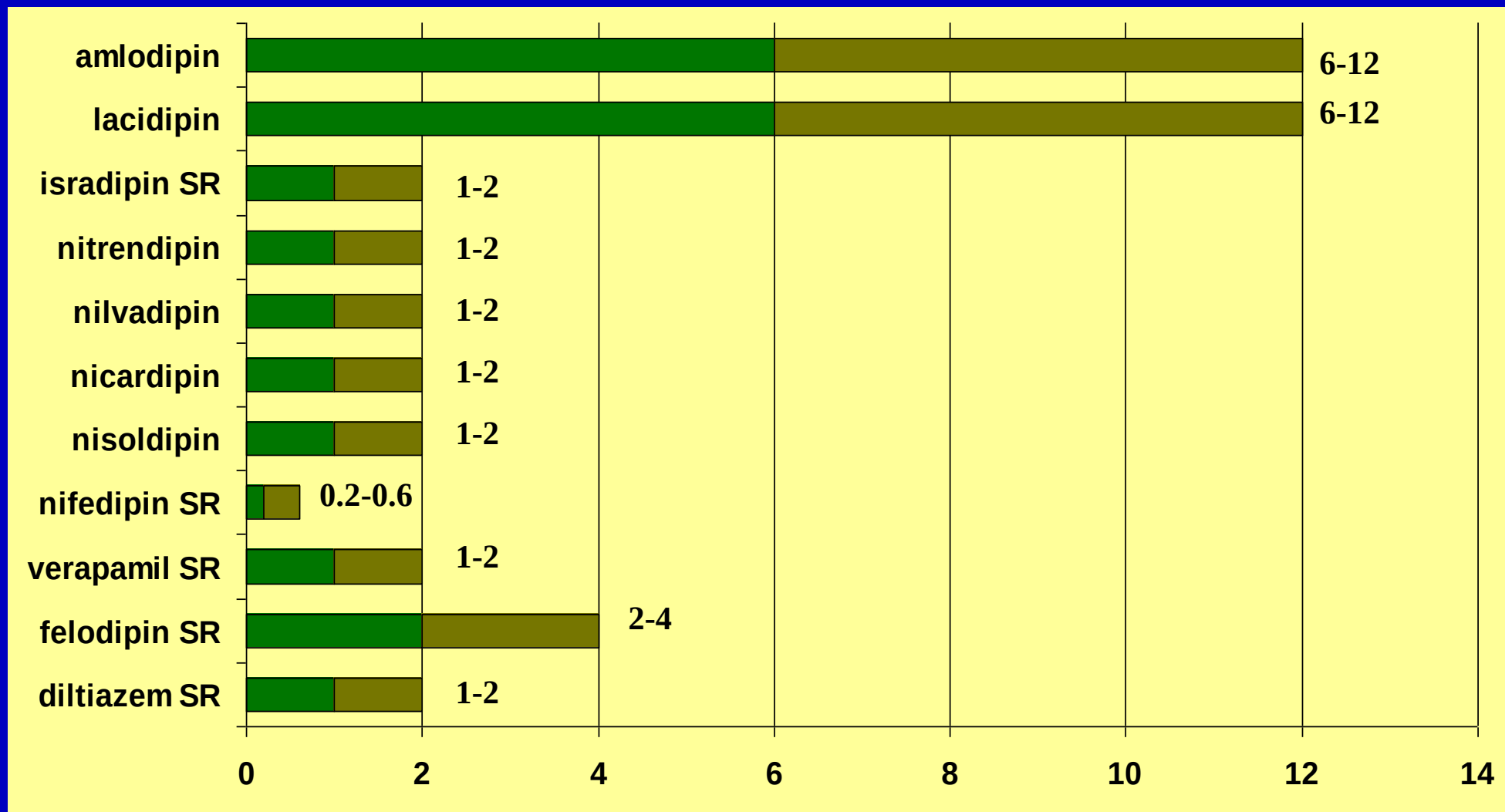
ROZDÍLY VE FARMAKOKINET. VLASTNOSTECH BKK

- **rozdíly v biologické dostupnosti**
(předvídatelnost a stabilita účinku)
- **rozdíly v rychlosti nástupu účinku**
(aktivace regulačních mechanismů)
- **rozdíly v délce biologického poločasu**
(kolísání účinku během dne a při vynechání dávky)
- **rozdíly v lipofilitě** (průnik do lipidové dvojvrstvy a vazba na buněč. membrány)

POROVNÁNÍ PLAZMATICKÝCH POLOČASŮ BKK



POROVNÁNÍ RYCHLOSTI DOSAŽENÍ MAXIMÁLNÍCH PLAZMATICKÝCH HLADIN BKK



nástup účinku t_{max} (hod)

VÝHODNÉ FARMAKOKINETICKÉ VLASTNOSTI AMLODIPINU

- **vysoká biologická dostupnost 60-65%**
(předvídatelný a stabilní účinek)
- **pomalý nástup účinku** - $t_{\max}$ 6-12 hod - vysoká lipofilita
s průnikem do lipidové dvojvrstvy
(nedochází k aktivaci regul. mechanismů)
- **velmi dlouhý biologický poločas 35-50 hod**
(minimální kolísání účinku při vynechání dávky)

Kontraindikace a NÚ BKK

- **Non-dihydropyridonové BKK**

NÚ – bradykardie, poruchy vedení vzruchu, snížení kontrakility, hypotenze, zácpy

KI – srdeční selhání, převodní poruchy, hypotenze

- **Dihydropyridinové BKK**

NÚ – časté jsou perimaleolární edémy, vzácnější hypotenze, reflexní tachykardie

KI – jen hypotenze

ANTIHYPERTENZIVA

2. ŘADY

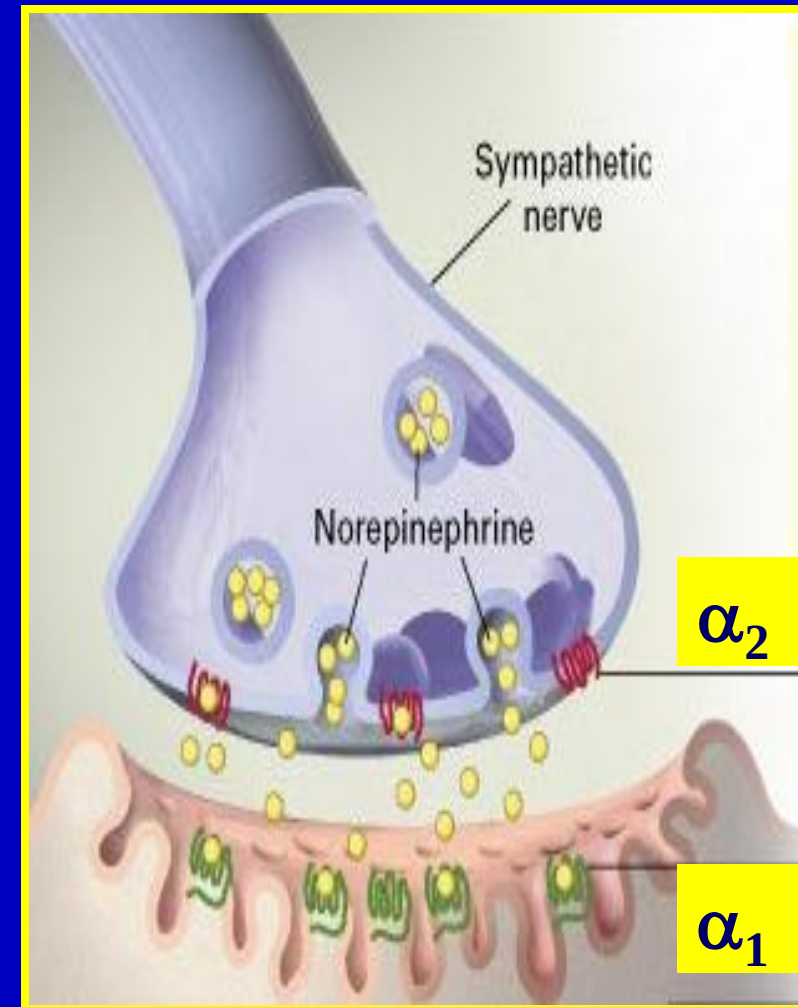
*(na rozdíl od 1. řady není doložen
efekt na mortalitu a morbiditu)*

ANTIHYPERTENZIVA 2. tř.

- periferní α - blokátory
- centrálně působící látky:
 - agonisté α_2 -receptorů
 - agonisté imidazolinových rec.
- přímé vazodilatátory

α -adrenergní systém

- **presynaptické receptory α_2 :**
 - v arteriolách i v CNS tlumí výdej noradrenalinu
- **postsynaptické receptory α_1 :**
 - v CNS - refl. tachykardie po $\downarrow$ TK
 - v arteriolách - vazokonstrikce
- **serotoninové receptory v CNS:**
 - $\downarrow$ sympatikotonie, $\downarrow$ tachykardii
- **imidazolinové I_1 rec. v CNS:**
 - $\downarrow$ sympatikotonie



Blokátory α -adrenergických recept.

- **doxazosin, prazosin:** α_1 -blokátor ($\downarrow$ TK + BHP)
- **moxonidin, rilmenidin:** α -blok. v arteriol. (vazodilatace)
+ stimul. I_1 rec. v CNS ($\downarrow$ sympatikotonie)
- **urapidil:** α_1 -blok. v periférii (vazodilatace) +
blok. serotonin. rec. v CNS ($\downarrow$ sympatikotonie)
- **karvedilol:** $\alpha_1\beta_{1,2}$ - blokátor ($\downarrow$ TK + srdeční selhání)

Centrálně působící antihypertenziva

rilmenidin, moxonidin :

- α_1 -blokáda v arteriolách navodí vasodilataci
- stimul. imidazolinových rec. I_1 v CNS $\downarrow$ sympatikotonii

α -metyldopa:

- metabolizován na akt. metabolit α -metylnoradrenalin, ten stimuluje inhibiční presympat. rec. α_2 v CNS

urapidil:

- α_1 -blok. v periférii navodí vasodilataci
- stimul. serotoninových rec. v CNS sníží sympatikotonii
- výhodná do kombinace s 1. řadou antihypertenziv u nemocných se sympatikotonií

Antihypertenziva působící přímo na cévní stěnu

hydralazin a dihydralazin :

- nejasný mechanismus účinku
- prakticky neužívána

Optimální kombinace antihypertenziv

Racionální a neracionální kombinace

Volíme komb. léků s odlišným mechanismem účinku:

- **β -blok.** + diuretika, BKK, ev. ACE-I, sartany
- **diuretika** + β -blok., ACE-I, sartany, BKK
- **BKK** + β -blok., diuretika, ACE-I, sartany
- **ACE-I, sartany** + diuretika, BKK, ev. β -blok.,
- **nekombinujeme ACE-I se sartany**

Kombinace antihypertenziv u přidružených chorob

- **ICHS:** β -blok. + BKK + ACE-I
- **SRD. SELHÁNÍ:** β -blok. (α, β) + ACE-I + diuretika
- **DIABETES:** sartany či ACE-I, ev. BKK
- **ICHDK:** ACE-I, sartany či BKK, **ne β -blok.**
- **NEFROPATIE:** sartany či ACE-I spolu s BKK
- **GRAVIDITA:** metyldopa, β -blok., hydralazin
BKK?, **ne ACE-I !!!**
- **HYPERTR. PROSTATY:** α -blok. +

Jak léčit hypertenzi v graviditě?

Vylučujeme léky s potenciální teratogenitou a léky nežádoucím způsobem aktivující regulační syst.

vhodné:

- **BKK a β -blokátory** či α,β -blokátor - karvedilol, α -metyldopa

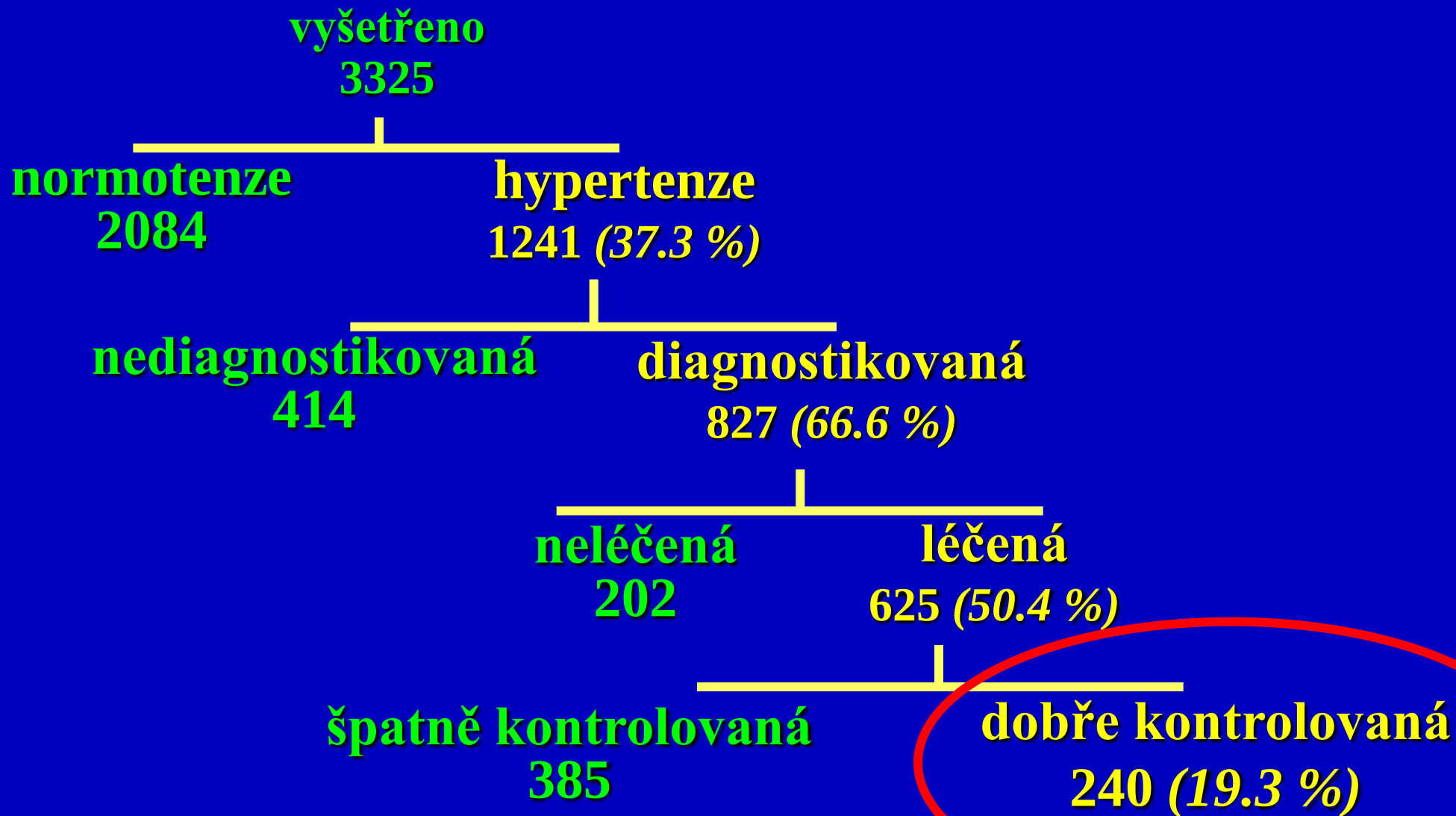
možno ponechat:

- **diuretika**, pokud byla žena jimi léčena již dlouhodobě, jinak diuretika nenasazujeme nově

kontraindikované:

- **inhib. ACE, sartany** (od 2. trim. teratogenní potenciál)

Výskyt a kontrola hypertenze v ČR - 2000/01



Léčba srdečního selhání

DEFINICE SRDEČNÍHO SELHÁNÍ

"Srdeční selhání je patofyziologický stav, kdy srdce není schopno přečerpávat krev v souladu s metabolickými potřebami organismu" *E.Braunwald, 1997*

"...Navíc je přítomen **komplex neurohumorálních změn**, jejichž cílem je udržení dostatečné perfuze tkání při zhoršené činnosti srdce. K těmto změnám patří aktivace sympatoadrenální, reninu-angiotenzinu a ostatních systémů s **cílem navodit periferní vazokonstrikci nutnou k udržení krevního tlaku.**" *L.H.Opie, 1998*

FYZIOLOGICKÉ A KLINICKÉ ABNORMALITY U CHSS

a) SELHÁNÍ PŘEČERPÁVACÍ FUNKCE

- **snížené zásobování cílových orgánů:**
 - ledvin* (retence sodíku a vody)
 - CNS* (poruchy intelektu)
 - svalstva* (únavnost)
 - jater* (porucha proteosyntézy, detoxikace)
- **neurohumorální aktivace** (SA, RAA,..) arytmie, apoptóza, endotel. dysfunkce, remodelace LK, zhoršení prognózy

FYZIOLOGICKÉ A KLINICKÉ ABNORMALITY U CHSS

b) MĚSTNÁNÍ V SYST. I V PLICNÍM ŘEČIŠTI

- dušnost, plicní edém, zvýšení plicní rezistence
- otoky, ascites, hydrothorax, hepatomegalie
- dilatace síní - fibrilace síní, embolizace

c) AKTIVACE APOPTÓZY KARDIOMYOCYTŮ A FIBROPRODUKCE

- úbytek myocytů, remodelace LK, snížení poddajnosti komor
- elektrofyzilogické abnormality - arytmie

Co nejvíce ohrožuje nemocné s CHSS?

- náhlá ♥ smrt
- selhání levé komory
- akutní koronární či mozková příhoda
- tromboembolická příhoda

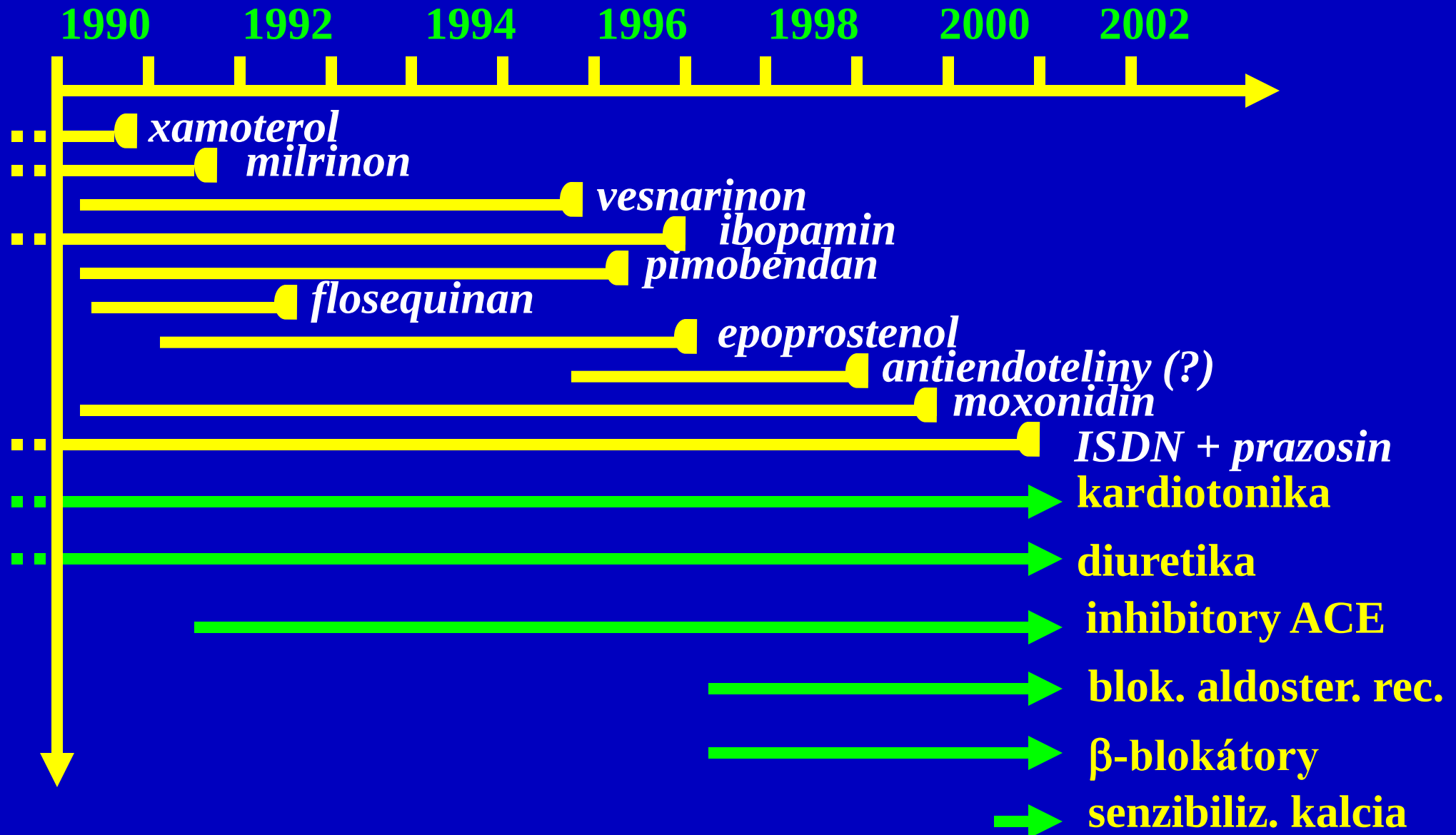
Léčba srdečního selhání se "opírá o několikatydenní klid na lůžku, hojnou venesekci, omezení soli, velké dávky digitalisu a vstřikování morfia".

I tak však je "úprava řídká, získaná rovnováha nestálá a trvá náchylnost k opěťovanému projevu obtíží"

B.Prusík, 1956

(v Pelnářově "Patologii a terapii nemocí vnitřních")

Historie farmakoterapie srdečního selhání



MOŽNOSTI LÉČBY ♥ SELHÁNÍ

zásah do etiopatogenetických mechanismů

- **zvýšení kontrakility (kardiotonika, sympatomimet., inhib. PDE III, senzibilizátory kalcia):** zlepšení kvality života, ne však prognózy
- **snížení retence vody a soli (diuretika):** zlepšení kvality života, prognóza ???
- **úprava elektronestability (antiarytmika):** pouze amiodaron zlepšuje prognózu u rizikových nemocných
- **snížení rizika trombembolické příhody (antitrombotika):** indikované pouze ve specifických situacích
- **zvýšení perfuze cílovými orgány (vazodilatancia):** nezlepšena ani kvalita života, ani prognóza

MOŽNOSTI LÉČBY ♥ SELHÁNÍ

zásah do regulačních mechanismů

- **ovlivnění sympatikotonie (β -blok., $\alpha+\beta$ -blok.):**
zlepšení prognózy, funkce LK i kvality života
- **ovlivnění aktivace osy RAA (ACEI, blok. aldosteronových receptorů, blok. AT_1 , inhibice vasopeptidáz):** zlepšení prognozy, funkce LK i kvality života
- **ovlivnění aktivace endotelinů (inhibitory receptorů $ET_{A,B}$ - darusentan, bosentan,?):** zlepšení funkce LK ?

**Léčebné postupy u CHSS ovlivňující
etiopatogenetické momenty mají jen
omezený význam a zlepšují pouze kvalitu
života!**

**Naopak blokáda regulačních mechanismů
je přínosnější v ovlivnění prognózy i
kvality života!**

Krátkodobý a dlouhodobý efekt SYMPATOADRENÁLNÍ AKTIVACE

AKUTNÍ ADAPTACE

- zvýšení srdeční frekvence
- zvýšení kontraktility
- periferní vazokonstrikce
(udržení srdečního výdeje
a perfuzního tlaku)

⇒ **UDRŽENÍ**

CIRKULACE

CHRON. MALADAPTACE

- prohloubení ischemie
- nekróza a apoptóza myoc.
- retence sodíku a vody
- proarytmický efekt
- inzulinorezistence
- aktivace trombocytů

⇒ **ZHROUCENÍ**

CIRKULACE

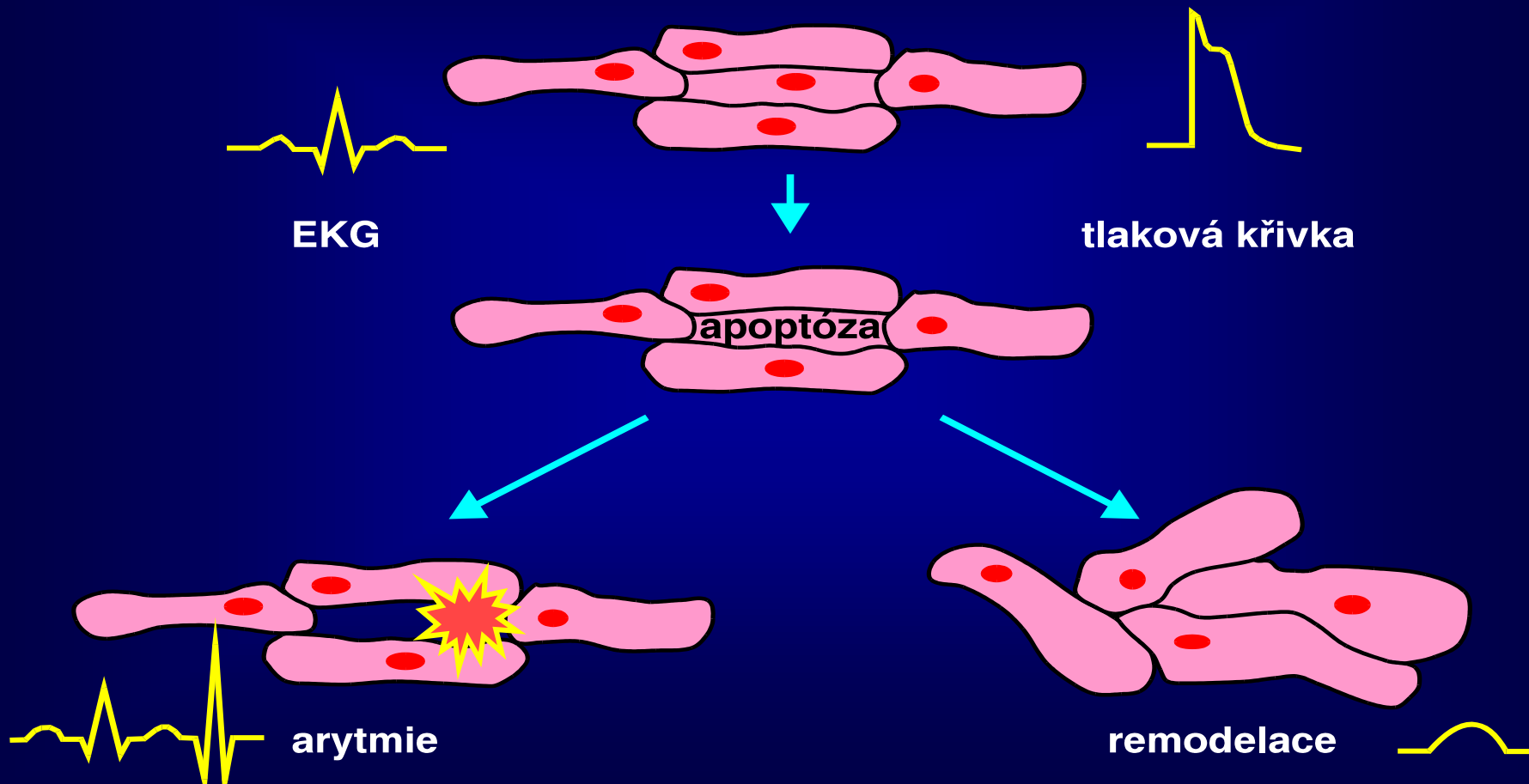
β -BLOKÁTORY V LÉČBĚ SRDEČNÍHO SELHÁNÍ

- primárně při **akutním** podání snižují kontraktilitu
- při **chronické** léčbě zvyšují kontraktilitu
zlepšují funkci LK
snižují riziko arytmií
zlepšují kvalitu života
zlepšují prognózu

Mechanismus účinku β -blokátorů u CHSS

- 1) **antiischemický efekt** (*zlepšení myokardiální perfuze a snížení metabol. nároků*)
- 2) **antiarytmický efekt** (*zvýšení fibrilačního prahu a potlačení zejm. komorových arytmii*)
- 3) **inhibice hyperaktiv. regulačních mechanismů:**
 - *nadměrné stimulace katecholaminy*
 - *osy renin-angiotenzin-aldosteron*
 - *programované buněčné smrti - apoptózy*

Význam apoptózy u CHSS



- osy renin-angiotenzin-aldosteron

- programované buněčné smrti - apoptózy

KTERÉ β -BLOKÁTORY U CHSS?

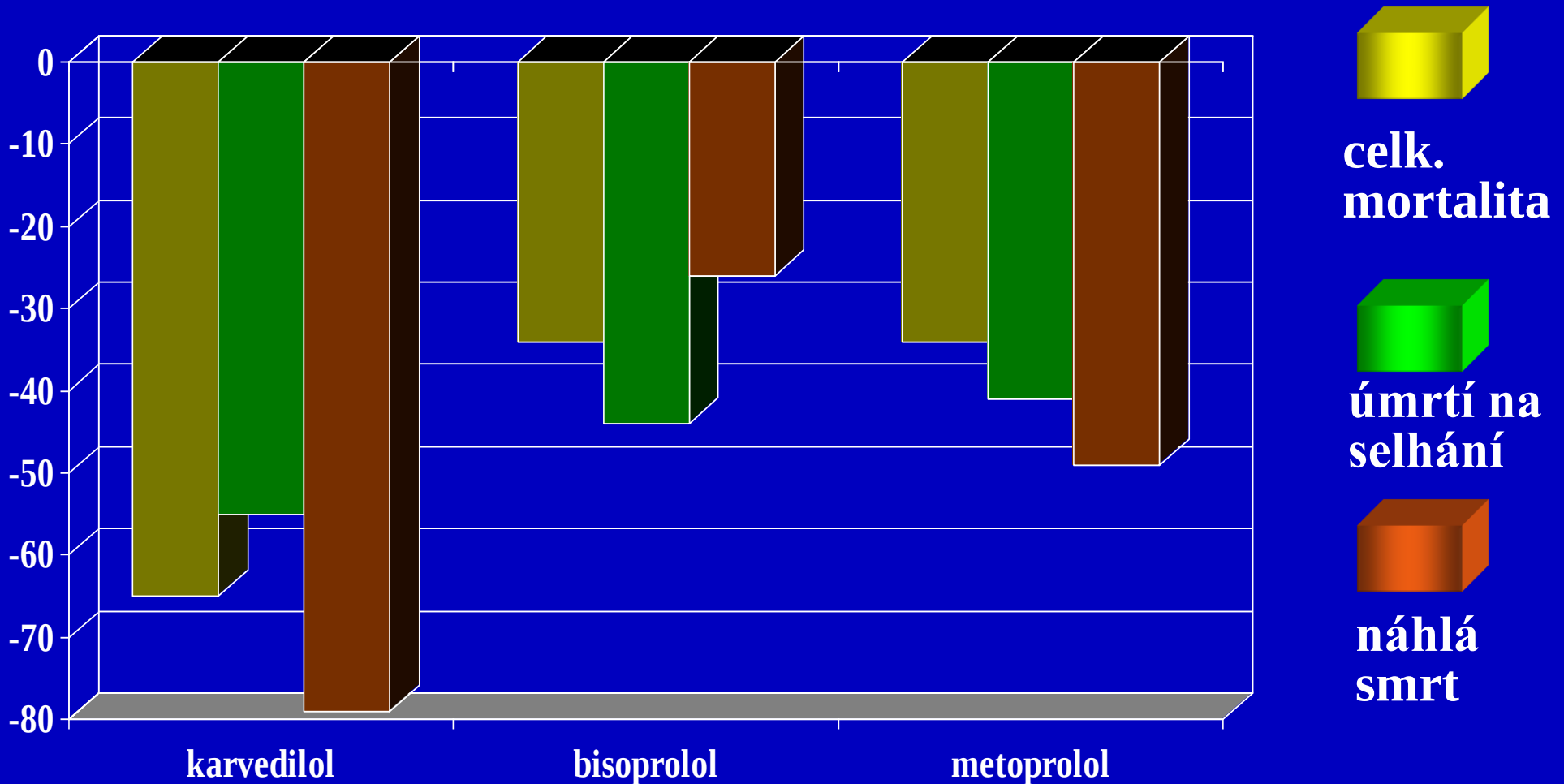
- a) **kardioselektivní** (větší $\downarrow$ mortality, $\downarrow$ NÚ)
- b) **bez ISA** (větší $\downarrow$ mortality)
- c) **dlouhodobě působící**
- d) **optimálně s α -lytickou složkou** (karvedilol)

Distribuce poklesu mortality z různých příčin v jednotlivých studiích u CHSS

US Carvedilol St.

CIBIS II

MERIT HF



Indikace β -blokátorů u CHSS

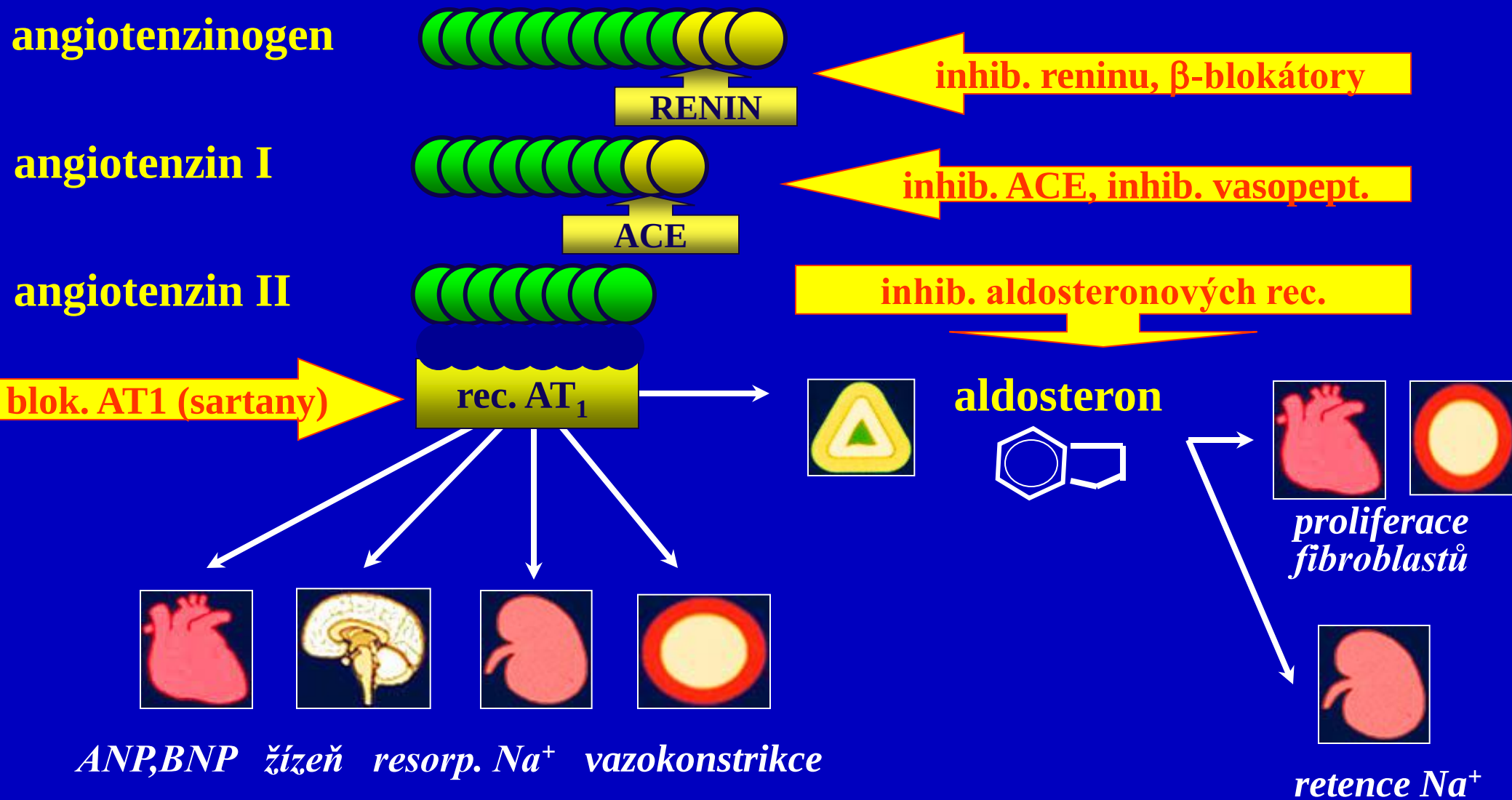
- manifest. selhání II.-III. st. (β -blok., karvedilol)
- latentní srdeční selhání (karvedilol)
- srdeční selhání IV. st. (karvedilol)

Jak podávat β -blokátory u CHSS?

- zahajujeme léčbu pouze u stabilizov. nemocného
- zahajujeme nízkými dávkami (1/8 cílové dávky)
- velmi pozvolna se stoupáme na dávku cílovou

β -blokátory kombinujeme s inhibitory ACE

Osa RAA a možnosti její inhibice



Mechanismus účinku inhibitorů ACE u CHSS

- ↓ periferní cévní rezistence
(*zlepšení prokrvení životně důležitých orgánů*)
- ↓ uvolňování aldosteronu+ potlačení pocitu žízně
(*↓ retence sodíku a vody*)
- ↓ uvolňování noradrenalinu
(*↓ sympatoadrenální aktivity*)
- stimulace fibrinolýzy (*↓ rizika trombózy*)
- inhibice apoptózy (*zachování kontrakt. myokardu*)

Indikace inhibitorů ACE u CHSS

- latentní i manifestní srdeční selhání

Jak podávat inhibitory ACE u CHSS?

- podat co nejdříve, optimálně časně po IM
- iniciační dávka 1/2 dávky cílové
- po týdnu a po 6 měs. kontrola renálních fcí a kalemie
- velmi pravděpodobně “class effect“

Inhibitory ACE - klinický efekt u CHSS

- zlepšení funkce LK, prevence remodelace LK
- zlepšení kvality života
- zlepšení prognózy

Inhibitory ACE kombinujeme s β -blokátory

EFEKT INHIBITORŮ ACE NA MORTALITU U CHSS

ZVÝŠENÍ MORTALITY

SNÍŽENÍ MORTALITY

SAVE
kaptopril
subakut.IM-EF pod 40%
(2-5 let)

19%
N: 2 tis.

TRACE
trandolapril
subakut.IM-levost.insuf.
(2-4 roky)

22%
N: 2 tis.

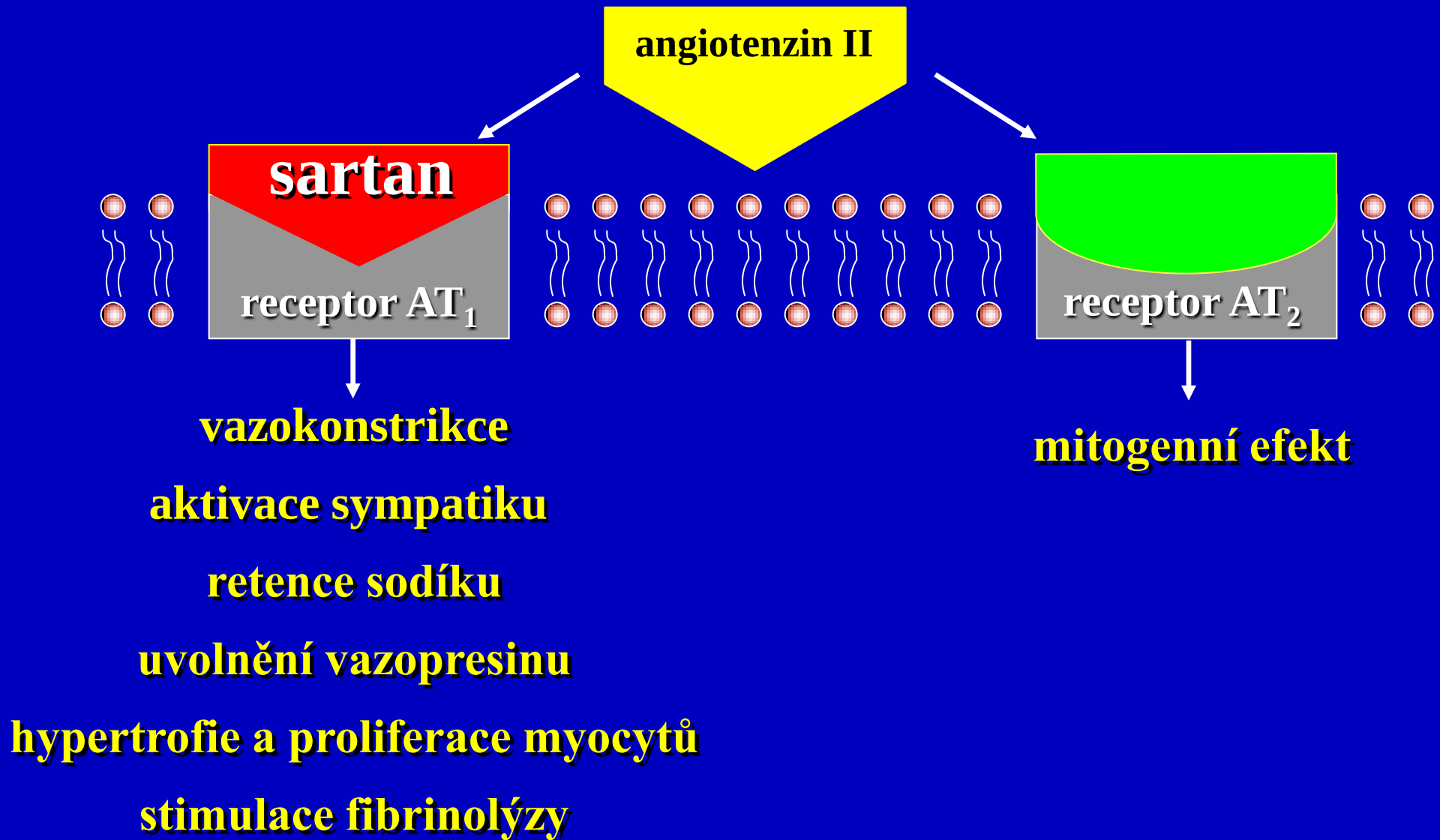
AIRE
ramipril
subakut.IM-levost.insuf.
(6-30 měs.)

27%
N: 2 tis.

100%

100%

RECEPTORY AT1 a AT2 pro AII



Účinek sartanů u CHSS

- **ve srovnání s inhibitory ACE výrazně menší efekt** na pokles mortality i morbidity
- dokumentováno snížení KV úmrtnosti, ne však mortality celkové
- otevřena otázka kombinace s ACE-I a s β -blok. (zvýšení mortality ve dvou studiích ze tří)
- **Doporučené postupy: podat sartan při nesnášenlivosti ACE-I, přednost by však měly mít β -blokátory, nedořešena otázka kombinace**

Srovnání inhib. ACE a sartanů na mortalitu u CHSS

ZVÝŠENÍ MORTALITY

SNÍŽENÍ MORTALITY

SAVE(kaptopril)

19%

TRACE (trandolapril)

22%

AIRE(ramipril)

27%

VAL-HEFT (valsartan)

1%

CHARM(cardesartan)
added

9%

17%

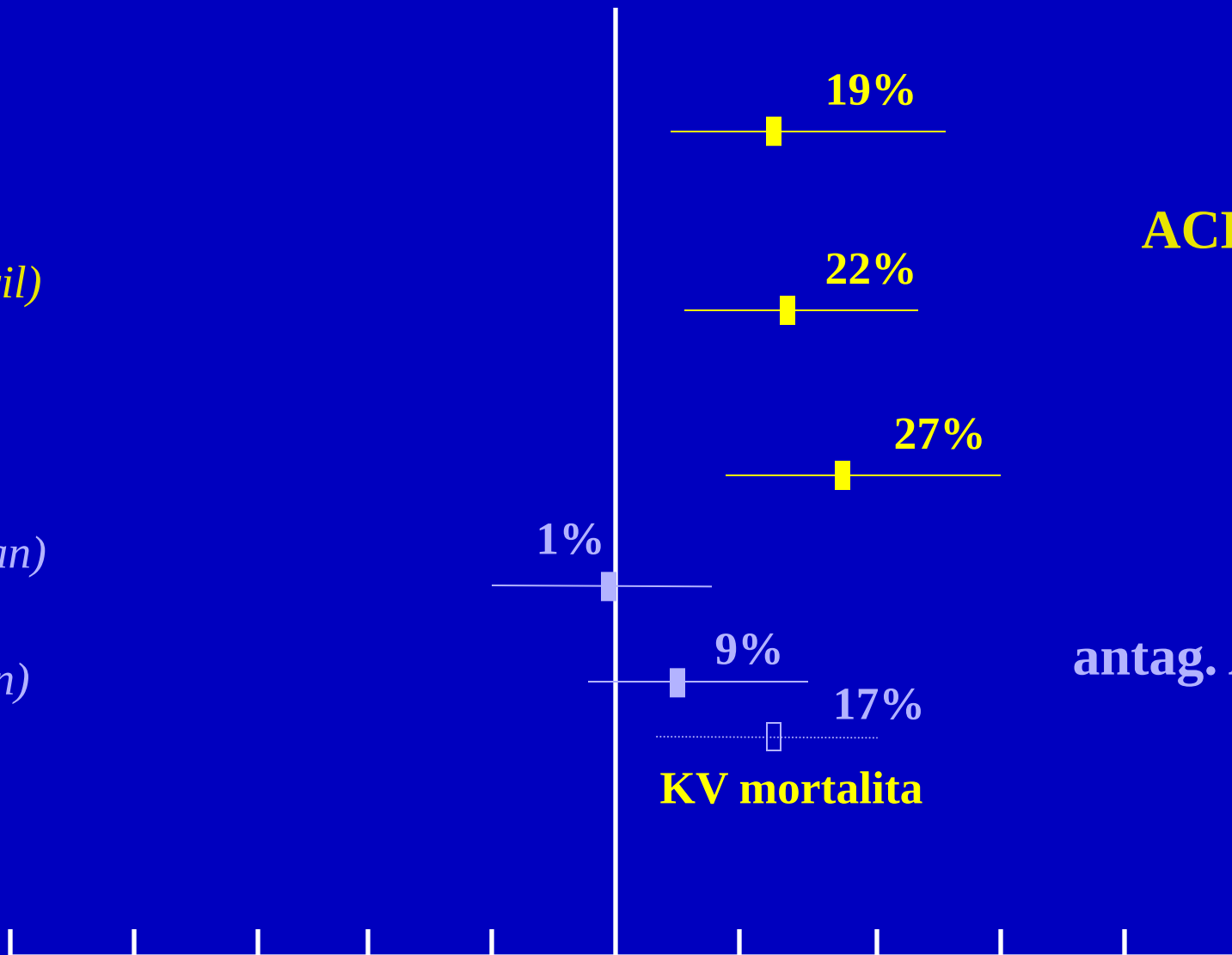
ACE-I

antag. AT1

KV mortalita

100%

100%



Blokátory aldosteronových receptorů

aldosteronový receptor:

ledviny (distální kanálek) - mineralokortikoidní efekt
(směna Na/K, zvýšení reabsorpce Na, druhot. i vody)

myokard - stimul. proliferace vaziva při
hyperaldoster. nahrazovány kontraktil. elementy
kolagenem (u CHSS)

Inhibice ACE i blokáda AT1 rec. inhibuje aldost. rec.
nedostatečně - výhoda periferní blokády receptoru

Klinický efekt blokátorů aldosteronových receptorů u CHSS

spironolakton

- v subdiuretické dávce (25 mg) snížil mortalitu o 27% při lege artis bazální léčbě (ACE-I, diuretika, β -blok.) u pokročilého CHSS, hyperkalemie - 0,5% (st. RALES)

eplerenon

- snížení mortality u subakut. srd. selhání (st. EPHESUS)

Závěr: 1) u pokročilého CHSS má být "klasická" léčba doplněna o nízkou dávku spironolactonu či eplerenonu,
2) pro léčbu není podstatný diuretický efekt

Efekt inhibice regul. mechanismů na mortalitu CHSS

ZVÝŠENÍ MORTALITY

SNÍŽENÍ MORTALITY

SAVE(kaptopril)

TRACE (trandolapril)

AIRE(ramipril)

VAL-HEFT (valsartan)

CHARM(cardesartan)
added

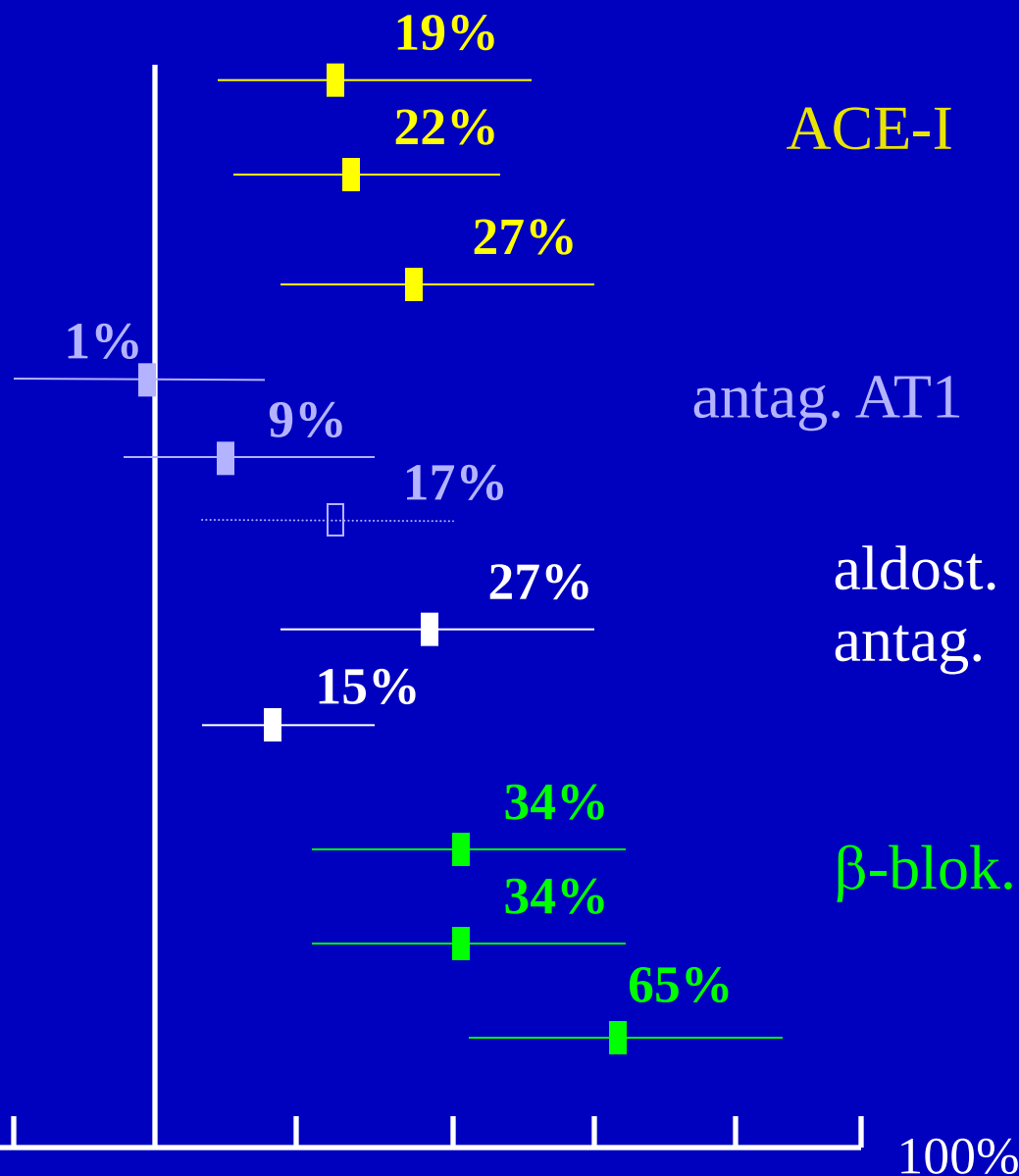
RALES(sprironolacton)

EPHESUS (eplerenon)

CIBIS II (bisoprolol)

MERIT HF (metoprolol)

US CARVEDILOL (karvedilol)



PERSPEKTIVNÍ CÍLE LÉČBY CHSS

1) neurohumorální aktivace

2) porucha kontraktility

3) elektrická nestabilita myokardu

4) retence tekutin a solí

5) hyperkoagulační stav

Zlepšení funkce LK u srdečního selhání - zlepšení energetického metabolismu a zvýšení kontrakility

1) zvýšení energetické nabídky:

- zvýšení myokardiální perfuze (farmakoterapie, revaskularizace myokardu)
- optimální využití energie (metabolicky aktivní léky)

2) zvýšení kontrakility:

- pozitivně inotropní léky
 - zvyšující sarkoplazmatickou koncentraci kalcia
 - nezvyšující sarkoplazmatickou koncentraci Ca

Pozitivně inotropní léky u CHSS

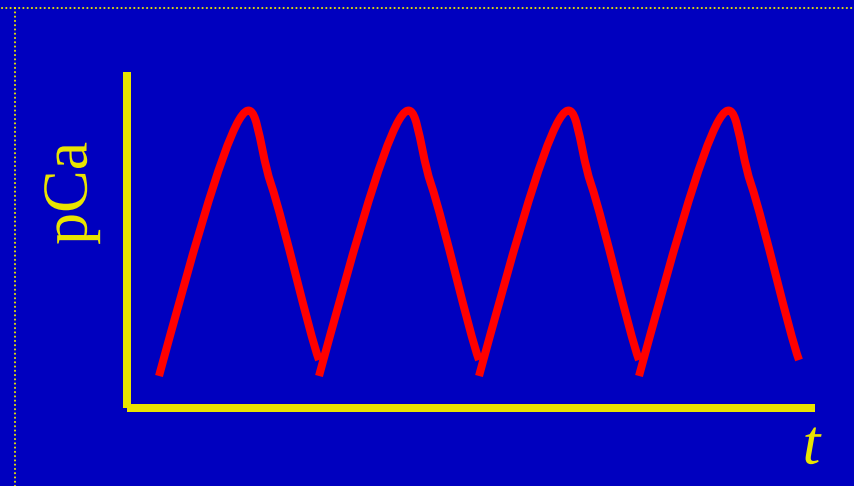
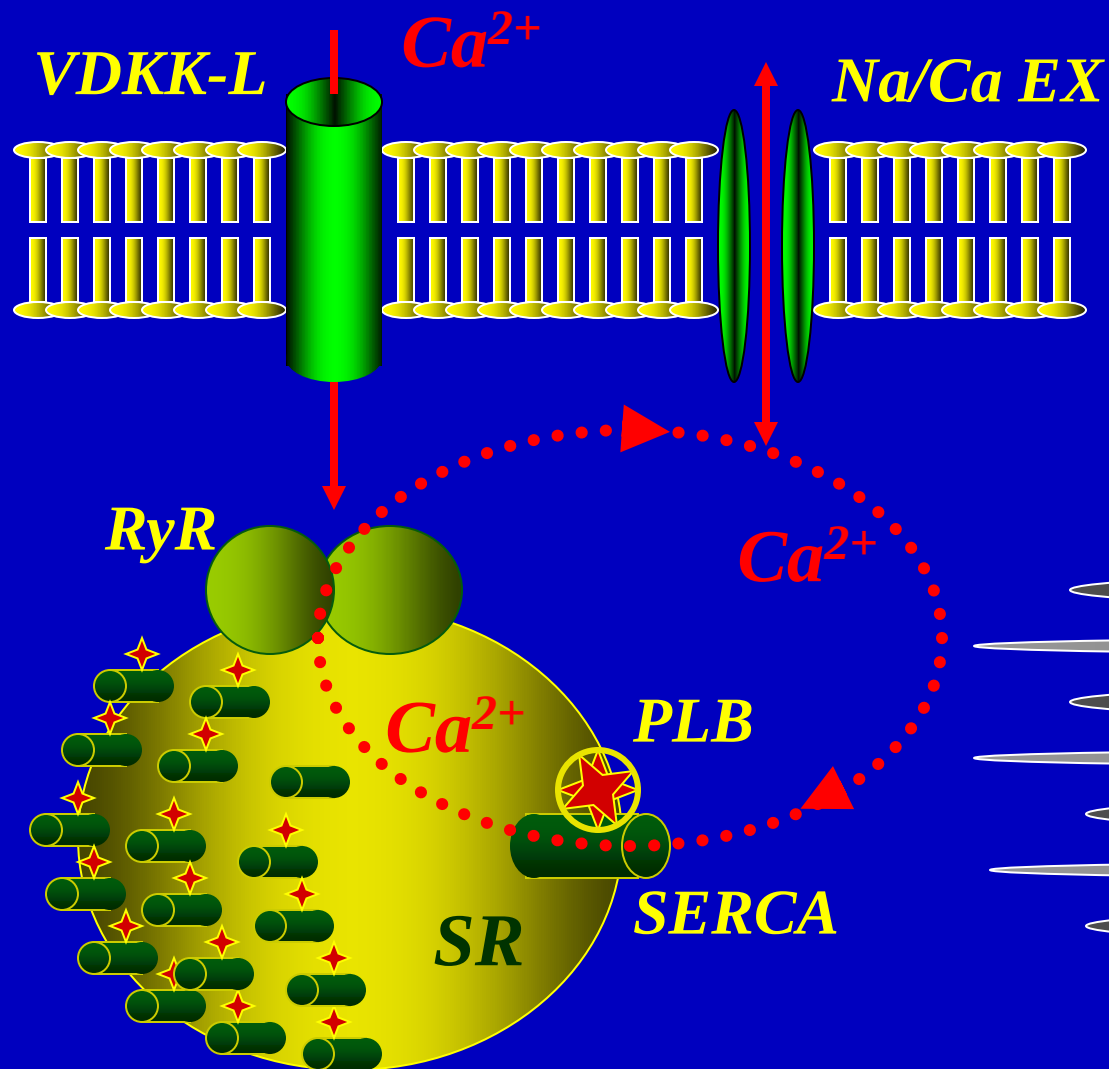
a) zvyšující sarkoplazmatickou koncentraci kalcia

- **kardiotonika** (digoxin)
- **β -sympatomimetika** (dopamin, dobutamin)
- **inhibitory PDE III** (amrinon, milrinon)

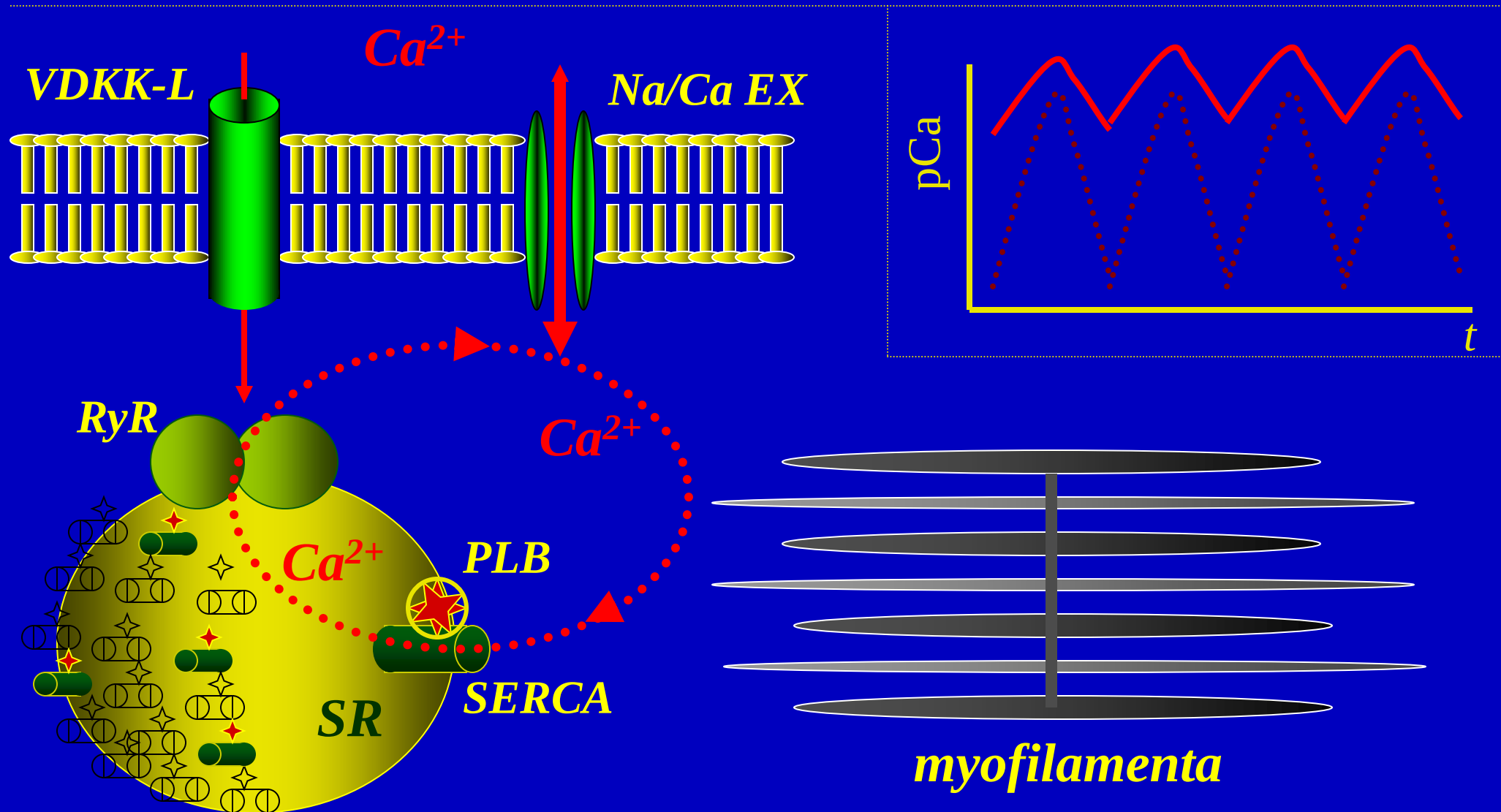
b) nezvyšující sarkoplazmatickou koncentraci kalcia

- **senzibilizátory kalcia** (levosimendan,...)

Sdružení excitace/kontrakce - *fyziol. stav*



Sdružení excitace/kontrakce - *CHSS*



KARDIOTONIKA (kardioglykosidy)

primární efekt - inhibice Na/K ATPázy "sodíkové pumpy"

- **myokard** - ↑ sarkoplazm. kalcia - ↑ kontraktility
- **nervový systém** - ↑ tonu vagu, ↓ tonu sympatiku
- **ledvina** - ↓ reabsorpce Na - ↑ natriurézy a diurézy
↓ výdeje reninu

POZITIVNÍ INOTROPNÍ EFEKT

NEGATIVNÍ CHRONOTROPNÍ EFEKT

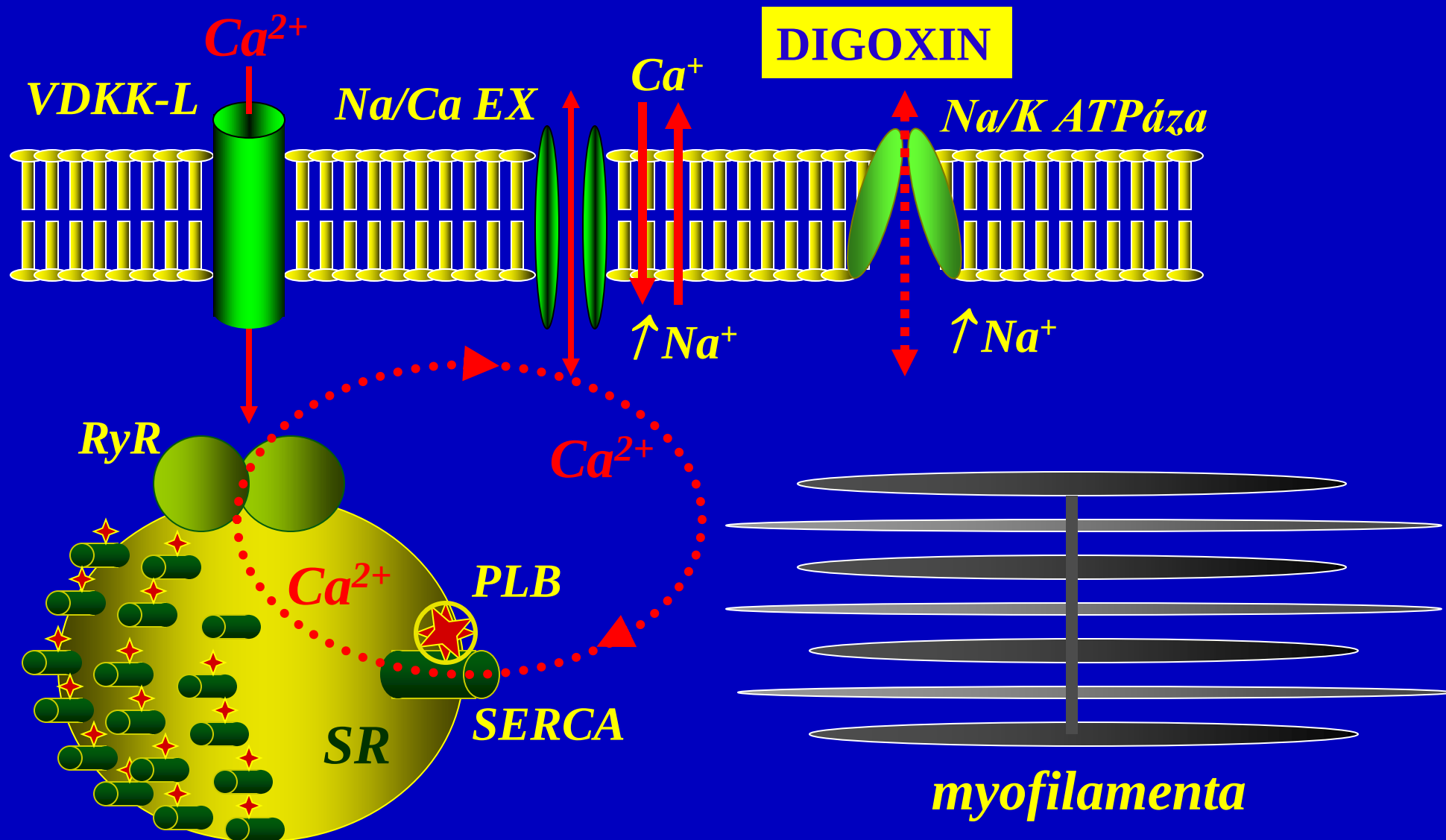
NEGATIVNÍ DROMOTROPNÍ EFEKT

MÍRNÝ NATRIURETICKÝ A DIURETICKÝ EFEKT

zvýšení tonu vagu

snížení sympatiku

Sdružení excitace/kontrakce



Digoxin - farmakokinetické vlastnosti

- vysoká dostupnost (80%), biologický poločas dlouhý (36 hod) vylučován ledvinami a do střeva (pomocí transport. systému - glykoproteinu P)
- **dávkování:**
- tendence k nižšímu dávkování u CHSS
iniciace: 3 dny 0,25 mg/den, dále 0,125 mg/den
snížení dávky u renálního selhání
- **vyšší dávkování u fibrilace síní** - udržovací dávka 0,125 až 0,25 mg/den (podle frekvence komor)
- **výhodné stanovit plasmatickou hladinu digoxinu měsíc po nasazení** - léčebná hladina 0,5-1 ng/ml, max. 1,3 ng/ml

Digoxin - klinický efekt

a) u selhání levé komory (studie DIG)

- zlepšení kvality života (snížení nutnosti hospitalizace)
- změna mechanismu smrti (o 15%↑ mortalita na arytmie,
o 15%↓ mortalita na selhání)
- vysazení digoxinu 6x ↑ riziko dekompenzace (RADIANCE, PROVED)
- u probandů s terapeut. hladinou digoxinu (0,5-0,8 ng/ml)
význ. ↓ mortality o 20% (subanalýza DIG)
- vhodné stanovení hladiny digoxinu měsíc po podání!!!

b) u fibrilace síní s rychlou odpovědí komor

- zpomalení frekvence komor při tachykardii
- nesnižuje se pohotovost k recidivě fibrilace, ani se nesníží
riziko spontánní kardioverze na sinusový rytmus

Digoxin - nežádoucí účinky, kontraindikace

NÚ (zejm. u vyšších hladin, u hypokalemie):

- kardiální: arytmie (tachy- i brady-)
- GI: anorexie, nauzea, zvracení
- neurolog.: únavnost, nespavost, barevné zrak. vjemy

Léčba závažných arytmií: phenytoin, KS, protilátky

Kontraindikace:

- hypertrofická kardiomyopatie
- **bradyarytmie, poruchy vedení vzruchu**, sick sinus syndrom, WPW syndrom
- relativně kontraindikován u hypokalemie, u akutních koronárních syndromů a u selhání pravé komory

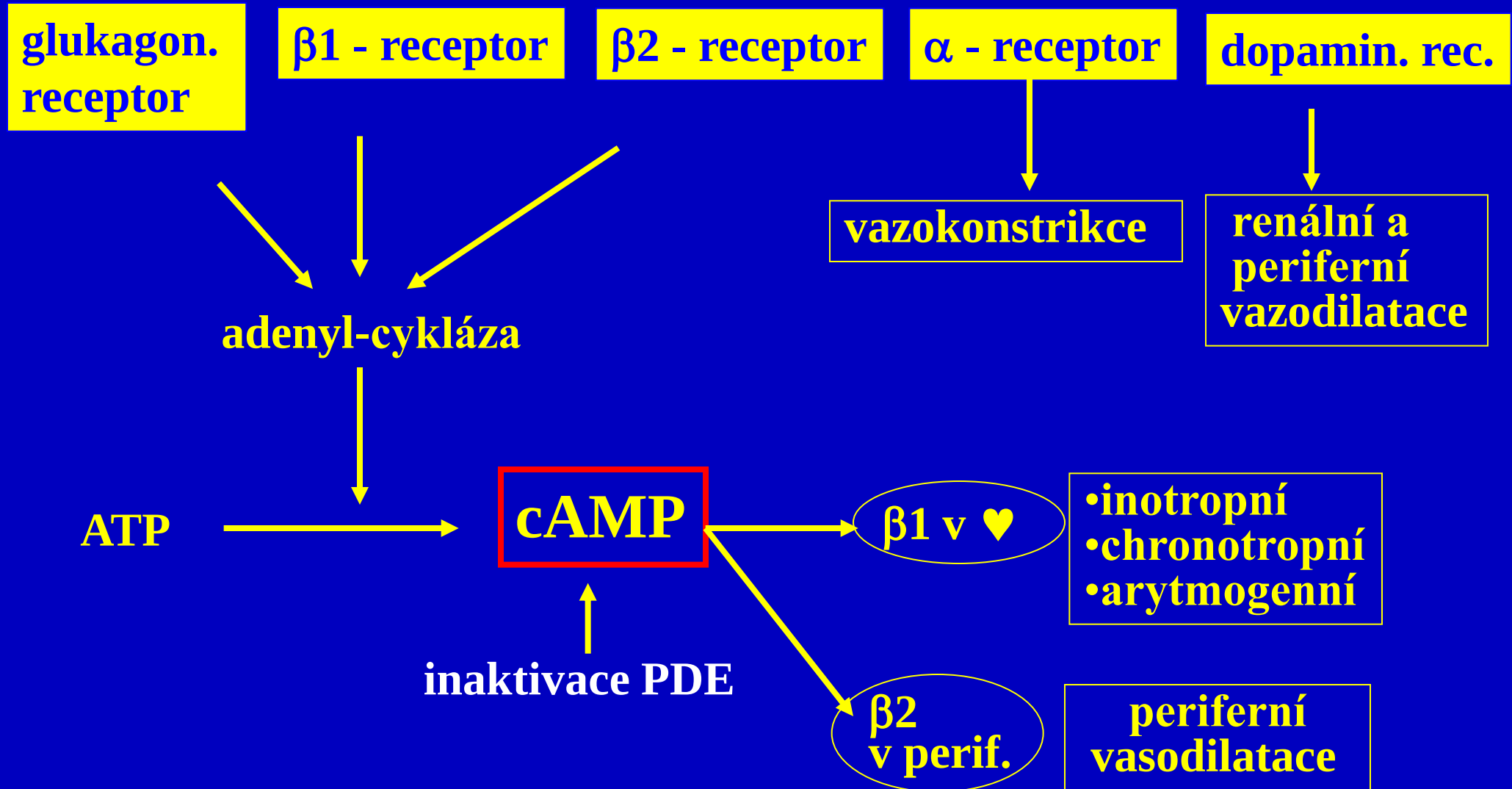
INHIBITORY FOSFODIESTERÁZY III

- **fosfodiesteráza III** štěpí cAMP, zvýšená hladina cAMP vede k vzestupu lokální intracelulární konc. iontů kalcia a ke **zvýšení kontraktility**, bohužel též **arytmogenní efekt**
- **užívány výjimečně**
- **MILRINON** (st. PROMISE): významný vzestup mortality pro náhlou smrt
- **AMRINON** občas indikován k překlenutí období před transplantací srdce

Sympatomimetika v léčbě CHSS

- ↑ kontraktility (β_1)
- vasodilatace (β_2)
- vasokonstrikce (α)
- užívána pouze **parenterálně účinná** sympatomimetika
- **$\beta_{1,2}$ mimetika** s inotropním a vasodilatačním efektem
- (adrenalin)
- **β_1 inotropika** (dobutamin) s malým efektem na ostatní receptory (α , β_2)
- **agonisté DA** rec. (dopamin) s vasodilatací renální i periferní

Receptory v myokardu a v bb. hladké svaloviny cév kontrolující kontraktilitu a cévní tonus



DOBUTAMIN - β_1 inotropikum

- β_1 agonista (hlavní ef.): $\uparrow$ kontraktility,
mírné $\uparrow$ srd. frekvence
- β_2 agonista (vedl. efekt): vazodilatace
- α agonista (vedl. efekt): vazokonstrikce

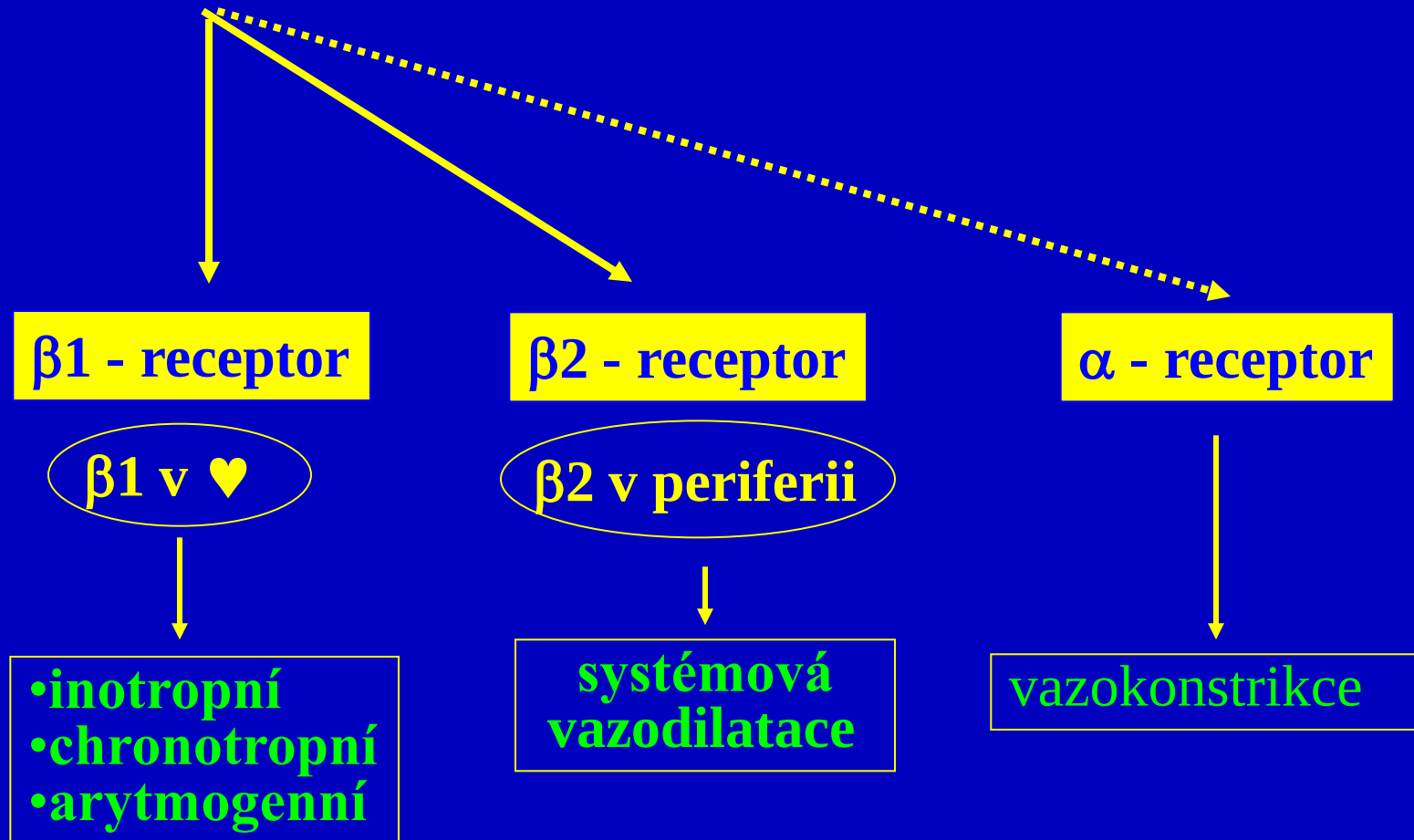
výrazné zvýšení kontraktility

zvýš. metab. nároků myokardu, proarytmický efekt

indikace:

zvýšení srdeč. výdeje u selhání LK

DOBUTAMIN

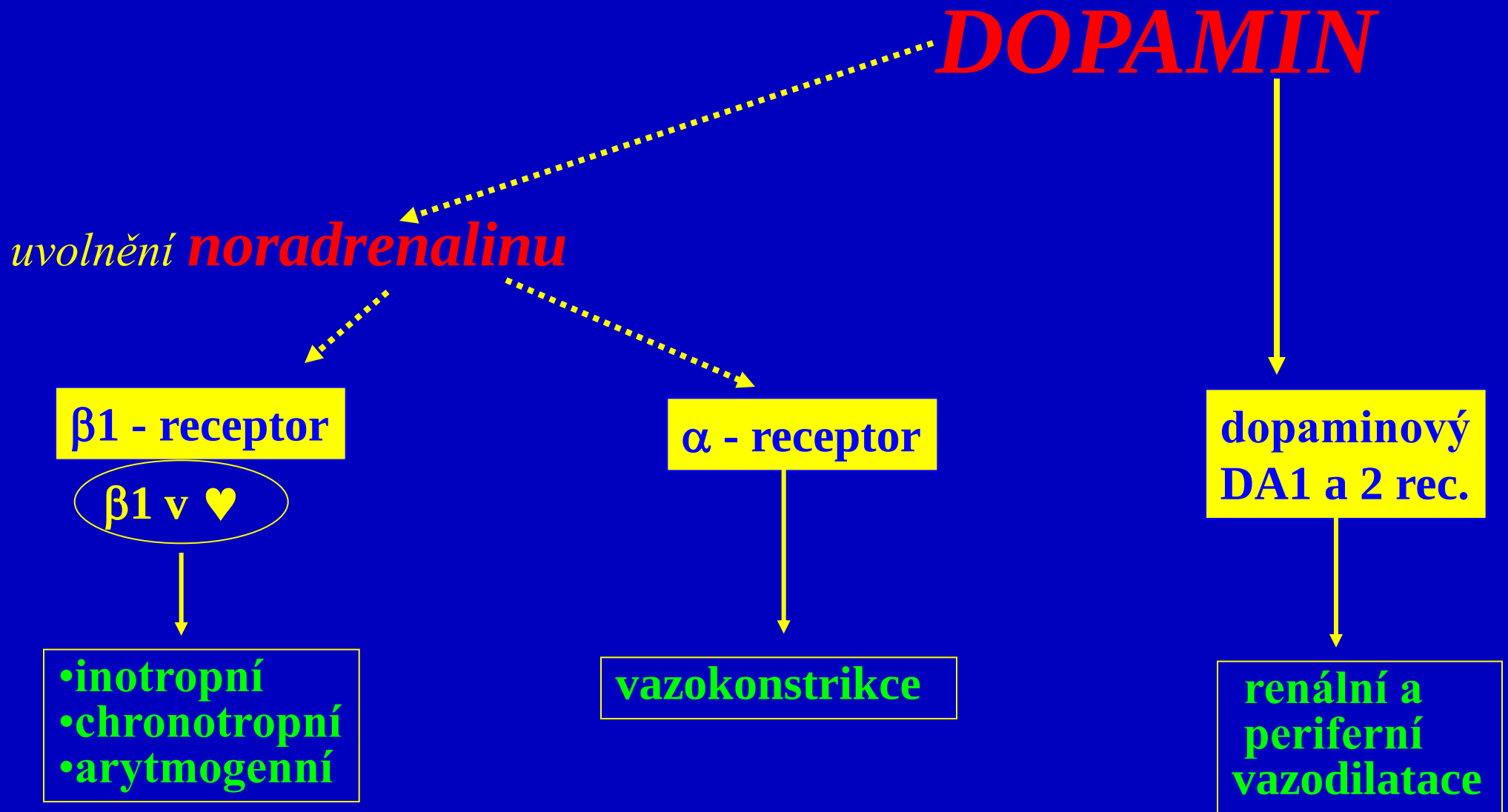


DOPAMIN - renální vazodilatans

- **stimul. DA rec. (přímo) : renální a perif. vazodil.**
- β_1 agonista (*nepřímo ve $\uparrow$ dávkách stimul. NA*):
 $\uparrow$ kontraktility + $\uparrow$ srd. frekvence
- α agonista (*nepřímo NA*) : vazokonstrikce

výrazná vazodilatace (v $\downarrow$ dávkách): $\uparrow\uparrow$ **renální perfuze**
zvýšení kontraktility (ve $\uparrow$ dávkách - stimul. noradren.)
zvýš. metab. nároků myokardu, proarytmický efekt

indikace: zvýšení srd. výdeje u selhání bez hypotenze
zlepšení renální perfuze
potenciace diuret. efektu



Kombinační léčba dopaminem a dobutaminem

Klinický požadavek:

- **zvýšit srdeční výdej** (perif. vazodilat. + zvýš. kontraktility)
- **udržet krevní tlak** (zvýš. kontraktility + vazokonstrikcí)
- **udržet renální perfuzi** (renální vazodilatací)

Optimálně kombinací

dobutaminu - zvýš. kontraktility + mírná vazodilatace

s dopaminem (v nízké dávce) - zvýšení renální perfuze

NORADRENALIN - inovazokonstriktor

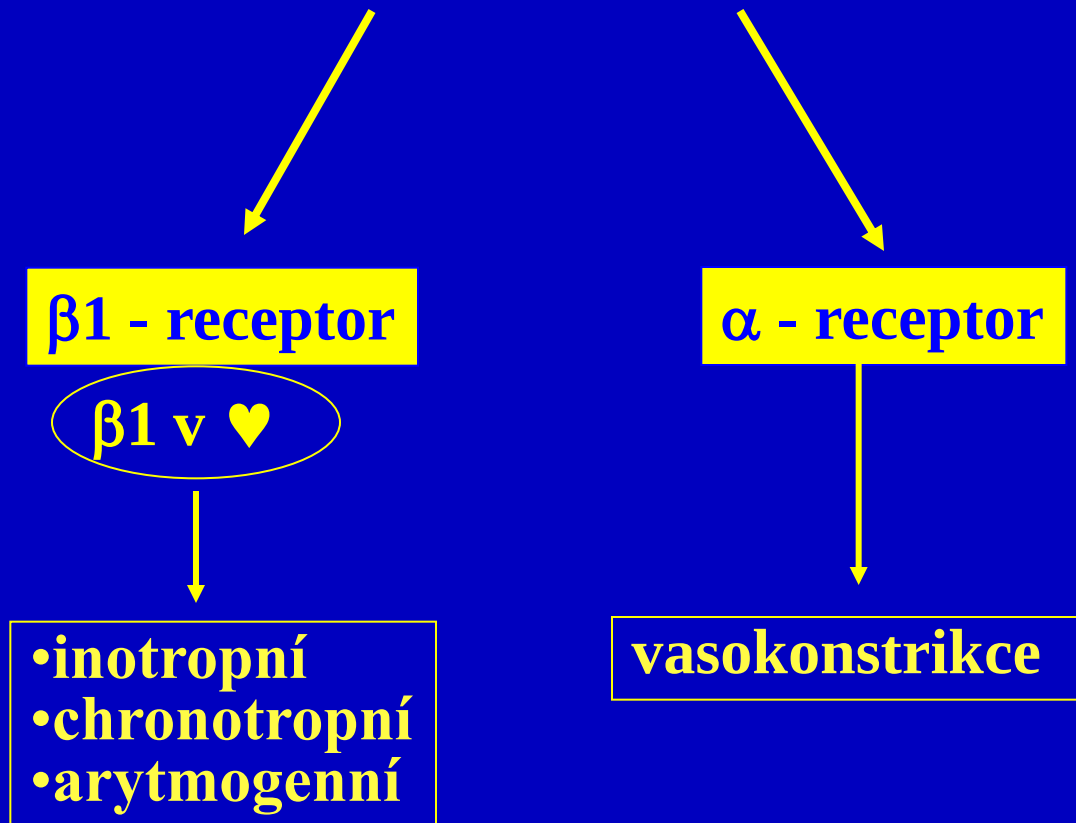
- β_1 agonista: $\uparrow$ kontraktility, vazokonstrikce
mírné $\uparrow$ srd. frekvence
- α agonista: vazokonstrikce

$\Rightarrow$ výrazné zvýšení kontraktility + výrazná vazokonstr.

$\uparrow$ metab. nároků myokardu (ischémie), proarytm. ef.,
výrazné riziko vývoje nekróz (renálního a jaterního
selhání, perif. gangrén)

indikace: zvýšení srdeč. výdeje u selhání LK s těžkou
hypotenzí, šok

NORADRENALIN



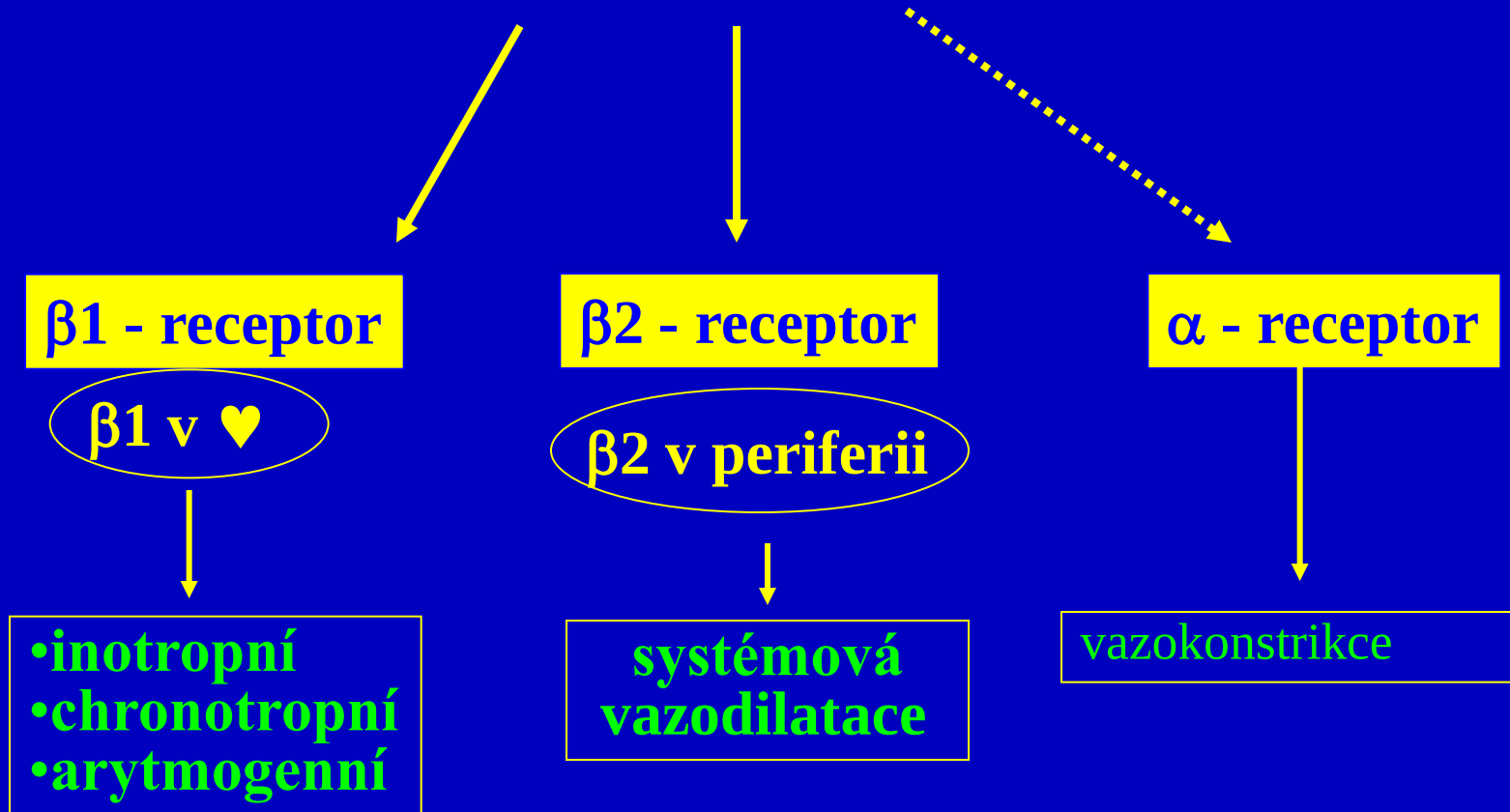
ADRENALIN - inovazodilatátor

- β_{1+2} agonista: $\uparrow$ kontraktility, vazodilatace
mírné $\uparrow$ srd. frekvence
- α agonista: vasokonstrikce

výrazné zvýšení kontraktility + mírná vazodilatace
zvýšení metabolických nároků myokardu,
proarytmický efekt

indikace: zvýšení srdečního výdeje u selhání LK

ADRENALIN



Senzibilizátory kalcia

LEVOSIMENDAN

- **↑ kontraktilita:** ↑ afinity Ca^{2+} k troponinu C (regul. protein)
- **vazodilatace** (aktivací K^+ kanálu)
- **registrován k léčbě akutního srdečního selhání** (výhodný zejm. při léčbě β -blokátory)
- **nezhoršuje prognózu:**
 - LIDO Trial: stejný efekt jako dobutamin, ↓ mortality
 - RUSSLAN St.: N:500 , 6 měs., ↓ mortality proti plac.

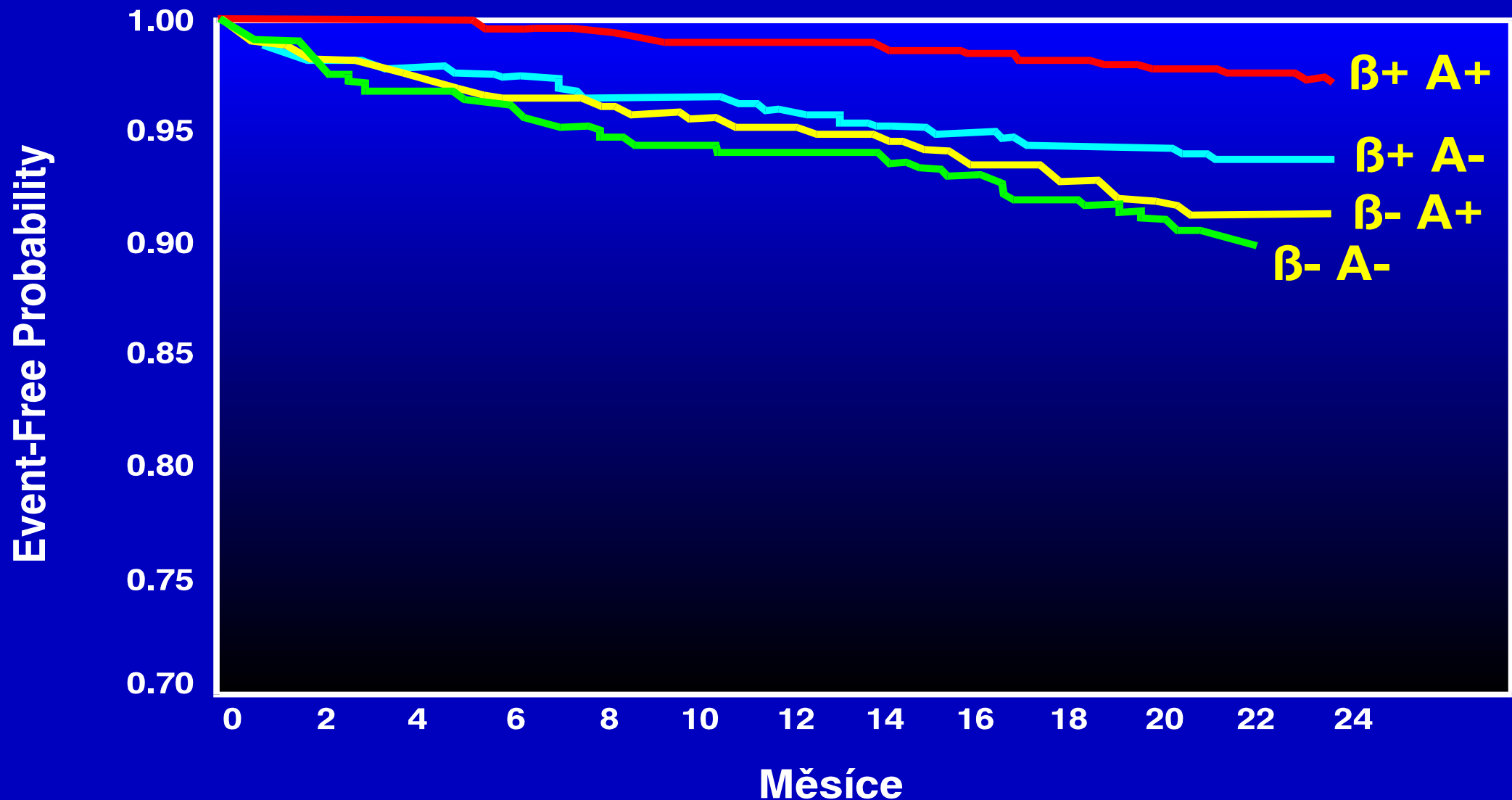
PERSPEKTIVNÍ CÍLE LÉČBY CHSS

- 1) neurohumorální aktivace
- 2) porucha kontraktility
- 3) elektrická nestabilita myokardu**
- 4) retence tekutin a solí
- 5) hyperkoagulační stav

Profylaxe antiarytmické smrti u CHSS

- **příznivý efekt amiodaronu s β -blokátoru u rizik. osob** (těžké selhání, komor. arytmie)
(snížení mortality na arytmie asi o třetinu)
- **trend k užití elektroimpulzoterapie:**
 - implantace kardioverteru/defibrilátoru
 - biventrikulární stimulace komor
(resynchronizace)

Prognóza CHSS ve vztahu k léčbě β -blokátory a amiodaronem

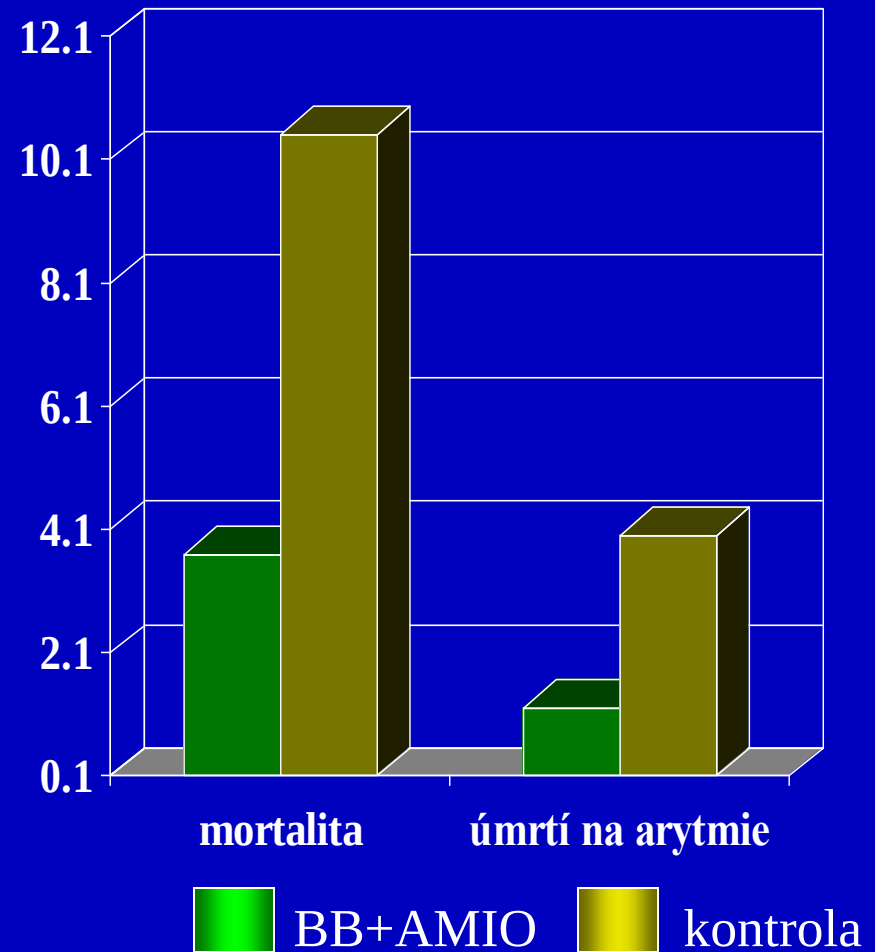


ANTIARYTMIKA u CHSS

AMIODARON

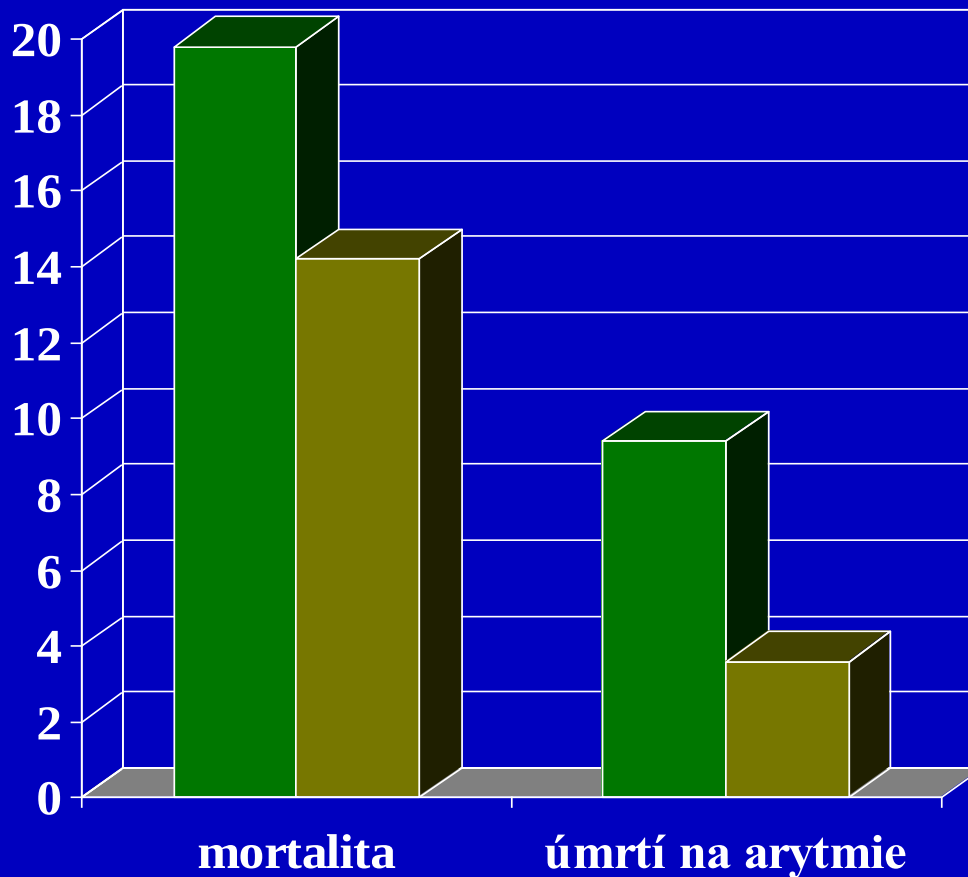
- pravděpod. účinný v prevenci NS
 - ♥ GESICA ↓ mortality o 28%,
 - ♥ metaanalýza 13 st. (ATMA) ↓ mortality o 18%,
 - ↓ NS o 35% - při kontin. léčbě
- optimální pravděpod. komb. amiodaronu s β -blokátory
 - ♥ metaanalýza ECMA ↓ mortality z 10,4% na 3,9% (pokles o 2/3)

ECMA



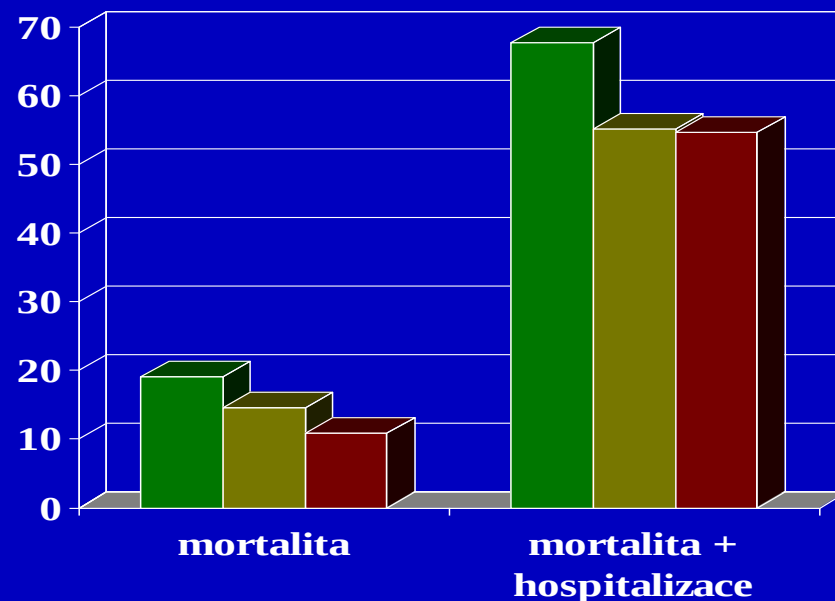
Elektroimpulsoterapie vs farmakoterapie u CHSS

MADIT II
konzerv. léčba proti ICD



farm. ICD

COMPANION
konzerv. vs. BIV vs. BIV+ICD



farm. BIV BIV + ICD

PERSPEKTIVNÍ CÍLE LÉČBY CHSS

- 1) neurohumorální aktivace
- 2) porucha kontraktility
- 3) elektrická nestabilita myokardu
- 4) retence tekutin a solí**
- 5) hyperkoagulační stav

DIURETIKA

indikována při retenci tekutin, zlepšují kvalitu života

- **furosemid**: mohutný efekt, rychlý nástup účinku, krátký poločas (1,5 hod), variabilní dostupnost
- **torasemid**: výhodnější vlastnosti, vysoká cena
- **metaanalýza studií s diuretiky**: při kombinaci kličkových diuretik s kalium-šetřícími - významný pokles mortality (o 40%) proti samotným diuretikům
- výhodná je kombinace kličkových diuretik s thiazidy
- **ve vývoji jsou blokátory vasopresinu - aquaretika** inhibující retenci vody, neovlivňují resorpci iontů

PERSPEKTIVNÍ CÍLE LÉČBY CHSS

- 1) neurohumorální aktivace
- 2) porucha kontraktility
- 3) elektrická nestabilita myokardu
- 4) retence tekutin a soli
- 5) **hyperkoagulační stav**

ANTIAGOAGULANCIA

- vždy indikována při CHSS u fibrilace síní, anamnéze TEN
- pravděpodobné snížení mortality při léčbě **warfarinem** i u nemocných s CHSS

ANTIAGREGANCIA

- **není doložen efekt u CHSS**, v retrospektivních klin. studiích trend ke snížení mortality
- není jasné zda ASA nesnižuje efekt ACE-I

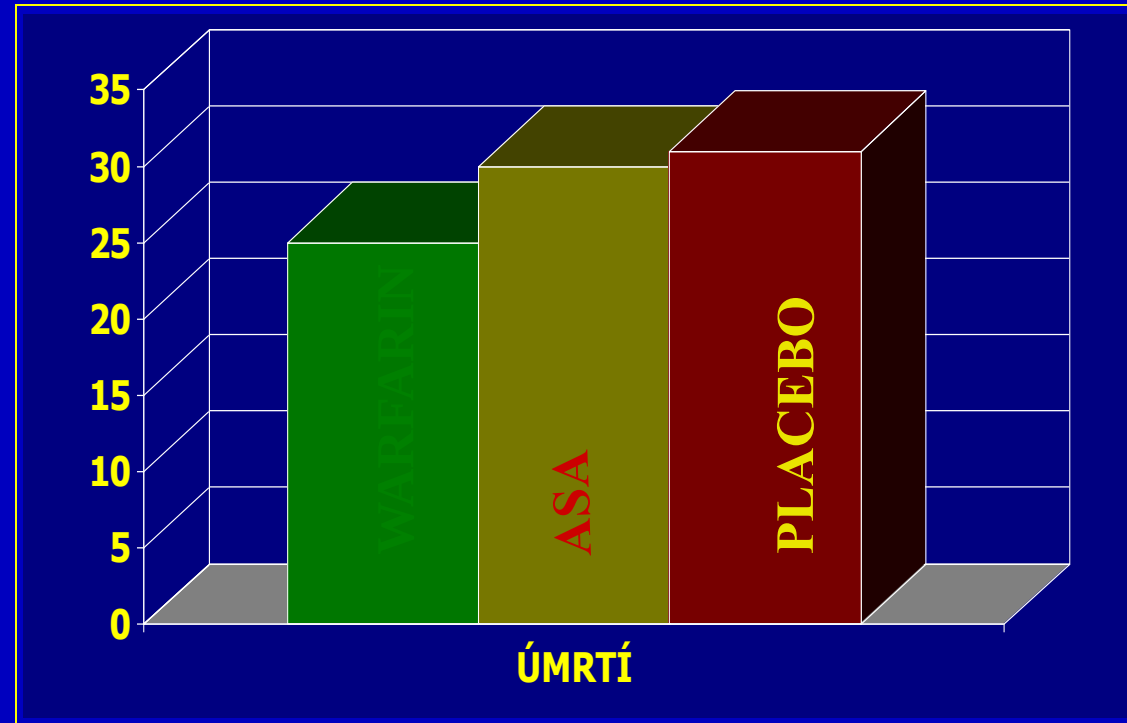
ANTIKOAGULANCIA u CHSS

Studie WASH

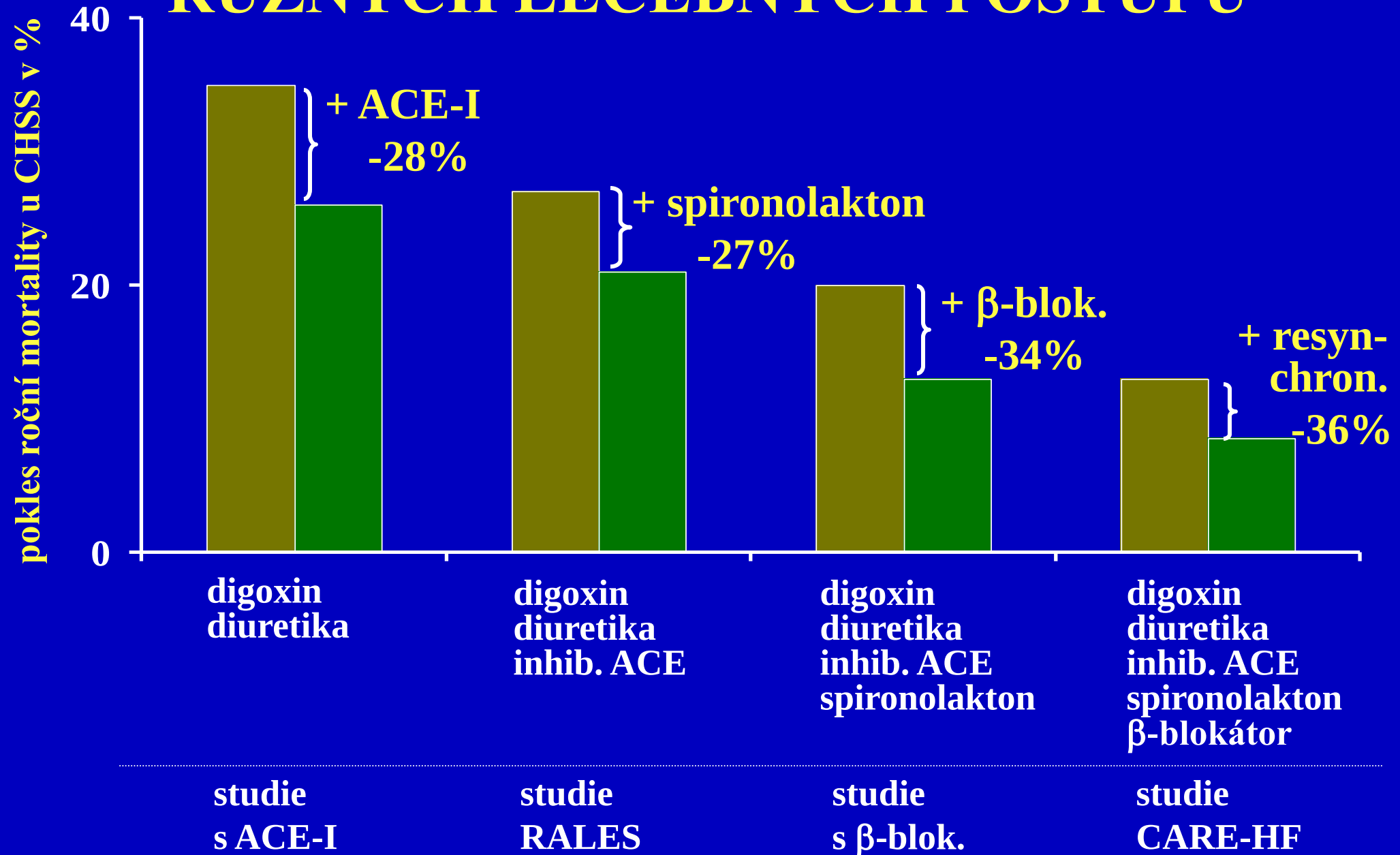
trend ke snížení mortality
při léčbě warfarinem

Doporučené postupy:

antikoagulační léčba je indikována u CHSS pouze
při fibrilaci síní, při anamnéze trombembolické
příhody či při aneurysmatu LK s trombem

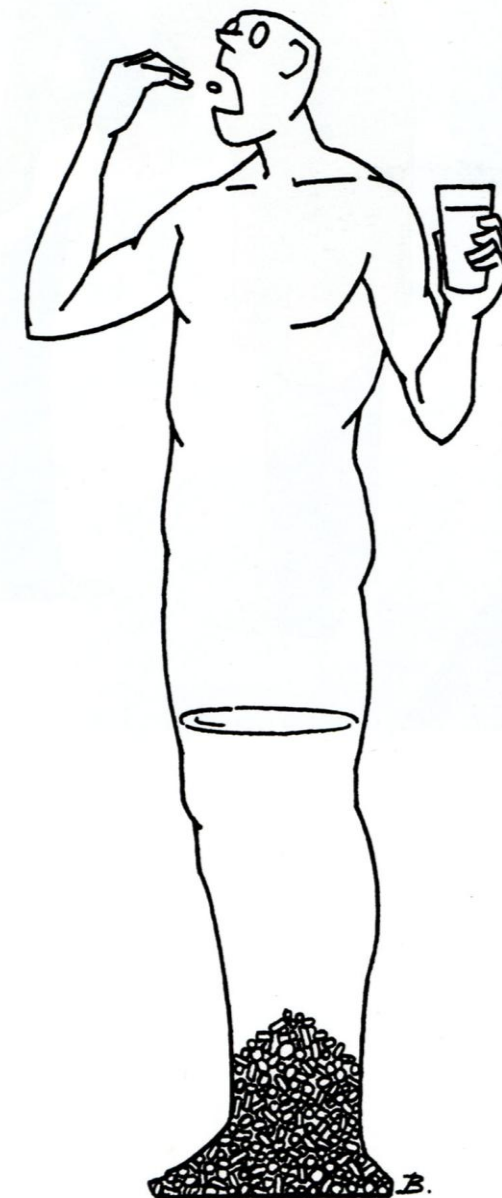


SNÍŽENÍ MORTALITY U CHSS KOMBINACÍ RŮZNÝCH LÉČEBNÝCH POSTUPŮ



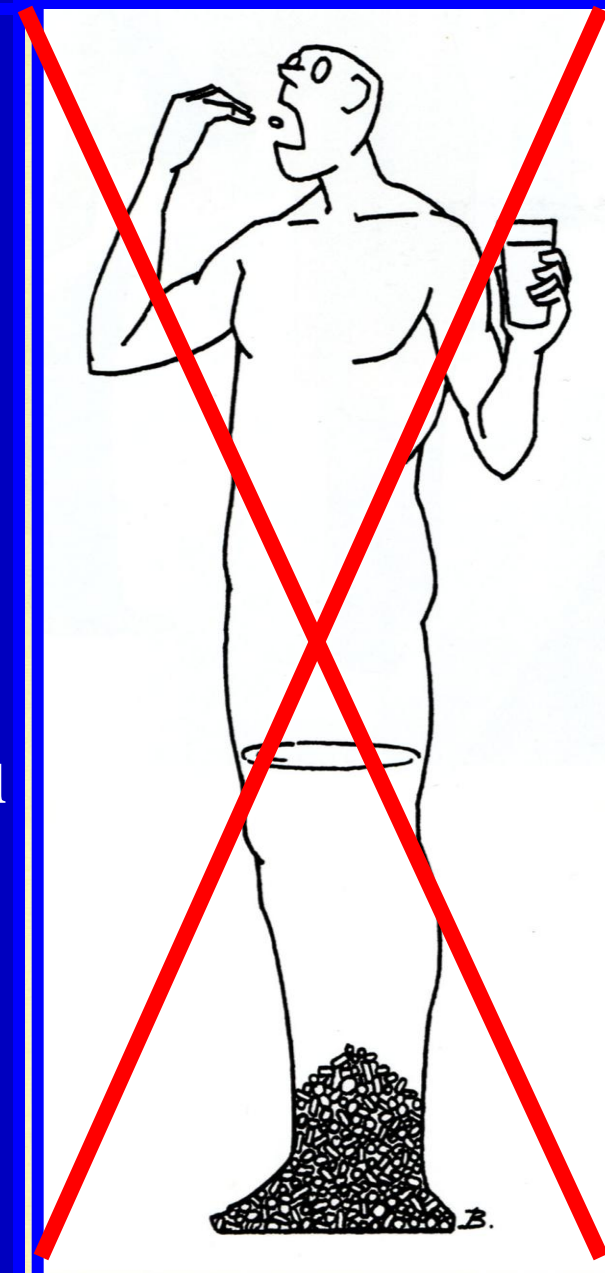
Co by měl dostat nemocný s CHSS?

- **inhibitor ACE** (každý)
- **β -blokátor, opt. karvedilol** (každý)
- **spironolakton** (selhání NYHA III-IV)
- **sartan** (jen u intolerance ACE-I)
- **diuretikum** (jen symptomaticky)
- **digoxin** (jen sympt., ev. s fibril. síní)
- **amiodaron** (s arytmií, NYHA III-IV)
- **antikoagulans** (jen s fibril. síní, TE)



Co nesmí dostat nemocný s CHSS?

- **antiarytmika I. třídy** (*propafenon, prokainamid, chinidin, ...*)
- **non-dihydropyridinové BKK** (*verapamil, diltiazem*)
- **centrální vazodilatancia** typu agonistů imidazol. receptorů (*moxonidin, rilmenidin*)
- **opatrně nesteroidní antirevmatika**
 - **α -blokátory** (*doxazosin, ...*)



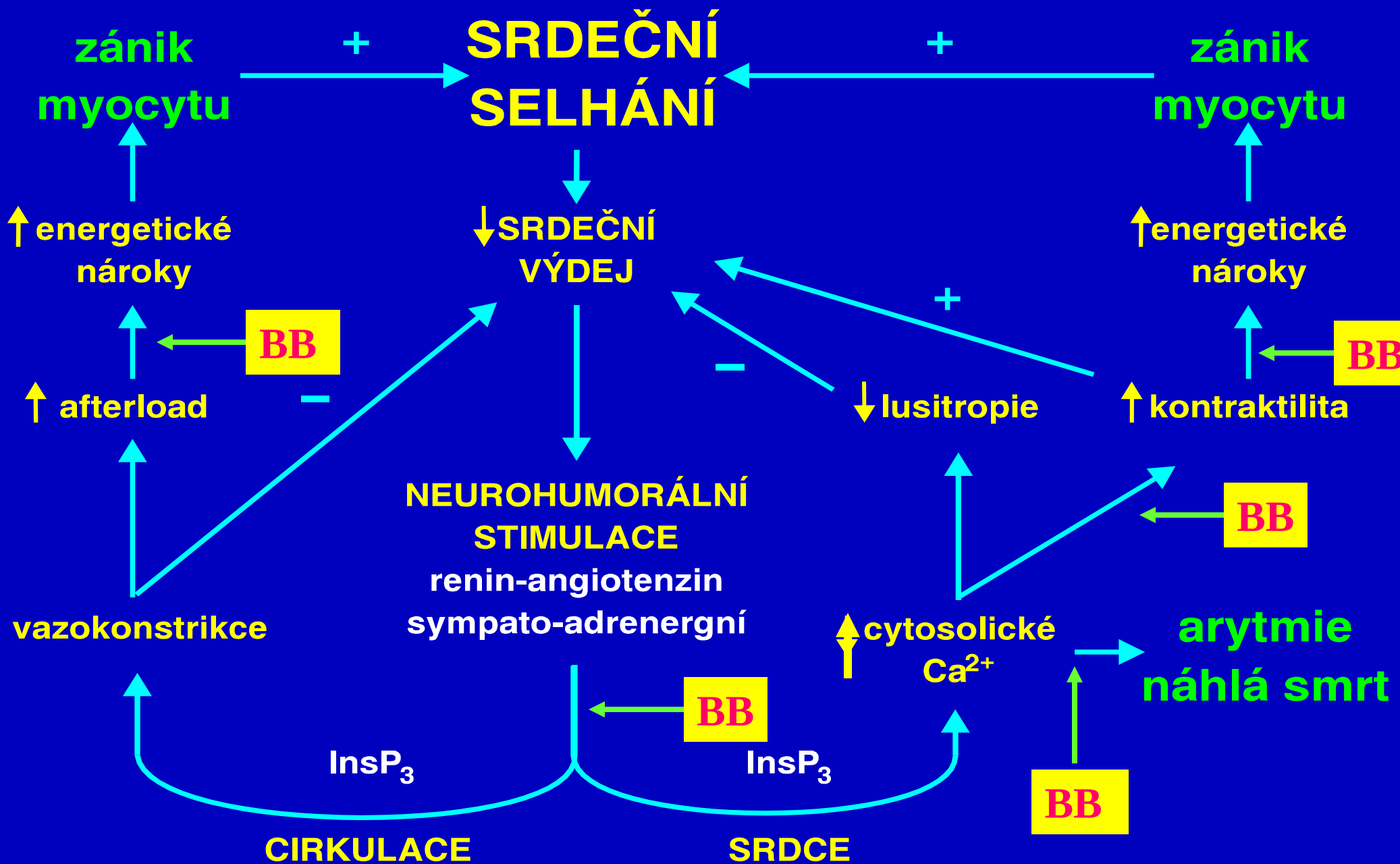
Léčba akutního srdečního selhání

- **úleva od dušnosti** (morphin, kyslík)
- **snížení plicního městnání**
 - **snížení žilního návratu** (diuretika-furosemid iv.,
nitráty inj.)
- **zlepšení funkce levé komory**
 - **inotropika** (senzibiliz. kalcia-levosimendan,
sympatomimetika-dopamin, dobutamin)
 - **snížení periferní rezistence** - nitráty v infuzi (ISDN,
nitroprussid)

*“Největší překvapení medicíny leží
ještě před námi, čekají zakopána
do úrodné prsti budoucnosti, čekají,
až je někdo vykope nebo až o ně
zakopne, a to se dříve nebo později
stane”.*

Lewis Thomas

β -BLOKÁTORY V LÉČBĚ CHRONICKÉHO SRDEČNÍHO SELHÁNÍ

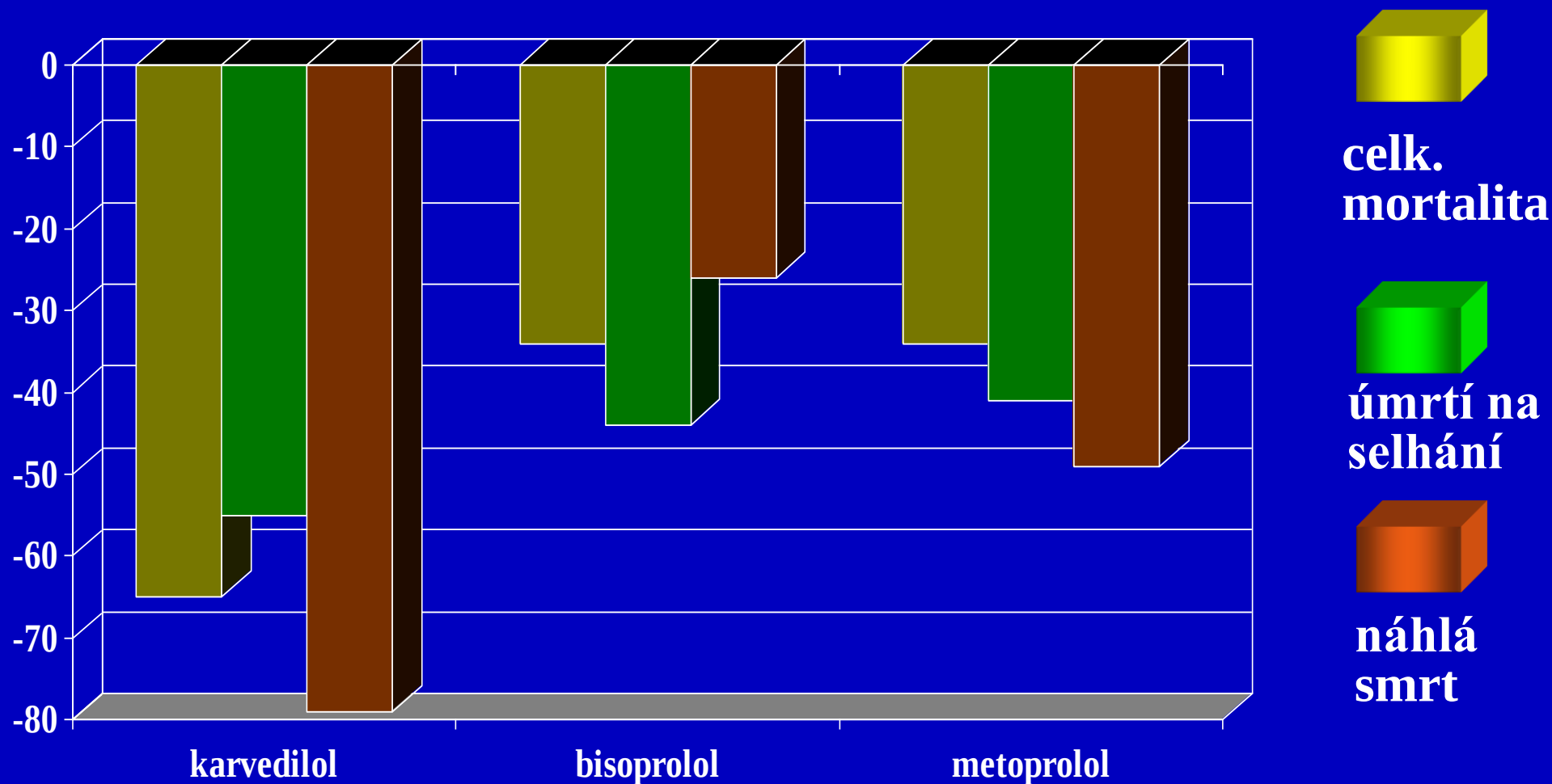


Pokles mortality u CHSS

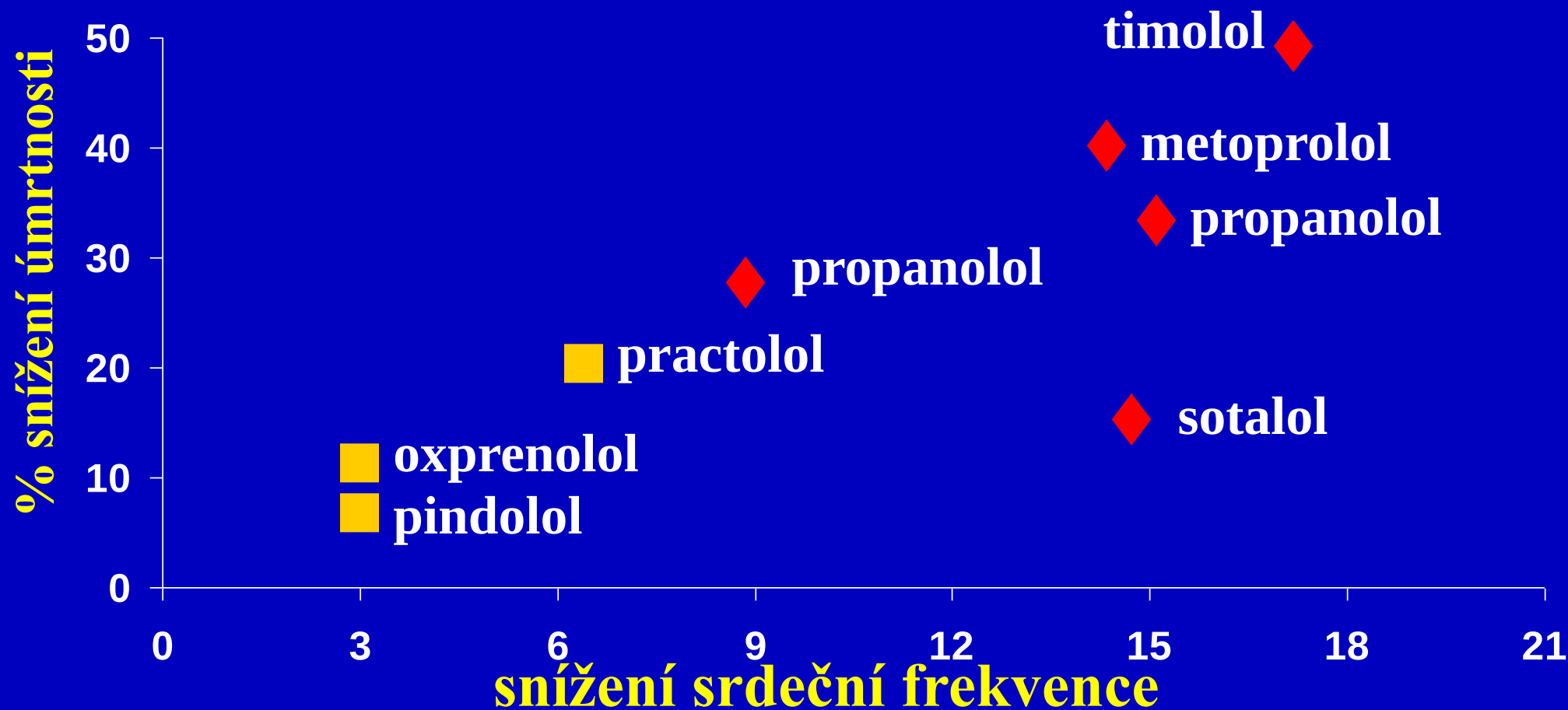
US Carvedilol St.

CIBIS II

MERIT HF



Závislost klin. efektu β -blok. na poklesu TF



β -blokátory dávkuje podle TF (50-60/min)

ANTIARYTMIKA

- významná skupina léků v léčbě
život ohrožujících chorob **určená**
převážně do rukou specialisty

Léčba arytmií

- AA mají často **proarytmický efekt**, proto léčíme pouze symptomatické arytmie zhoršující významně kvalitu života či zhoršující prognózu nemocného
- **trend k užití elektroimpulzoterapie:**
 - u **tachyarytmií** elektrokardioverze, implanatibilní kardiovertr (ICD), ablace převodních drah či ektopická místa vzruchu katetrizačně radiofrekvenčním proudem
 - u **bradyarytmií** kardiostimulace

Typy arytmii

a) tachyarytmie

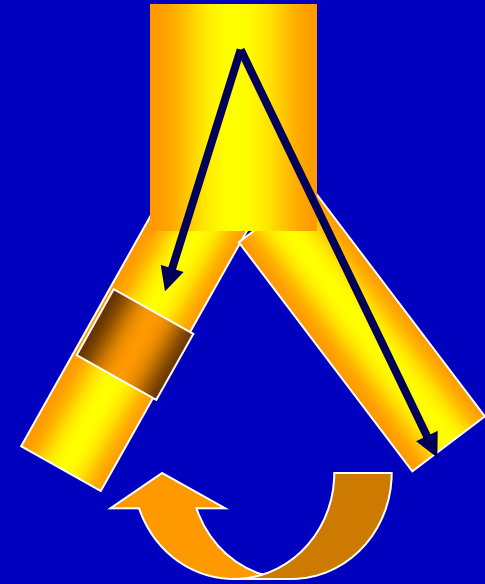
- původ - síně či komory
- extrasystoly, tachykardie, fibrilace či flutter

b) bradyarytmie

- sinusové a síňové blokády
- blokády převodu síně-komory
- nitrokomorové blokády

Mechanismus vzniku tachyarytmií

- **zvýšená dráždivost**
- **zvýšená automaticita**
- **krouživý vzruch – re-entry**
- vše může vznikat na různých úrovních (síně, komory)



Mechanismus léčby arytmii

- snížení excitability
- zpomalení vedení vzruchu
- prevence a léčba ischemie (prevence vzniku re-entry)

Klasifikace antiarytmik

1. **„I. třídy“ - stabilizující membrány** (*inhibice rychlého Na kanálu*)
2. **„II třída“ - β -blokátory** (*snížení adrenergní aktivace*)
3. **„III. třídy“ - prodlužující akční potenciál**
(*inhibice K kanálu*)
4. **blokátory kalciového kanálu** (*inhib. pomalého Ca kanálu*)
5. **digoxin** (*komplexní působení*)
6. **adenosin** (*stimul. adenosin. receptorů*)
7. **bradiny** (*blokátory sinusového uzlu*)

AA I. třídy - stabilizující membrány blokádou natriového kanálu

- většina AA (*chinidin, procainamid, lidocain,...*) opuštěna pro proarytmický potenciál
- **propafenon** a **flecainid** jediná užívaná AA I. tř.
- podobný efekt, flecainid výrazně účinnější
- **zpomalují vedení** síněmi, převodním syst. i komorami
- **indikace:** fibrilace síní – léčba (verze) i profylaxe
(*flecainid je nejúčinnějším antiarytmikem v této indikaci*)
- **NÚ:** časté(30%), arytmie (*tachy i brady*), tremor, závratě

**β -BLOKÁTORY V LÉČBĚ
PORUCH SRDEČNÍHO
RYTMU
II třída**

Efekt β -blokátorů u tachyarytmií

a) supraventrikulární

- sinusová tachykardie
- fibrilace a flutter síní s rychlou odpovědí komor
- po kardioverzi k udržení sinusového rytmu

b) komorové

- extrasystolická arytmie a její profylaxe
- komorová tachykardie a její profylaxe
- profylaxe fibrilace komor

AA II. A III. tř.

prodlužují akční potenciál inhibicí K kanálu

SOTALOL

- **odklon od užívání pro nižší antiarytmický efekt**
- d-stereoisomer prodlužuje refrakteritu síní i komor
- l-stereoisomer je neselektivní betablokátor
- v nižších dávkách (2x80 mg) téměř čistý betablok., ve vyšších dávkách (od 2x 160 mg) též AA III. tř.
- **indikace:** udržení sinusového rytmu i po kardioverzi pro fibrilaci síní

AA III. tř. - prodlužují akční potenciál inhibicí K kanálu

AMIODARON (*farmakodynamika a indikace*)

- prodlužuje refrakterní fázi síní, převodního systému i komor - mírně blokuje beta-adrenergní receptory
- nežádoucí negativně inotropní efekt
- **indikace:** většina tachyarytmií včetně komorových i fibrilace síní, profylaxe náhlé smrti
- **jediné AA snižující riziko fibrilace komor** (např. u ♥ selh.)
- udržovací dávka nepřekračuje 200 mg denně (dávka i obden), nasycovací dávka 600-1200 mg 1-3 týdny

AA III. tř. - prodlužují akční potenciál

AMIODARON (*farmakokinetika*)

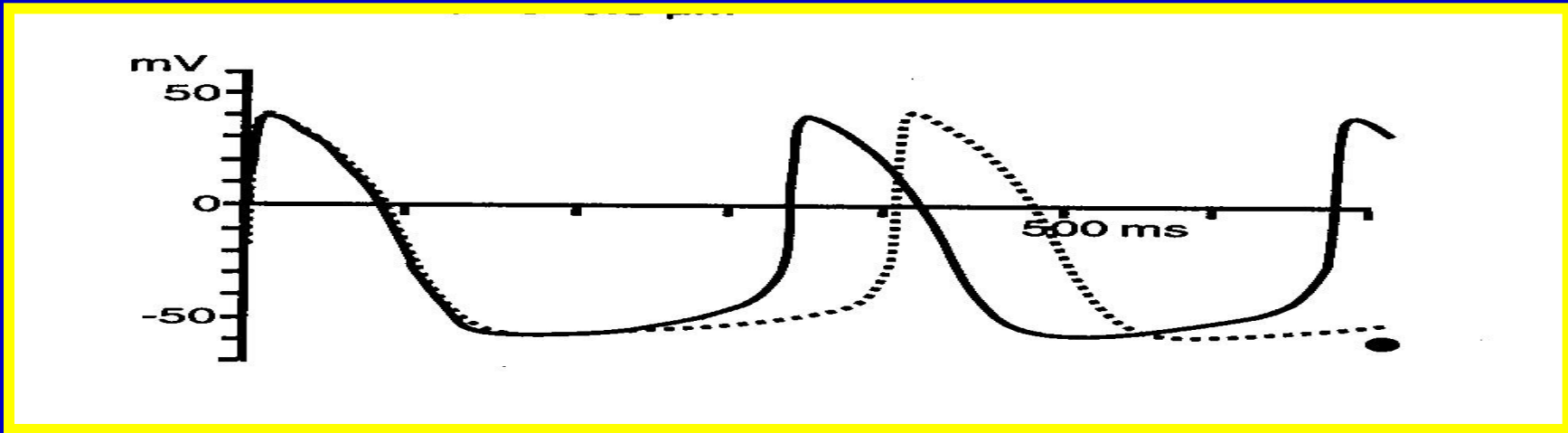
- pomalu metabolizován, kumulace v tukové tkáni
- velmi dlouhý poločas účinku (50 dnů), ultradlouhý nástup účinku (nasycovací dávka) při p.o. podání
- závažné lékové interakce – inhibuje důležité metabolické systémy – CYP3A4, 2C9, 2D6, P-gp
- zvyšuje expozici např. u warfarinu, digoxinu,...
- **NÚ** (časté – 30%) - korneální depozita (nezávažné), **thyreopatie** (přev. hypo-), fotosenzitivita., plicní fibrózy

Adenosin

- stimuluje adenosin-senzitivní K kanál
- **silně zpomaluje síňo-komorové vedení**
- krátké působení (sec), aplikace i.v. (6-18 mg)
- **indikace:** tachykardie na podkladě re-entry
(zastaví paroxysmus, diagnosticky u tachykardie nejasné etiologie, SV zastaví, komorovou nikoli)
- **NÚ:** návaly, AV blokády
- **může být podán i v graviditě**

Ivabradin – představitel „bradinů“

- zpomalení spontánní depolarizace v průběhu akčního potenciálu selektivně v sinusovém uzlu



- selektivní bradykardizující efekt
- indikovány u anginy pectoris ke snížení srdeční frekvence a ischemické zátěže

Preferenční místa působení AA

- **sinusový uzel a síně:** *beta-blokátory, ivabradin, amiodaron, procainamid, adenosin, flecainid*
- **AV uzel:** *beta-blokátory, verapamil, flecainid, amiodaron, digoxin, adenosin*
- **abnormální spojky mezi síněmi a komorami:** *flecainid, amiodaron*
- **komory:** *amiodaron, flecainid*

Výběr AA u nejčastějších arytmii

- **fibrilace síní** - konverze a udržení sinusového rytmu:
 - AA prodlužující repolarizaci síní
flecainid (nejúčinnější), amiodaron či propafenon
 - zpomalení převodu na komory:
 - AA zpomalující vedení AV uzlem
betablokátory, verapamil, diltiazem, digoxin (komb.)
- **supraventr. tachykardie**
 - AA zpomalující převod na komory
betablokátory, adenosin, verapamil, digoxin, flecainid, amiodaron, propafenon
- u většiny ostatních. arytmii preferujeme *elektroimpulzoterapii*