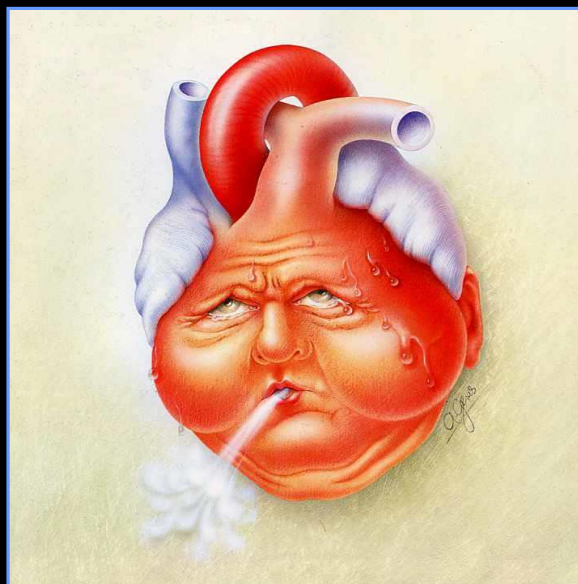


Liečivá používané v terapii zlyhavajúceho srdca



Ján Mojžiš

Srdcové zlyhanie

Charakterizované

- nedostatočný srdcový výdaj
- zvýšený centrálny venózný tlak (\uparrow pre-load)
- periférna vazokonstrikcia (\uparrow after-load)

Kompenzačné mechanizmy

- zvýšenie aktivity sympatikového nervového systému
- retencia tekutín
- hypertrofia myokardu

Príčiny

1. primárne poškodenie myokardu – difúzne pri zápale, lokálne pri infarkte
2. tlakové preťaženie – hypertenzia
3. objemové preťaženie – chlopňové chyby
4. poruchy plnenia srdcových dutín – konstriktívna perikarditída, tamponáda srdca
5. poruchy srdcového rytmu – extrémna bradykardia a tachykardia

Kompenzačné mechanizmy

- **zlyhávanie srdca evokuje 3 základné kompenzačné mechanizmy na zvýšenie srdcového výdaja**
- **aj keď sú spočiatku prínosom pre pacienta, vedú k zmenám, ktoré zhoršujú srdcovú funkciu**

Zvýšenie sympatikovej aktivity

- **↓ TK ⇒ aktivácia sympatikového NS ⇒ stimulácia β -adrenergických receptorov v srdci**
- **↑ srdcovej frekvencie, zosilnenie srdcovej kontrakcie**
- **vazokonstrikcia (α_1 -receptory) zlepšuje žilový návrat**
- **tieto kompenzačné mechanizmy zvyšujú srdcovú prácu a môžu prispievať k neskoršej zhoršenej funkcii srdca**

Aktivácia RAS

- **zníženie srdcového výdaja - ↓ perfúzie obličiek ⇒ uvoľnenie renínu ⇒ syntéza A II a sekrécia aldosterónu**
- **↑ periférnej rezistencie a retencia sodíka a vody**
- **objem krvi ↑**
- **keď srdce nie je schopné „pumpovať“ zvýšený objem krvi, zvyšuje sa žilový tlak a objavujú sa periférne alebo pľúcne edémy**
- **tieto kompenzačné mechanizmy zvyšujú srdcovú prácu a môžu prispievať k neskoršej zhoršenej funkcii srdca**

Hypertofia myokardu

- **Srdce zvyšuje svoju veľkosť, komory sú viac dilatované**
- **Spočiatku natiiahnutie svalových vlákien vedie k silnejšej kontrakcii**
- **Nadmerná elongácie vlákien však vedie k zoslabeniu kontrakcie a k zníženiu srdcového výdaja**

Klinické prejavy srdcového zlyhania

1. Akútne zlyhanie ľavého srdca

- paroxyzmálna nočná dušnosť
- asthma cardiale
- edém pľúc

2. Chronické zlyhanie ľavého srdca

- kardiálna dušnosť
- únavnosť, svalová slabosť, potenie, oligúria
- tachykardia



1. Chronické zlyhanie pravého srdca

- zvýšená náplň krčných žíl
- hepatomegália
- kardiálny opuch
- latentný opuch – retencia 2-5l tekutín
- manifestný opuch
- chronický opuch
- hydrotorax, hydroperikard, ascites
- cyanóza

Základ terapie srdcového zlyhania

- odstránenie nožnej príčiny
- diétne opatrenia
- farmakoterapia

ACE-I/AT1 blokátory

Diuretiká

β -blokátory

Kardioglykozidy

Liečivá ovplyvňujúce RAAS

RAAS

Substancia	Popis, účinky
angiotenzinogén	α -2 globulín vznikajúci v pečeni
renín	proteáza produkovaná v juxtaglomerulárnych bunkách
angiotenzín I	dekapeptid, biologicky neúčinný
angiotenzín konvertujúci enzým (ACE, kinináza II)	premena angiotenzínu I na angiotenzín II
angiotenzín II	oktapeptid, - mohutný vazokonstriktor, vyplavovanie aldosterónu, sekrécia rastových faktorov
aldosterón	mineralokortikoid

Renin-Angiotensin-Aldosterone System

Non-ACE pathways

Tissue plasminogen activator
Cathepsin G

Chymase
CAGE

ACE pathways

Renin

Bradykinin

ACE

Inactive fragments

Angiotensinogen

Angiotensin I

Angiotensin II

AT₁-receptor

Vasoconstriction

Cell growth

Sodium and fluid retention

Sympathetic activation

ACE, angiotensin converting enzyme; CAGE, chymotrypsin-like angiotensin-generating enzyme
Hollenberg NK, et al. *Hypertension*. 1998;32(3):387-392.

RAAS môže byť inhibovaný na 5 miestach

- Uvoľňovanie renínu (*β -antagonisty*)
- Inhibítory renínu (*aliskirén?*)
- ACE – inhibítory (*kaptopril, enalapril, lisinopril, perindopril*)
- Antagonisty AT1 receptorov (*losartan*)
- Antagonisty aldosterónu (*spironolaktón*)

ACE-I a blokátory AT1 receptorov

kaptopril, enalapril, quinapril, lisinopril, perindopril, ramipril

Indikácie

- **srdcové zlyhanie**
- **hypertenzia**, ak tiazidy a β -blokátory sú KI
- môžu limitovať veľkosť lézie po **IM**
- **diabetická nefropatia**

Mechanizmus účinku

- ACEI regulujú rovnováhu medzi **bradykinínom** (vazodilatácia, natriuréza) a **angiotenzínom II** (vazokonstrikcia, retencia Na⁺)

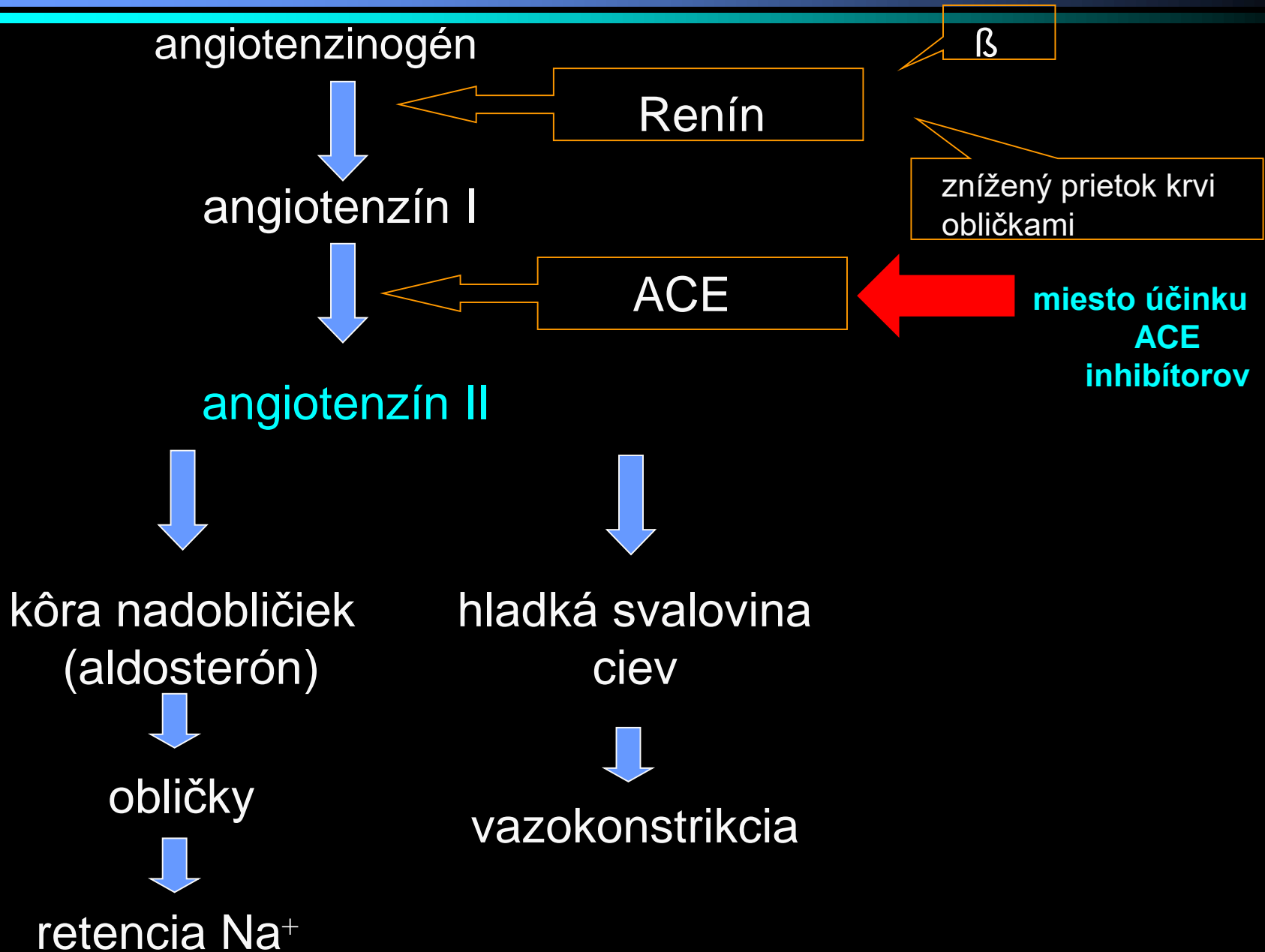
- **AT1 receptory** – v celom organizme (pľúca – veľká plocha endotelu, srdce, obličky, priečne pruhované svalstvo a mozog) na luminálnom povrchu vaskulárnych endoteliálnych buniek

Angiotenzín II

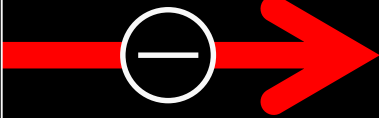
- vazokonstrikcia
 - uvoľňovanie **noradrenalínu** z nervových zakončení
 - sekrécia **aldosterónu** zo zona glomerulosa kôry nadobličky
- je **rastový faktor** pre cievny hladký sval a niektoré iné bunky
= remodelácia

Inhibícia ACE

- **Inhibícia tvorby AT II**
- **Inhibícia degradácie bradykinínu**
- **↓ stimulácie sekrécie aldosterónu**
- **↓ uvoľňovania NA z nervových zakončení**
- **↓ produkcie vazokonstrikčného ebdotelínu z poškodeného endotelu**



**ACE
inhibítory**



Angiotenzín I
(inaktívny)

Inaktívne metabolity

Angiotenzín II
(aktívny vazokonstriktor)

Bradykinín
(aktívny vazodilatátor)

ACE-I

Účinok	Liek	Trvanie účinku (hodiny)
Krátko	<i>kaptopril</i>	6-8
Stredne	<i>enalapril</i> <i>quinapril</i>	12
Dlho	<i>perindopril</i> <i>lisinopril</i> <i>spirapril</i> <i>ramipril</i>	24

NÚ ACE-I

- **hypotenzia po 1. dávke**
- **suchý kašeľ (5-30%)**
- **urtikária a angioneurotický edém**
 - ↑ koncentrácia kinínov
- **funkčné renálne zlyhanie**
 - dá sa predvídať u pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie
- **fetálne poškodenie**
 - oligohydramnios, kraniofaciálne malformácie
 - KI v tehotenstve

NÚ ACE-I

- **hyperkaliémia** - následkom redukcie sekrécie aldosterónu
- vhodné pri stratách kálie po **tiazidoch** (kombinácia)
- nevhodné pri **kálium šetriacich diuretikách**, najmä pre renálnej insuficiencii (nekombinovať) ?

BLOKÁTORY AT₁ RECEPTOROV

losartan, valsartan, irbesartan

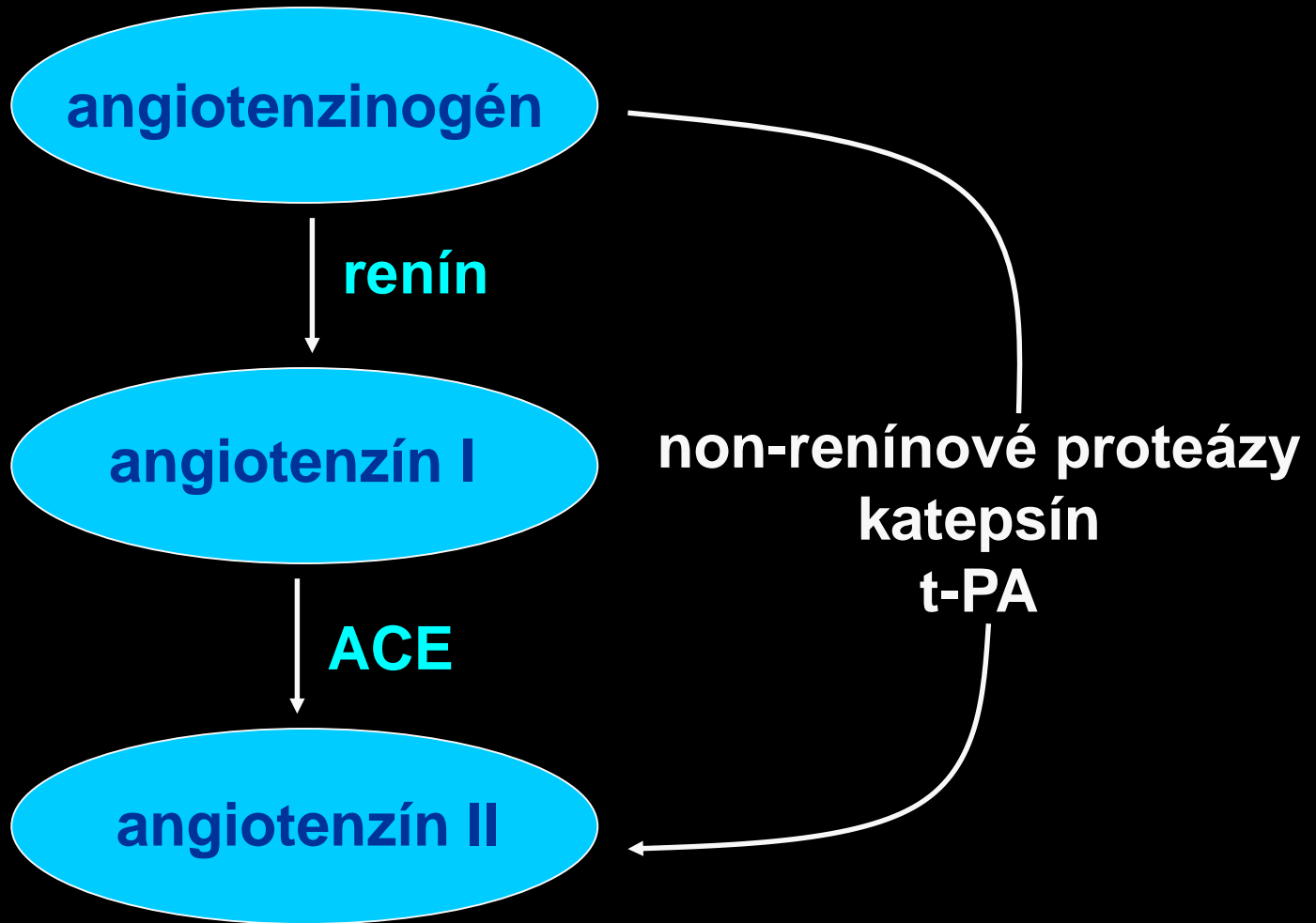
- **kompetitívne inhibujú angiotenzín II** na jeho AT₁-receptoroch

AT₁-blokátory neblokujú AT₂ receptory

ovplyvňujú RAAS efektívnejšie pre selektívnu blokádu

alternatíva syntézy angiotenzínu II v tkanivách
(nie úplne závislá len od uvoľňovania renínu, napr. v
srdci) **cez serínové proteázy**

(môže mať silnejší účinok na remodeláciu srdca)



BLOKÁTORY AT1 RECEPTOROV

znižujú TK ako ACE-I

- **majú výhodu nižšej** incidencie NÚ vyplývajúcich z kumulácie bradykinínu (kašeľ, angioneurotický edém)
- spôsobujú **fetálnu renálnu toxicitu** (ako ACEI)
- redukujú hladiny aldosterónu a vyvolávajú akumuláciu K^+ (toxické hladiny – riziko u pacientov s insuficienciou obličiek)

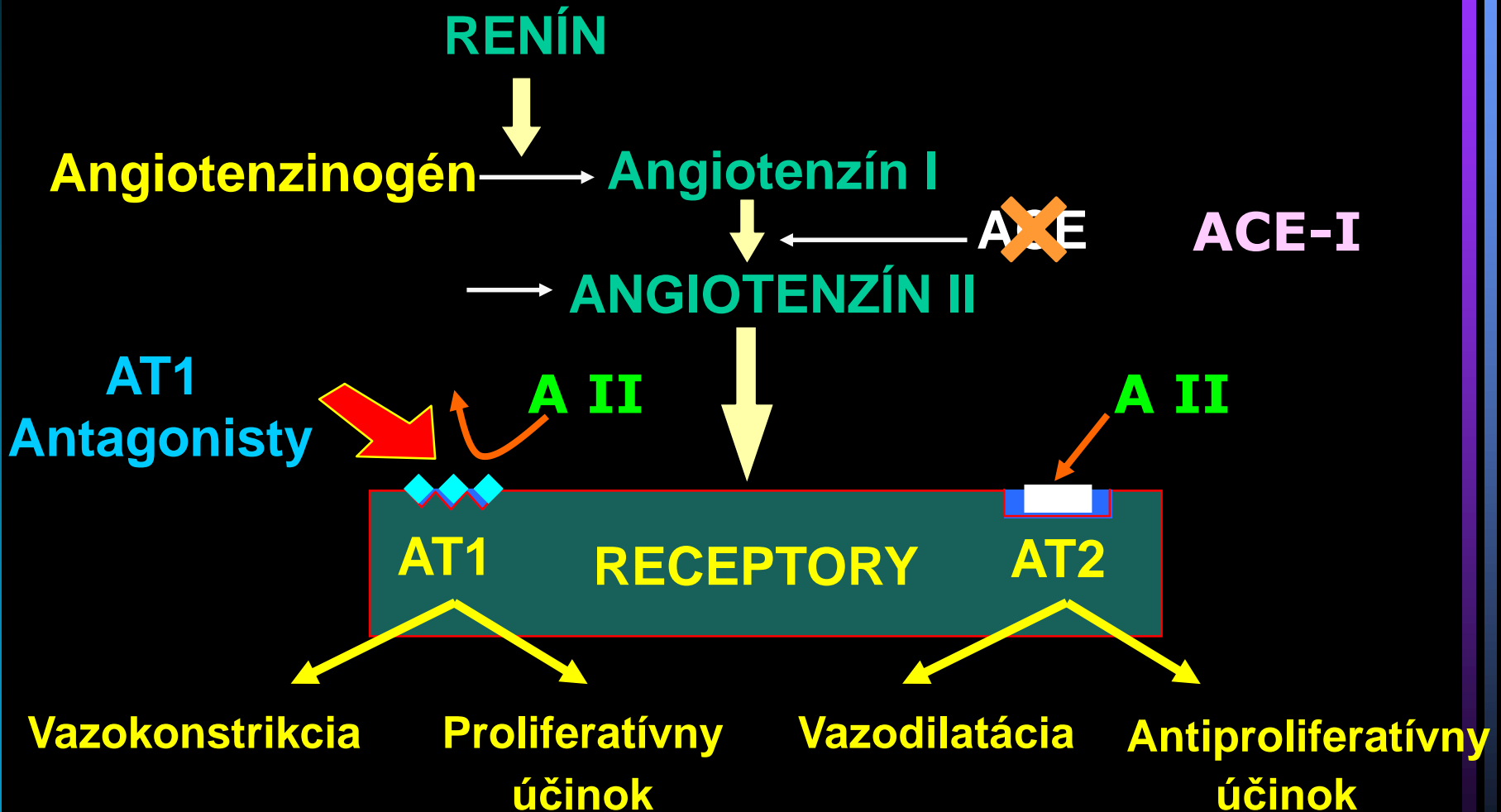
Farmakokinetika

- P.o., jedna dávka denne
- **Losartan** – na rozdiel od ostatných – výrazný „first-pass“ efekt – tvorba , including conversion to its active metabolite
- Ostatné látky – inaktívne metabolity
- Exkrécia – moč a stolica
- - u všetkých - vysoká väzba na plazmatické bielkoviny (nad 90%)

NÚ

- Podobné NÚ ako u ACE-I
- **Nespôsobujú suchý kašeľ**
- Kontraindikované počas tehotenstva

Inhibícia účinku angiotenzínu II (A II)



Inhibítor renínu

- **Aliskirén**
- **Aliskirén z dôvodu nežiaducich účinkov a nepreukázania benefitu u pacientov so zlyhávajúcim srdcom nie je v súčasnosti doporučený ako alternatíva ACEI alebo AT1 blokátorov**

DIURETIKÁ

**- lieky prvej voľby pre pacientov s
miernou hypertenziou**

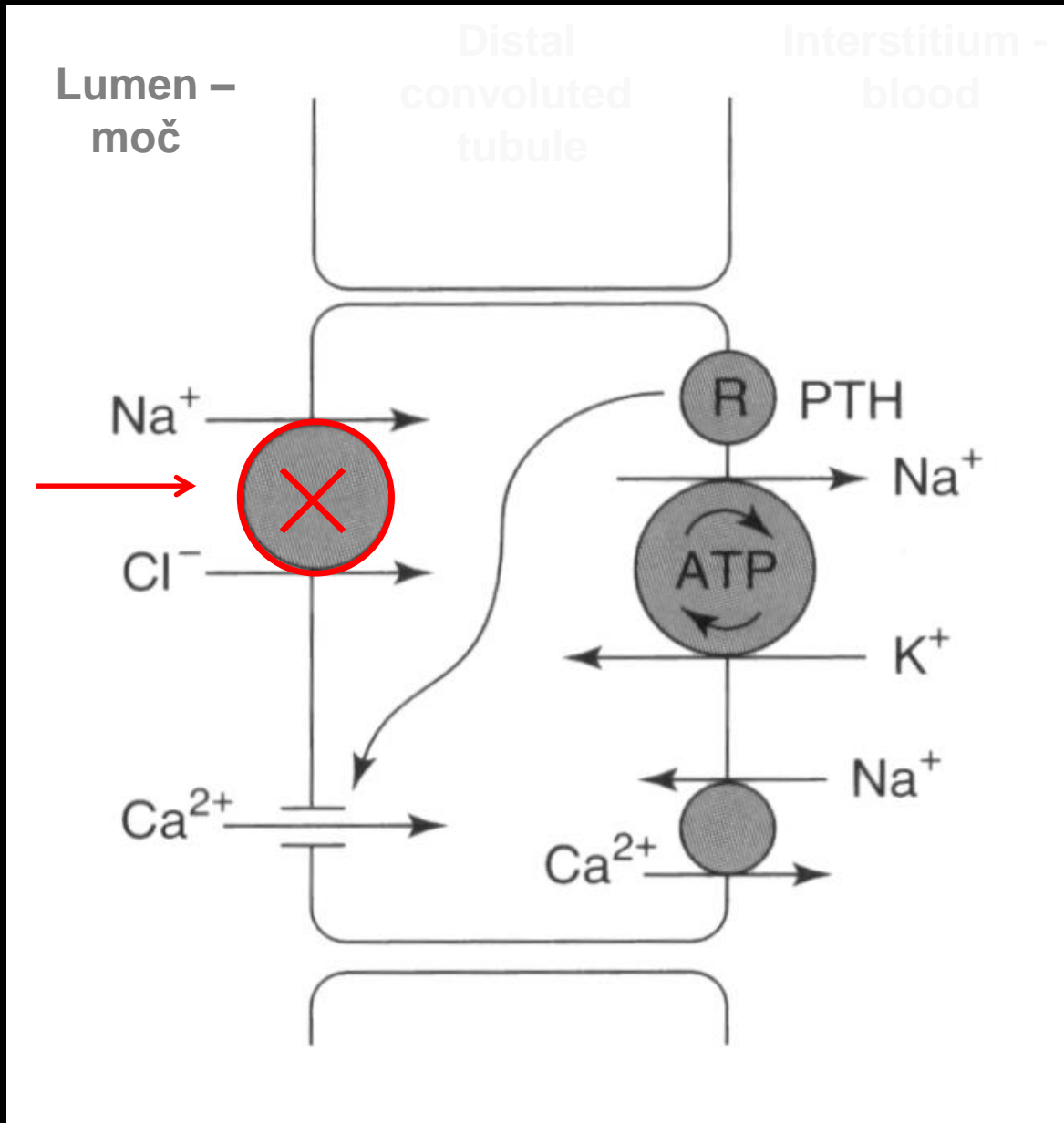
**- zvyčajne kombinované s inými liekmi
u hypertenzie vyšších štádií**

TIAZIDY

*hydrochlórotiazid, klopamid, chlórtalidon
indapamid, metipamid*

- **prednostne (pred slučkovými diuretikami) pre terapiu nekomplikovanej hypertenzie**
- **podávané p.o. v jednej rannej dávke**
- **nástup účinku 1-2 hodiny, trvanie 12-24 hodín**
- **liečba začína malou dávkou**

Tiazidy



Mechanizmus účinku

- znižujú TK redukciou objemu krvi a priamym vaskulárnym účinkom
- inhibujú transport NaCl v začiatočnom segmente distálneho tubulu
→ natriuréza, zníženie preloadu a srdcového výdaja – **renálny efekt**
- pomalé zníženie celkovej periférnej rezistencie (zo začiatku zvýšená) počas chronickej liečby, asi pôsobením na rezistenčné cievy - **extrarenálny efekt**
- kompenzačné odpovede na presorické látky vrátane **angiotenzínu II**, **noradrenalínu** sú redukované počas dlhodobej terapie
- používajú sa so slučkovými diuretikami - synergický efekt

NÚ

- Idiosynkratické reakcie (rash - fotosenzitivita, purpura)
- Zvýšený plazmatický renín (limituje ich účinok na TK)
- Metabolické a elektrolytové zmeny

Hyponatrémia

Hypokaliémia

(kombinovať s K^+ šetriacimi diuretikami)

Hypomagneziémia

Hyperurikémia (väčšina diuretík redukuje clearance urátov)

Hyperglykémia

Hyperkalciémia

(tiazidy redukovujú renálny clearance Ca^{2+} → napomáhajú klinicky významnej hyperkalciémii u hypertonikov s hyperparatyroidizmom)

Hypercholesterolémia (malý ↑ plazmatického cholesterolu)

SLUČKOVÉ DIURETIKÁ

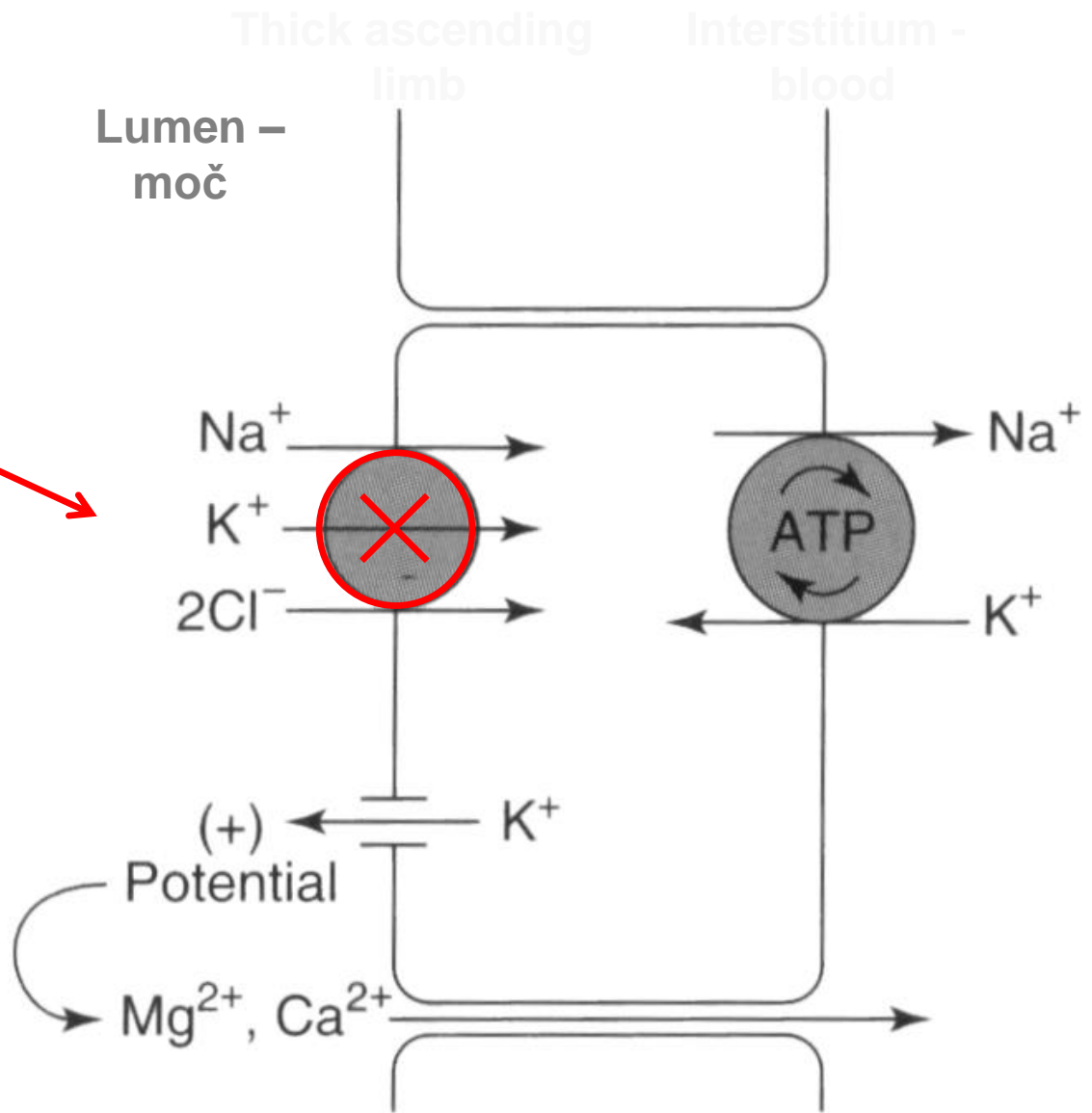
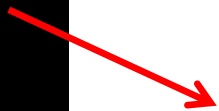
furosemid a kyselina etakrynová

- Výhodné u hypertonikov so stredným alebo ťažkým postihnutím obličiek alebo so zlyhavaním srdca
- relatívne krátko účinné (diuréza asi za 4 hodiny po aplikácii) → terapia hypertenzie, ak je odpoveď na tiazidy nedostatočná

Mechanizmus účinku

- inhibujú ko-transport Na^+ , K^+ a Cl^-
- ↑ exkrécie Ca^{2+} a Mg^{2+}
- majú využitelný vazodilatačný efekt v pľúcach (neznámy mechanizmus)

Furosemid






NÚ

- hypokaliemická metabolická alkalóza (\uparrow exkrécia K^+)
- ototoxicita (dávково závislá, reverzibilná)
- zníženie plazmatickej koncentrácie Mg^{2+} (hypomagnez.)
- hyperurikémia (kompet. s kys. močovou pri tub. sekrécii)
- alergia na sulfonamidy
- riziko dehydratácie

Dôležité **liekové interakcie** s Li^+ . **Zníženie reabsorpcie Na^+** môže viesť k **zvýšeniu reabsorpcie Li^+** \rightarrow toxicita.

β -blokátor

β -blokátory - akútne podanie


-  **tepovej frekvencie**
-  **TK**
-  **ejekčnej frakcie**
- **vazokonstrikcia**

β -blokátory – chronické podanie

- ↓ spotreby O_2 myokardom
- ↓ tepovej frekvencie a lepšie prekrvenie myokardu predĺžením prietoku v diastole
- zlepšenie metabolizmu - zníženie anaeróbnej glykolýzy, vzostup oxidatívnej fosforylácie, vzostup energetickej rezervy - vzostup systolickej funkcie
- ↑ senzitivity β -receptorov
- ochrana myokardu pred toxickým účinkami katecholamínov
- ↓ uvoľňovania renínu

β -blokátory

SZ – pôvodne klasická KI β -blokátorov

-  inotropný účinok *metoprololu*, *karvedilolu* a *bisoprololu* sa uplatňuje len v prvých týždňoch zahájenia terapie
- ejekčná frakcia L'K sa po 3 mesiacoch terapie nielen vracia k pôvodným hodnotám, ale dokonca výrazne stúpa

Metoprolol, karvedilol bisoprolol

- **↓ celkovú úmrtnosť**
- **↓ počet prípadov náhlej smrti**
- **zlepšujú funkciu LK**

Najúčinnejšia terapia ↓ celkovú mortalitu

ACE-I + β -blokátor

KI β -blokátorov

- **akútne kardiálne zlyhanie**
- **náhle zhoršenie srdcového zlyhania, vyžadujúce parenterálnu terapiu**

Kardioglykozidy

- **digitoxín** – *Digitalis purpurea*
- **digoxín** – *Digitalis lanata*
- **strofantín (ouabain)** – *Strophantus gratus*



Náprstník červený

Digitalisové glykozidy

- srdcové glykozidy boli známe starým Egypt'anom pred 3000 rokmi
- Obsiahnuté v extrakte: Náprstníka červeného a vlnatého *Digitalis purpurea* a *lanata*, čemerice, hlaváčika, konvalinky, oleandra a.i.

Š t r u k t ú r a srdcových glykozidov:

c u k o r

+

a g l y k ó n

dôležitý pre
väzbu na
myokard

steroidná štruktúra
kyseliny cholanové
dôležitý pre účinok

Digoxín - farmakodynamika

účinky kardiálne

NEPRIAME: stimulácia n. vagus - účinok *negatívne chronotropný a dromotropný*

PRIAME: mechanické + elektrické

účinky **m e c h a n i c k é:**

blokáda Na⁺/K⁺-ATPázy (sodíková pumpa) myocytu
dôsledok:

- zvýšenie intracelulárnej konc. Na⁺
 - zvýšenie intracelulárnej konc. Ca²⁺
 - nárast interakcie medzi Akt. a Myoz.
- účinok pozitívne inotropný*

účinky **e l e k t r i c k é**

1. Skrátenie plateau fáze - fáza 2 (zvýšenie draslíkovej priepustnosti)

Oneskorená depolarizácia (kludový potenciál se stane menej negatívny) (obr.3):

ektopická aktivita

účinnok pozitívne batmotropný

2. Predĺženie rýchlosti vedenia v AV uzle

účinek negatívne dromotropný

Účinok na srdcové funkcie

- **zvýšený srdcový výdaj**
- **zvýšená srdcová výkonnosť**
- **pokles srdcovej frekvencie**
- **zmenšenie veľkosti srdca**

Mechanizmus účinku

inhibícia Na^+/K^+ -ATPázy

zvýšenie intraceluárneho Na^+

aktivácia výmenníka $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$

zvýšenie intraceluárneho Ca^{2+}

zosilnenie kontrakcie myokardu



NÚ kardioglykozidov (asi 20%)

Kardiálne

- **dysrytmie (komorové extrasystoly, predsieňové tachykardie, SA a AV blokády, komorová tachykardia)**

Gastrointestinálne

- **anorexia, nauzea, vomitus, hnačky**

CNS

- **bolesti hlavy, malátnosť, únavnosť, dezorientácia**
- **poruchy videnia (žlto-zelené videnie, ostré biele okraje tmavých predmetov)**

Poruchy videnia

žlto-zelené videnie alebo žlté body (corona-like)



KI kardioglykozidov

Absolútne

- komorové tachykardie pri čerstvom IM
- AV-blokády II. a III. stupňa
- i.v. podávanie kalcia

Relatívne

- srdcové zlyhanie s mechanickou prekážkou bez fibrilácie predsiení
- gravidita, dojčenie

Intoxikácia kardioglykozidmi

Symptómy

a) mierna intoxikácia

- anorexia, nauzea, vomitus
- bradykardia
- bolesť hlavy

b) závažná intoxikácia

- poruchy videnia, dezorientácia
- hnačka
- komorová tachykardia, fibrilácie
- SA a AV blok

Terapia intoxikácie

- **okamžite prerušiť podávanie lieku**
- **výplach žalúdka + aktívne uhlie**
- **kalium chloratum**
- **pri poruchách rytmu – fenytoín, trimekaín**
- **protilátky**
- **nutná kontrola EKG a elektrolytov v sére**

Faktory zvyšujúce riziko intoxikácie

1. Poruchy elektrolytovej homeostázy

- hypokaliémia
- hyperkalciémia
- hypomagneziémia

2. Lieky

- chinidín - zníženie klírensu digoxínu - kumulácia
- diuretiká
- kortikosteroidy

3. Choroby

- hypoxia, obličkové zlyhanie, myokarditída

Nové liečivá

Sakubitril

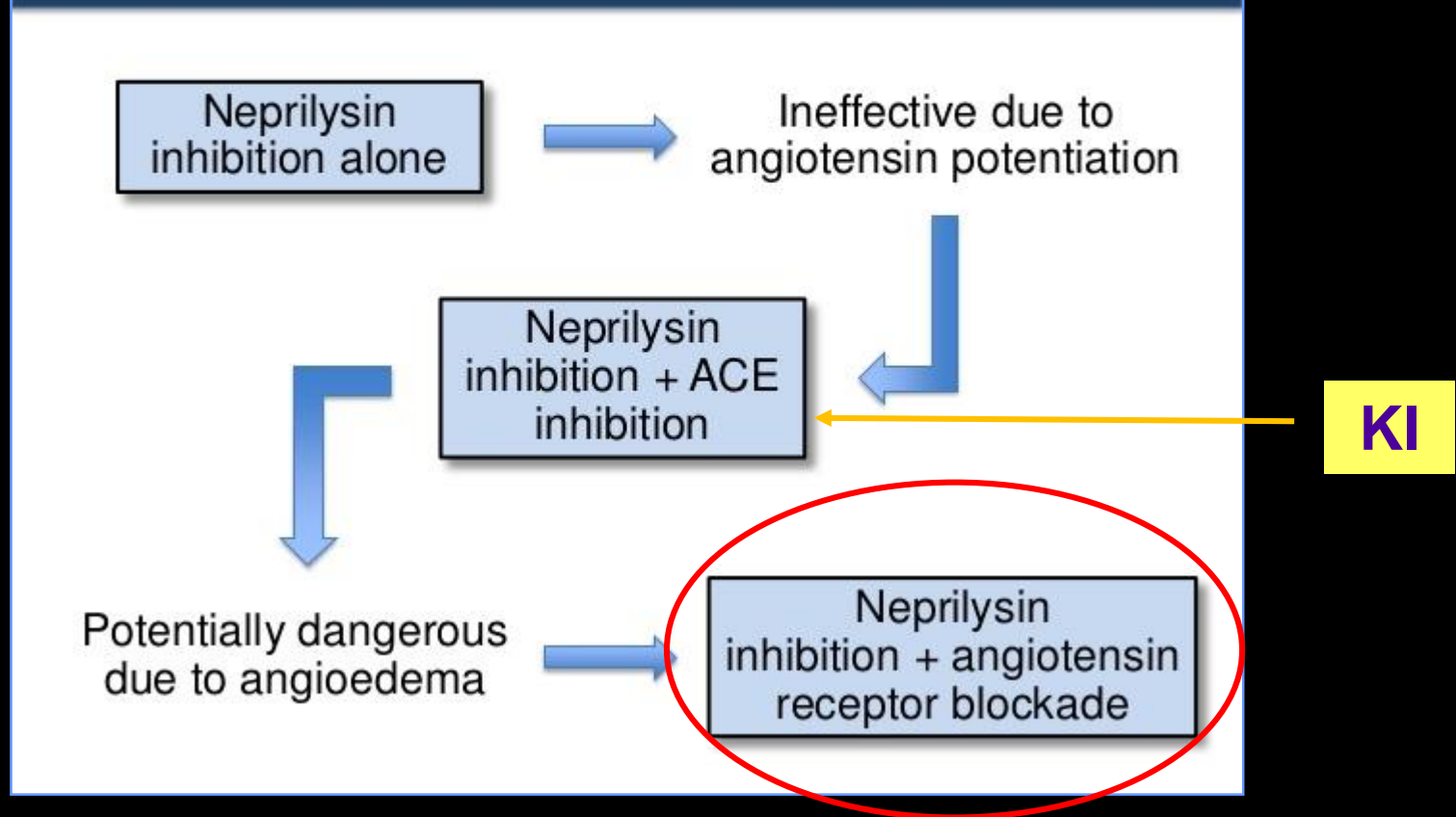
- Inhibítor neprilyzínu
- neprilyzín katalyzuje degradáciu natriuretických peptidov (ANP, BNP).
- natriuretické peptidy (NP) sú produkované ako dôsledok kardiálnej dysfunkcie a objemového preťaženia a majú priaznivé účinky u pacientov so zlyhaním

nátriuretické peptidy – účinky

- vazodilatácia, nátriuréza a diuréza
- zvýšenie glomerulárnej filtrácie a prietoku krvi obličkami
- inhibícia uvoľňovania renínu a aldosterónu
- zníženie aktivity sympatikových nervov, ako aj antihypertrofické a antifibrotické účinky

- Sakubitril – prekurzor
- Aktívny metabolit (sakubitrilát) inhibuje neprilyzín, teda umožňuje dlhšie pôsobenie NP
- NÚ: ortostatická hypotenzia, hyperkaliémia a porucha funkcie obličiek
- KI: kombinácia s ACE-I, gravidita

How to Inhibit Neprilysin in Heart Failure



Kombinácia s valsartanom

Ivabradín

- špecificky inhibuje srdcový pacemakerový I_f prúd, ktorý riadi spontánnu diastolickú depolarizáciu v bunkách sínusového uzla, a tým reguluje srdcovú frekvenciu
- ⇒ lepšie prekrvenie myokardu
- bez vplyvu na kontraktilitu myokardu alebo repolarizáciu komôr
- je indikovaný pri chronickom srdcovom zlyhaní NYHA trieda II až IV so systolickou dysfunkciou
- NÚ: bradykardia, \uparrow TK, fibrilácia predsiení

ZÁSADY TERAPIE CHRONICKÉHO SZ 1

- **ACE-I - "zlatý štandard"**
- **β -blokátory vždy po IM**
- **All A - pri suchom a dráždivom kašli po ACE-I**
- **pri retencii tekutín - diuretiká (tiazidové, neskôr slučkové)**
- **pri fibrilácii predsiení je indikovaný digoxín**
- **digoxín u NYHA II-III v prípade symptómov pri terapii ACE-I, diuretikami, β -blokátormi**

ZÁSADY TERAPIE CHRONICKÉHO SZ 2

- **pri komorových arytmiách - amiodaron**
- **pri hypertenzii a angina pectoris je možné pridať amlodipín**
- **nepodávame β -blokátory s ISA, uprednostňujeme vazodilatačné β -blokátory (karvedilol)**
- **dobrá kontrola pridružených ochorení (DM, hyperlipoproteínémia)**
- **zdravý životný štýl**