

## Farmakoterapie srdečního selhání

Jan Strojil  
Ústav farmakologie FN a LF UP v Olomouci



5. října 2011

Jan Strojil

Srdeční selhání

### Srdeční selhání - definice

- **Nedostatečný srdeční výdej k naplnění potřeb tělesných tkání**
  - nejdříve při zátěži, později i v klidu
  - ICHS, přetížení objemem či tlakem
  - dušnost, otoky, slabost, únavnost
  - snížená tolerance zátěže
- **Akutní vs. chronické vs. ADHF**
- **LVD vs. HFPEF**

Jan Strojil

Srdeční selhání

### Srdeční selhání

- **Obrovská zátěž pro zdravotnictví a pro společnost**
  - 2 % populace
  - 10 % roční mortalita
- **Výrazné zhoršení kvality života**
- **Prevalence roste**
  - delší přežívání
  - úspěšnější léčba

Jan Strojil

Srdeční selhání

## Srdeční selhání

- **Velký pokrok za posledních 20 let**
  - ACE inhibitory
  - betablokátory
  - antagonisté aldosteronu
  - resynchronizační terapie
- **Další možnosti**
  - role změn energetických drah
  - léky modulující metabolismus

Jan Strojil

Srdeční selhání

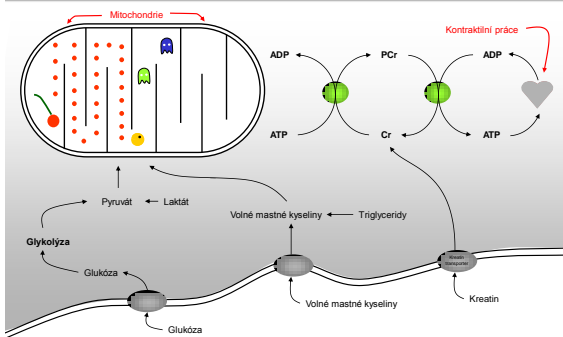
## Fyziologie srdeční práce

- **Obrovská denní spotřeba energie**
  - cca 6 kg ATP (30× vlastní váha)
  - 100 000 stahů denně
  - 10 tun krve denně

Jan Strojil

Srdeční selhání

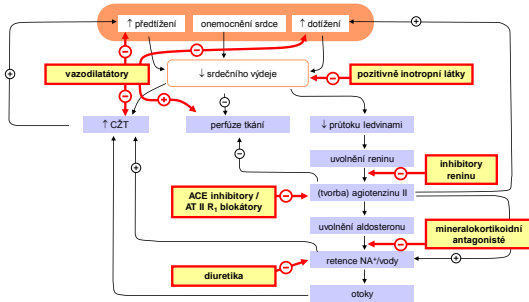
## Fyziologie srdeční práce



Jan Strojil

Srdeční selhání

## Patofyziologie srdečního selhání



Jan Strojil

Srdeční selhání

## Léčba chronického srdečního selhání

- **Guidelines ACC/AHA/NICE/ČKS**
  - doporučené postupy
  - léčba dle stádií (A, B, C, D)
  - farmakologické a nefarmakologické intervence
- **Eliminace rizikových faktorů**
  - kouření, nadváha, (lipidy), alkohol, drogy
  - léčba hypertenze, diabetu, syndromu X

Jan Strojil

Srdeční selhání

## Léky chronického srdečního selhání – 1. linie

- **ACE inhibitory**
  - inhibice tvorby AT II
  - kardiální a vaskulární účinky
- **Betablokátory**
  - šetřící kardiální efekt, antiarytmika
- **Diuretika**
  - thiazidy/kličková
  - léčba retence tekutin

Jan Strojil

Srdeční selhání

### Léky chronického srdečního selhání – 2. linie

- **Antagonisté angiotenzinu II**
  - blokují  $R_1$  pro AT II
- **Antagonisté aldosteronu**
  - sekvenční blokáda, zlepšují prognózu
- **Digoxin**
  - zlepšuje QoL, ne prognózu
- **Další léčba**
  - hydralazin/nitráty

Jan Strojil

Srdeční selhání

### Inhibitory ACE (ACEi)

- **Angiotensin I konvertující enzym (ACE)**
  - odštěpává C terminální konec peptidů
  - léky specificky navržené
  - nepeptidy
- **Účinky**
  - minimální účinek u normotenzních
  - výrazný efekt u hypertoniků
  - kardioprotektivní, regrese hypertrofie, remodelace

Jan Strojil

Srdeční selhání

### Inhibitory ACE

- **Klinické využití**
  - srdeční selhání – prognóza, kvalita, rehospitalizace
  - hypertenze
  - nefropatie u diabetiků
  - ICHS
- **Nežádoucí účinky**
  - hyperkalémie!
  - selhání ledviny při stenóze
  - suchý kašel (bradykinin)

Jan Strojil

Srdeční selhání

## Inhibitory ACE

### • Příklady

- captopril (Tensiomin<sup>®</sup>)
- enalapril (Enap<sup>®</sup>)
- ramipril (Ramil<sup>®</sup>)
- perindopril (Prestarium<sup>®</sup>)
- quinapril (Accupro<sup>®</sup>)
- trandolapril (Gopten<sup>®</sup>)
- fosinopril (Monopril<sup>®</sup>)
- lisinopril (Dapril<sup>®</sup>)

Jan Strojil

Srdeční selhání

## Antagonisté angiotensinu II

### • Receptor 1 pro angiotenzin II

- blokáda účinku angiotenzinu II
- snížení tvorby aldosteronu

### • Účinky

- podobné jako u ACEi
- nikoliv však totožné
- není bradykinin

Jan Strojil

Srdeční selhání

## Antagonisté angiotensinu II

### • Klinické využití

- srdeční selhání (náhrada za či v kombinaci s ACEi)
- hypertenze
- nefropatie u diabetiků

### • Nežádoucí účinky

- hyperkalémie!
- selhání ledviny při stenóze

Jan Strojil

Srdeční selhání

## Antagonisté angiotensinu II

### • Příklady

- losartan (Lozap®)
- valsartan (Diovan®)
- eprosartan (Teveten®)
- irbesartan (Approvel®)
- telmisartan (Micardis®)
- olmesartan (Sarten®)
- candesartan (Atacand®)

Jan Strojil

Srdeční selhání

## Betablokátory

### • Blokáda adrenergí stimulace

- šetří myokard
- snižují riziko arytmie

### • Nežádoucí účinky

- negativně inotropní!
- impotence
- bradykardie, bronchospasmus

Jan Strojil

Srdeční selhání

## Betablokátory

### • Klinické využití

- srdeční selhání (titrace dávek)
- hypertenze
- arytmie

### • Prokázaný účinek (pro SS) jen u:

- carvedilol
- bisoprolol
- metoprolol sukcinát (s řízeným uvolňováním)
- nebivolol

Jan Strojil

Srdeční selhání

## Diuretika

- **Tiazidová**
  - při hypertenzi
  - slabší
- **Kličková**
  - silná
  - výraznější ztráty  $K^+$
  - nefrotoxická

Jan Strojil

Srdeční selhání

## Diuretika – antagonisté aldosteronu

- **Antagonisté mineralokortikoidního receptoru (spironolakton/eplerenon)**
  - kalium šetřící
  - aldosterone escape
  - sekvenční blokáda nefronu
- **Nežádoucí účinky**
  - hyperkalémie (vzestup mortality z 0,3 na 2/1000)
  - gynekomastie

Jan Strojil

Srdeční selhání

## Digoxin

- **Digoxin (digitalis)**
  - inhibitor  $Na^+/K^+$  ATPázy
  - pozitivně inotropní
  - zlepšuje kvalitu života, nikoliv prognózu
- **Úzký terapeutický index**
  - toxicita
  - nutnost monitorovat hladinu
  - interakce/závislost na renální funkci

Jan Strojil

Srdeční selhání

### Nitráty/hydralazin

- **Isosorbid dinitrát (ISDN)**
  - zlepšení kvality života
  
- **Hydralazin**
  - není u nás registrován
  - v kombinaci s nitráty
  - BiDil®

Jan Strojil

Srdeční selhání

### Akutní srdeční selhání

- **Dopamin/Dobutamin**
  - pozitivně inotropní podpora u šoku
  - negativně ovlivňují prognózu
- **Levosimendan**
  - calcium sensitiser
  - při akutních exacerbacích
- **Inhibitory fosfodiesterázy**
  - milrinon
  - amrinon

Jan Strojil

Srdeční selhání

### Další možná léčba srdečního selhání

- **Inhibitory reninu**
  - aliskiren, na začátku RAAS
- **Metabolické ovlivnění**
  - parciální inhibice oxidace FFA
    - trimetazidin (Preductal MR®)
  - modulace oxidativní fosforylace
  - ovlivnění kreatinu

Jan Strojil

Srdeční selhání

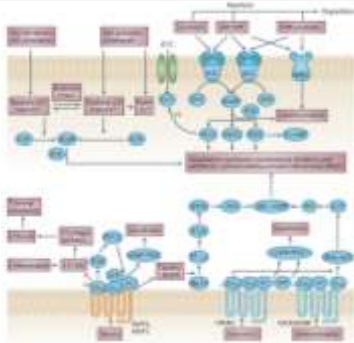
### Další možná léčba srdečního selhání

- Ovlivnění anémie/železa
  - deficit Fe častý, kardio-renální anemie u 20-30 %
  - možnost použití ESA
- Antagonisté vasopresinu
  - konivaptan
  - lixivaptan
  - normalizují aquaurezu, normalizují hyponatermii
  - ovlivňují remodelaci myokardu

Jan Strojil

Srdeční selhání

### Další možná léčba srdečního selhání



Jan Strojil

Srdeční selhání

### Další možná léčba srdečního selhání

- AT<sub>2</sub>R agonisté
  - compound 21
  - dlouhá cesta, fáze I
- Inhibitory aldosteron syntázy
  - CYP11B2
  - FAD286
- Pozitivně inotropní látky
  - levosimendan, istaroxim
  - omekamtiv mekarbil

Jan Strojil

Srdeční selhání

### Další možná léčba srdečního selhání

- Protizánětlivé látky
  - TNF-alfa
  - TNF-beta
  - anti-IL-1
- Antifibrotika
  - PG-116800
- Inhibitory PDE-5
  - Viagra®

Jan Strojil

Srdeční selhání

### Další možná léčba srdečního selhání

- Modulace metabolismu
  - FFA → glukóza
- Antidiabetika
  - GLP-1 mimetika
  - DPP-4 inhibitory
  - metformin

Jan Strojil

Srdeční selhání

### Shrnutí

- Zlepšení prognózy
  - ACE inhibitory/ATII-R<sub>1</sub> antagonisté
  - Betablokátory
  - Antagonisté aldosteronu
- Zlepšení příznaků
  - Diuretika
  - Digoxin
  - Vazodilatátory

Jan Strojil

Srdeční selhání