

## Farmakoterapie srdečního selhání

Jan Strojil  
Ústav farmakologie FN a LF UP v Olomouci



25. září 2013

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
  - betablokátry
  - antagonisté aldosteronu
  - resynchronizační terapie
- **Další možnosti**
  - role změn energetických drah
  - léky modulující metabolismus



Jan Strojil

Srdeční selhání

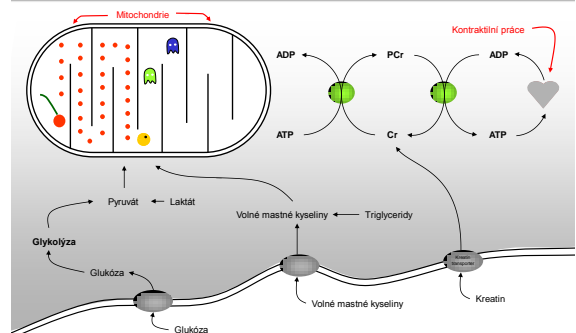
### Fyziologie srdeční práce

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

Jan Strojil

Srdeční selhání

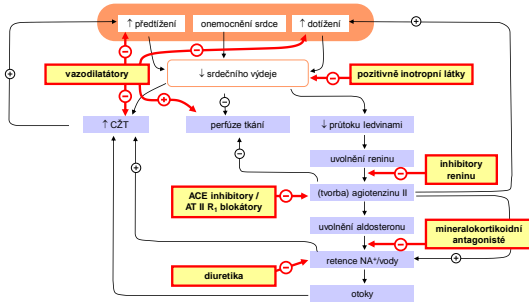
### Fyziologie srdeční práce



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**
  - šetrící kardiální efekt, antiarytmika
- **Diuretika**
  - thiazidy/kličková
  - léčba retence tekutin

Jan Strojil Srdeční selhání

## Léky chronického srdečního selhání – 2. linie

- **Antagonisté angiotenzinu II**
  - blokuji  $R_1$  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 angiotenzinu 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 angiotenzinu 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 angiotenzinu II

- **Příklady**
  - losartan (Lozap<sup>®</sup>)
  - valsartan (Diovan<sup>®</sup>)
  - eprosartan (Teveten<sup>®</sup>)
  - irbesartan (Approvel<sup>®</sup>)
  - telmisartan (Micardis<sup>®</sup>)
  - olmesartan (Sarten<sup>®</sup>)
  - candesartan (Atacand<sup>®</sup>)

Jan Strojil Srdeční selhání

## Betablokátory

- **Blokáda adrenergní 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

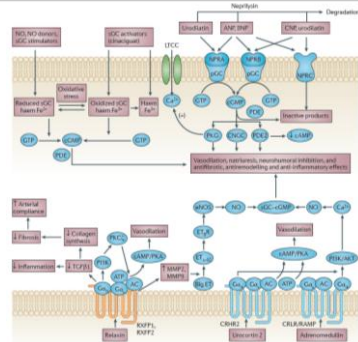
### Další možná léčba srdečního selhání

- 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 syntézy
  - CYP11B2
  - FAD286
- Pozitivně inotropní látky
  - levosimendan, istaroxim
  - omekantiv 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
  - Betablokátoři
  - Antagonisté aldosteronu
- Zlepšení příznaků
  - Diuretika
  - Digoxin
  - Vazodilatátory

Jan Strojil

Srdeční selhání