

Farmakoterapie srdečního selhání

Milan Juhás

FN u sv. Anny v Brně

(MĚSTNAVÉ) SRDEČNÍ SELHÁNÍ

- SYNDROM NECHOPNOSTI SRDCE DOSTATEČNE ZÁSOBIŤ KRVOU PERIFÉRNE ORGÁNY
CHARAKTERISTICKÝ **DUŠNOSTOU, RETENCIOU TEKUTÍN A PERIFERNÝMI EDÉMY**
- ASTHMA CARDIALE
- STUPEŇ PROGRESE SS DLE **NEW YORK HEART ASSOCIATION (NYHA KRITERIA)**

- **FORMA**

- AKUTNÍ EXACERBACE
- **CHRONICKÁ**

- **ETIOLOGIE**

- DILATAČNÍ KARDIOMYOPATIE
- ISCHEMICKÁ
- CHLOPENNÍ VADY
- INFEKCE MYOKARDU

Cieľ liečby chronického HF

- Zlepšiť kvalitu života
- Znížiť frekvenciu dušnosti a dekompenzácií
- Minimalizovať invalidizáciu pacienta
- Oddialiť nutnosť transplantácie srdca

Základné farmakologické skupiny v liečbe akútneho zlyhania srdca

- Dobutamin i.v. (Dobutrex)

- Silný β_1 -agonista
- Vyššie dávky doprevádzané stratou selektivity
- Rýchly nástup účinku (1-2 minúty)
- Polčas 3 minúty
- Pri dávke pod 7,5 ug/kg/min je manifestácia NÚ málo pravdepodobná !
- **Potenciácia latentných komorových arytmií**
- Terapeutické rozmedzie 2,5 – 40 ug/kg/min !

Základné farmakologické skupiny v liečbe akútneho zlyhania srdca

- Noradrenalin i.v. (Noradrenalin Léčiva)

- α_1 a β_1 – kombinovaný agonista s dávkovou selektivitou
- Do 2 ug/min - β_1 -selektivita + inotropie,
- + chronotropie
- 4-10 ug/kg - β_1 -selektivita – posílenie **+CH, +I**
- Nad 10 ug/min – výrazné navýšení periférnej cievnej rezistencie

Základné farmakologické skupiny v liečbe chronického zlyhania srdca

- β -blokátory
- Inhibitory ACE (sartany)
- Diuretiká
- Kardiotoniká

Faktory ovplyvňujúce efekt podávaných farmak

- Hypoperfuze periferie
- **Kardiorenálny syndrom**
- Compliance a zmätenosť – encefalopatie pri hypoperfuzii mozgu
- Insuficiencia pečene

BF 57Hz
14cm

2D
64%
K 50
M Niedrig
HAllg



JPEI

57 /min

Postavenie β -blokátorov u HF

- Prvé pokusy v r. 1975
- Obavy z negatívne inotropnej aktivity
- Použiteľné u chornickej formy HF
- Limitácie
 - Bradykardia
 - Hypotenzia
 - Astma bronchiale
 - Metabolické NÚ
 - Spasmogénny potenciál na koronárne tepny

Postavenie β -blokátorov u HF

- Pleiotropný potenciál
 - \downarrow spotreby kyslíku myokardom
 - posun metabolizmu od anaerobnej glykolýzy k oxidatívnej fosforylácii
 - Sensitizácia β -receptorov
 - Protektívny efekt proti vysokej koncentrácii katecholamínov v plasme
 - \downarrow aktivácie RAAS

The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II)

- Evaluácia bisoprololu vs placebo u symptomatických chorých
- NYHA III-IV
- Vetve
 - ACEi + diuretika + BISOPROLOL
 - ACEi + diuretika + placebo
- **Predčasne ukončená z etických dôvodov !**

**Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure:
Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in-Congestive
Heart Failure (MERIT-HF)**

- Hodnotenie metoprololu (12,5 mg/25 mg) vs placebo u HF (štandardná terapia)
- Pacienti s HF NYHA II-IV
- Postupná titrácia nahor (200 mg)
- *Follow-up* 1 rok

- **Štúdia predčasne ukončená z etických dôvodov !**

The Effect of Carvedilol on Morbidity and Mortality in Patients with Chronic Heart Failure

- Hodnotenie **carvedilolu** vs placebo u pacientov na štandardnej terapii
 - Digoxin + ACEi + diuretika
 - EF LV < 35 %
 - Signifikantné zníženie mortality
 - Štúdia ukončená predčasne z etických dôvodov

Dôsledky ...

- Rozšírenie farmakoterapie HF
- ACEi + diuretiká + **β -blokátory**
- Využitie β -blokátorov vysoko kardioselektívnych bez **ISA**

- **β -blokátory na rovnakej úrovni v liečbe chronického HF ako ACEi !**

ANGIOTENSIN II

- Priamy remodelačný faktor na svalovinu LV
- hypertrofia hladkej svaloviny koronárnych ciev
- Progresia renálnej insuficiencie

RAAS A PROGRESE SELHÁNÍ SRDCE

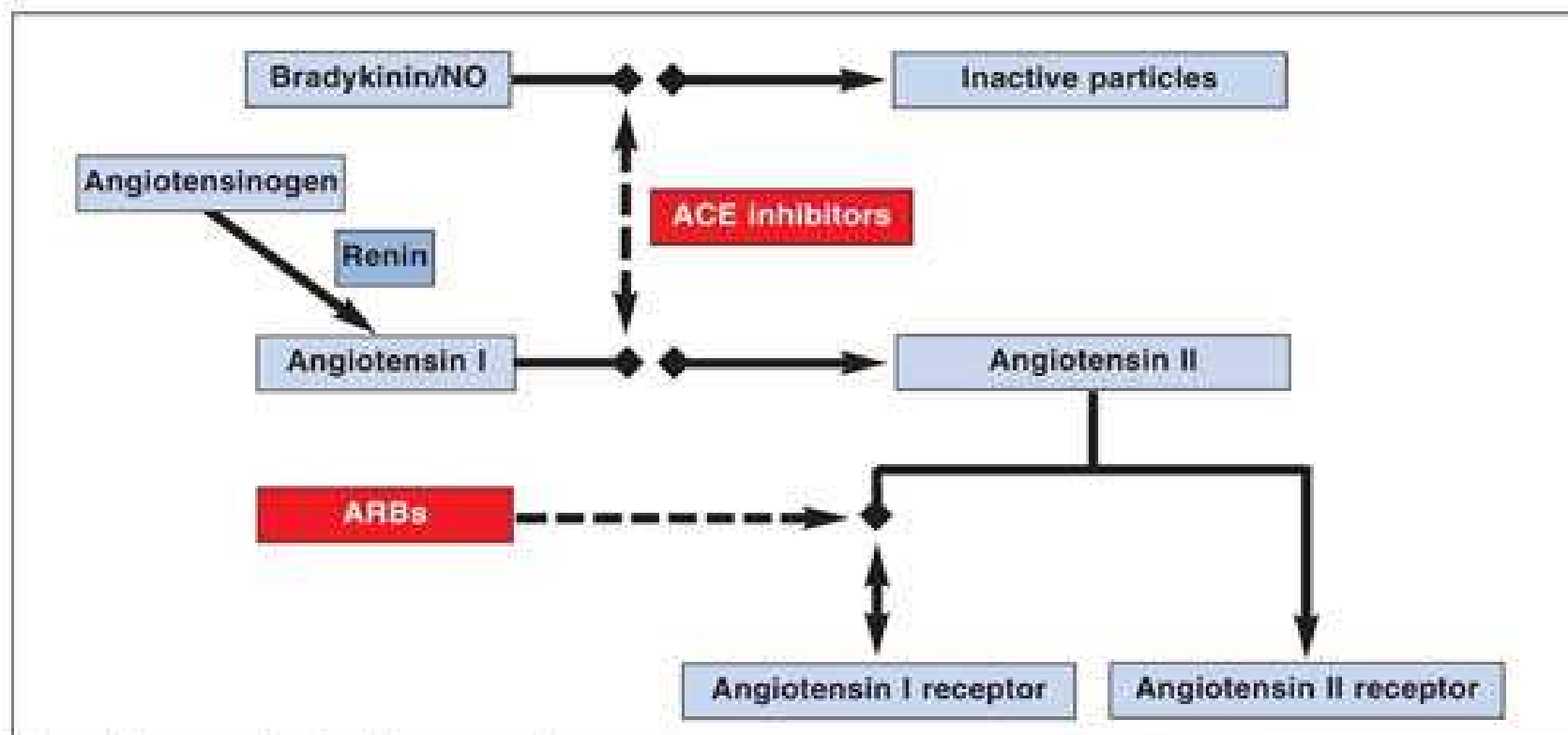


Figure 1. Renin-angiotensin-aldosterone pathway.

NO: nitric oxide; ACE: angiotensin-converting enzyme; ARBs: angiotensin receptor blockers.

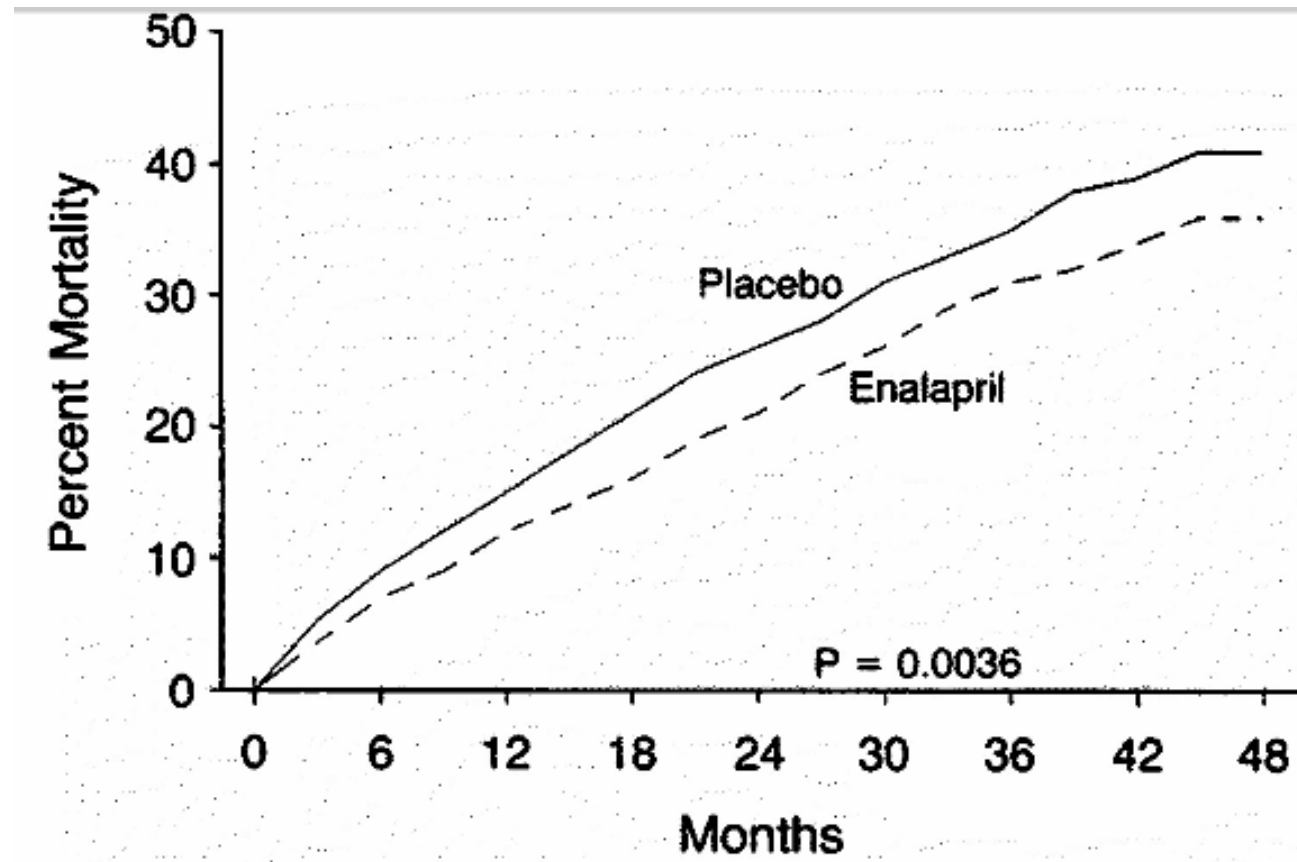
Obrázek převzatý : Dr. Macaulay T.:Cross-Reactivity of ACE Inhibitor–Induced Angioedema with ARBs

ACEi a HF (enalapril) – SOLVD-CURATIVE trial

- Enalapril vs placebo na podklade štandardnej terapie (BB+diuretiká)
- Symptomatickí pacienti s dysfunkciou LV
- Signifikantné zníženie rizika mortality a hospitalizácie pre HF
- V prípade intolerance ?

ACEi a HF (enalapril)

- SOLVD-CURATIVE studie



Mortality Curves in the Placebo and Enalapril Groups.

Diuretiká v liečbe HF

- **FUROSEMID**

- Diuréza úmerná dávke
- bez stropového efektu

- **dlhodobé podávanie** vysokých dávok vedie k dysfunkcii exkretčných mechanizmov v henleovej kľučke – **diuretická rezistencia**

Diuretiká v liečbe HF

- monitorácia K^+ a minerálov
(Na^+ , Cl^- , Ca^{2+})
- u akútnej formy intravenózne kontinuálne
nebo ve forme i.v. bolusov
 - Edém čreva

DIURETICKÁ REZISTENCIA

- neschopnosť obličiek vylúčiť 90 mmol Na⁺ po podaní p.o. dávky furosemidu 2x 160 mg po dobu 72 hodín

[Epstein et. al., 1977]

DIURETICKÁ REZISTENCIA

- PRÍČINY ???
 - PORUCHA ABSORBCIE PRI EDÉMU ČREVA,
MOŽNÁ HYPOPERFUZIA ČREVNEJ SLIZNICE
 - RENÁLNA HYPOPERFUZIA
 - DLHODOBÉ PODÁVANIE DIURETICKEJ TERAPIE
(**HYPERTROFIA HENLEOVY KLÚČKY**)

DIURETICKÁ REZISTENCE

- ŘIEŠENIE ?

- PODÁNIE MALEJ DÁVKY THIAZIDOVÝCH
DIURETIK
- HYDROCHLOROTHIAZID **12,5** – 25 MG DO
KOMBINACIE S FUROSEMIDOM

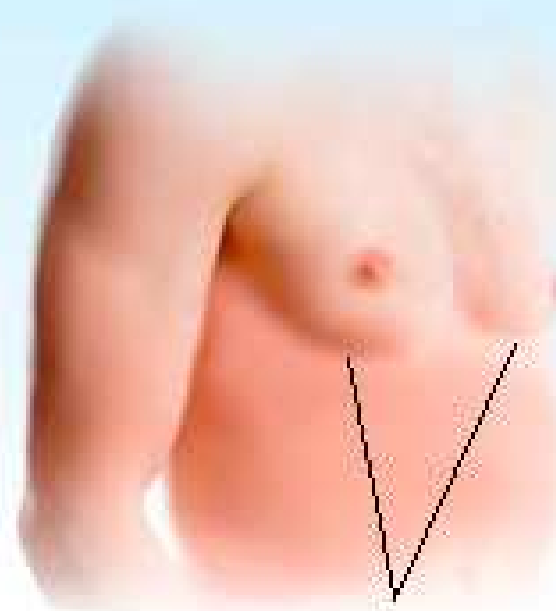
SPIRONOLAKTON

- ANTAGONISTA ALDOSTERONU
- BEZ DIURETICKÉ AKTIVITY
- ZAMEDZUJE STRATÁM KÁLIA A PROTONU
 - SEKREČIA Na A Cl V DISTÁLNO M TUBULU
- BRÁNÍ REMODELÁCI LK MYOKARDU
- 10 % MUŽOV - GYNEKOMASTIA

Gynecomastia



Normal male breast



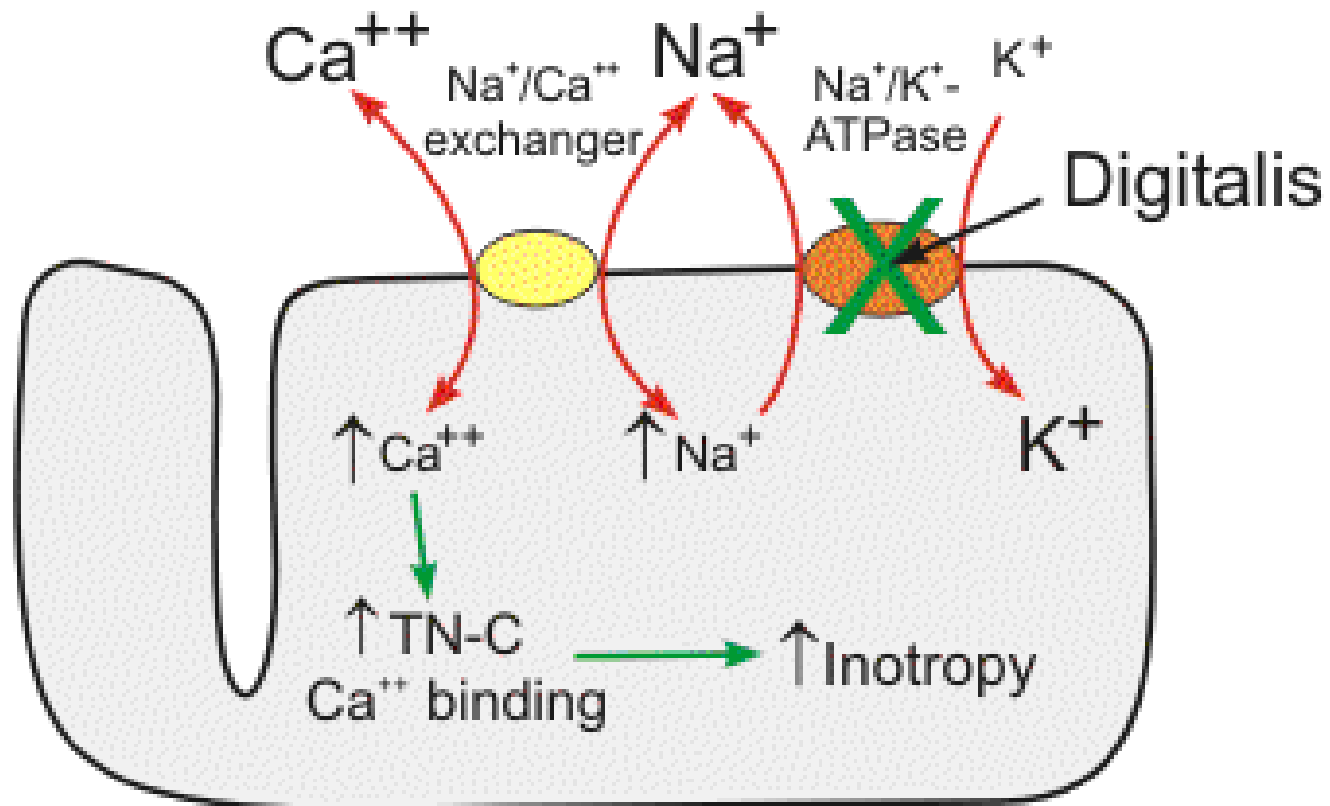
Bilateral enlargement of male mammary glands

© 2009 MedicineNet, Inc.

EPLERENON (INSPRA, PFIZER)

- SELEKTIVNY ANTAGONISTA ALDOSTERONU
- VÝHODNÉ VLASTNOSTI SPIRONOLACTONU
- BEZ GYNEKOMASTIE JAKO NÚ

DIGOXIN a HF – mechanism a toxicita



DIGOXIN a HF

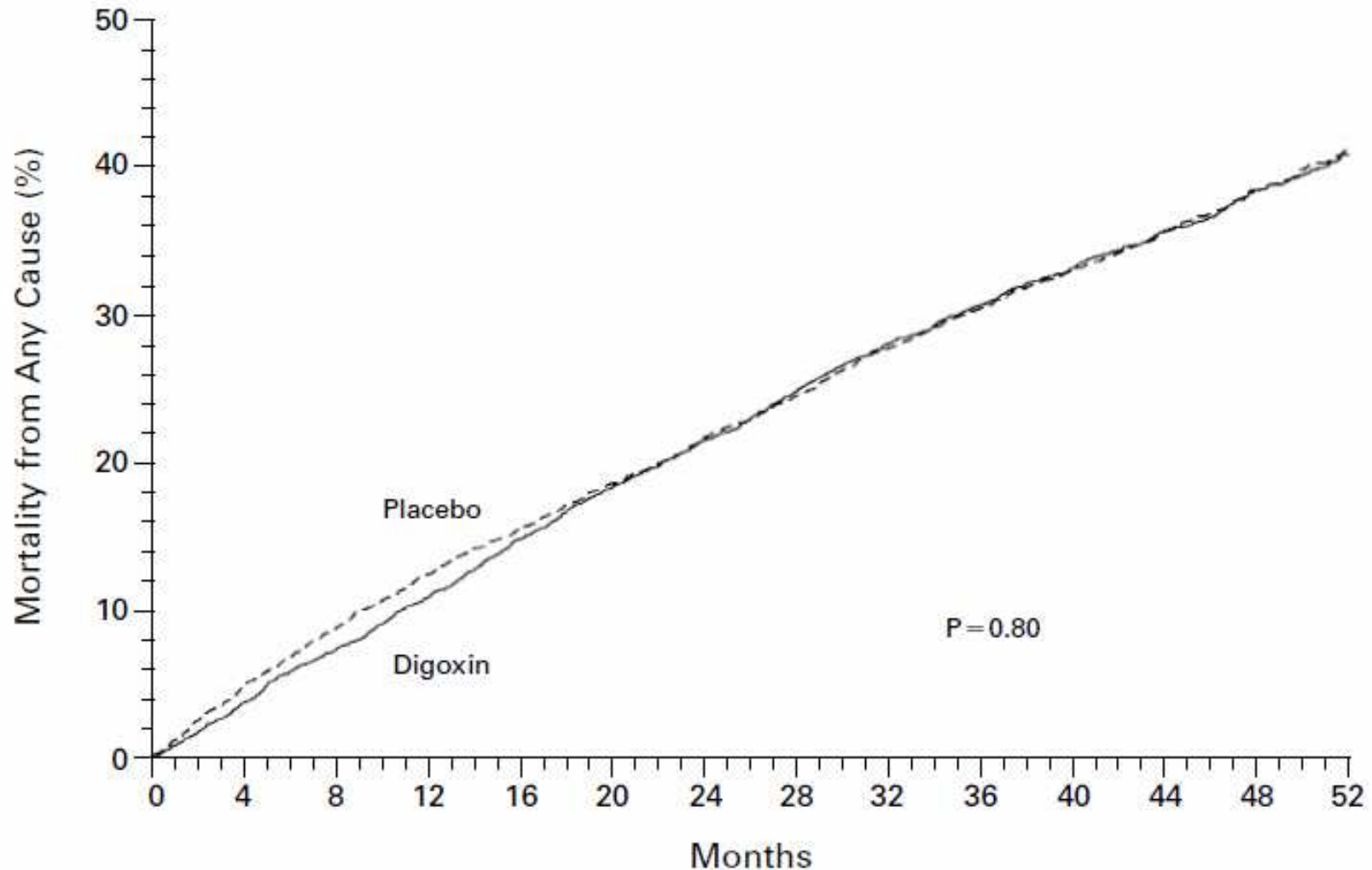
- Blokáda Na⁺/K⁺-ATPázy
- **Štúdia DIG**
- 0,125 – 0,250 mg p.o.
- 0,500 mg i.v. - **SÚKL**
- Vyžaduje TDM (**0,5-1,5 ng/mL**)

- Riziko toxicity v korelaci s dávkou diuretik a s vekom pacienta

DIGOXIN a HF

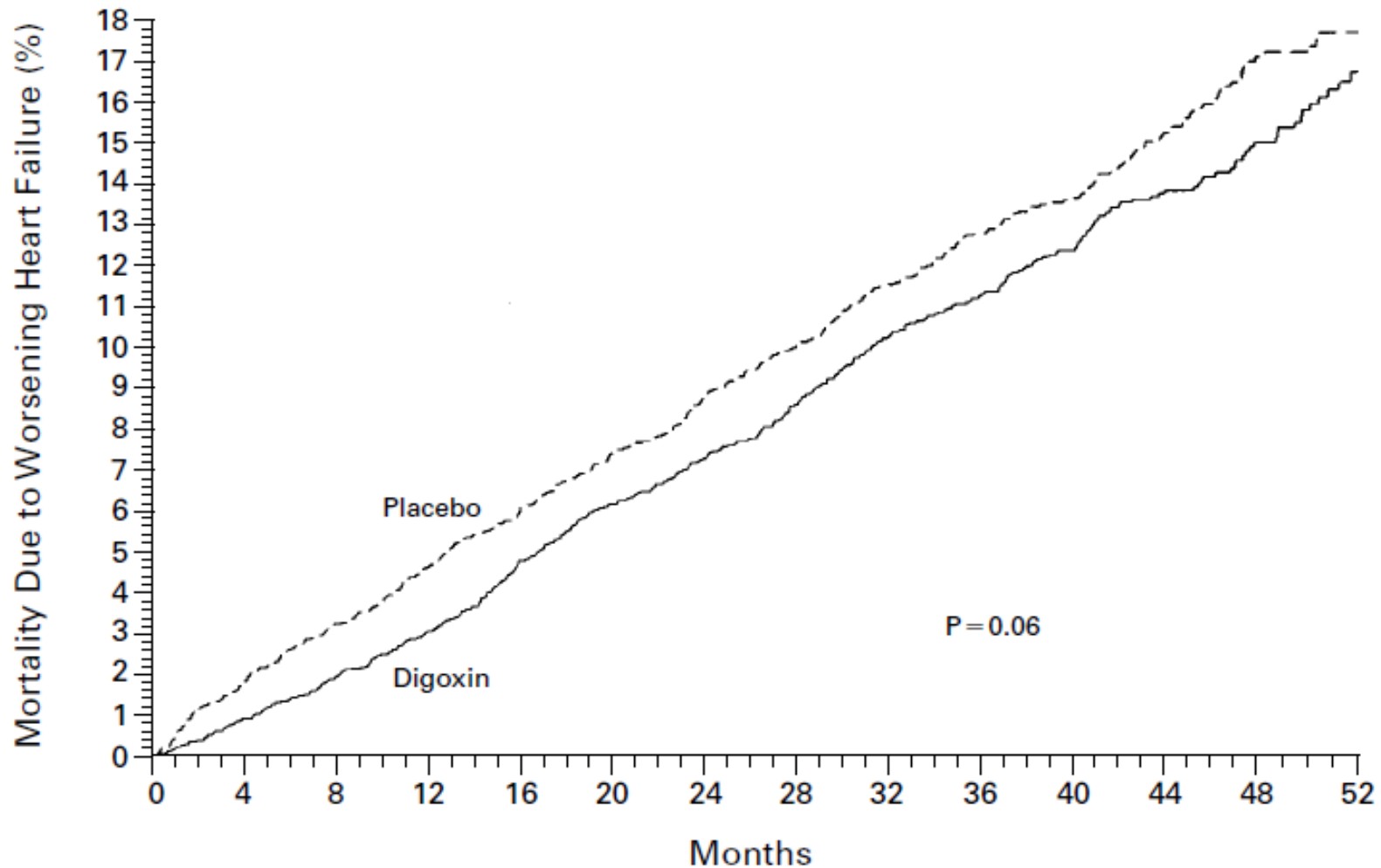
- Vazba na albumin (25 %) a distribúcia do svalového tkaniva
- p-glykoprotein substrát
- Enterohepatálna cirkulácia

Digoxin – mortalitné data



The Digitalis Investigation group.: The Effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Eng J Med.*1997;336: 525-533

Digoxin – mortalitné data



NOVÉ MOLEKULY V KLINICKÉM HODNOCENÍ – AKÚTNA DEKOMPENZÁCIA

- **OMECAMTIV MECARBIL**
- SERELAXIN
- ULARITID

OMECAMTIV MECARBIL

- MYOZINOVÝ AKTIVÁTOR
 - KARDIOTONIKUM
- 2.FÁZA KLINICKÉHO HODNOTENIA
 - DEKOMPENZÁCIA HF
- PERORÁLNE DOBRÁ BIODOSTUPNOSŤ

OMECAMTIV MECARBIL (AMGEN)

- KLINICKÉ HODNOTENIE 2.FÁZE
 - TESTOVANO PARENTERÁLNE PODANIE
- 75MG/L V INFUZII
 - 4 HODINY LOADING DOSE
 - 44 HODIN UDRŽOVACIA DÁVKA
- LIMITUJÍCÍ FAKTOR
 - ISCHEMIZÁCE MYOKARDU

Ďakujem za pozornosť

milan.juhas@fnusa.cz