

Farmakoterapie srdečního selhání

PharmDr. Milan Juhás

FN u sv. Anny v Brně

Farmakologický ústav LF MU

(MĚSTNAVÉ) SRDEČNÍ SELHÁNÍ

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

Cieľ liečby chronického HF

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

Cieľ farmakoterapeutického zásahu

- Ovplynenie hyperaktivity RAAS
- β -down regulácia
 - Centrálna
 - Kardiálna
 - Renálna

Základné farmakoterapeutické skupiny v liečbe nedostatočnosti srdca

- **Monoamíny a vasopresory**
- **β -blokátory**
- **Inhibítory ACE,**
- **antagonisti receptoru pre AT-2**
- **Diuretiká**
- **Inotropiká**

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), krátky polčas
 - **Potenciácia latentných komorových arytmií**
 - Terapeutické rozmedze 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 navýšenie periférnej cievnej rezistencie

Faktory ovplyvňujúce efekt *per ós* podávaných farmak

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

BF 57Hz
14cm

2D
64%
K 50
M Niedrig
HAHg



jpeg

57 /min

RAAS A PROGRESIA HF

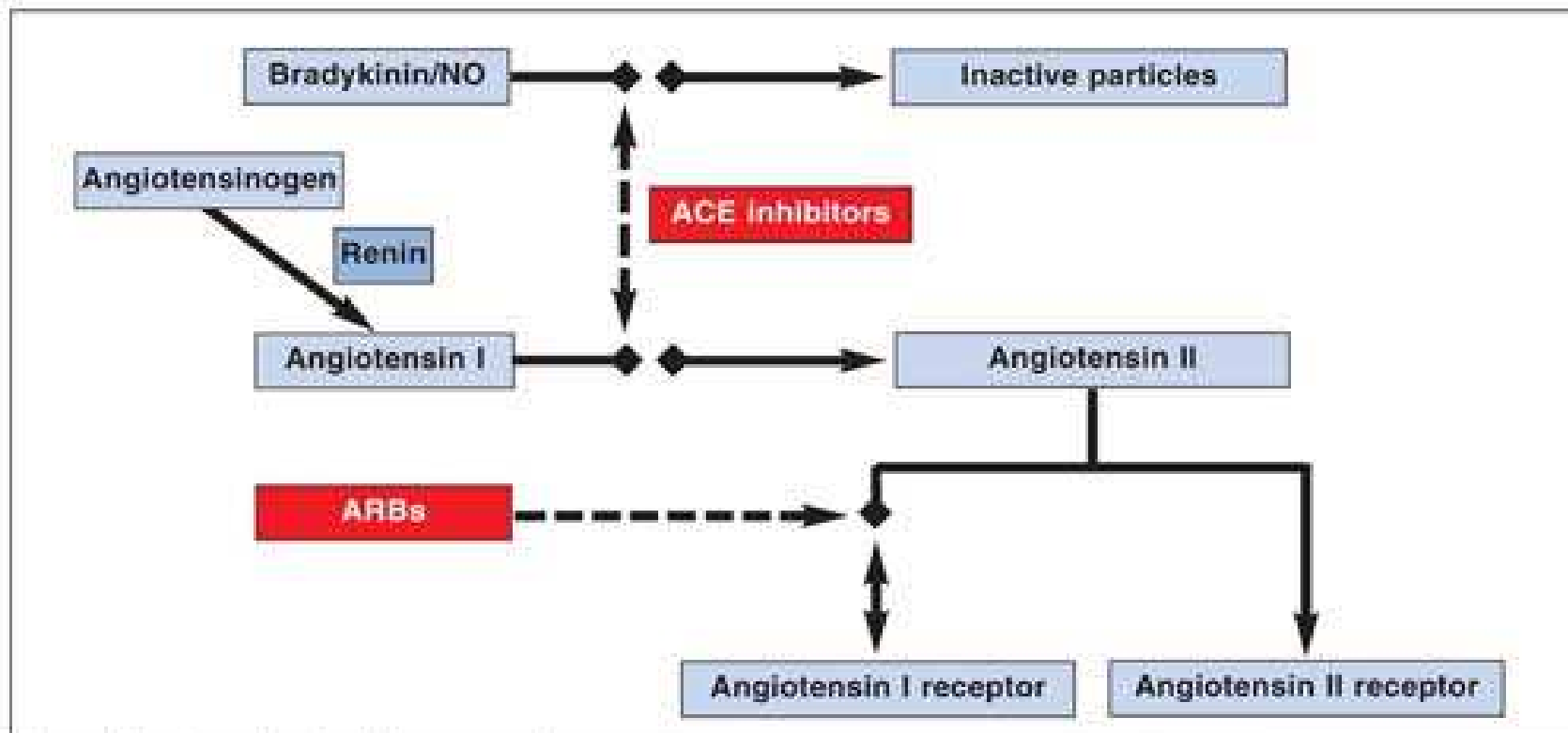


Figure 1. Renin-angiotensin-aldosterone pathway.

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

ANGIOTENSIN II

- Priamy remodelačný faktor na svalovinu LV
- hypertrofia hladkej svaloviny koronárnych ciev
- Vazokonstrikcia a progresia renálnej insuficiencie

Výhody podávania iACE

- Zníženie mortality pre HF
 - Kaptopril (**SAVE**), enalapril (**SOLVD**);
 - **Ramipril (AIRE), trandolapril (TRACE)**
- Remodelácia ľavej komory po IM

Výhody podávania iACE

- ↓ počet hospitalizácií pre HF
- ↑ toleranciu záťaže a ↓ obtiaže
- **Indikované vždy u pacienta so sympt. HF !**
 - Pokiaľ nie sú kontraindikácie
 - U pacientov bez sympt. HF ↓ riziko manifestácie

Obmedzenia a nežiadúce účinky iACE

- Renálne zlyhanie
- Anamnéza angioneurotického edému
- Stenóza renálnych tepien

- Hypotenzia – titrácia „**start low, go slow**“
- Hyperkalémia s proteinuriou
- Suchý kašeľ – zmena terapie ???

- **NSAID ZNIŽUJÚ TERAPEUTICKÚ HODNOTU !**

V prípade intolerance alebo kontraindikácie ?

- Potenciálne benefity plynúce z blokády AT-II
- Remodelácia
- Liečba hypertenzie
- Vazodilatácia prístupom k receptor **ATII-2**

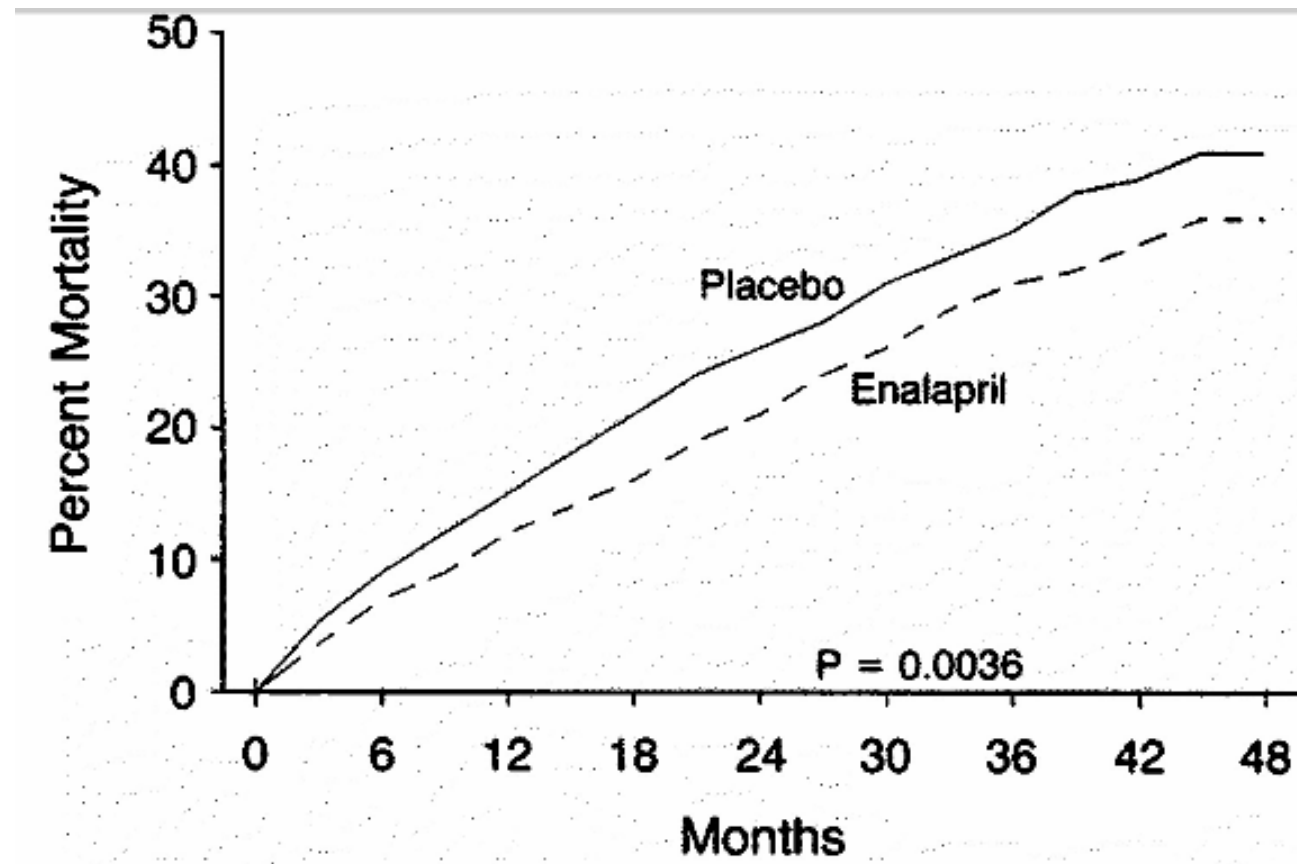
- **Výhoda – veľmi dobrá tolerancia**
- **Nevýhoda – nižšie ovplyvnenie prognózy než u iACE (ELITE II, ValHeFT a iné)**

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**

ACEi a HF (enalapril)

- **SOLVD-CURATIVE** studie



Mortality Curves in the Placebo and Enalapril Groups.

β -blokátory u HF

- Prvé pokusy v r. 1975
- Obavy z negatívne inotropnej aktivity
 - Následne dlhodobo **kontraindikované u HF**
- Štúdie
 - CIBIS I, II; MERIT-HF; COPERNICUS, CAPRICORN
- **Výsledok – základ liečby HF**

β -blokátory u HF

- Priemerné zníženie mortality o 34% (**sudden death**)
- **Faktory**
 - Zníženie tonu **sympatiku**
 - Zníženie **SF (heart rate)**
 - Predĺženie diastoly
 - Nepriama „up-regulácia“ β -receptorov

β -blokátoary - pleiotropia

- **↓ spotreby kyslíku** myokardom (ACS, HF)
 - posun metabolizmu od anaerobnej glykolýzy k oxidatívnej fosforylácii
- **Sensitizácia β -receptorov**
 - Protektívny efekt proti vysokej koncentrácii katecholamínov v plasme
 - ↓ aktivácie RAAS

β -blokátory a HF - obmedzenia

- Bradykardia
- Hypotenzia
- Astma bronchiale
- Metabolické NÚ
- Spasmogénny potenciál na koronárne tepny

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**
- **Kardioselektívne β -blokátory bez ISA**
- Vzostup EF LV a výrazná reverzná remodelácia

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

Diuretiká a HF

- Zníženie podielu vody
 - Antiedematózne a hypotenzívne
 - Zníženie plniacich tlakov v myokarde
 - Miernenie pľúcnej kongescie

Diuretiká a HF

- „loop“ diuretiká – **furosemid**
- Sulfonamidy – HCHTZ, chlorthalidon, indapamid
- Antagonisti aldosteronu
 - spironolakton
 - Eplerenon

Diuretiká a HF – nežiadúce účinky

- Minerálna dysbalancia
 - Hypokalémia (digitalisové glykosidy)
 - Hyperkalémia (spironolakton)
 - Paralelná hypomagnezémia
- Metabolické nežiadúce účinky

Diuretiká v liečbe HF

- **FUROSEMID**

- Diuréza úmerná dávke
- bez stropového efektu

- **dlhodobé podávanie** vysokých dávok vedie k dysfunkcii exkretčných mechanizmov v henlovej 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 KL'UČKY**)

DIURETICKÁ REZISTENCE

- ŘIEŠENIE ?

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

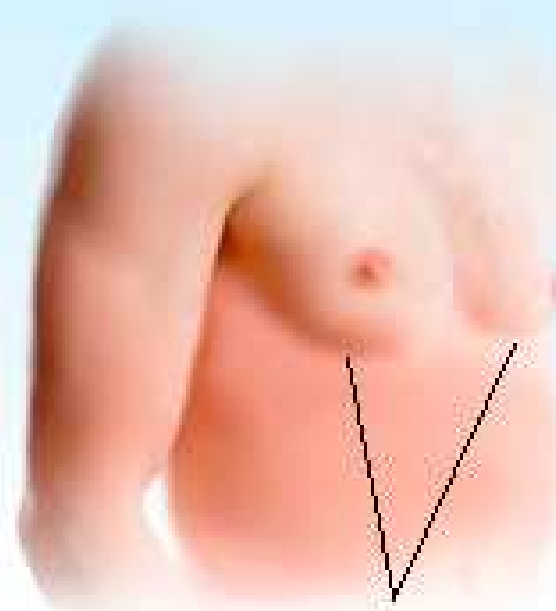
SPIRONOLAKTON

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

Gynecomastia



Normal male breast



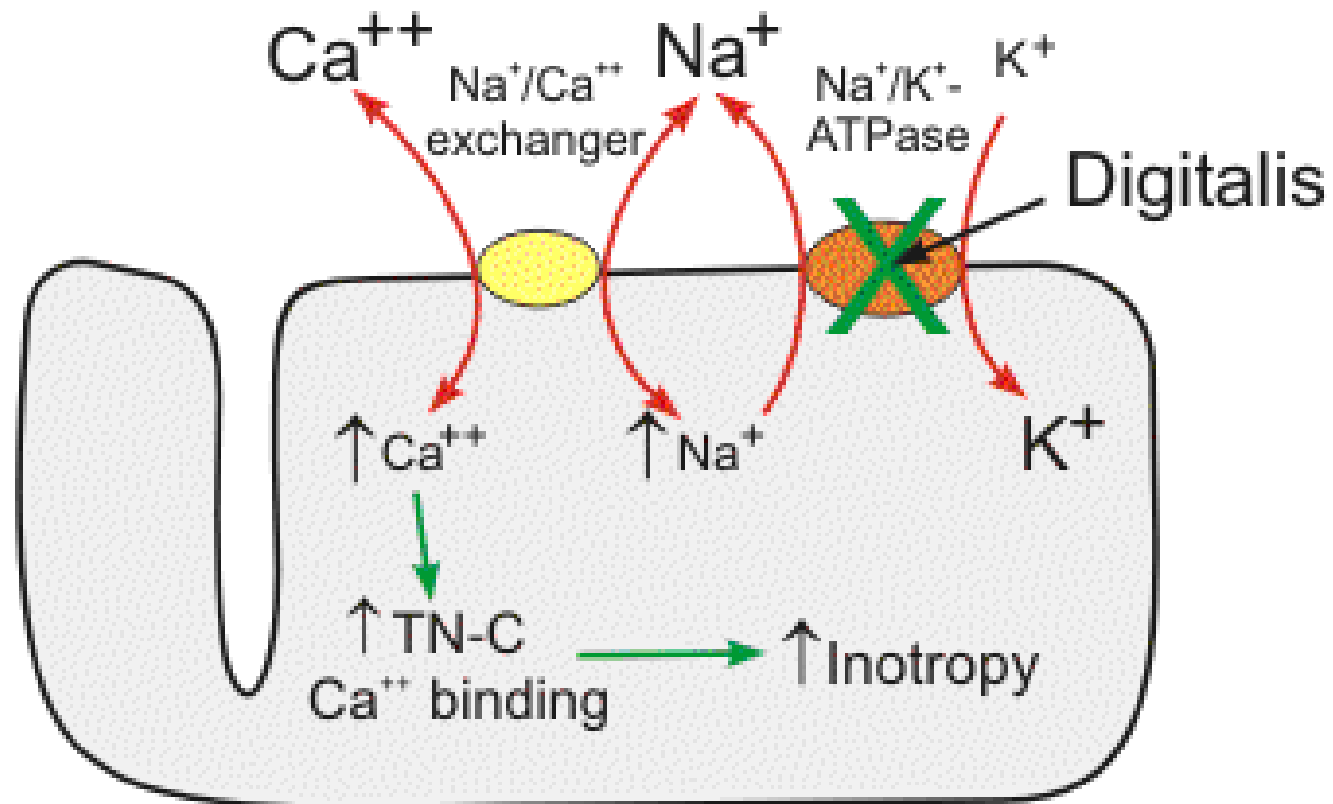
Bilateral enlargement of male mammary glands

© 2009 MedicineNet, Inc.

EPLERENON (INSPRA, PFIZER)

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

DIGOXIN a HF – mechanism a toxicita



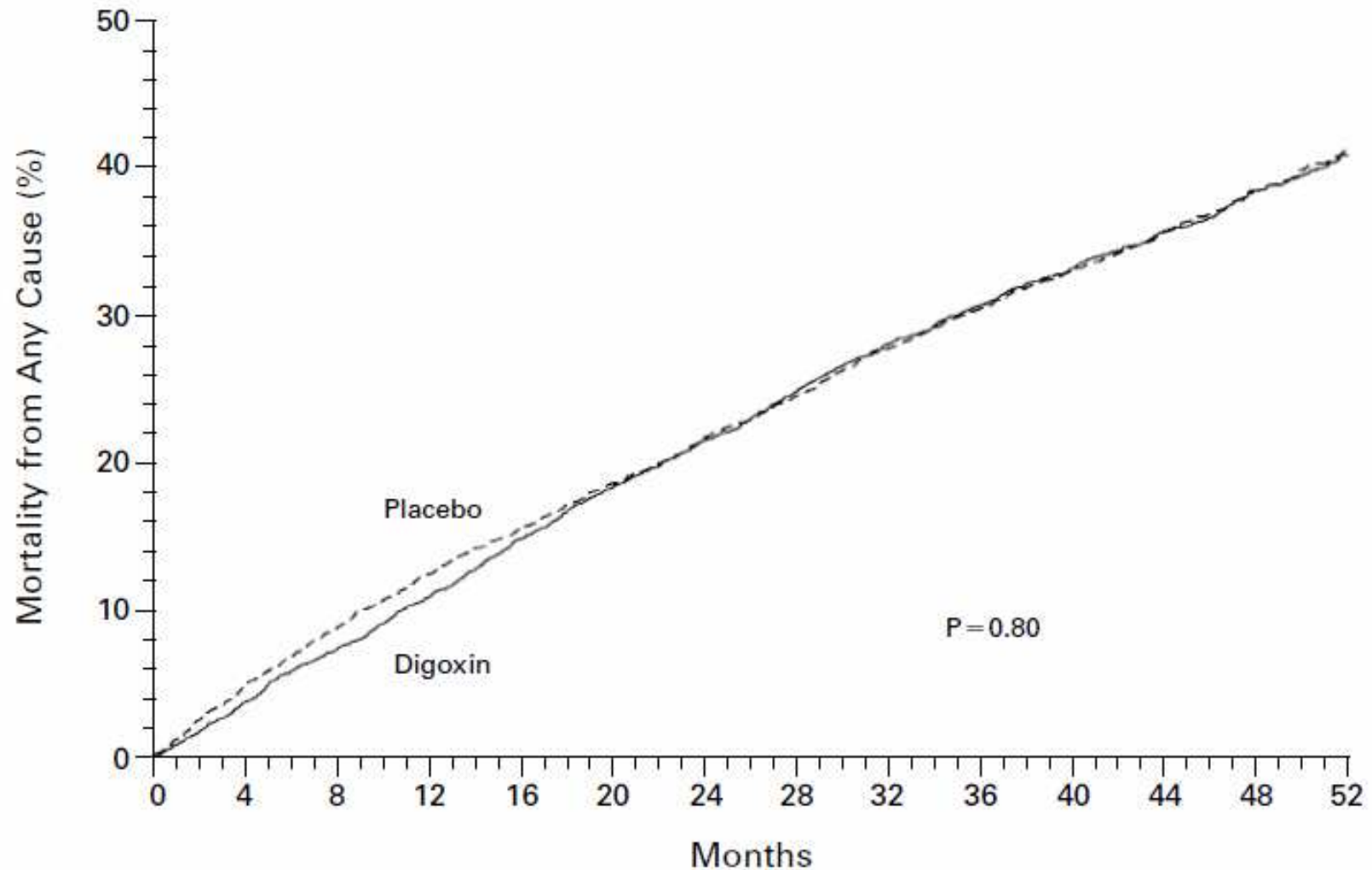
DIGOXIN a HF

- 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

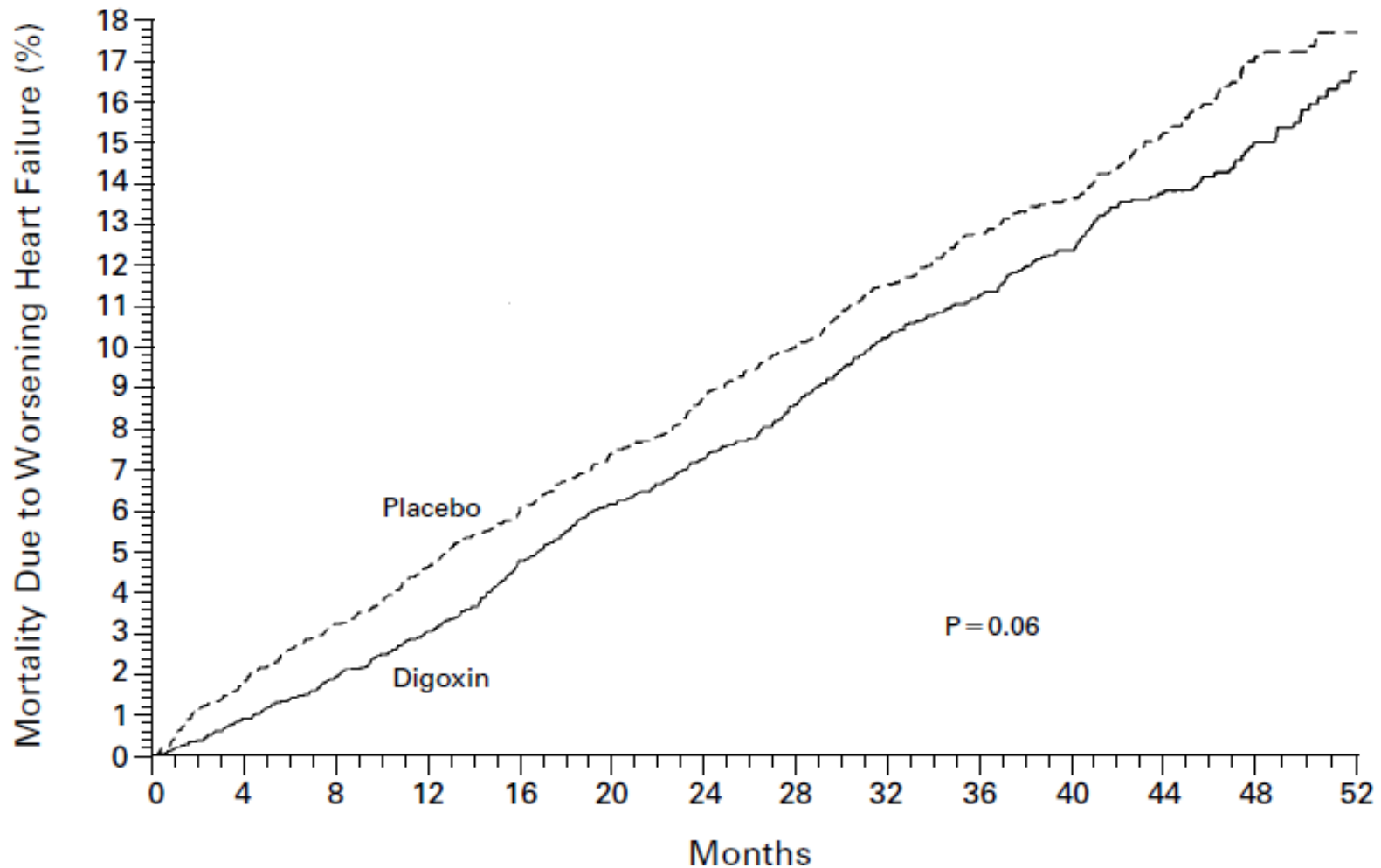
- Vazba na albumin (25 %) a distribúcia do svalového tkaniva
- p-glykoprotein substrát
- Enterohepatálna cirkulácia

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