

# 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
- $\beta$ -down regulácia
  - Centrálna
  - Kardiálna
  - Renálna

# Základné farmakoterapeutické skupiny v liečbe nedostatočnosti srdca

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

# Základné farmakologické skupiny v liečbe akútneho zlyhania srdca

- Dobutamin i.v. (Dobutrex)
  - Silný  $\beta_1$ -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)

- $\alpha_1$  a  $\beta_1$  – kombinovaný agonista s dávkovou selektivitou
- **Do 2 ug/min** -  $\beta_1$ -selektivita + inotropie,
- + chronotropie
- **4-10 ug/kg** -  $\beta_1$ -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  
HAllg

92



JPEG



57 J/min

# RAAS A PROGRESIA HF

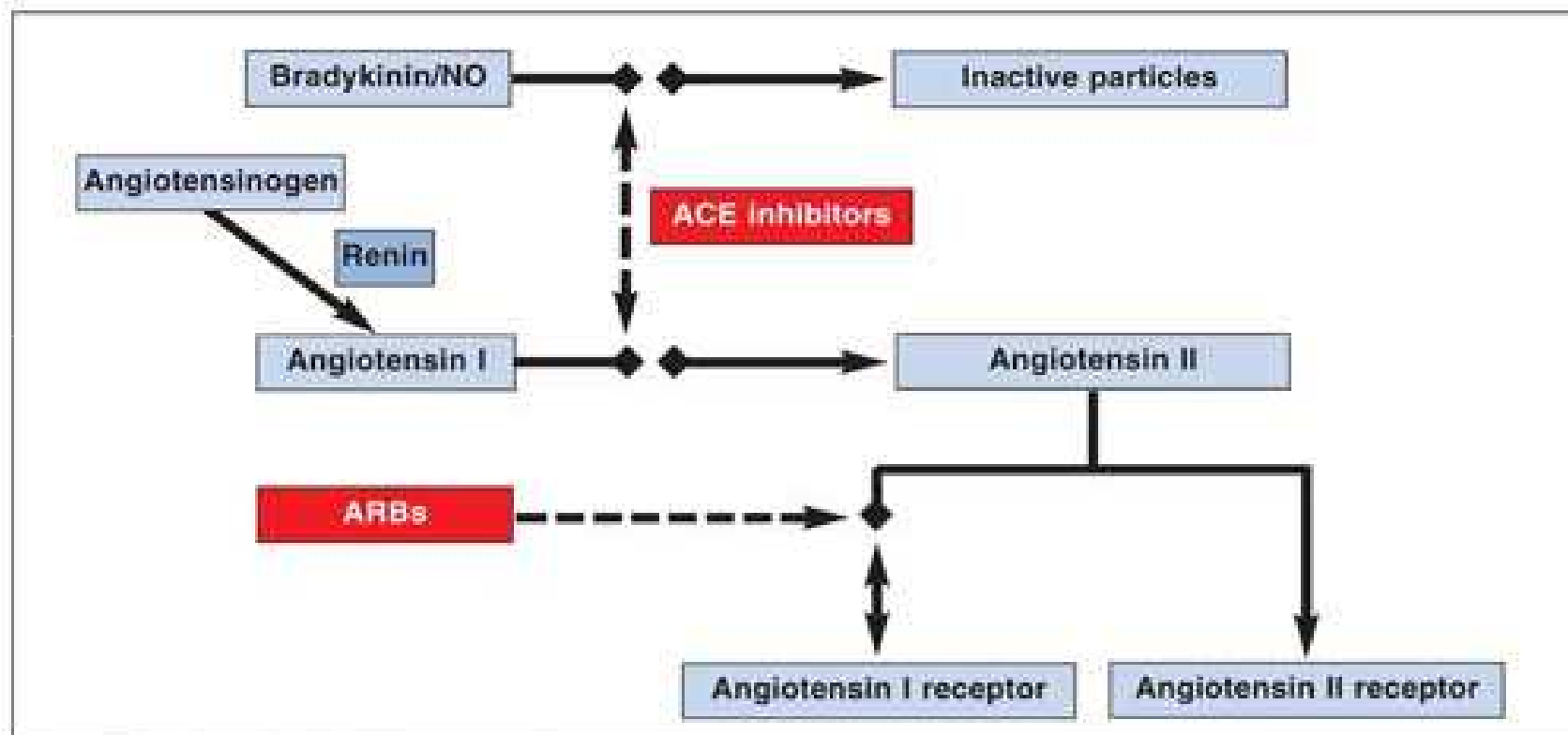


Figure 1. Renin-angiotensin-aldosterone pathway.

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)**

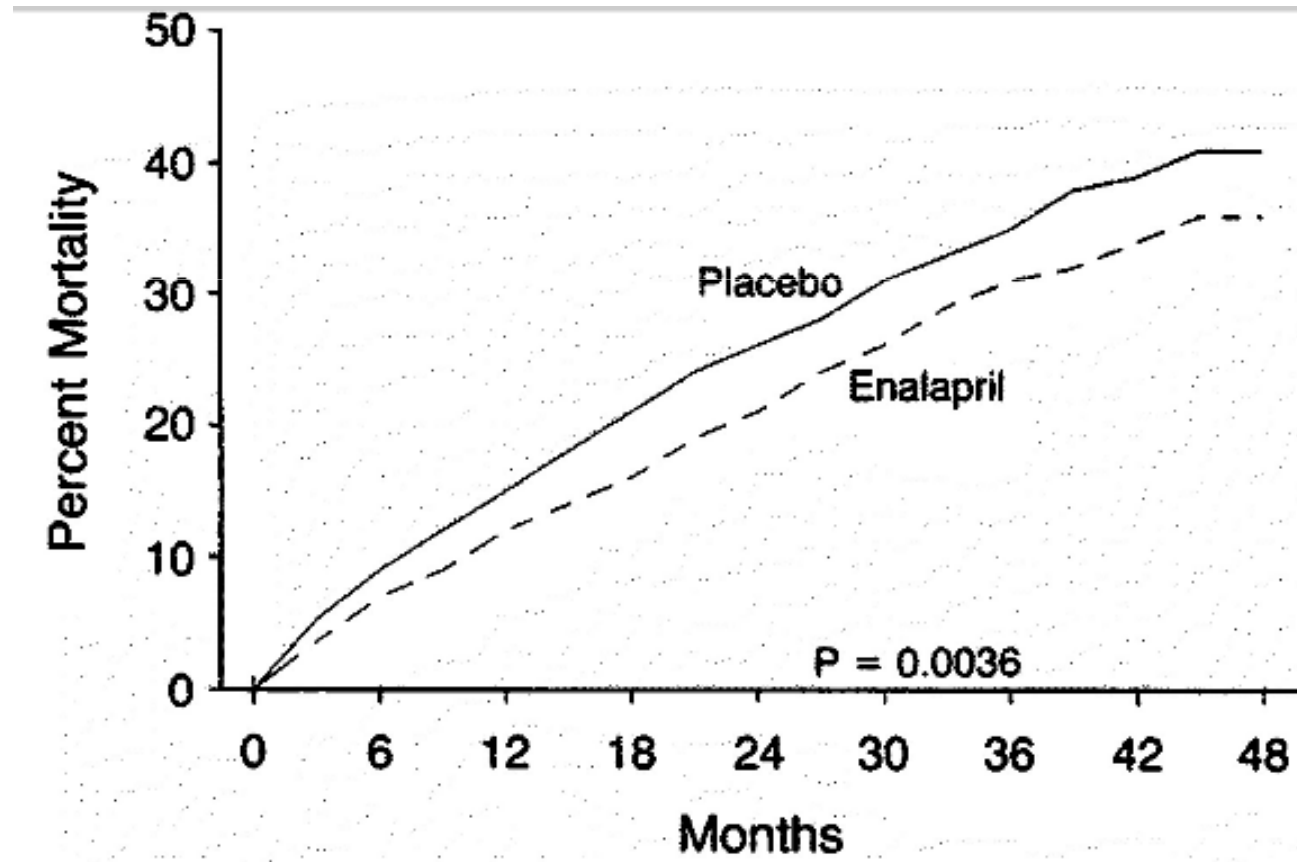
# ACEi a HF (enalapril) – SOLVD-CURATIVE trial

- **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.

# $\beta$ -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**

# $\beta$ -blokátory u HF

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

# $\beta$ -blokátoary - pleiotropia

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

# **$\beta$ -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 +  **$\beta$ -blokátory**
- **Kardioselektívne  $\beta$ -blokátory bez ISA**
- Vzostup EF LV a výrazná reverzná remodelácia
  
- **$\beta$ -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 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<sup>+</sup> 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 KĽUČKY**)



# DIURETICKÁ REZISTENCE

- ŘIEŠENIE ?

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

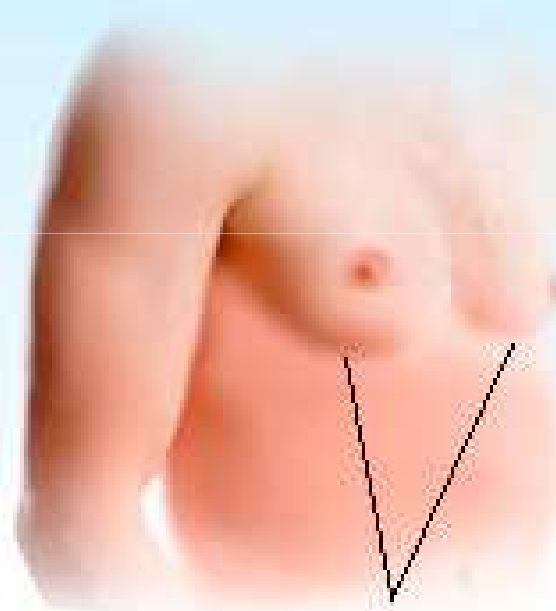
# SPIRONOLAKTON

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

# Gynecomastia



Normal male breast



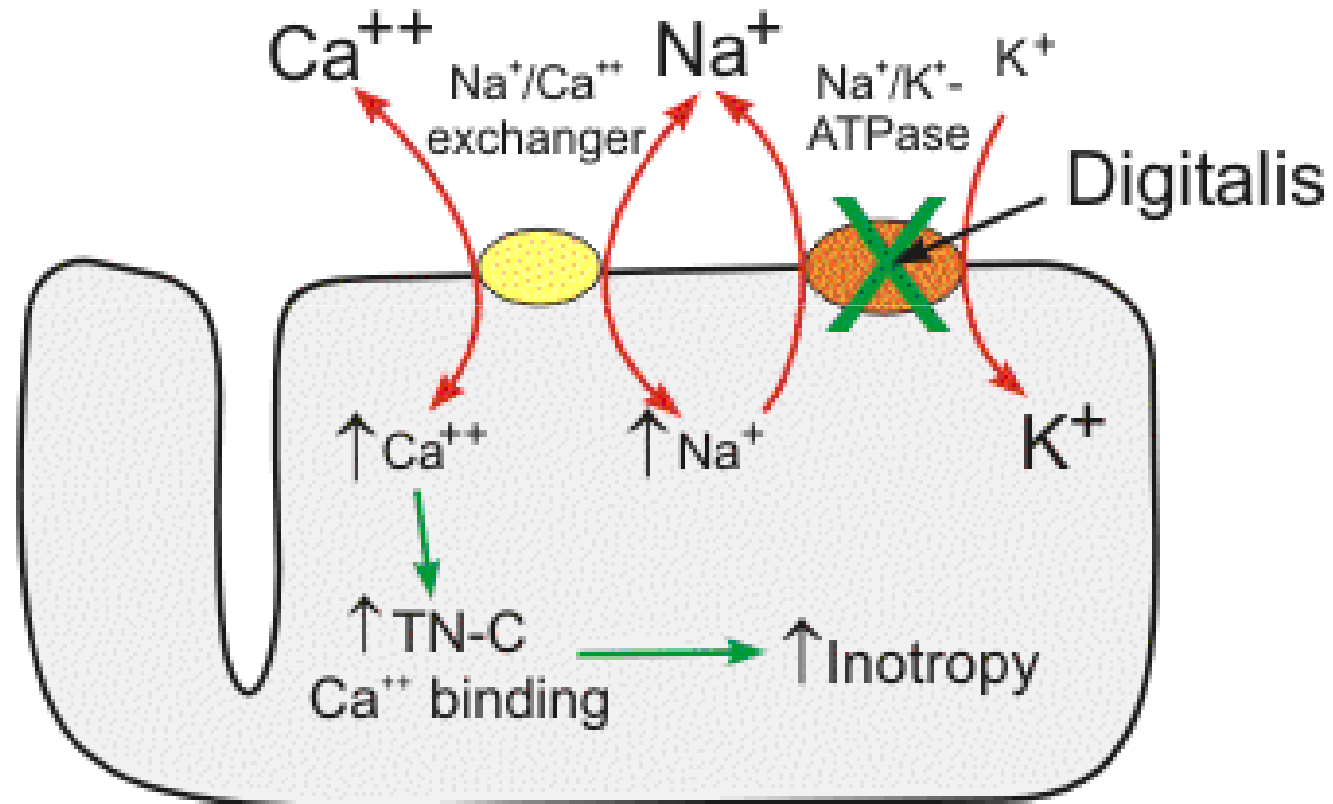
Bilateral enlargement of male mammary glands

© 2009 MedicineNet, Inc.

## EPLERENON (INSPRA, PFIZER)

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

# DIGOXIN a HF – mechanism a toxicita



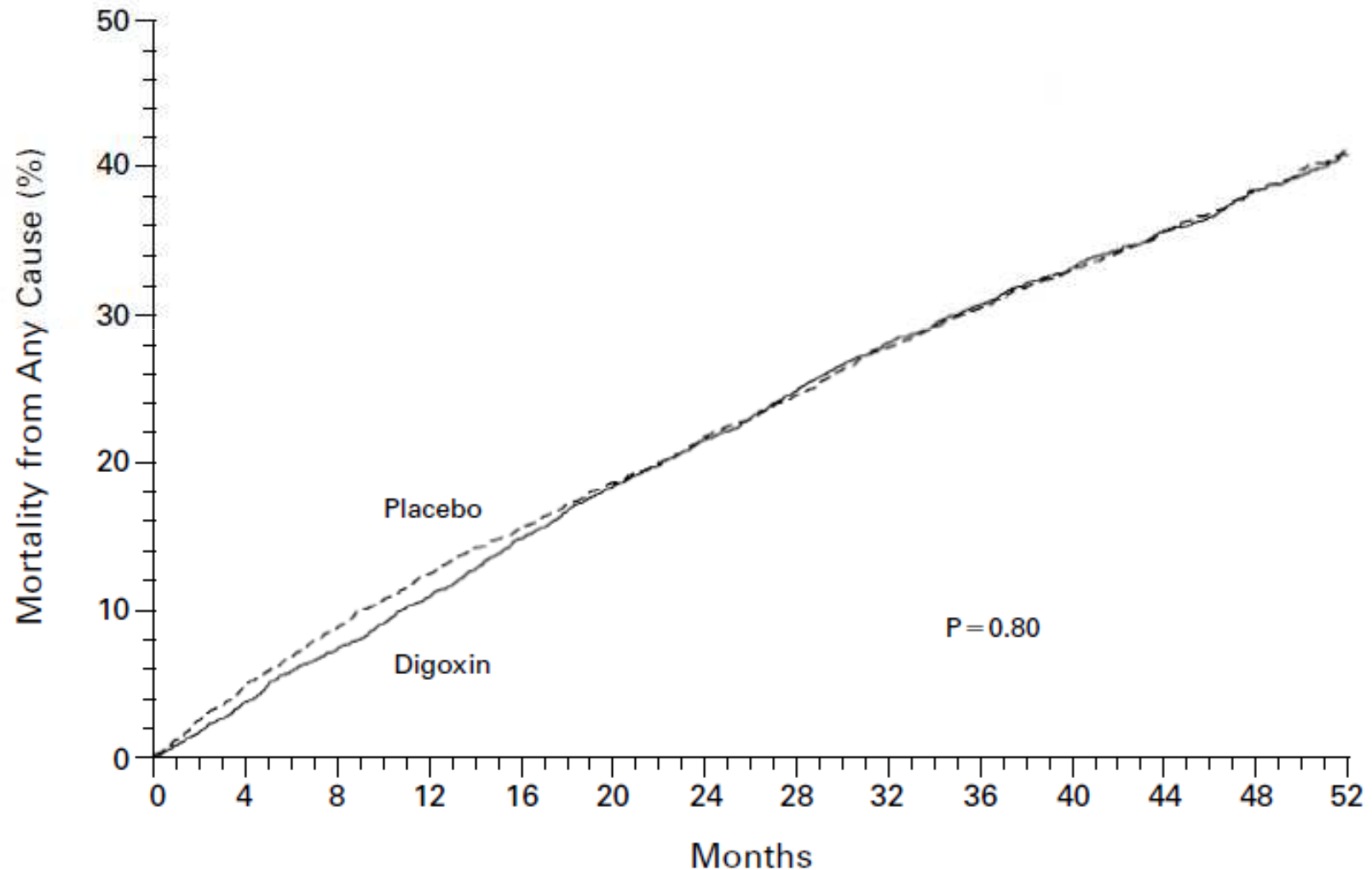
# DIGOXIN a HF

- Blokáda Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-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

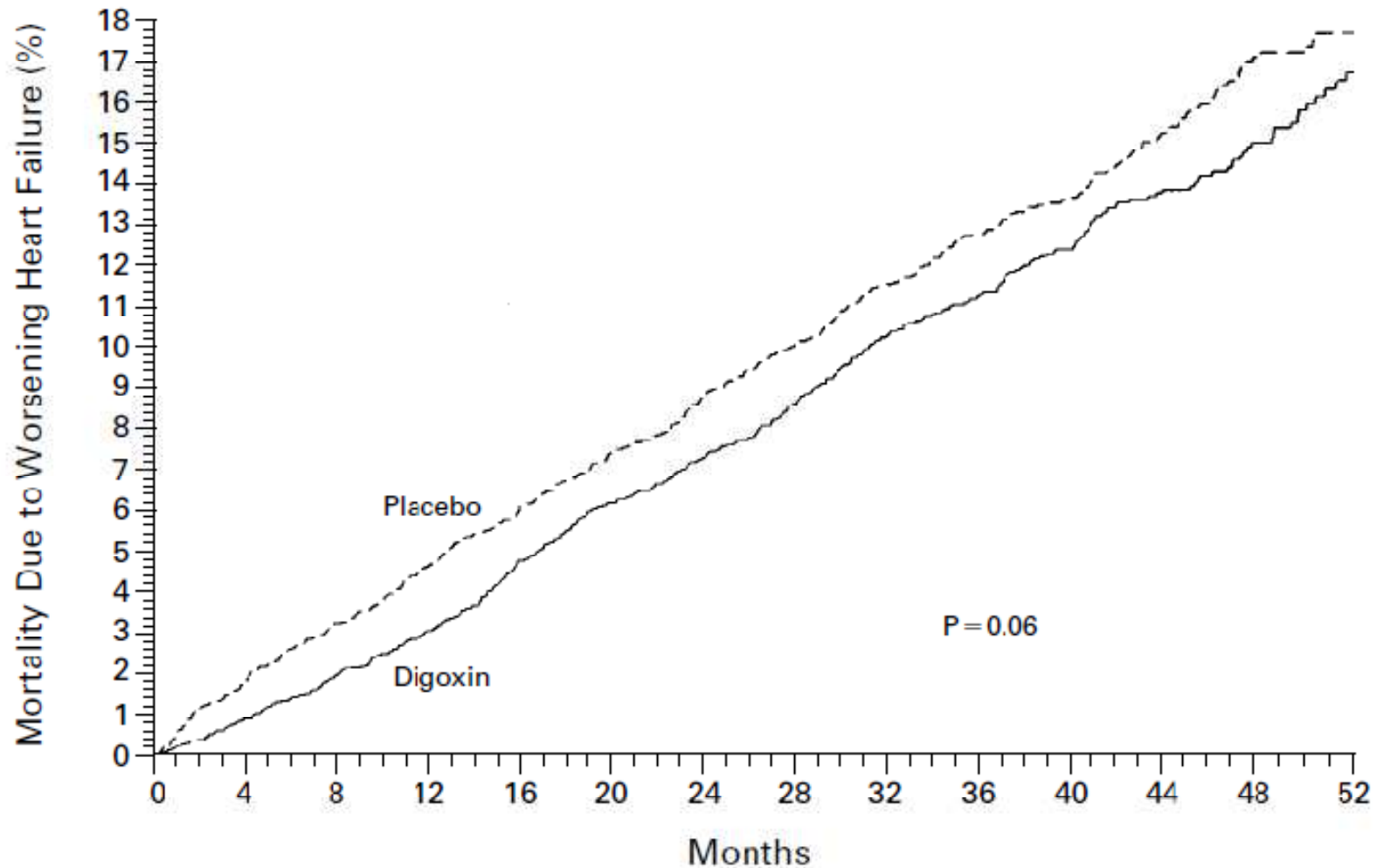
# Digoxin – mortalitné data



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](mailto:milan.juhas@fnusa.cz)