



Farmaceutická péče II.

Seminář Kardiovaskulární systém II:

Ischemická choroba srdeční

Warfarin

Tromboembolická nemoc




ISCHEMICKÁ CHOROBA SRDEČNÍ

= nemoc, při které je část srdce nedostatečně prokrvena (ischémie = nedokrvení)

Aterosklerotický plát zužuje nebo v kombinaci se vznikem trombu až uzavírá věnčité tepny, tím dochází ke kritickému snížení koronárního průtoku a přísunu O_2 k srdečním buňkám.

ICHS je příčinou přibližně 40 % všech úmrtí z kardiovaskulárních příčin.

ICHS- dělení

- 
- akutní formy ICHS
 - nestabilní angina pectoris
 - akutní infarkt myokardu
 - náhlá srdeční smrt
 - chronické formy ICHS
 - stabilní (námahová) angina pectoris
 - stav po infarktu myokardu
 - ICHS s arytmiemi
 - ICHS se srdečním selháním
 - bezpříznaková (němá) ICHS

ICHS- rizikové faktory



Neovlivnitelné

- věk (u mužů nad 45 let, postmenopauzální období)
- mužské pohlaví
- rodinná anamnéza

Ovlivnitelné

- kouření
- dyslipidémie
- arteriální hypertenze
- diabetes mellitus
- obezita
- fyzická inaktivita
- nezdravá výživa



Primární prevence ICHS

- ovlivnění rizikových faktorů u osob, které ICHS ještě nemají, s cílem zabránit vzniku této nemoci

Profylaktická medikamentózní léčba:

- **ASA** (100 mg/d.), **klopidogrel** (75 mg/d.) – u vysoce rizikových pacientů (DM, hypertenze)
- **ACEI (sartany)** – DM (i při normálním TK)
- **warfarin** – u pacientů s rizikem tromboembolické příhody



Efekt sekundárně preventivních opatření na mortalitu nemocných po IM

Preventivní opatření

snížení mortality o

stop kouření 50 %

betablokátory 20 %

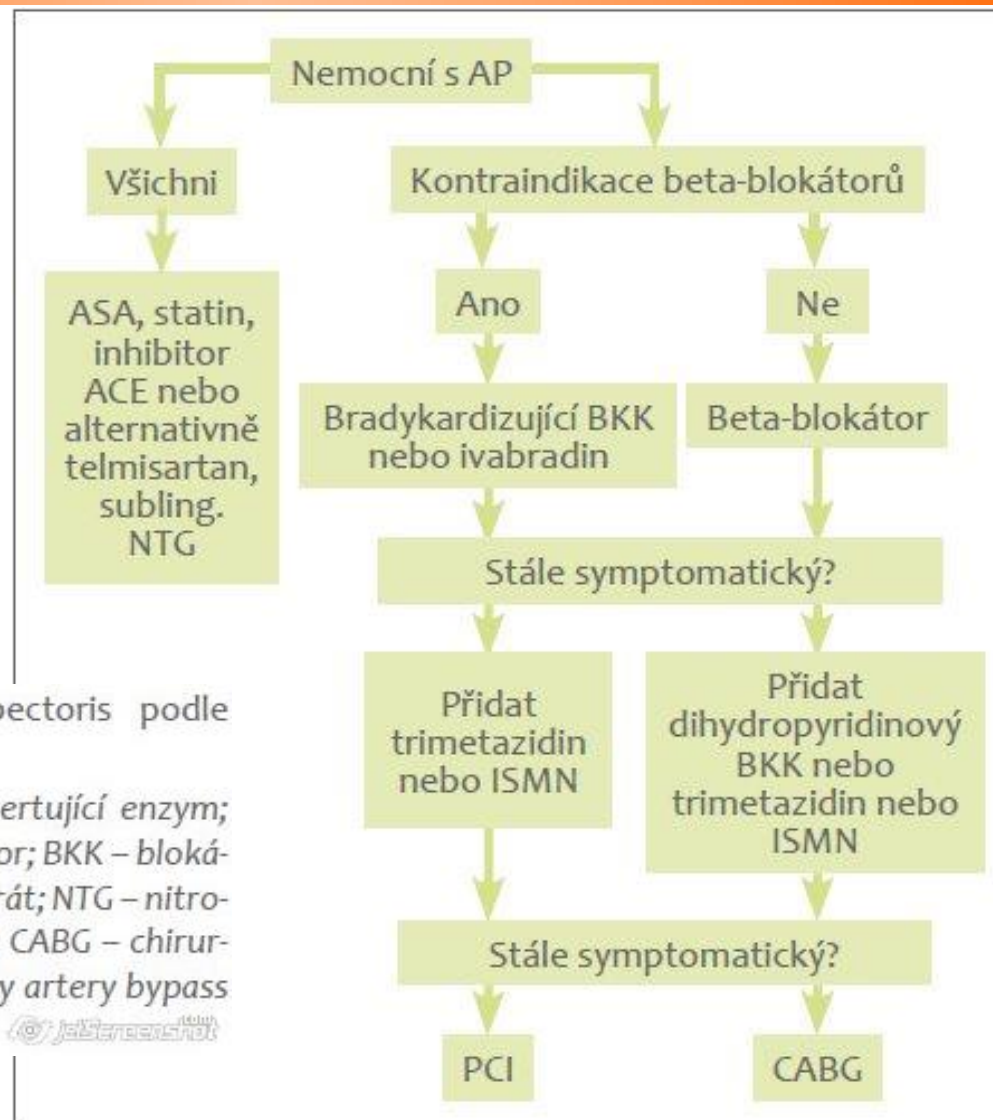
antiagregační léčba 25 %

inhibitory ACE 22 %

(ramipril a perindopril byly použity v klinických studiích a představují ACEI 1. volby !!!)

statiny při dyslipidémii 34 %

Farmakoterapie chronické ICHS



Obr. 5 Algoritmus léčby stabilní anginy pectoris podle Doporučení České kardiologické společnosti¹⁰

AP – angina pectoris; ACE – angiotensin-konvertující enzym; ASA – kyselina acetylsalicylová; BB – beta-blokátor; BKK – blokátor kalciových kanálů; ISMN – isosorbid-mononitrát; NTG – nitroglycerin; PCI – perkutánní koronární intervence; CABG – chirurgická koronární revaskularizace (z angl. coronary artery bypass grafting)



Farmakoterapie chronické ICHS

- Zastavení progresu aterosklerózy:
statiny
- Prevence trombotických komplikací:
ASA, klopidogrel, tiklopidin
- Snížení frekvence a intenzity ischemií myokardu:
β-blokátory, nitráty, blokátory Ca²⁺-kanálů, trimetazidin (Preductal MR)



Farmakoterapie chronické ICHS

- Prevence tromboembolických komplikací:
warfarin
- Léčba arytmií:
 β -blokátory, amiodaron
- Léčba srdečního selhání:
ACEI, sartany, β -blokátory, diuretika

Statiny



- užívat večer, pravidelně, bezcholesterolová dieta
- pozor grapefruitový džus, pomelo (↓ CYP450)
- NÚ: GIT obtíže, bolesti hlavy,
myalgie (bolesti svalů, svalová slabost)
- IA: **klarithromycin**, azoly: ↑ riziko myopatie
H. perforatum: ↓ plazm. koncentrace

Simvastatin, lovastatin (CYP450 3A4) >
atorvastatin, fluvastatin, rosuvastatin

Antiagregancia



Kys. acetylsalicylová

- v dávce 30-100 mg/d., neužívat nalačno
- NÚ: GIT obtíže
- IA: NSAIDs, kortikoidy, SSRI: ↑ riziko vředové chor.
↑ účinku antikoagulancií, sulfonamidů
↓ účinku diuretik, ACEI, β-blokátorů
G. biloba, Allium sativum: ↑ účinku

Tiklopidin, klopidogrel

- ASA, NSAIDs, heparin, antikoag.: ↑ krvácivost

Antiagregancia



Tiklopidin (Apo-tic, Tagren)

Klopidogrel (Plavix, Trombex)

- Častá kombinace s ASA jako sekundární prevence ischemické příhody
- Jejich podání je indikováno v případě koronární intervence (zavedení stentu) a angioplastiky
- Nežádoucí účinky zahrnují mnohotné krvácivé projevy a alergické reakce
- **Tiklopidin** navíc ovlivňuje krevní obraz ve smyslu snížení počtu bílých krvinek

Betablokátory



Zvyšují toleranci zátěže a snižují počet epizod ischemie myokardu.


Jako jediná zlepšují prognózu nemocných s ICHS, proto jsou **antianginózy 1. volby**.

Příznivé účinky u ICHS:

- ↓ inotropie, FS, TK
- prodloužení diastoly
- ↑ fibrilačního prahu
- ↓ výkyvů TK

Výhodné jsou BB beta₁-selektivní bez ISA: **bisoprolol, betaxolol, metoprolol**

Nitráty

- 
- Má-li nemocný záchvaty anginy pectoris zřídka, je výhodnější používat pouze krátkodobě působící nitráty (*glyceroltrinitrát, isosorbid-dinitrát*).
 - Jestliže má záchvaty několikrát do týdne nebo denně, podáváme přípravky s retardovaným účinkem.

Nitráty

Terapie akutních záchvatů – *glyceroltrinitrát, isosorbid-dinitrát*

- Tablety: nechat volně rozpustit v ústech nebo rozkousat, nepolykat, po nástupu účinku vyplivnout
- Spray: 1-3 vstříky na jazyk
- *Nedojde-li k přerušení záchvatu ani po podání 2 tbl. do 15 min., urychleně zavolat lékaře!*
- *Krátká exspirace u tablet! (cca 6 měsíců)*

Nitráty



Profylaxe, chronická ICHS – *glyceroltrinitrát ret., isosorbid-dinitrát ret., isosorbid-mononitrát*

- dávkovací schéma: 1-1-0 – *beznitrátová pauza (6-8 hod.) k zamezení rozvoje tachyfylaxe!*
- NÚ: bolesti hlavy, ortostatická hypotenze, reflexní tachykardie, methemoglobinémie (vysoké dávky)
- Interakce: ↑ úč. antihypertenziv, alkoholu
sildenafil: závažný pokles TK!



Molsidomin (*Corvatone, Molsihexal*)

- **Molsidomin** je přímým donorem oxidu dusnatého a má podobné účinky jako nitráty
- Prakticky na něj nevzniká tolerance!
- Účinek nastupuje za 20-40 min., trvá 4-6 hodin. Nehodí se proto k léčbě akutního anginózního záchvatu. Je však velmi účinný v dlouhodobé prevenci AP. Získal u nás oblibu zejména v kombinaci s retardovanými nitráty, kdy překrývá období bez nitrátů, např. noc.
- Je vhodnou alternativou také pro nemocné, kteří nitráty netolerují, nejčastěji pro úpornou cefaleu.



Blokátory kalciových kanálů

BKK jsou antianginóza 2. volby u nemocných, kteří nemohou užívat BB pro kontraindikace, intoleranci, nebo u kterých jsou BB nedostatečně účinné.

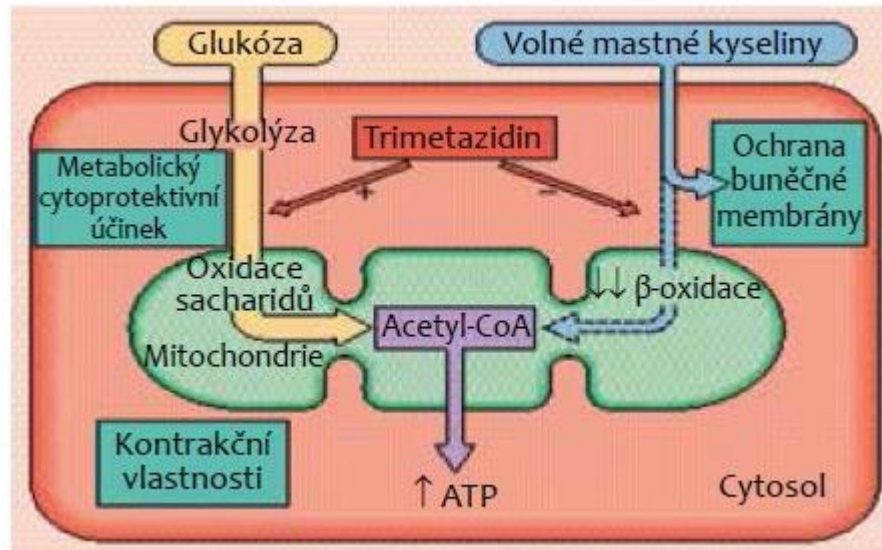
Příznivé účinky u ICHS:

- Rozšíření věnčitých tepen
- Rozšíření arteriol systémového řečiště
- Negativně inotropní (verapamil, diltiazem)
- Negativně chronotropní (verapamil, diltiazem)

NÚ- obstipace, ortostatická hypotenze, bolesti hlavy

Trimetazidin (Preductal MR)

- metabolický modulátor
- selektivní inhibice 3-ketoacyl CoA thiolázy (3-CAT) – klíčového enzymu β -oxidace mastných kyselin → parciální inhibice oxidace mastných kyselin a stimulace oxidace glukózy, ↓ spotřebu O_2




Trimetazidin



- prokazatelné antianginózní a antiischemické účinky
 - antianginózní lék druhé volby, buď v kombinaci, nebo při intoleranci klasických antianginózních léčiv
 - významně snižuje výskyt anginózních záchvatů
 - významně snižuje spotřebu nitrátů
 - minimum nežádoucích účinků, bezpečný
 - retardovaná forma
-
- 1 tableta (35 mg) ráno a večer v průběhu jídla

Digoxin

- 
- v současné době indikován pouze v případě srdečního selhávání při tachyfibrilaci síní
 - u starších pacientů, kteří jej doposud užívali se nevysazuje, ale je nutné monitorovat draslík
 - u seniorů je maximální doporučenou dávkou **125 mg jednou denně!**
 - NÚ - gastrointestinální nežádoucí příznaky (nevolnost, zvracení, bolesti břicha), poruchy srdečního rytmu, ale vzácněji i např. senzorické poruchy (zrak)

Digoxin




Léčiva ↑ toxicitu digoxinu

- kortikoidy, diuretika, Mg, Ca, antiarytmika, betablokátory, blokátory kalciových kanálů (verapamil a diltiazem), amiodaron, propafenon, spironolakton, klaritromycin

Léčiva ↓ toxicitu digoxinu

Živočišné uhlí, aniontové iontoměniče, cholestyramin, colestipol, vlákniny, antacida, antidiarrhoika, metoklopramid, neomycin, sulfasalazin

Antikoagulancia - warfarin

- 
- antagonist vitamínu K
 - pôsobí antikoagulačne snížením aktivity protrombinu, faktorů VII, IX, X
 - směs dvou enantiomerů: S-warfarin 2 - 5x účinnější než R-warfarin

Farmakokinetické parametry warfarinu:

- vazba na albumin vysoká: 99 %
- nejvyšší plazmatická hladina: do 90 min
- T_{1/2}: 34 - 45 hodin
- pomalý nástup účinku po nasazení léčiva (do 60 hod)
- dlouhé odeznívání účinku po vysazení léčiva (až 70 hod)
- metabolizace v játrech (závislé na dávce)
- dvě izomerické formy (S a R) s odlišným metabolismem ... velké riziko výskytu LI

Antikoagulancia - warfarin



Warfarin

- dávku individuálně titrovat, pravidelně monitorovat protrombinový čas (podání v jedné denní dávce (viz. T1/2))
- kontraindikován v těhotenství (teratogenita)
- NÚ: krvácení, kožní vyrážky, alopecie
- snížení účinku: vitamin K
- potenciace účinku: alkohol, allopurinol, makrolidy, sulfonamidy, chinolony, azolová antimykotika, fibráty, statiny, pentoxyfyllin
- **Vždy ověřit při expedici správnost dávky a sílu vydávaného přípravku!!!**

Warfarin – Quick test



Quickův neboli **protrombinový test** udává rychlost přeměny protrombinu na trombin v důsledku působení tkáňového tromboplastinu.

Měří se čas od smíchání všech komponent k vytvoření prvních fibrinových vláken.

Výsledek Quick testu se vyjadřuje jako INR (**I**nternational **N**ormalized **R**atio) - fyziologická hodnota se pohybuje v rozmezí 0,8–1,2.

(Při zvýšené srážlivosti krve je INR nižší)

Při nasazení léčby INR kontrolovat 2 – 3x týdně!

A cluster of several white, square and oval-shaped tablets, some with orange markings, scattered together.

Warfarin – mechanismy interakcí

1. vytěsnění antikoagulancia z vazby
2. vazba léku s antikoagulanciem a následné snížení biologické dostupnosti a narušení enterohepatálního cyklu
3. ovlivnění biotransformace antikoagulancia
4. inhibice vitamin K epoxid reduktázy
5. potenciace inhibičního účinku antikoagulancií na recyklaci hydrochinonové formy vitaminu K
6. zvýšené odbourávání aktivních koagulačních faktorů
7. ovlivnění hemostázy jiným mechanismem (např. ovlivnění aktivity destiček)



Warfarin – možné interakce

Zvýšení účinku resp. krvácivosti



NSAIDs: (*nejméně nebezpečné jsou: diklofenak, ibuprofen, naproxen*)

! přípravek Strepfen (flurbiprofen)!

ATB: (tetracykliny, trimethoprim, clarithromycin)

SSRI

Antimykotika: flukonazol, itrakonazol (i topicky!)

Koenzym Q10 v dávkách nad 30mg

Rostlinné drogy: Chamomilla recutita, Allium sativum, Ginkgo biloba, Panax ginseng, Salvia officinalis



Warfarin – možné interakce

Snížení účinku



Antiepileptika (zejména barbituráty a karbamazepin),

Diuretika (amilorid, spironolakton)

Diazepam

Kouření

Rostlinné drogy: Hypericum perforatum, Thea sinensis



Specifika léčby u warfarinizovaného pacienta

Analgetická léčba - možno podávat:

- metamizol (Novalgin)
- paracetamol – do dávky 2 x 500 mg /den
- kodein, resp. opiáty
- tramadol – s opatrností (substrát CYP 2D6)
- propyfenazon + paracetamol+ kofein (Saridon, Valetol)

- v případě nutnosti podání NSA: **diclofenac (v co nejnižší dávce...)**
(současně doporučeno podání inhibitorů protonové pumpy
(**pantoprazol**))

Specifika léčby u warfarinizovaného pacienta

Antibiotická léčba - možno podávat:

- azitromycin, spiramycin
- penicilinová ATB, cefalosoriny
- ciprofloxacin, ofloxacin
- nitrofurantoin

Inhibitory protonové pumpy – možno podávat:

- pantoprazol



Tromboembolická nemoc

- TEN je třetí nejčastější příčinou úmrtí v ČR
- Termín „nemoc“ vyjadřuje, že se může jednat o trvalou dispozici ke vzniku trombózy
- Klinicky lze členit tuto nemoc na dvě nosologické jednotky - *flebotrombózu a plicní embolii*
- Základem léčby jsou antikoagulanty



Tromboembolická nemoc - terapie

- Antivitamin K – warfarin
- Nefrakcionovaný heparin
- Nízkomolekulární hepariny
- *Pentasacharidy – fondaparinux*
- **Gatrany – přímé inhibitory trombinu – dabigatran**
- **Xabany - přímé inhibitory faktoru Xa – rivaroxaban, apixaban**

Nízkomolekulární hepariny



působí v časně fázi srážení krve především vazbou s antitrombinem na faktor Xa, na rozdíl od vysokomolekulárního heparinu, který irreverzibilně blokuje také aktivitu trombinu.

Výhody:

- predikovatelná farmakokinetika bez nutnosti monitorace (pouze rizikové stavy)
- dobrá s.c. resorpce
- dávkování 1-2x denně
- nízké riziko indukce HIT
- výhodný poměr účinnost / bezpečnost
- více schválených indikací
- příznivá cena



Nízkomolekulární hepariny- indikace

- **Léčba žilní tromboembolické nemoci**
- **Profylaxe žilní tromboembolické nemoci** v perioperačním období (zejména ortopedické operace, všeobecná chirurgie)
- Přemostění **období vysazení warfarinu** v souvislosti s invazivním výkonem
- **Antitrombotická léčba v graviditě**
- Léčba nestabilní anginy pectoris
- Prevence krevního srážení během hemodialýzy

Nízkomolekulární hepariny - zástupci

Mezi nejpoužívanější nízkomolekulární hepariny patří:

- nadroparin (Fraxiparine)
- enoxaparin (Clexane)
- bemiparin (Zibor)
- dalteparin (Fragmin)



Nízkomolekulární hepariny- zástupci

Stručný přehled indikací nejčastěji používaných LMWH v ČR podle údajů výrobce (SPC, www.sukl.cz) k 1. 1. 2010

	Clexane®	Fragmin®	Fraxiparine®	Zibor®
Profylaxe žilní tromboembolické nemoci po operaci	ano	ano	ano	ano
Profylaxe žilní tromboembolické nemoci u pacientů s akutním interním, nebo infekčním onemocněním	ano	ne	ne	ne
Léčba žilní tromboembolické nemoci (včetně plicní embolie)	ano	ano	ano	ano
Léčba nestabilní angíny pectoris a non-Q infarktu myokardu	ano	ano	ano	ne
Léčba akutního infarktu myokardu s ST elevací	ano	ne	ne	ne
Prevence srážení krve během hemodialýzy	ano	ano	ano	ano

Nízkomolekulární hepariny- aplikace



1
Injekce musí být aplikována do podkožní tkáně v oblasti pasu, střídavě na levou a pravou stranu. Místo pro vpich desinfikujte a před aplikací injekce se jej nedotýkejte.



2
Odstraňte ochranný pryžový kryt jehly. Nevytlačujte ze stříkačky vzduchové bublinky, aby nedošlo ke ztrátě léčivé látky.

Nízkomolekulární hepariny- aplikace



3
Palcem a ukazováčkem vytvořte okolo desinfikované oblasti kůže silný kožní záhyb. Celou jehlu vpíchněte kolmo do kožního záhybu.



4
Vytlačujte pomalu pístem roztok z injekční stříkačky. Kožní záhyb držte po celou dobu aplikace. Po vytáhnutí jehly místo vpichu nemasírujte.

A cluster of several tablets, including one large white square tablet with a score line and several smaller orange and white tablets, scattered on a white surface.

Rivaroxaban (Xarelto tbl.)

Rivaroxaban působí jako přímý perorálně účinný inhibitor koagulačního faktoru Xa

Používá se při prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolizace u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní, po ortopedických operacích velkého rozsahu, léčbě hluboké žilní trombózy

Vylučuje se ledvinami, pozor u pacientů s renálním selháním!

Nízký interakční potenciál ve srovnání s warfarinem.



Rivaroxaban (Xarelto tbl.)

Důsledná edukace pacienta – KARTA PACIENTA

Nebezpečím je neexistence antidota a zastavení krvácení.
Při předávkování – první pomoc *carbo medicinalis*,
dialýza nefunguje z důvodu vysoké plazmat. vazebnosti!

Stanovení INR nefunguje a není relevantní, při jeho používání se nemusí kontrolovat parametry koagulace –
výhoda pro pacienty.

Apixaban (Eliquis tbl.)



Perorálně účinný reverzibilní přímý inhibitor koagulačního Faktoru Xa.

Jediná indikace jako prevence žilních tromboembolických příhod u dospělých pacientů, kteří podstoupili elektivní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu v dávce 2,5 mg dvakrát denně.

Je metabolizován více játry jako rivaroxaban, méně je vylučován ledvinami.



Dabigatran (Pradaxa tbl.)

Perorální přímý reverzibilní inhibitor trombinu

Indikace - profylaxe tromboembolických cévních mozkových příhod a systémové embolizace u nemocných s fibrilací síní, prevence žilního tromboembolismu po elektivní náhradě kolenního a kyčelního kloubu

Z důvodu vyšší účinnosti dabigatranu v prevenci CMP oproti warfarinu je pro většinu pacientů doporučena dávka 150 mg dvakrát denně. Léčba musí být dlouhodobá.

Není nutný monitoring koagulace.

Dabigatran (Pradaxa tbl.)



Malý interakční potenciál ve srovnání s warfarinem.

Zajímavá interakce se silnými inhibitory glykoproteinu P, jako je amiodaron, verapamil, chinidin, ketoconazol a clarithromycin!!!

KARTA PACIENTA

Nejvíce používaný z nových antikoagulancií.

Idarucizumab (Praxbind)



- specifický přípravek k reverzi účinku dabigatranu
- fragment humanizované monoklonální protilátky (Fab), který se s velmi vysokou afinitou váže na dabigatran
- i.v. aplikace
- cena za dávku cca 45 tis. Kč
- indikován u dospělých pacientů užívajících dabigatran při naléhavých chirurgických/urgentních výkonech a při život ohrožujícím nebo nekontrolovaném krvácení



Tromboembolická nemoc - shrnutí

- Velkou výhodou nových antikoagulancií je možnost perorálního dávkování, rychlý nástup účinku, spolehlivý antikoagulační efekt bez nutnosti monitorování a nízký potenciál k interakcím s léky či s potravou.
- Nevýhodou novějších antikoagulancií je chybění specifických antidot, což může být problémem zejména u těch, které mají dlouhý poločas účinku. Další nevýhodou je kontraindikace podání dabigatranu i rivaroxabanu v graviditě (prochází placentou) a v laktaci (přechází do mléka).



Tromboembolická nemoc - prevence

Všeobecná doporučení k prevenci trombózy pro lety trvající déle než 8 hodin:

Primární prevence:

- dostatek tekutin
- nenosit těsné oblečení zejména kolem pasu a dolních končetin
- časté protahování lýtkových svalů, chození v uličce

Sekundární prevence (pacienti s prodělanou trombózou):

- podání LMWH

Není doporučováno používat ASA jako prevenci!