

Kardiovaskulární farmakologie



Specializační kurs

Praha, 18.2.2016

Pavel Grodza

sekce kardiovaskulárních léčiv z 1.vydání Goodman & Gilman (1941)



CARDIOVASCULAR DRUGS	
28. Digitalis and Allied Cardiac Glycosides	500
29. Quinidine	538
30. The Nitrites	548
31. Histamine, Thiocyanates and Miscellaneous Cardiovascular Drugs	566

12.edice- 2011

CONTENTS

SECTION III

Modulation of Cardiovascular Function	669
25. Regulation of Renal Function and Vascular Volume	671
Robert F. Reilly and Edwin K. Jackson	
26. Renin and Angiotensin	721
Randa Hilal-Dandan	
27. Treatment of Myocardial Ischemia and Hypertension	745
Thomas Michel and Brian B. Hoffman	
28. Pharmacotherapy of Congestive Heart Failure.....	789
Bradley A. Maron and Thomas P. Rocco	
29. Anti-Arrhythmic Drugs.....	815
Kevin J. Sampson and Robert S. Kass	
30. Blood Coagulation and Anticoagulant, Fibrinolytic, and Antiplatelet Drugs.....	849
Jeffrey I. Weitz	
31. Drug Therapy for Hypercholesterolemia and Dyslipidemia	877
Thomas P. Bersot	



*Goodman
&
Gilman's*

The Pharmacological
Basis of
THERAPEUTICS

12TH EDITION

LAURENCE BRUNTON

BRUCE CHABNER • BJORN KNOLLMAN

Copyrighted Material

Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics

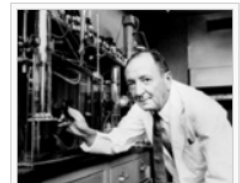
From Wikipedia, the free encyclopedia

Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, commonly referred to as the **Blue Bible** or **Goodman & Gilman**, is a [textbook](#) of [pharmacology](#) originally authored by [Louis S. Goodman](#) and [Alfred Gilman](#). First published in 1941, the book is in its twelfth edition (as of 2011), and has the reputation of being the "bible of pharmacology". The readership of this book include physicians of all therapeutic and surgical specialties, clinical pharmacologists, clinical research professionals and pharmacists.

While teaching jointly in the [Yale School of Medicine's](#) Department of Pharmacology, Goodman and Gilman began developing a course textbook that emphasized relationships between [pharmacodynamics](#) and [pharmacotherapy](#), introduced recent pharmacological advances like [sulfa drugs](#), and discussed the history of drug development.^{[1][2]} Yale physiologist [John Farquhar Fulton](#) encouraged them to publish the work for a broader audience and introduced them to a publisher at the [Macmillan Publishing Company](#).^[1] Their new text was first published in 1941 under the title *The Pharmacological Basis of Therapeutics: A Textbook of Pharmacology, Toxicology and Therapeutics for Physicians and Medical Student*.^[1] Because the volume was twice as long as a typical textbook, Macmillan printed few copies, but demand for a readable, up-to-date pharmacological text proved high, and several printings followed.^[2]

Although rapid pharmacological innovations were made in the years immediately following—including the introduction of [chemotherapy](#), [steroids](#), [antibiotics](#), and [antihistamines](#)—a second edition could not be completed until 1955 because of the authors' service in World War II.^{[2][1]} Thereafter, the text was revised every five years in collaboration with a large number of specialist coauthors.^[1]

Gilman and Goodman remained the book's lead editors for the first five editions; Gilman remained an editor through the sixth edition, and Goodman through the seventh, which was published shortly after Gilman's death in 1984. [Alfred Goodman Gilman](#), the son of Alfred Gilman and winner of the 1994 [Nobel Prize in Medicine and Physiology](#), joined as senior editor for the book's sixth, seventh, and eighth editions, and a contributing editor to the ninth and tenth.^[3] Goodman died in 2000, and Goodman Gilman in December 2015.



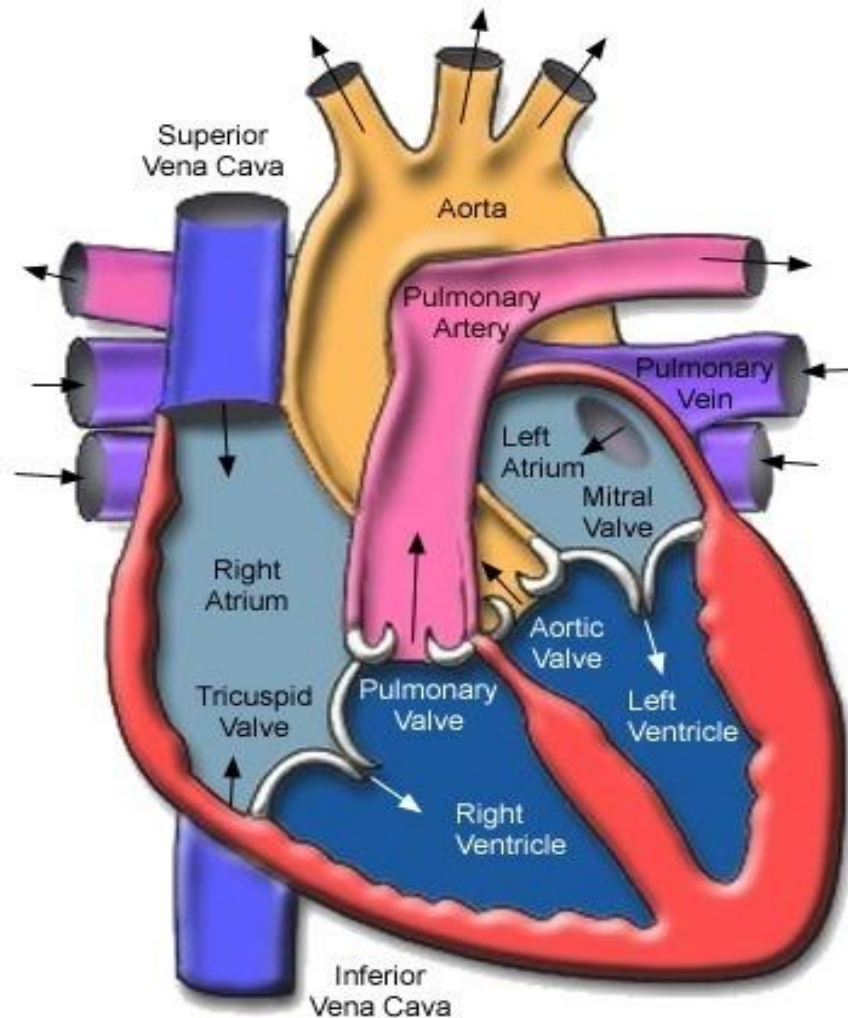
Alfred Gilman.



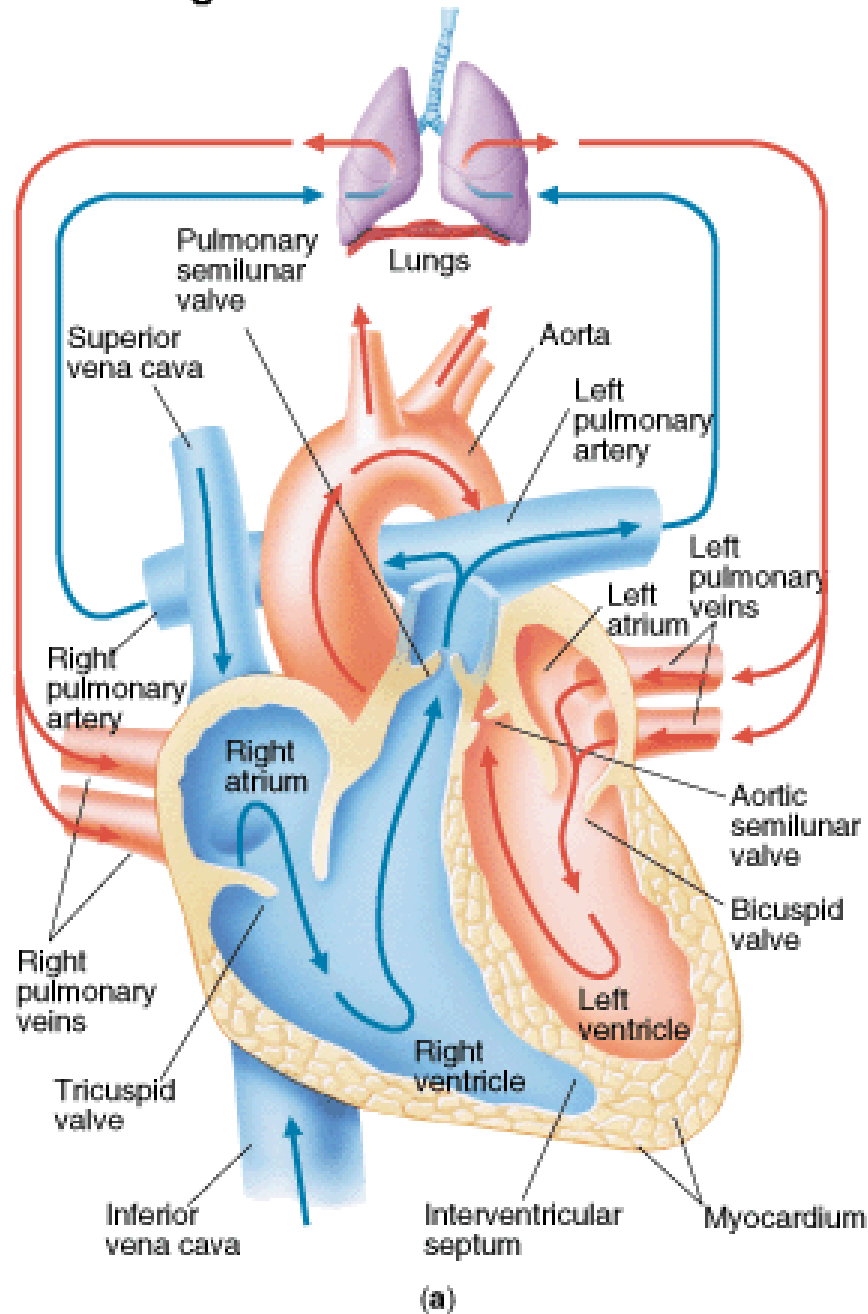
Louis S. Goodman.



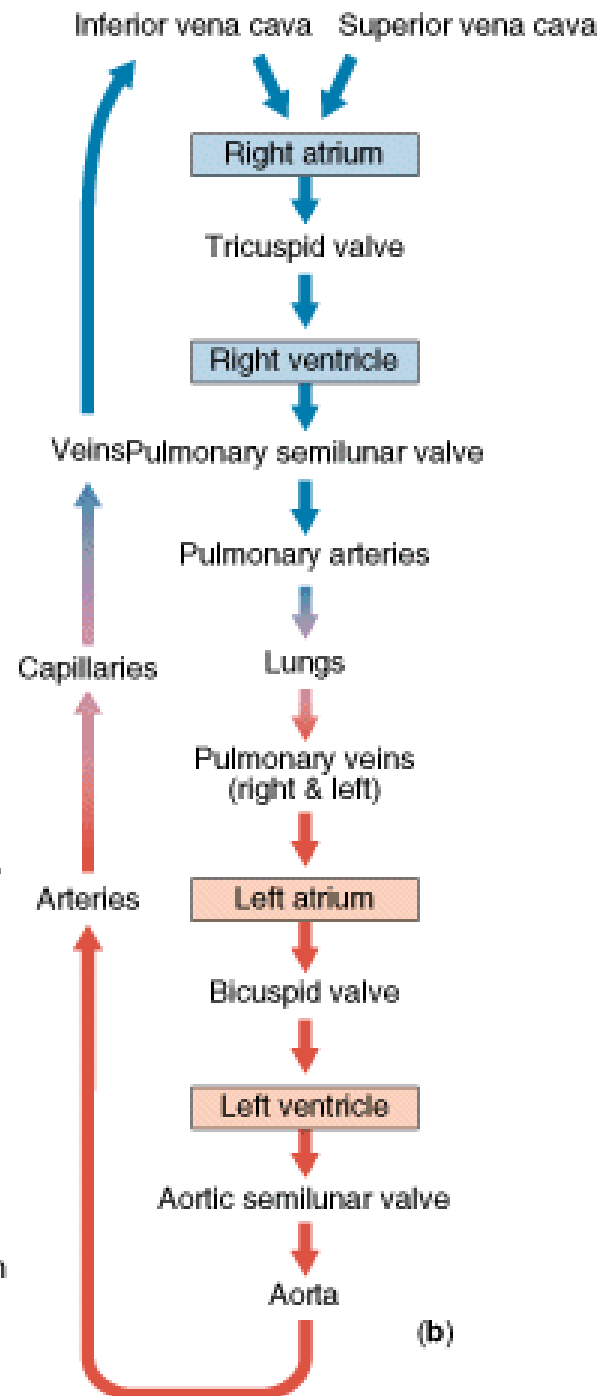
Srdce-stručná anatomie



► Blood Flow Through the Heart



(a)



(b)

Srdce-fyziologické parametry



- Hmotnost-330g, méně než 0.5%
- stahy-4200/hod., 100 tis./den, 3 mil./měs., 36 mil./rok, 3-4 mld./život
- množství krve- 5-6 l/min., 300 l/hod., 7000 l/den, 2.5mil.l/rok, 200 mil.l/život v klidu

Vlastnosti srdečního svalu



- excitabilita membrány buněk srdečního svalu- **BATHMOTROPIE**
- schopnost dát vzniku akč.potenciálu impulsem z buňky samé- **AUTOMACIE, CHRONOTROPIE**
- schopnost vést impuls- **DROMOTROPIE**
- schopnost se kontrahovat- **INOTROPIE**

Základní vlastnosti myokardu

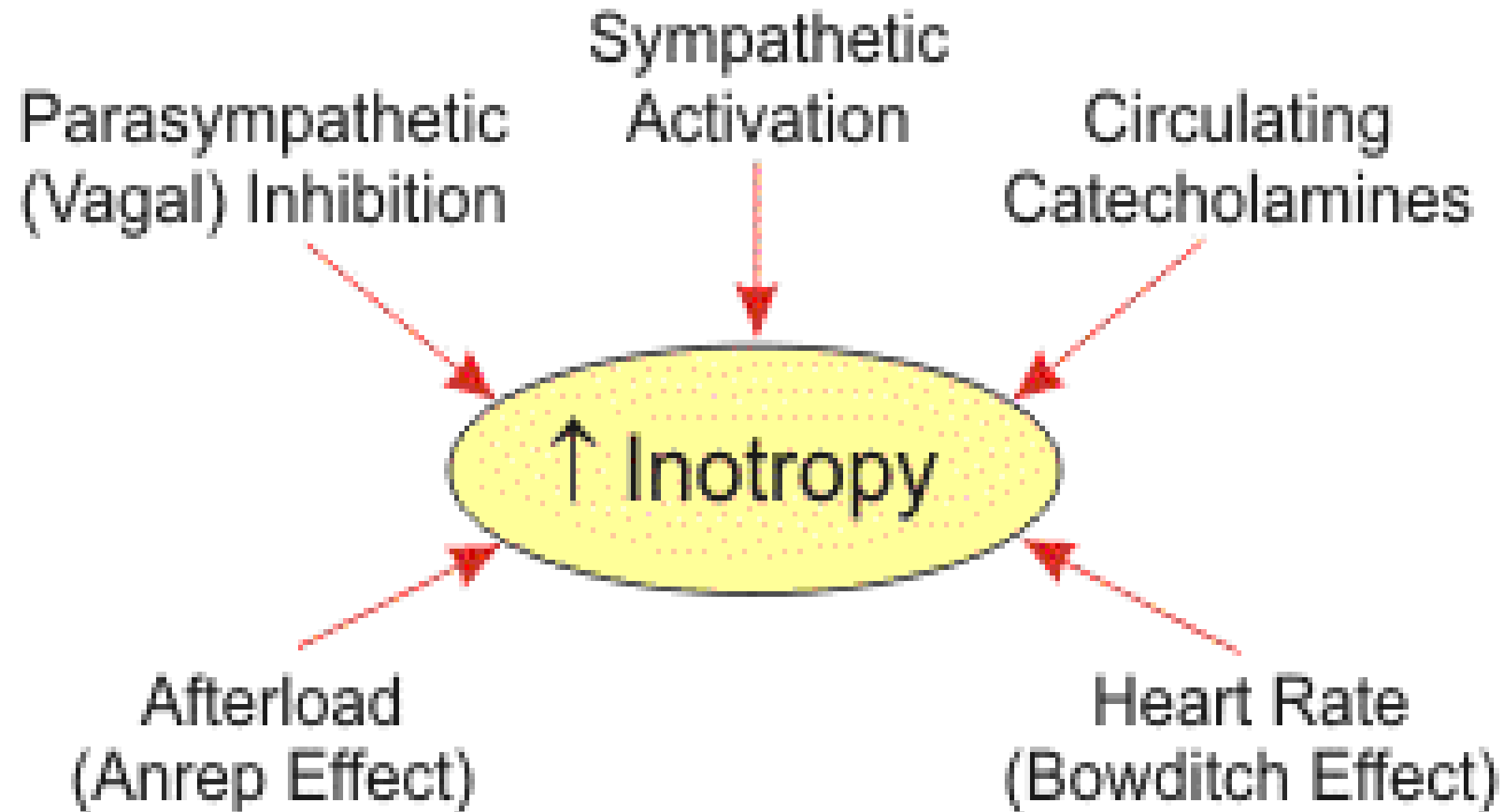
- **Automacie (chronotropie)** = schopnost vytvářet **vzruchy**. Výsledkem vzruchové aktivity je sled pravidelných rytmických srdečních stahů i bez vnějšího podráždění.
- **Vodivost (dromotropie)** = **vzruch se přenáší na celou srdeční jednotku** (síně a komory), čímž je zajištěn synchronní stah všech svalových vláken.
- **Dráždivost (bathmotropie)** = možnost vyvolat svalový **stah dostatečně silným, nadprahovým podnětem**. Zatímco podprahový podnět stah nevyvolá, nadprahový podnět různé intenzity vyvolá stejnou odpověď, pokud se dostaví v období, kdy je svalovina schopna na podnět reagovat.
- **Stažlivost (inotropie)** = **schopnost svalové kontrakce a její závislost na dalších faktorech**, např. na výchozím napětí svalového vlákna.

Ovlivnění vlastností srdečního svalu



- 1) Nervus vagus-jdou přes něj cholinergní (VNS) impulsy
cholinergní- -chrono,-dromo
adrenergní- +chrono,+dromo,+ino
- 2) Léčiva

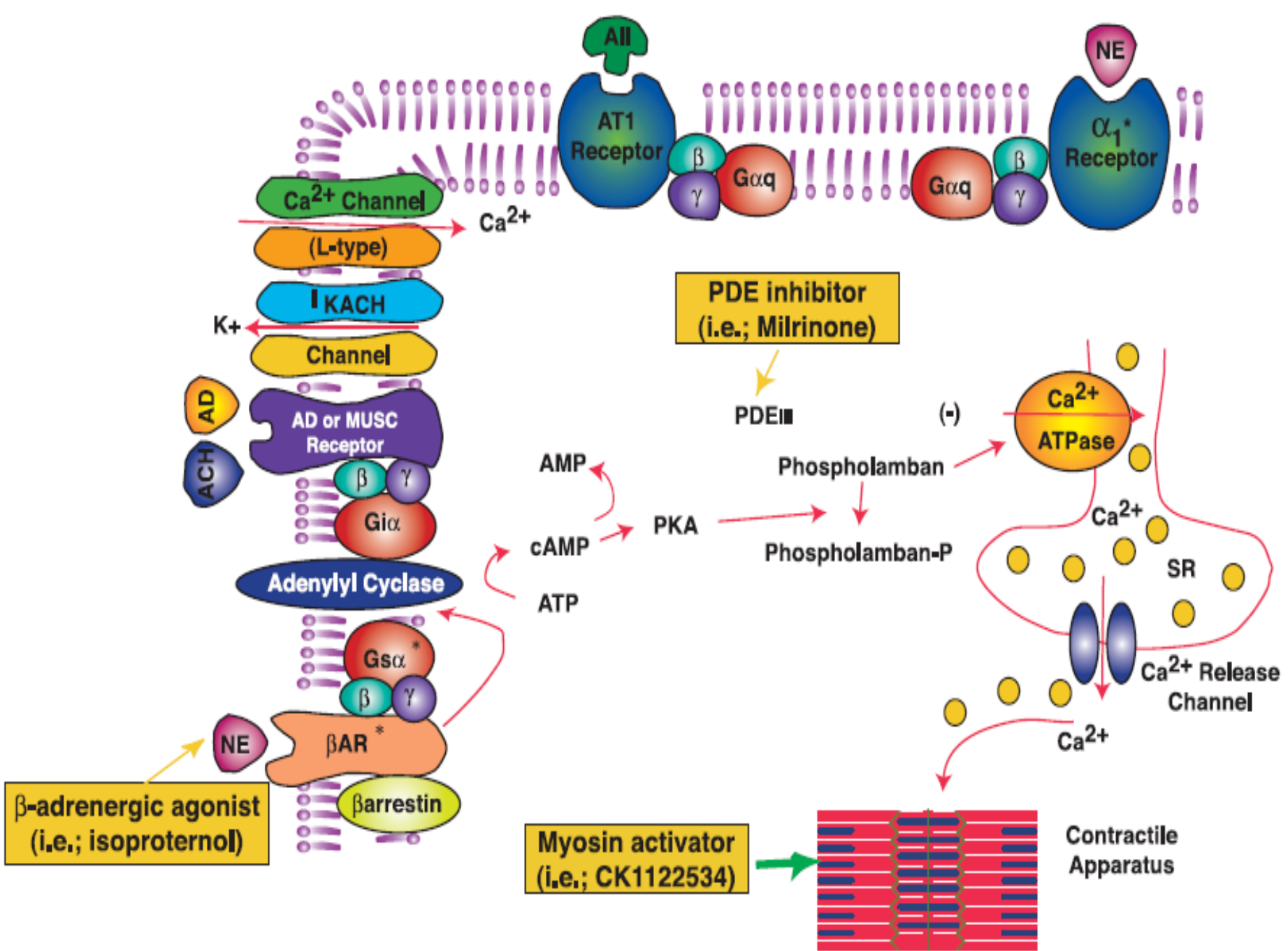
Inotropie a vliv na ni




I. Inotropní látky



- 1. Kardioglykosidy
- 2. Látky působící přes sympatikus
- 3. Inhibitory fosfodiesterázy III. (PDE)
- 4. Látky s vedlejším pozit. inotropním účinkem
- 5. Kalciové senzitizerý
- 6. Kalcium



Inotropní látky, charakteristika

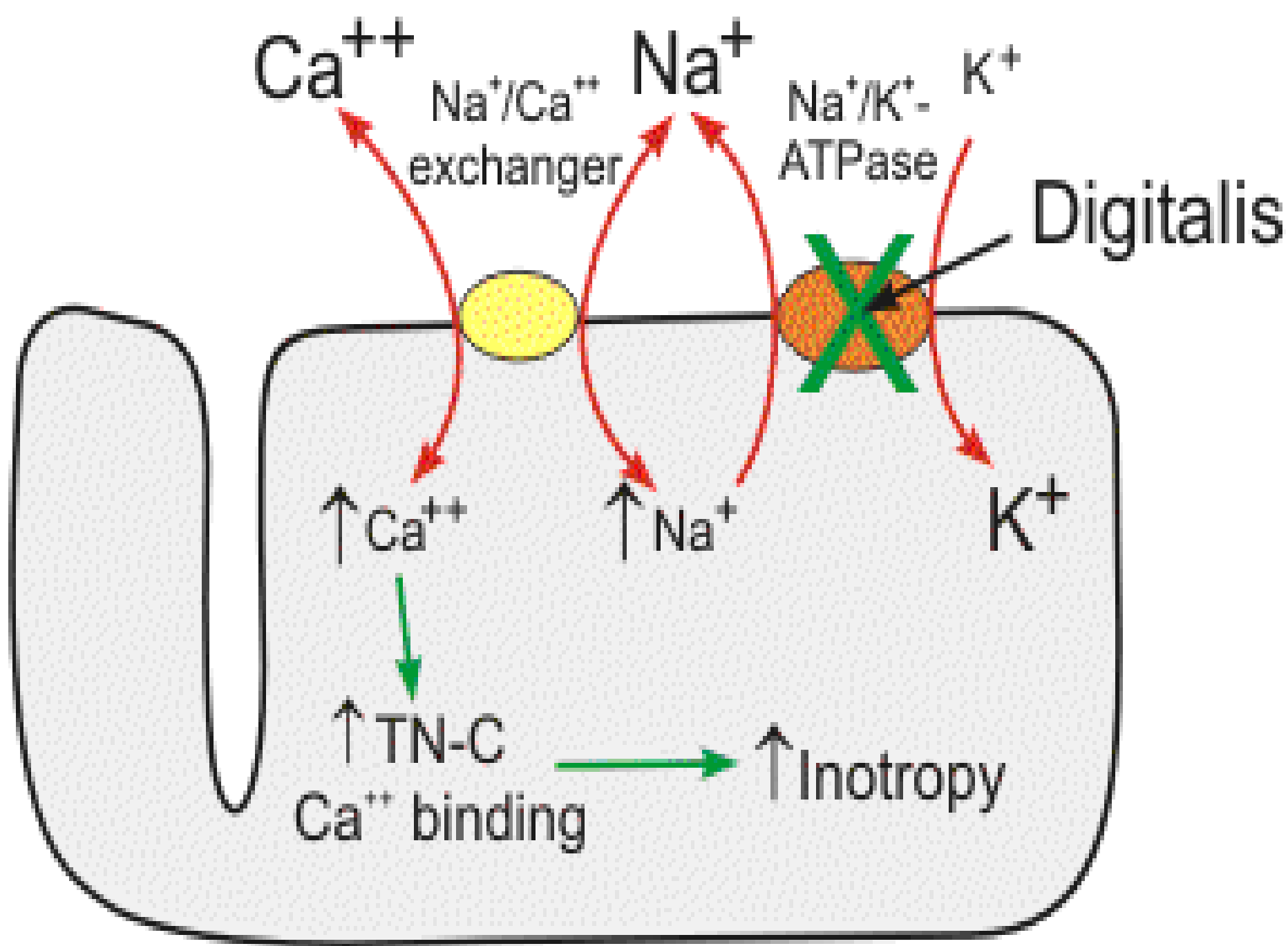


- zasahují do hospodářství intracelulárního kalcia nebo ovlivňují jeho vazbu na proteiny s kontraktilní funkcí

I.-1.KARDIOGLYKOSIDY



- *Mechanismus účinku*: vazba na enzym Na-K-ATPázu zajišťující funkci sodíkové pumpy, blokem stoupá Na v buňce a následnou výměnou za Ca dojde k městnání kalcia v buňce a ke zvýšení kontraktility



Ca^{++}

$\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$
exchanger

Na^+

Na^+/K^+ -
ATPase

K^+

Digitalis

$\uparrow \text{Ca}^{++}$

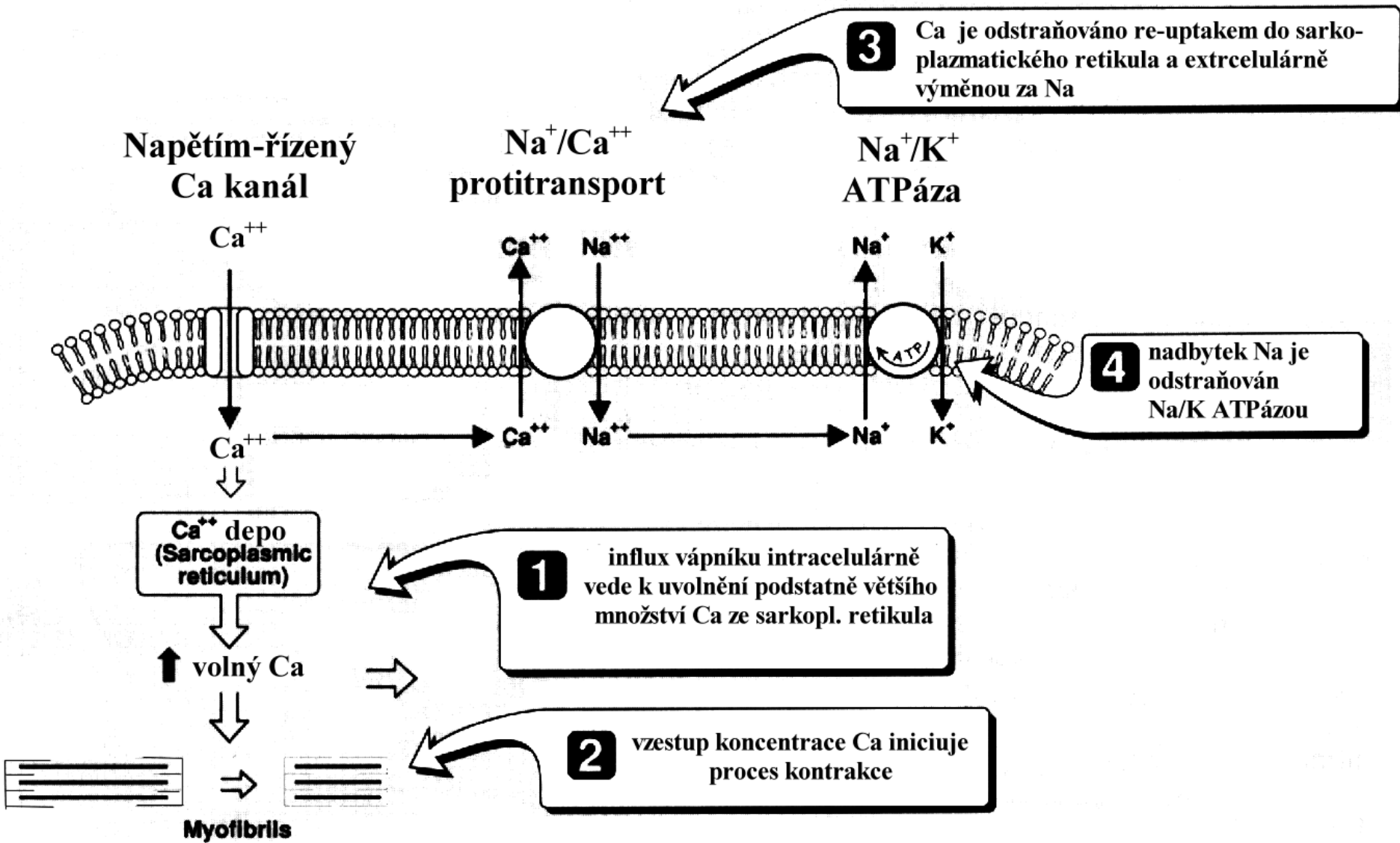
$\uparrow \text{Na}^+$

K^+

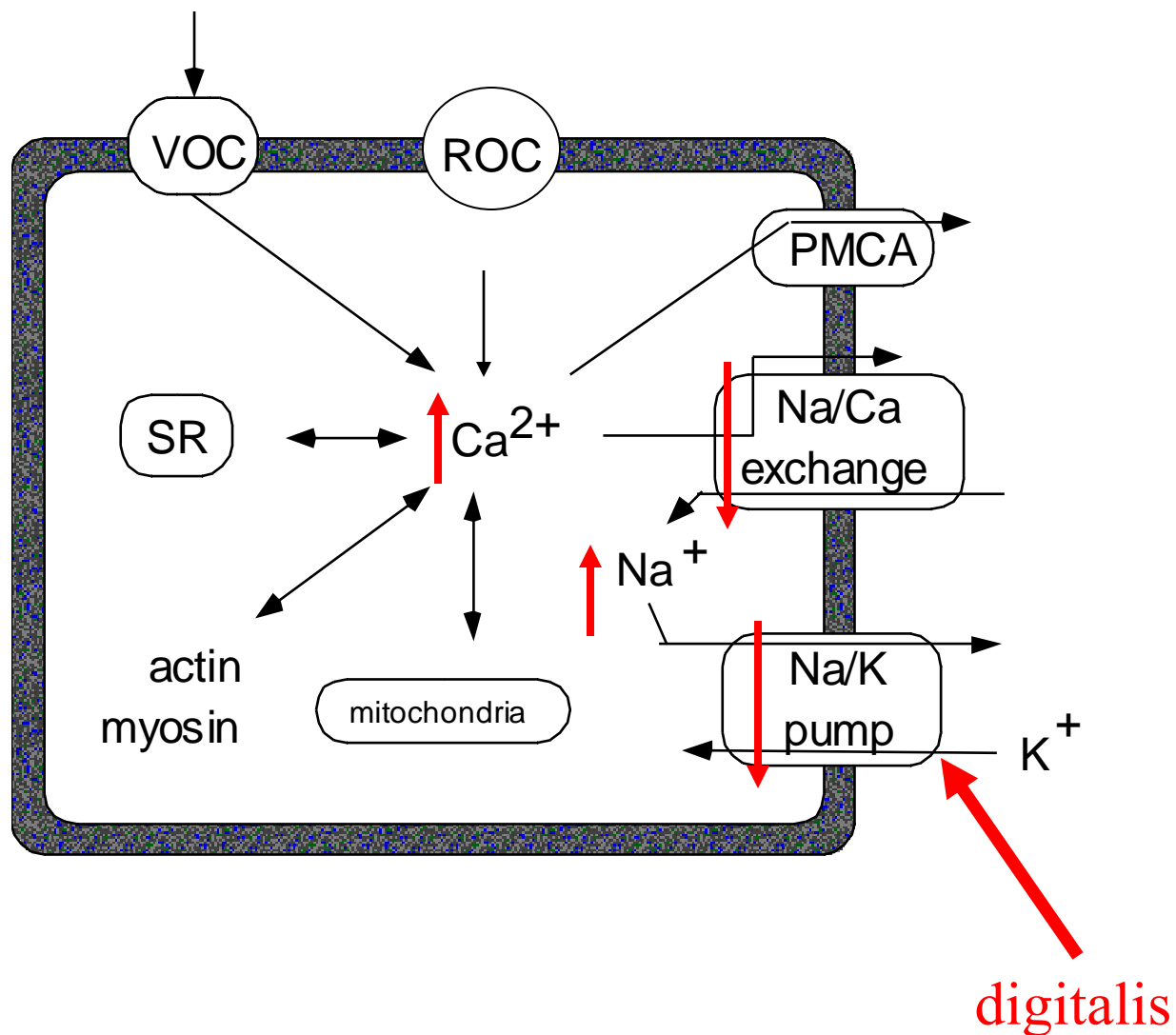
$\uparrow \text{TN-C}$

Ca^{++} binding

\uparrow Inotropy



Mechanismus pozitivně inotropního účinku



Mechanismus účinku



- **Nepřímý účinek**

Kardioglykosid působí na parasimpatikus. Ten aktivuje sinoatriální a tlumí atrioventrikulární uzel.

Tím dochází k bradykardii.

Herzglykoside: Herkunft



Scilla maritima
Meerzwiebel
(Ägypten, Rom)



Digitalis purpurea
Roter Fingerhut
(W. Withering, 1785)



Convallaria majalis
Maiglöckchen



Digitalis lanata
Wolliger Fingerhut



Digitalis lutea
Gelber Fingerhut



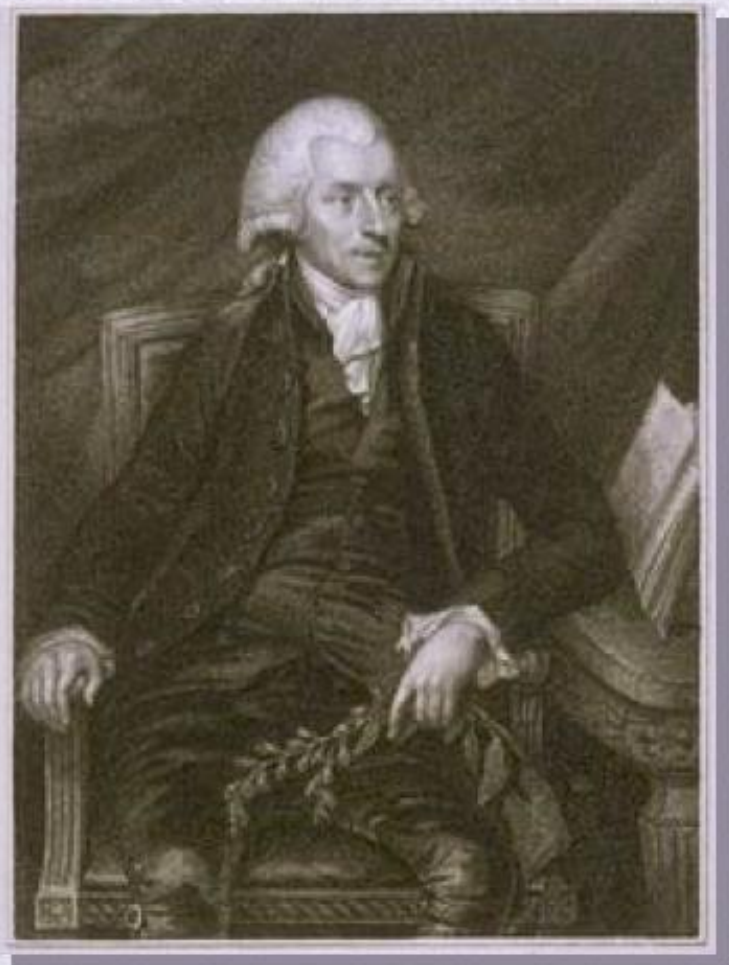
Adonis vernalis
Adonisröschen



Nerium oleander
Oleander, Rosenlorbeer

Strophanthus hispidus, *S. gratus*, *S. kombé*
(Sir T. Frazer, 1890)

William Withering (1741–1799)



*An Account of the Foxglove
and Some of Its Medical Uses*

*With Practical Remarks on
Dropsy and Other Diseases*

Birmingham, 1785

To D. Cullen
as a mark of respect from
the Author

A N
A C C O U N T
O F T H E
F O X G L O V E,
A N D

Some of its Medical Uses :

W I T H
P R A C T I C A L R E M A R K S O N D R O P S Y,
A N D O T H E R D I S E A S E S.

B Y
W I L L I A M W I T H E R I N G, M. D.
Physician to the General Hospital at Birmingham.

— *nonumque prematur in annum.*
H O R A C E.

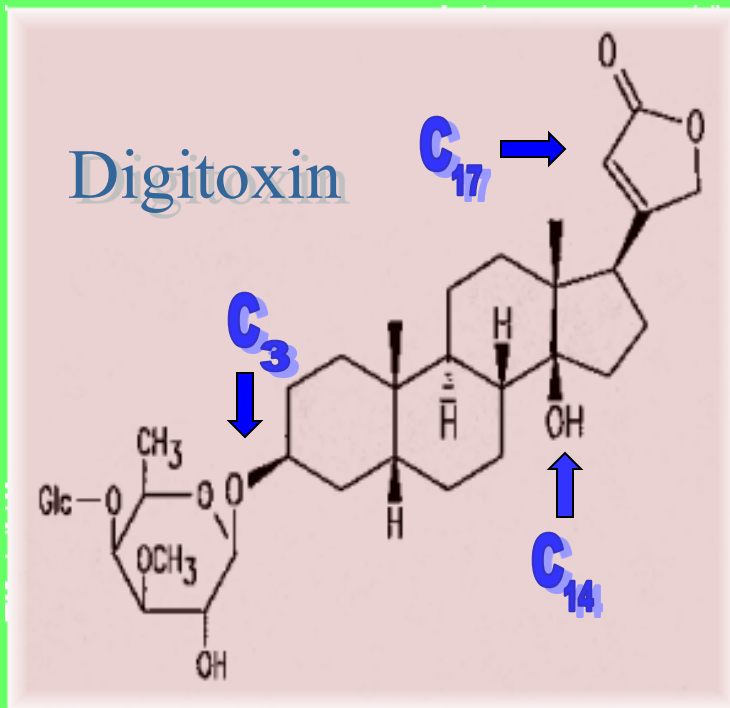
B I R M I N G H A M: P R I N T E D B Y M. S W I N N E Y;
F O R
G. G. J. A N D J. R O B I N S O N, P A T E R N O S T E R - R O W, L O N D O N.
M, D C C, L X X X V.

„ ... the foxglove when given in very large and quickly repeated doses occasions sickness, vomiting, purging, giddiness, confused vision, objects appearing green or yellow.“

W. Withering, 1785

Kardioaktivní glykosidy

- **vykazují specifickou účinnost na srdeční sval**
- **nositelem této vlastnosti je aglykon - genin, jedná se o substituovaný derivát steranu, který má ve své struktuře laktonový, nenasycený kruh**



Kardioglykosidy

byly známy starým Egypt'anům před 3000 lety
obsaženy v extraktu z:

Náprstníku červeného a vlnatého *Digitalis purpurea* a *lanata*
čemeřice - *Helleborus niger*
hlaváčku- *Adonis vernalis*
konvalinky - *Convallaria majalis*,
mořské cibule - *Scilla maritima*, oleandru aj.

Hlavní představitelé:

digoxin, digitoxin, ouabain

S t r u k t u r a srdečních glykozidů:

c u k r

+

a g l y k o n

důležitý pro vazbu

steroidní struktura kyseliny cholanové

důležitý pro účinek

Účinky srdečních glykosidů



- **A) Přímé** - 1. pozitivně inotropní efekt
- 2. zvýšení dráždivosti a
- automaticity buněk síní a komor
- 3. zkrácení refrakterní
- periody buněk síní a komor
- 4. negat. chronotropní efekt
- 5. prodloužení refrakterní periody
- převodního systému
-

Účinky srdečních glykosidů



- **B) Nepřímé** - stimulace vagu vedoucí k sinusové bradykardii....přes VNS
- tyto účinky zodpovídají za vznik arytmií po srdečních glykosidech
- odlišnosti u zdravého a nemocného srdce (inotropie se neprojeví a neklesá tep.frekvence u zdravého)

Léčebné užití digitalisu

Therapeutic Uses of Digitalis Compounds

Heart Failure

- ↑ inotropy
- ↑ ejection fraction
- ↓ preload
- ↓ pulmonary congestion/edema

Arrhythmias

- ↓ AV nodal conduction
(parasympathomimetic effect)
- ↓ ventricular rate in atrial flutter and fibrillation

Rizikové stavy při léčbě digoxinem

- ☹ st.p. IM
- ☹ thyreopatie
- ☹ hypoxemie (plicní onem.)
- ☹ lék.interakce (chinidin, CAA, ATB)
- ☹ vyšší věk (nižší GF a sval.hmota)
- ☹ změny koncentrace K a Ca
- ☹ jiné - obezita, ren.selhání

Variabilita farmakodynamiky KG

zvýšená senzitivita



- hypokalémie
- vyšší věk
- hypoxie
- acidóza
- alkalóza
- cor pulmonale
- AIM
- kardiomyopatie
- hypotyreóza
- hyperkalcémie
- interakce s léky-
sympatomimetika,
chinidin, amiodaron,
diuretika,
betablokátory,
verapamil

Variabilita farmakodynamiky KG

snížená senzitivita

- hyperkalémie
- hypokalcémie
- hyponatrémie
- hyperthyreóza
- fibrilace síní
- chronická ICHS
- dětský věk
- interakce s léky- barbituráty, fenytoin

Kardioglykosidy - indikace, otázky

- **Lék volby**...srdeční selhání s fibrilací síní a rychlou akcí komor
- arytmie- fibrilace a flutter síní, supraventrikulární tachykardie
- je-li sinusový rytmus- lékem volby **diuretika**
- **jen u těžké či i u lehké insuficience?**
- **malé či velké dávky?**
- **podávat u infarktu?**
- **působí na mortalitu? (studie DIG)**

Nežádoucí účinky digoxinu

• **KARDIÁLNÍ**

- Komorové extrasystoly(bigeminie)
- komorová fibrilace
- poruchy vedení-SA i AV-blokády
- Síňová tachykardie s blokádou

• **GIT**

- anorexie,nauzea, zvracení
- bolest břicha, průjem

• **NEUROLOGICKÉ**

- únava,bolest hlavy,dezorientace,delirium

• **OČNÍ**

- mlhavé vidění,poruchy barevného vidění(žluté, zelené,červené),diplopie
- bílé obrysy tmavých předmětů

Absolutní kontraindikace kardioglykosidů



- komorové tachykardie u čerstvého AIM
- hypertrofická kardiomyopatie s obstrukcí
- myokardiální selhávání s pomalým sinusovým rytmem
- AV-blokády II.aIII. Stupně
- současné podání i.v.Ca

Relativní kontraindikace kardioglykosidů

- **srdeční selhání zaviněné mechanickou překážkou bez současné fibrilace síní (těsná mitrální stenóza, stenóza aortálních chlopní, aneuryzmata, opakované embolizace do plic, cor pulmonale, perikarditis)**
- **gravidita, opatrně při kojení**

Table 1

Potential Interactions with Digoxin

Increase Serum Levels

Amiodarone	Propafenone
Benzodiazepines	Propantheline
Bepidil	Quinidine
Cyclosporine	Quinine
Diphenoxylate	Spironolactone
Indomethacin	Tetracyclines
Itraconazole	Verapamil
Macrolides	

Decrease Serum Levels

Oral aminoglycosides	Metoclopramide
Al ⁺⁺⁺ /Mg ⁺⁺ -containing antacids	Neomycin
Antineoplastics	Penicillamine
Activated charcoal	Rifampin
Cholestyramine	St. John's wort
Colestipol	Sulfasalazine
Kaolin/pectin	

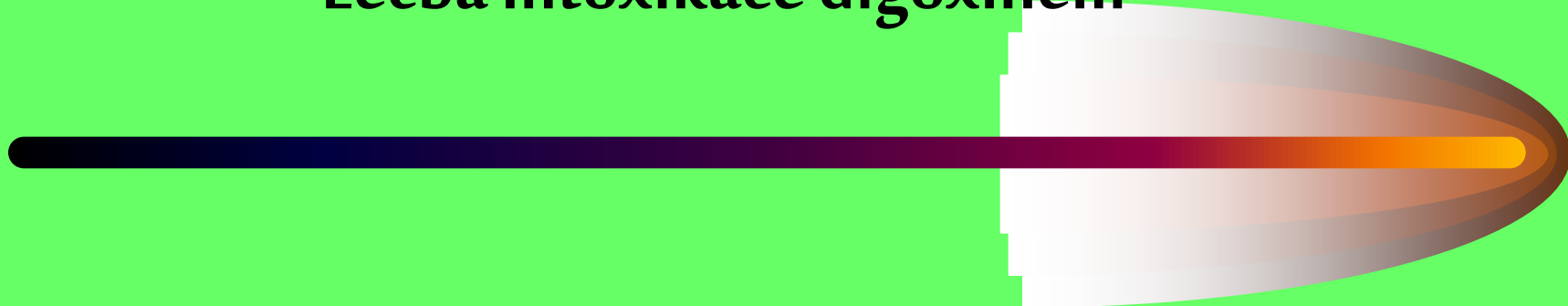
Enhance Pharmacodynamic Effects

Beta-blockers	Succinylcholine
Calcium	Sympathomimetics
Verapamil	Diuretics
Diltiazem	

Antagonize Pharmacodynamic Effects

Thyroid hormones

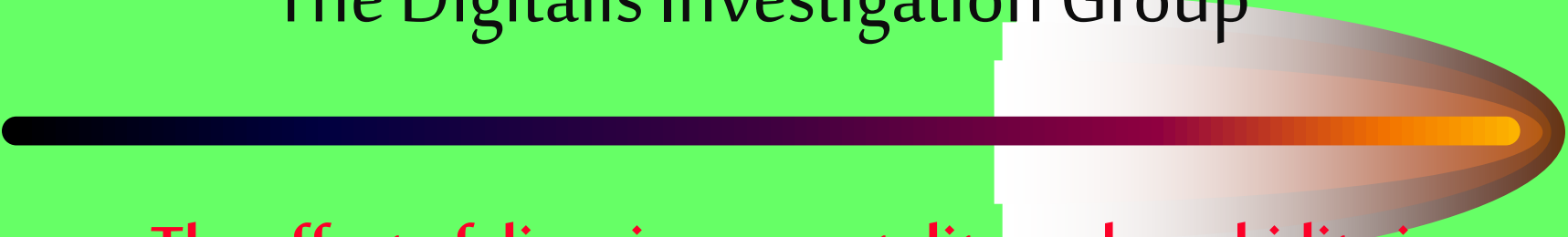
Léčba intoxikace digoxinem



- ☺ **vysadit digoxin**
- ☺ **upravit plasm.konc (draslíkem)**
- ☺ **KES a KT – mesocain,fenytoin**
- ☺ **SAB,AVB - dočasná stimulace**
- ☺ **DIGIDOT - ovčí PL proti DG**

DIG

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

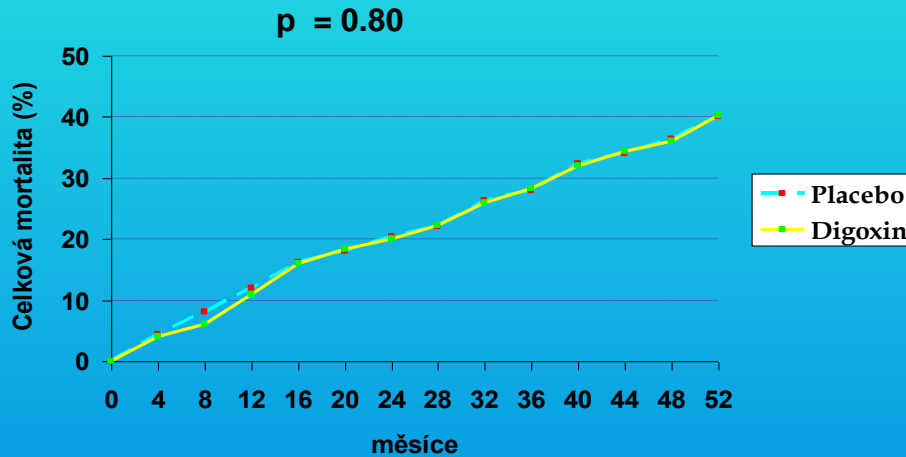
DIG : Cíl studie



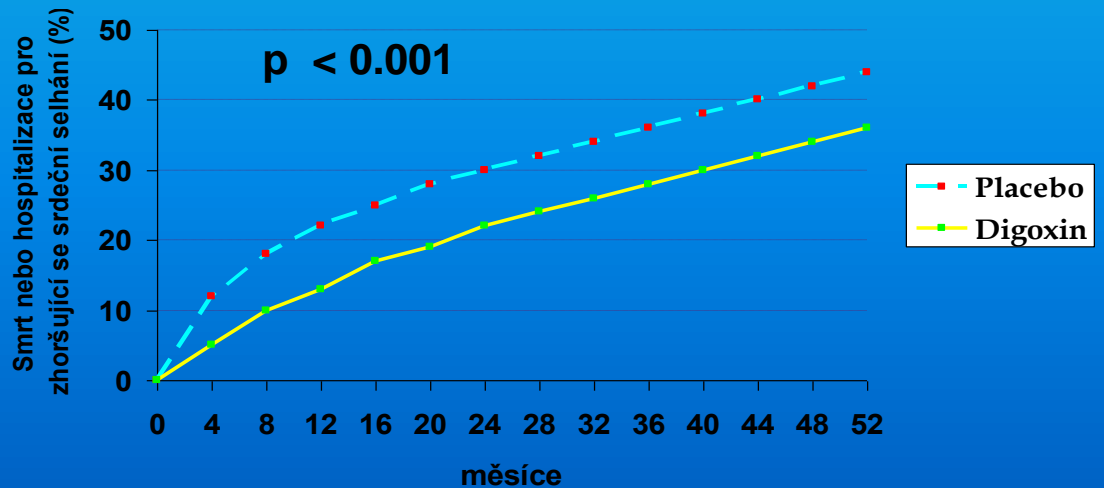
**Určit vliv digoxinu na
úmrtnost a hospitalizace
u nemocných se srdečním
selháním a sinusovým
rytmem**

DIG

Celková mortalita



Mortalita a hospitalizace pro zhoršení srdečního selhání



Závěr- studie DIG



- Publikace- v r.1997 N Engl J Med
- 6800 pacientů se sinusovým rytmem
- 37 měsíců
- poklesl počet všech hospitalizací
- celková úmrtnost se nelišila od placeba, nebyl rozdíl ani ve výskytu ischemie myokardu a arytmií

Approved by the FDA

DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES

Food and Drug Administration

21 CFR Part 310

[Docket No. 00N-1610]

RIN 0910-AC12

Digoxin Products for Oral Use; Revocation of Conditions for Marketing

AGENCY: Food and Drug Administration, HHS.

ACTION: Proposed rule.

DMP

Display Date	11/22/00
Publication Date	11/24/00
Certifier	LAJUANA D. CALDWELL

In 1997, **FDA** approved digoxin for use in heart failure

Digoxin Reduces 30-day All-cause Hospital Admission in Older Patients with Chronic Systolic Heart Failure

Robert C. Bourge, MD,^a Jerome L. Fleg, MD,^b
Gregg C. Fonarow, MD,^c John G. F. Cleland, MD,^d
John J. V. McMurray, MD,^e Dirk J. van Veldhuisen, MD, PhD,^f
Mihai Gheorghiade, MD,^g Kanan Patel, MBBS, MPH,^a
Inmaculada B. Aban, PhD,^a Richard M. Allman, MD,^{h,a}
Connie White-Williams, RN, PhD,^a Michel White, MD,ⁱ
Gerasimos S. Filippatos, MD, PhD,^j Stefan D. Anker, MD, PhD,^k
Ali Ahmed, MD, MPH^{a,h}

^aUniversity of Alabama at Birmingham, Birmingham; ^bNational Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, Md; ^cUniversity of California, Los Angeles; ^dHull York Medical School, Kingston-Upon-Hull, United Kingdom; ^eUniversity of Glasgow, Glasgow, United Kingdom; ^fUniversity Medical Centre, Groningen, The Netherlands; ^gNorthwestern University, Chicago, Ill; ^hVeterans Affairs Medical Center, Birmingham, Ala; ⁱMontreal Heart Institute, Montreal, Canada; ^jAttikon University Hospital, Athens, Greece; ^kCenter for Clinical and Basic Research, IRCCS San Raffaele, Rome, Italy.

Kardioglykosidy

Materia medica



- **Digoxin** Zentiva 0,25 či 0.125mg tbl.
- **Digoxin** Ivax gtt.- 5mg v 10ml – už nejsou
- **Digoxin** Zentiva inj.-0.5mg v 1 ampuli
- v SRN i **proscillaridin**- Talusin tbl. a **ouabain** - Strodival inj.
- **acetyldigoxin, methyldigoxin, digitoxin**

I.-2.Látky ovlivňující sympatikus-receptor dependentní látky

- **A) Inokonstriktory (přirozené katecholaminy)**
 - adrenalin, noradrenalin, dopamin
- **B) Inodilatátory (syntetické katecholaminy)**
 - dobutamin
 - dopexamin
 - izoprenalin
 - denopamine- β 1
 - ibopamine-oční
 - docarpamine

Rozdělení katecholaminů

Table 1. β -Adrenergic Agents

Inoconstrictors: Inotropic action + peripheral α -1 adrenergic induced vasoconstriction					
	DA-1	DA-2	Beta-1	Beta-2	Alpha
Norepinephrine	0	0	+++	0	+++
Epinephrine	0	0	+++	++	+++
Dopamine	++	+	++	\pm	+++
Inodilators: Inotropic action + peripheral β -2 adrenergic induced vasodilation					
	DA-1	DA-2	Beta-1	Beta-2	Alpha
Dobutamine	0	0	+++	+++	0
Dopexamine	++	+	\pm	+++	0
Isoproterenol	0	0	+++	+++	0

DA = dopaminergic; Beta = β -adrenergic; Alpha = peripheral α -1 and α -2 adrenergic.

DOPAMIN

-farmakologické účinky

- *prekurzor NA*
- *působí na receptorech D1- vasodilatace cév ledvin, mezenteria, mozkových a koronárních artérií*
- *alfa-1, alfa-2 - periferní vazokonstrikce*
- *beta-1- pozitivní inotropie a chronotropie*
- *nepřímý efekt- zvýšené uvolnění NA*

DOPAMIN

uvolnění *noradrenalinu*

β 1 - receptor

β 1 v \heartsuit

- inotropní
- chronotropní
- arytmogenní

α - receptor

vazokonstrikce

**dopaminový
DA1 a 2 rec.**

**renální a
periferní
vazodilatace**



DOPAMIN

- účinek závislý na dávce

- **1. Nízká**-0.5-3mcg/kg/min.-aktivace D1 receptoru-vasodilatace,zvýšený průtok ledvinami
- **2. Střední**-3-10mcg/kg/min.-beta-1-mimetický efekt při srdečním selhání
- NÚL-arytmie
- **3. Vysoká**-nad 10mcg/kg/min.-stimulace alfa-receptorů-indikace-šok,hypotenze

DOBUTAMIN-

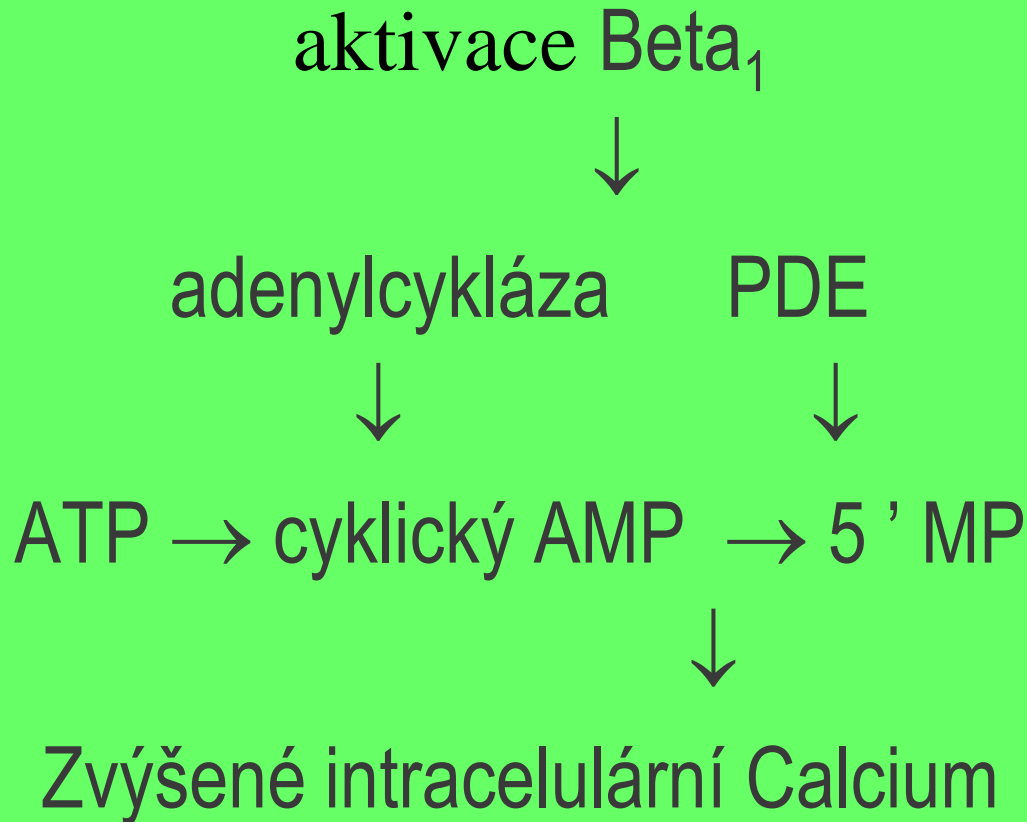
charakteristika



- agonista alfa-1, beta-1 a beta-2 receptorů
- indikace- léčba akutního srdečního selhání


DOBUTAMIN

mechanismus účinku



DOBUTAMIN-

farmakologické účinky



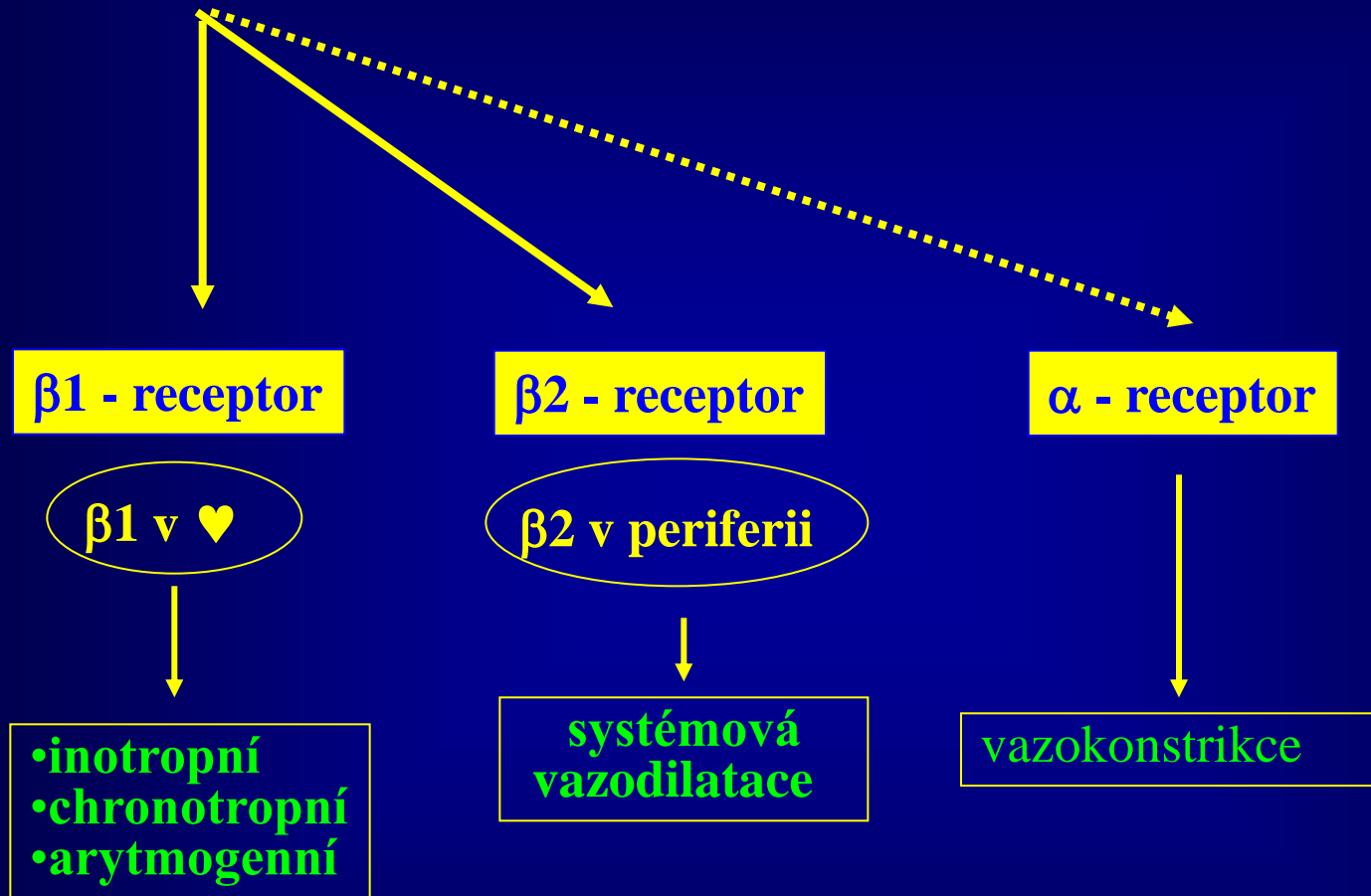
- zvyšuje sílu kontrakce myokardu
- minimálně zvyšuje tepovou frekvenci
- dilatuje cévy
- minimální vliv na tepenný tlak

DOBUTAMIN- farmakokinetika



- v kontinuální i.v.infuzi
- $T/2 \dots 2.5$ minuty
- hepatální metabolismus
- max.hemodynamický efekt-za 2 h.,za 72 hodin klesá o 33%

DOBUTAMIN



DOBUTAMIN- nežádoucí účinky



- tachykardie
- hypotenze
- nauzea, bolest hlavy
- palpitace, anginózní bolesti
- tolerance

DOPEXAMIN



- analog dopaminu
- agonista D1,D2 a beta-1,2-receptorů
- akutní městnavé srdeční selhání
- NÚL- tachykardie, palpitace, GIT-
obtíže, anginózní bolesti

I.-2. *Materia medica*



- dopamin-TENSAMIN Léčiva inj.
DOPAMIN inj. Admeda, Solvay...
- dobutamin- DOBUTAMIN Lachema inj., DOBUJECT inj., DOBUTREX inj.
- dopexamin- DOPACARD inj.

I.-3. Inhibitory fosfodiesterázy III. mechanismus účinku

- **inhibice fosfodiesterázy.....**
- **inhibice cAMP.....**
- **zvýšení intracelulárního kalcia**
- **.....zvýšení kontraktility
myokardu**

INHIBITORY FOSFODIESTERÁZY III (PDE III)

- ◆ Methylxanthiny (aminophylin)
- ◆ Bipyridiny (milrinon a amrinon)
- ◆ Imidazolones (enoximon)
- ◆ Benzyloisoquinolines (papaverin)

AMRINON-

farmakologický účinek



- podobný efekt na myokard jako betamimetika
- v srdci - pozitivně inotropní efekt
- v cévách – vasodilatace
- V roce 2000 přejmenován a inamrinon-sedm případů záměny za amiodaron v USA

MILRINON

-charakteristika



- 15x účinnější než amrinon
- silnější vasodilatace
- $T/2 = 2$ hodiny
- studie Promise- o 28% stoupla mortalita při podávání per os

milrinone (Primacor®)

- Relatively selective inhibitor of type III cyclic nucleotide phosphodiesterase (cGMP inhibited cAMP hydrolysis) (exerts positive inotropic effect and vasodilation and bronchodilation).
- Indicated for IV treatment of heart failure. Chronic oral dosage associated with increased mortality. Half life is about 2 hours. Excreted mainly in urine, adjust dosage in renal disease.
- Adverse reactions included PVCs, SVT, VT and VF

Amrinon, milrinon (bipyridiny)

indikace

- velmi *závažné stavy akutního srdečního selhání, vždy i.v. v infuzi !!!,*
- *např. před transplantací nebo když selže léčba dopaminem či dobutaminem*

Amrinon, milrinon- nežádoucí účinky



- hypotenze, tachykardie, supraventrikulární a komorové arytmie
- nauzea, zvracení, bolest břicha, průjemy
- kožní exantémy
- myalgie
- trombocytopenie, hepatotoxicita

Schéma kombinální léčby akutního srdečního selhání

Combination Inodilator +
Vasoconstrictor Therapy

Milrinone 0.25-0.5 mcg/kg/min

+

Dobutamine 2-5 mcg/kg/min

±

Norepinephrine 1-4 mcg/min

±

AVP 1-4 u/hr

I.-3.Materia medica

- inamrinon- WINCORAM inj.100mg
Sanofi, INOCOR®Bedford Labs.



- milrinon- COROTROP inj.10ml
Sanofi-Aventis



I.-4.Látky s vedlejšími pozitivně inotropními účinky

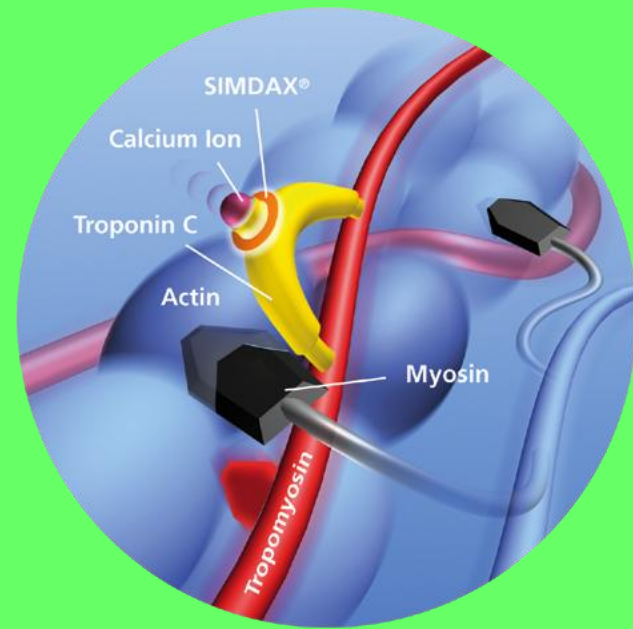
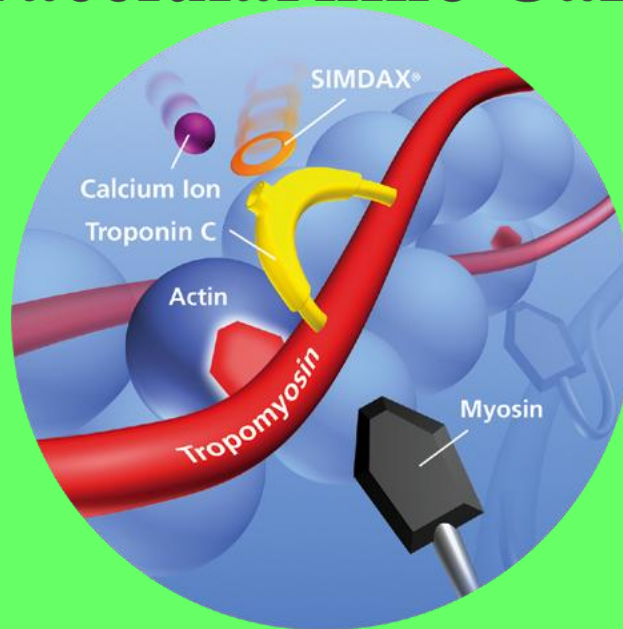
- Účinek není zprostředkován cAMP
- **Liothyronin**-mírný sympatomimetický efekt, zvyšuje počet β -receptorů,
- **Kalcitonin**
- **Směs GIK (glukóza, insulin, kalium)**
- **Glukagon**- pozit. I, CH
- **Kalcium chlorid a glukonát**

I.5.Pozitivně inotropní látky „calcium sensitizers“

- levosimendan, SIMDAX inj. Abbott
- pimobendan-VETMEDIN p.o.
- zvyšuje vazbu Ca-iontů na troponin C kontraktálních proteinů myokardu bez zvýšené spotřeby kyslíku
- podobně jako amrinon, milrinon a enoximon blokuje i fosfodiesterázu III.
- indikace- akutní srd.selhání, krátkodobě i.v.

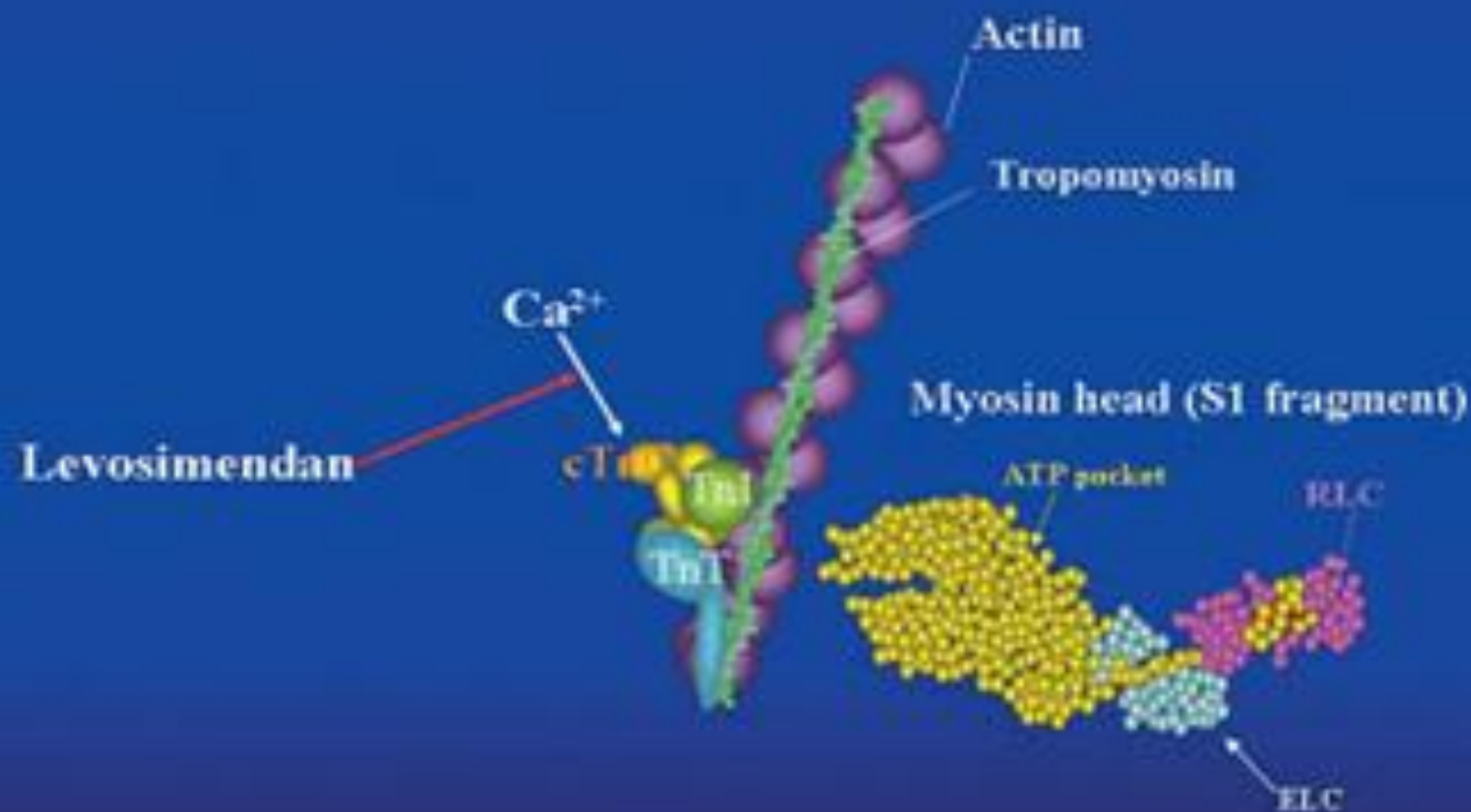
Kalciová senzitivace levosimendanem

- **Zvyšuje citlivost kontraktilních proteinů myokardu k Ca beze změny koncentrace intracelulárního Ca^{2+}**



Contractile Proteins in Cardiomyocytes

Levosimendan



Levosimendan - farmakokinetika



- biologická dostupnost 85%
- ustálený stav po 4 hod i.v. infuze
- eliminační poločas 1 hod
- metabolizován na OR1855 – aminofenylpyridazon, jenž je farmakologicky účinný 1 týden
- nevzniká tolerance ani rebound fenomén

Levosimendan - indikace



- krátkodobá terapie akutně dekompenzovaného CHSS na podkladě systolické dysfunkce LK
- jako přídatný lék, kde obvyklá léčba není dostatečná a je nutná inotropní podpora
- Možná kombinace s katecholaminy i s inhibitory PDEIII

Levosimendan - dávkování

- úvodní bolus 12-24 $\mu\text{g}/\text{kg}$ za 10 min
- infuze 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ za 1 min na 24 hodin

Levosimendan



Nežádoucí účinky:

- bolesti hlavy
- hypotenze
- finanční náročnost

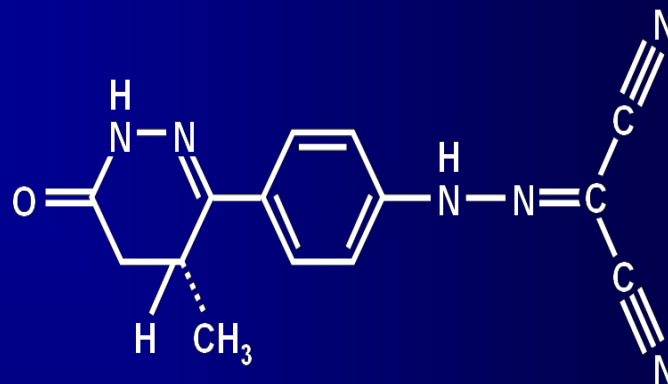
Kontraindikace:

- symptomatická hypotenze
- tachyarytmie

Senzibilizátory kalcia

LEVOSIMENDAN

dlouhodobý efekt akt. metab. / $t_{1/2}$ 80 hod/



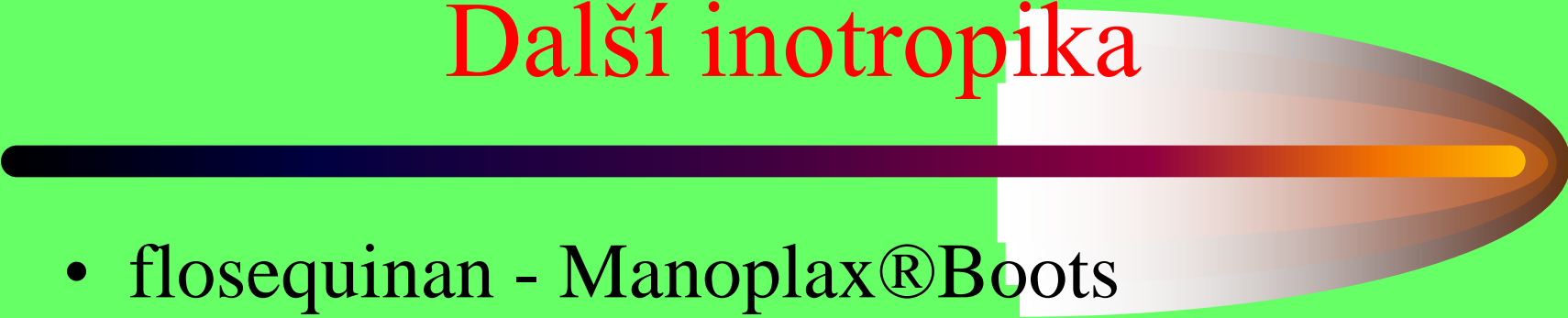
- **↑ kontraktilita**: ↑ afinity Ca^{2+} k troponinu C (regul. protein umožňující vazbu aktinu s myosinem)
- **vazodilatace** (aktivací K^+ kanálu)
- **registrován k léčbě akutního srdečního selhání**
- **výhodný zejm. při léčbě β -blokátory**

Levosimendan shrnutí

Závěr

Levosimendan je poměrně nový lék určený k léčbě akutního srdečního selhání. Současná platná doporučení o jeho používání upřednostňují dekompenzace chronického srdečního selhání. Podle našich zkušeností lze s dobrým klinickým účinkem použít i u de novo akutního srdečního selhání a u akutního infarktu myokardu, provázeného srdečním selháním. Dochází dříve ke stabilizaci pacienta a umožní nasazení léčby chronického srdečního selhání. Při respektování jeho kontraindikací, především aplikací u stavů s periferní arteriodilatací, nízkou periferní rezistencí a hypotenzí, je to lék bezpečný a pro pacienty minimálně z krátkodobého hlediska prospěšný.

Další inotropika



- flosequinan - Manoplax®Boots
- enoximon - Perfán®- $T/2=8$ hod.
- piroximon
- vesnarinon
- xamoterol

Taktika farmakoterapie srdečního selhání



Lékové katastrofy

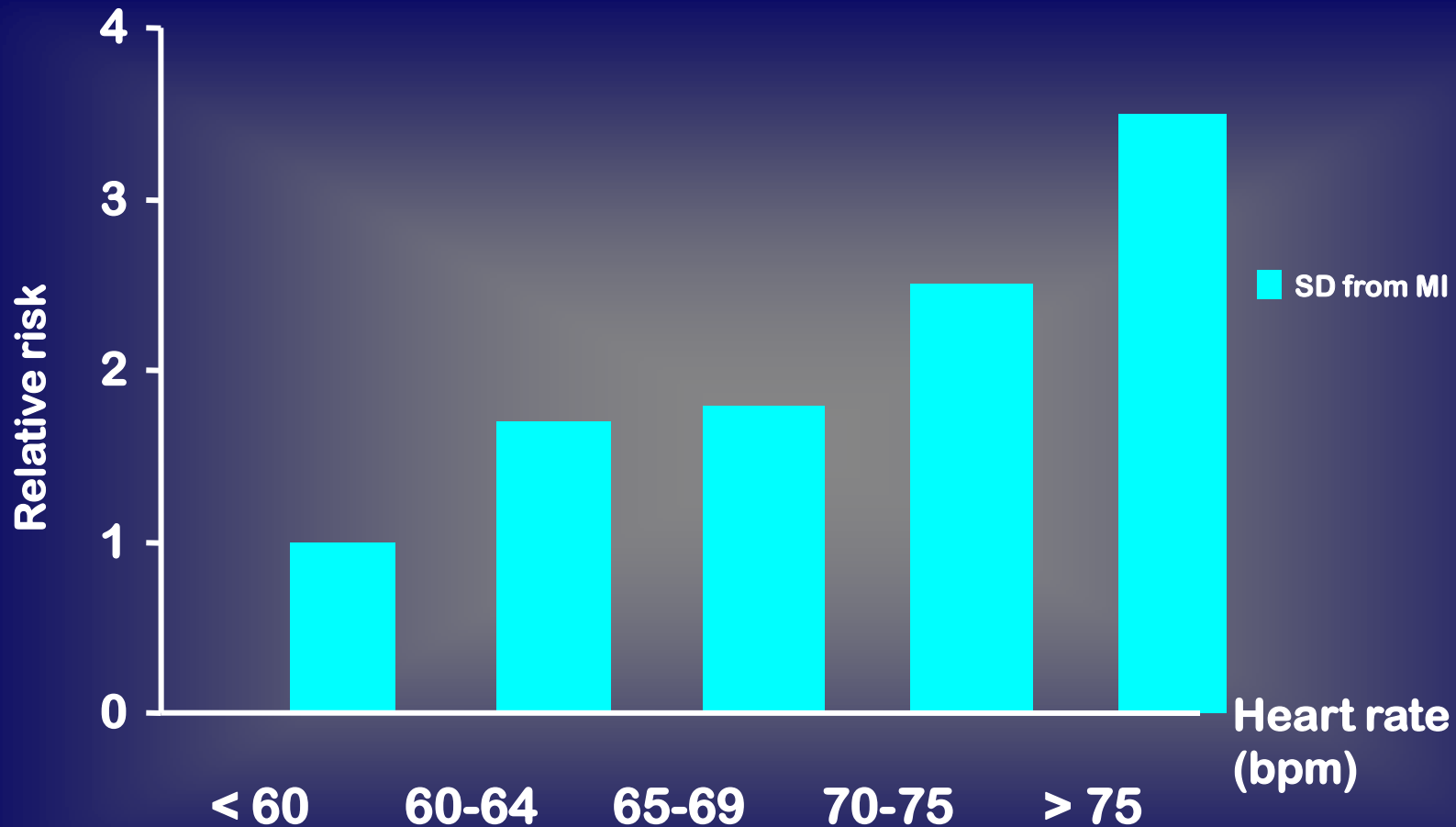
INN (brand name)	Reason for Withdrawal	Year of marketing	Year of withdrawal
bromfenac (Duract ®)	serious hepatotoxic effect	1997	1998
Encainide (Enkaid ®)	excessive mortality	1987	1991
flosequinan (Manoplax ®)	excessive mortality	1992	1993
temafloxacin (Omniflox ®)	haemolytic anemia	1992	1992
Benoxaprofen (Oraflex ®)	liver necrosis	1982	1982
Mibefradil (Posicor ®)	multiple drug interaction	1997	1998
Terfenadine (Seldane ®)	fatal cardiac arrythmias	1985	1998

Inhibitory sinusového uzlu

Ivabradin- PROCORALAN® Servier

- Působí v SA uzlu inhibicí I_f -kanálu
- Snižuje tep.frekvenci, snižuje spotřebu O₂
- Snižuje počet záchvatů AP
- Jsou-li kontraindikovány BB
- KI- TF<60, AIM, SA-blok, AV-blok III.st
- Nefunguje jako antiarytmikum
- 2x denně 5-7.5mg s jídlem

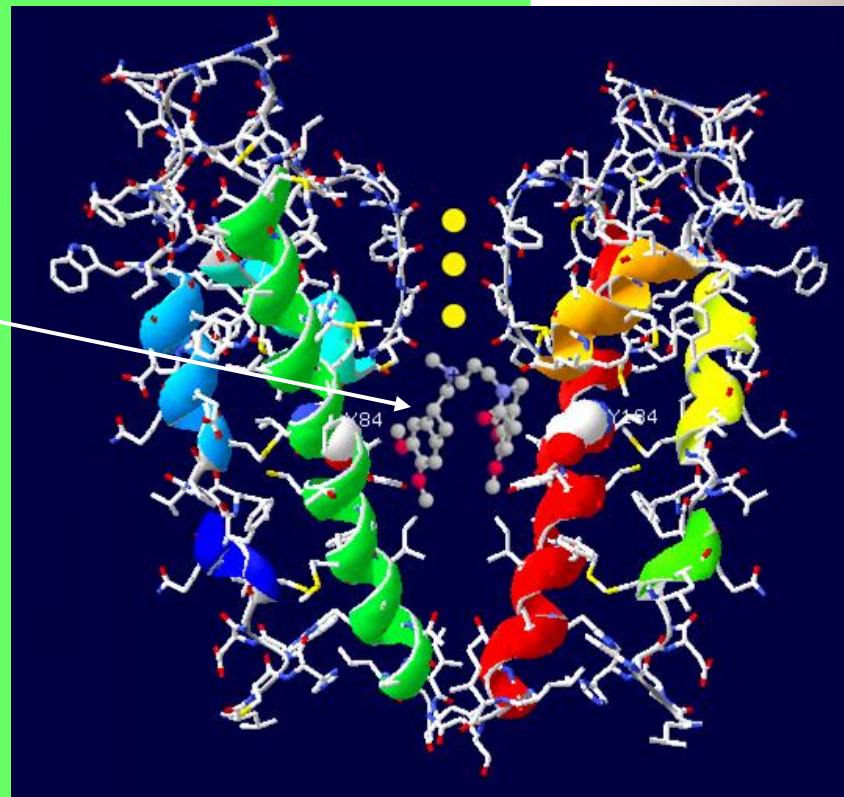
TF je rizikový faktor náhlé smrti u všeobecné populace



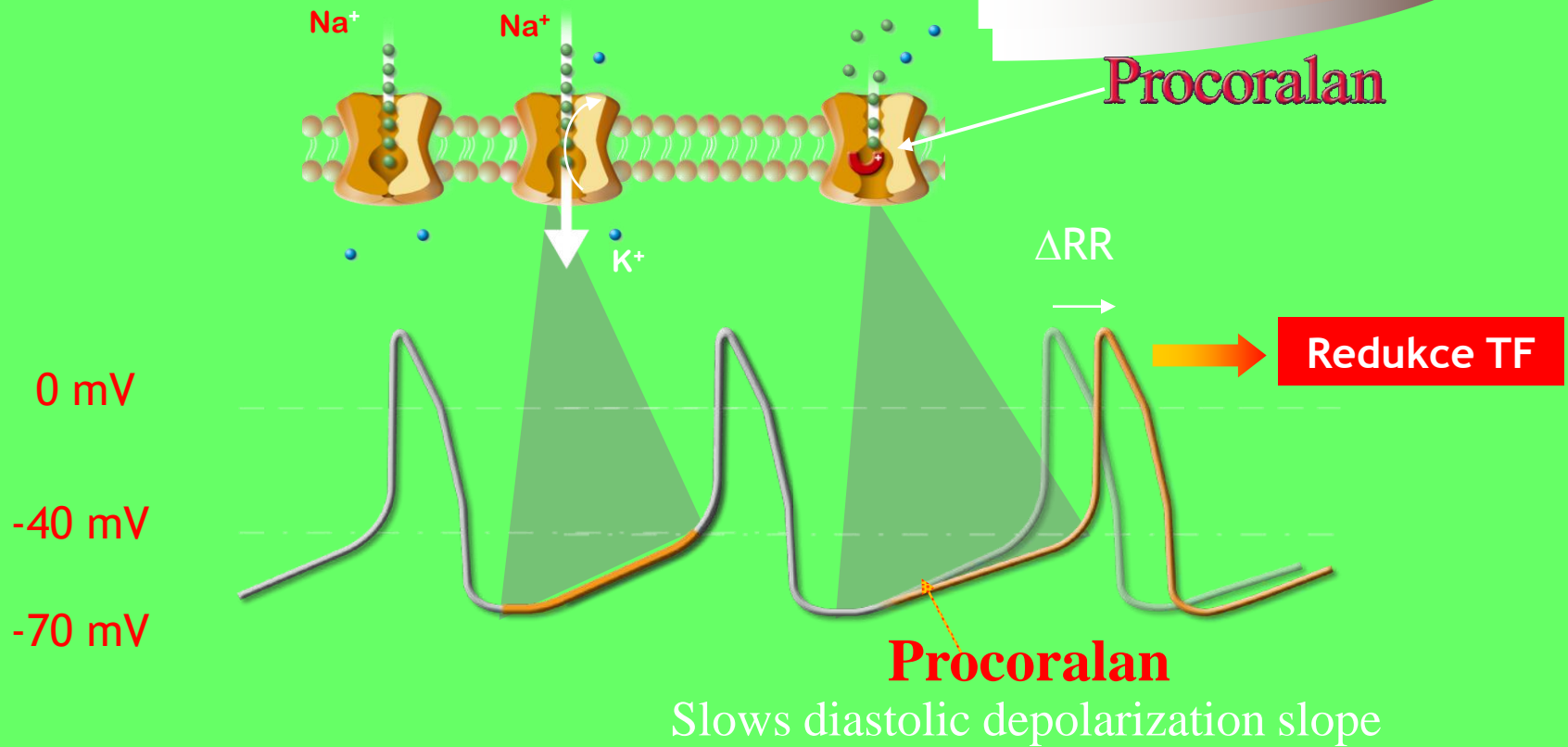
I_f kanál je specifický cíl pro snížení TF

Procoralan

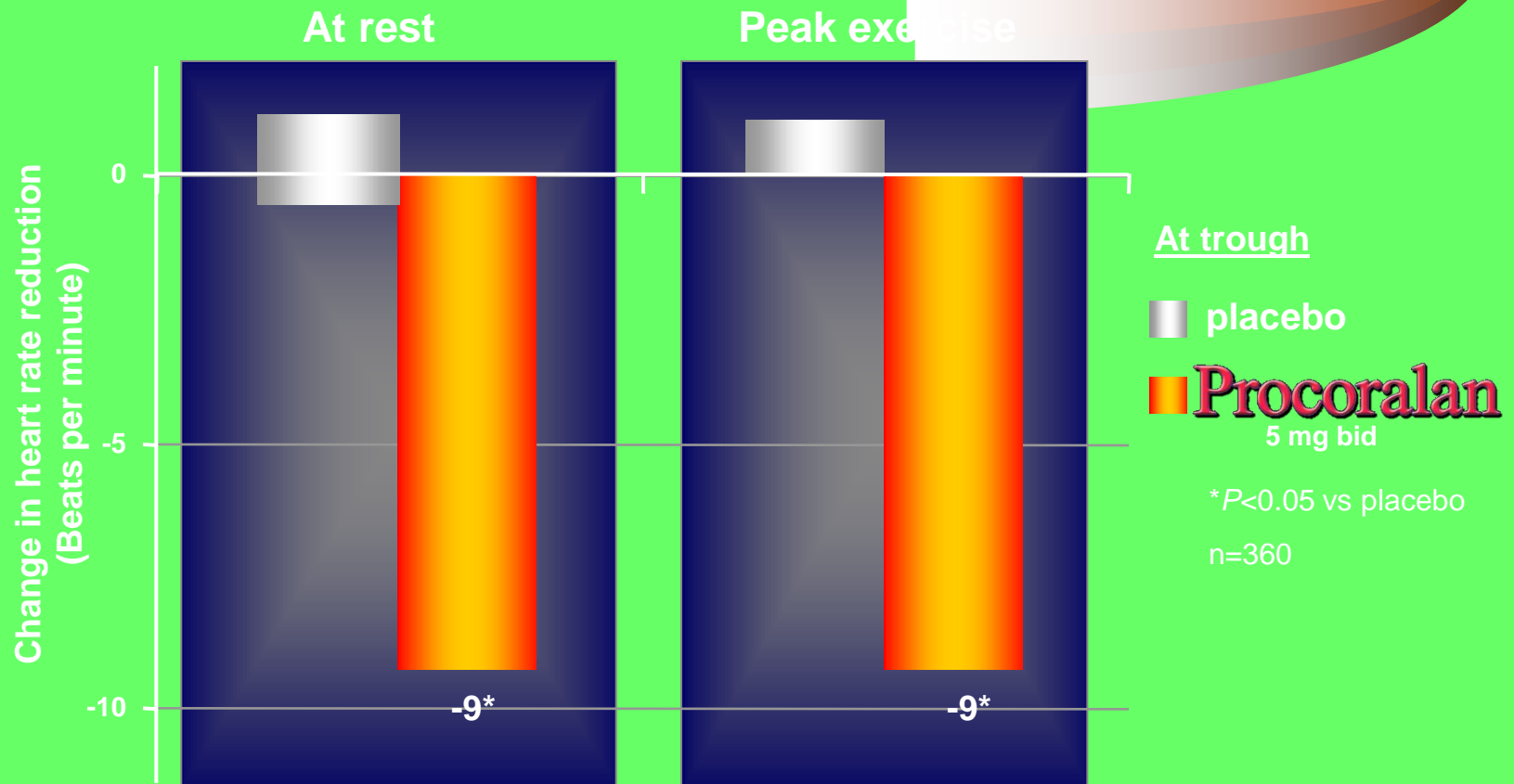
Vazebné místo



Selektivní I_f inhibice



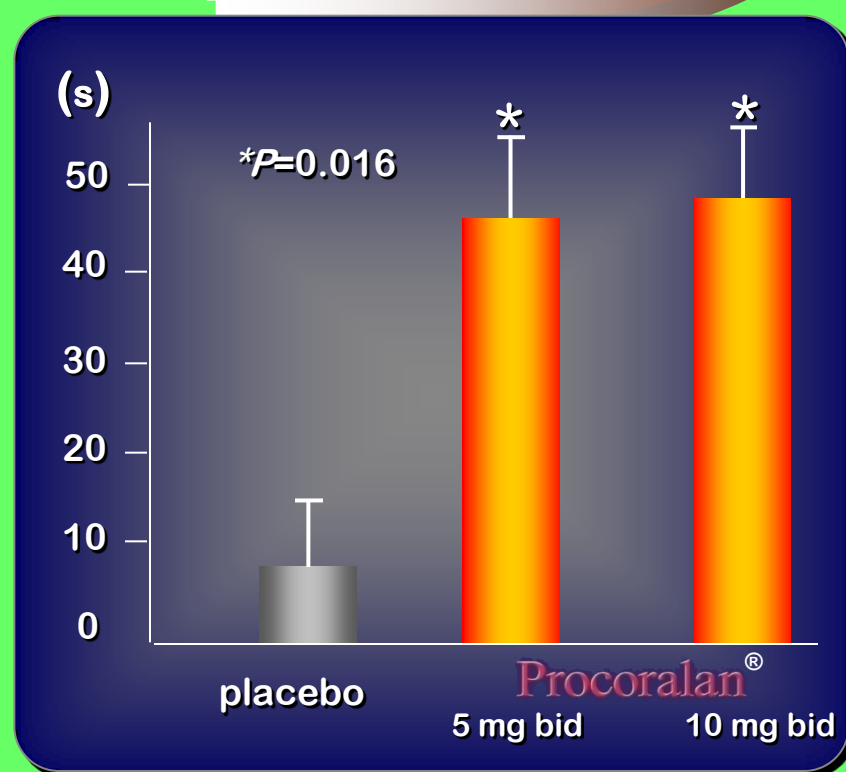
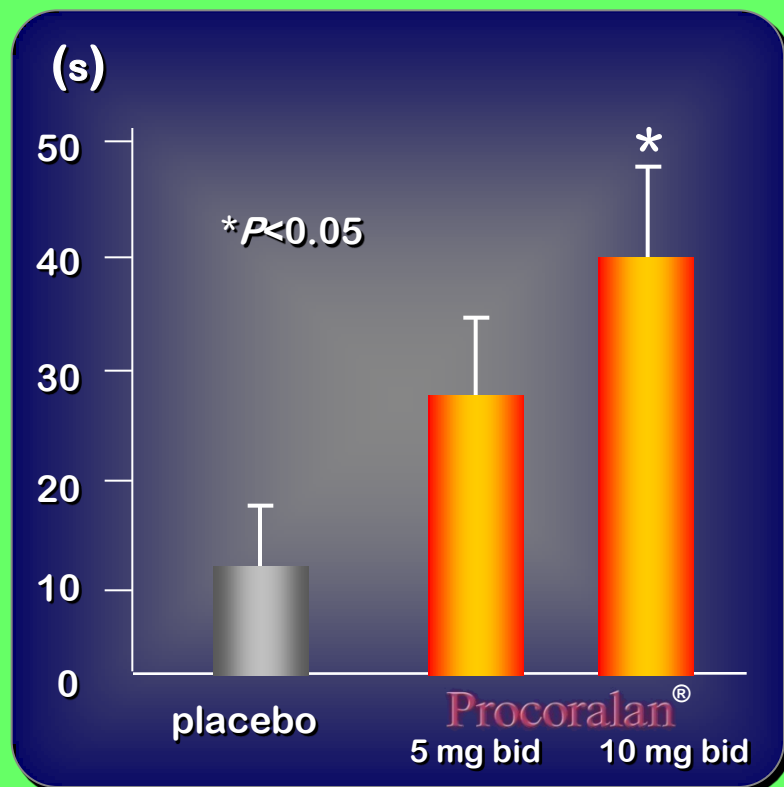
Procoralan snižuje TF



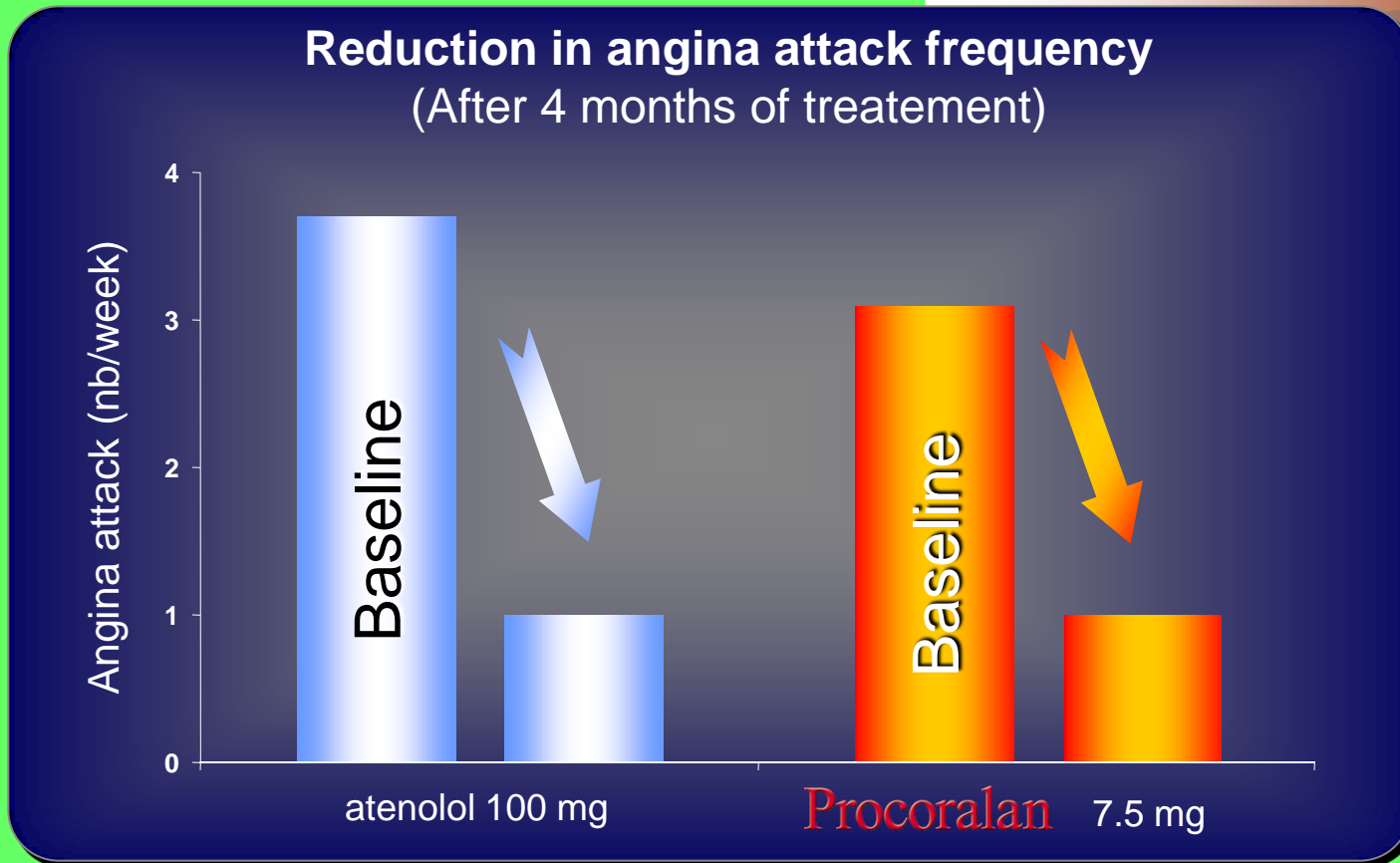
Hlavní anti-ischemický účinek

Increase in time to limiting angina
(After 2 weeks of treatment)

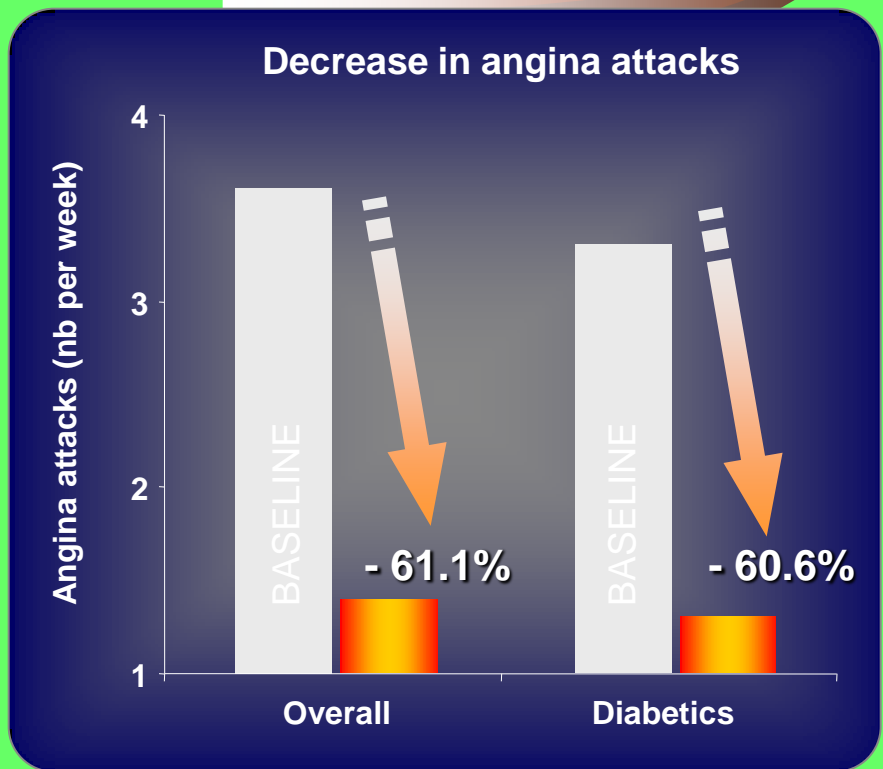
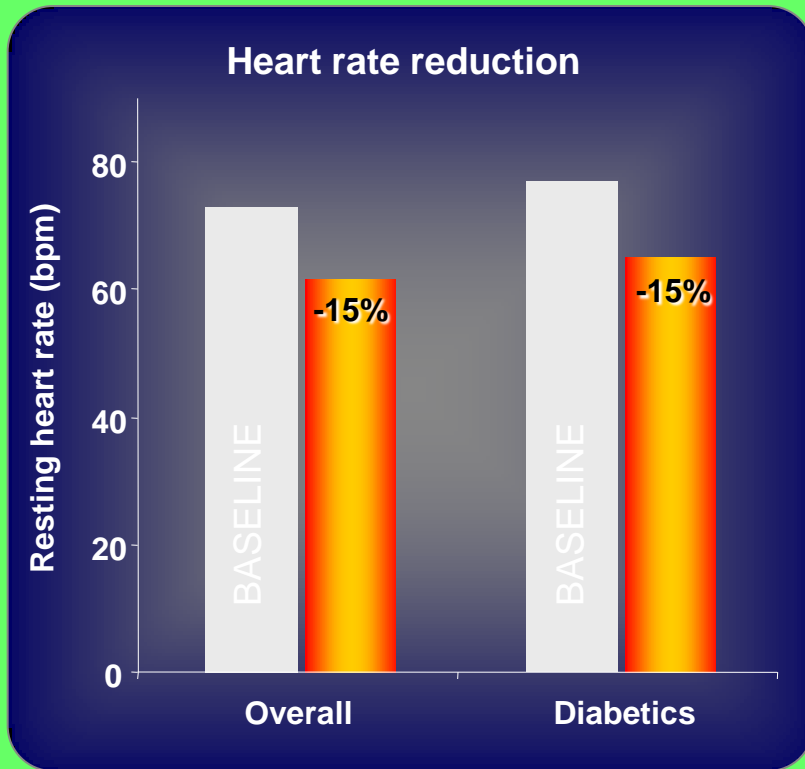
Changes in time to 1-mm ST-segment
depression (After 2 weeks of treatment)



Antianginózní účinek Procoralanu



Diabetici



■ Baseline
■ Procoralan (3-4 months)



CL3-16257-057

MorBidity-mortality *EvAIU*ation
of ***The I_f*** inhibitor Procortalan in
patients with CAD and left
ventric***UL***ar dysfunction

Studie **SHIFT**(**S**ystolic **H**eart failure
treatment with the **I**f inhibitor ivabradine **T**rial



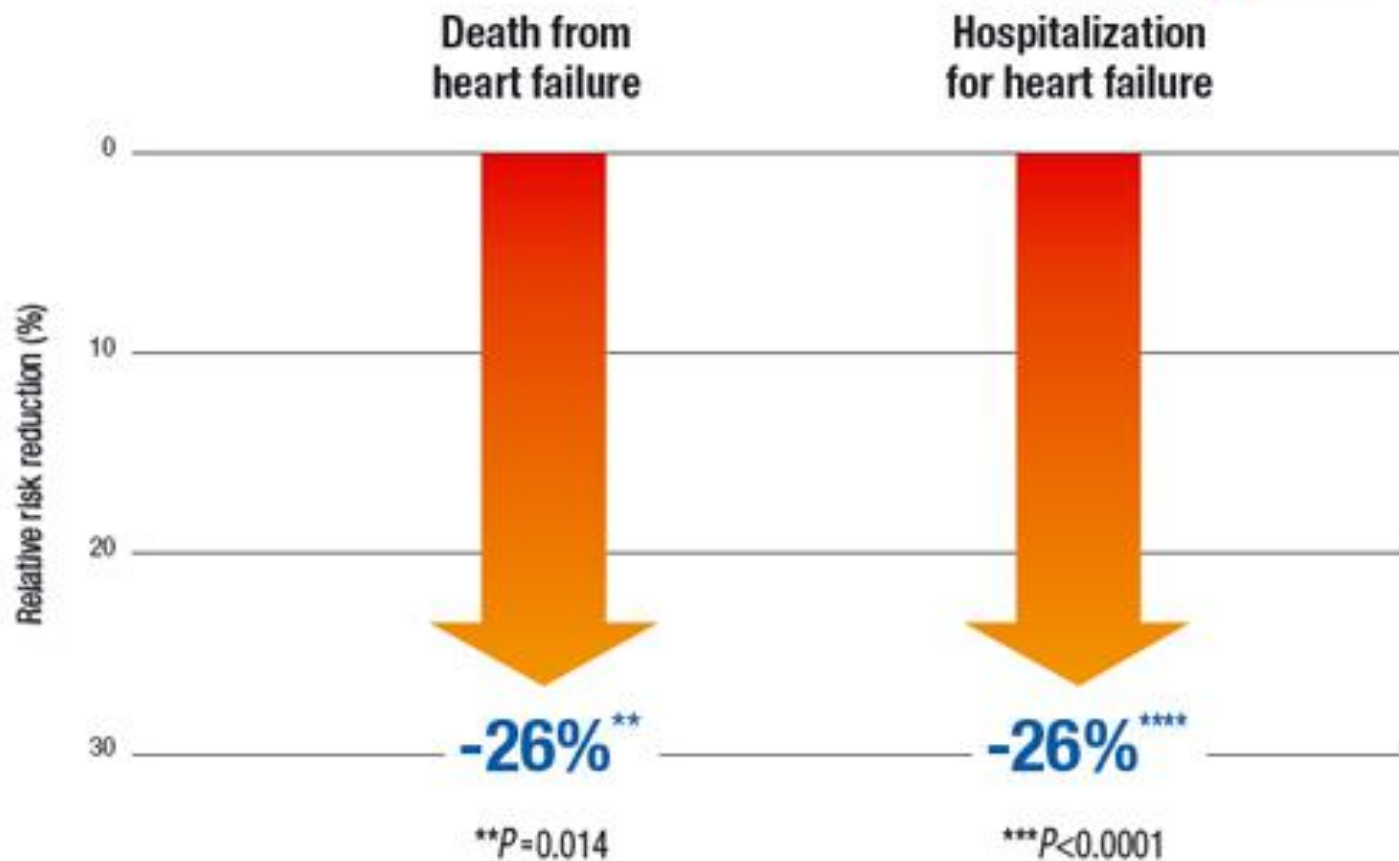
Stockholm 2010- evropský
kardiologický kongres

Výsledky studie SHIFT

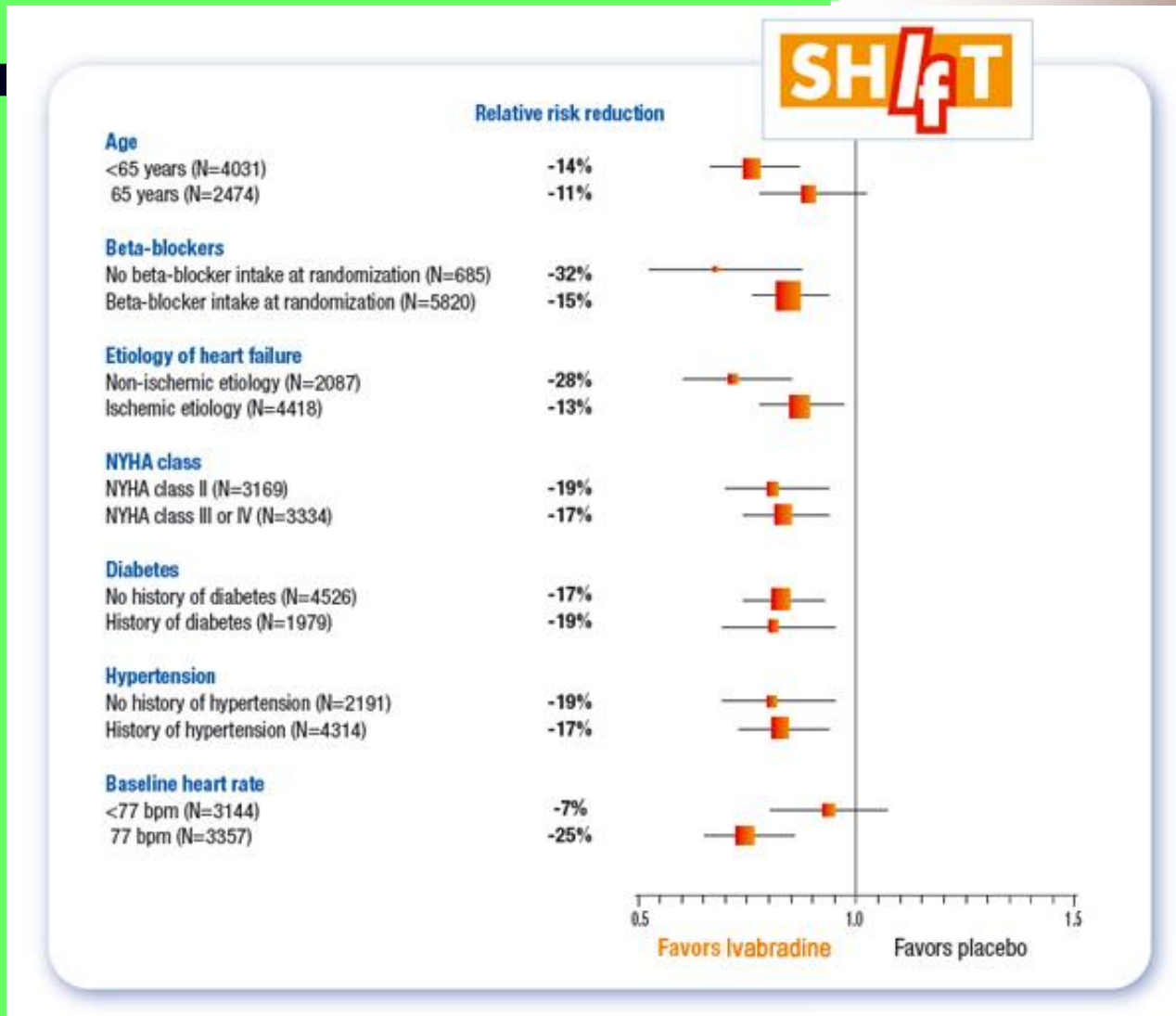
- Studie SH_FT splnila některá vědecká i medicínská zadání:
- (1) srdeční frekvence je rizikovým faktorem u pacientů se srdečním selháním
- (2) 20 let po objevu ACEI a 10 let po objevu podávání BB u pacientů se srdečním selháním mají lékaři novou terapeutickou možnost- **ivabradin** – ke snížení rizika mortality a morbidity
- Reference: Swedberg K, et al. *Lancet*. 2010;DOI:10.1016/S0140-6736(10)61198-1



Snížení mortality a počtu hospitalizací

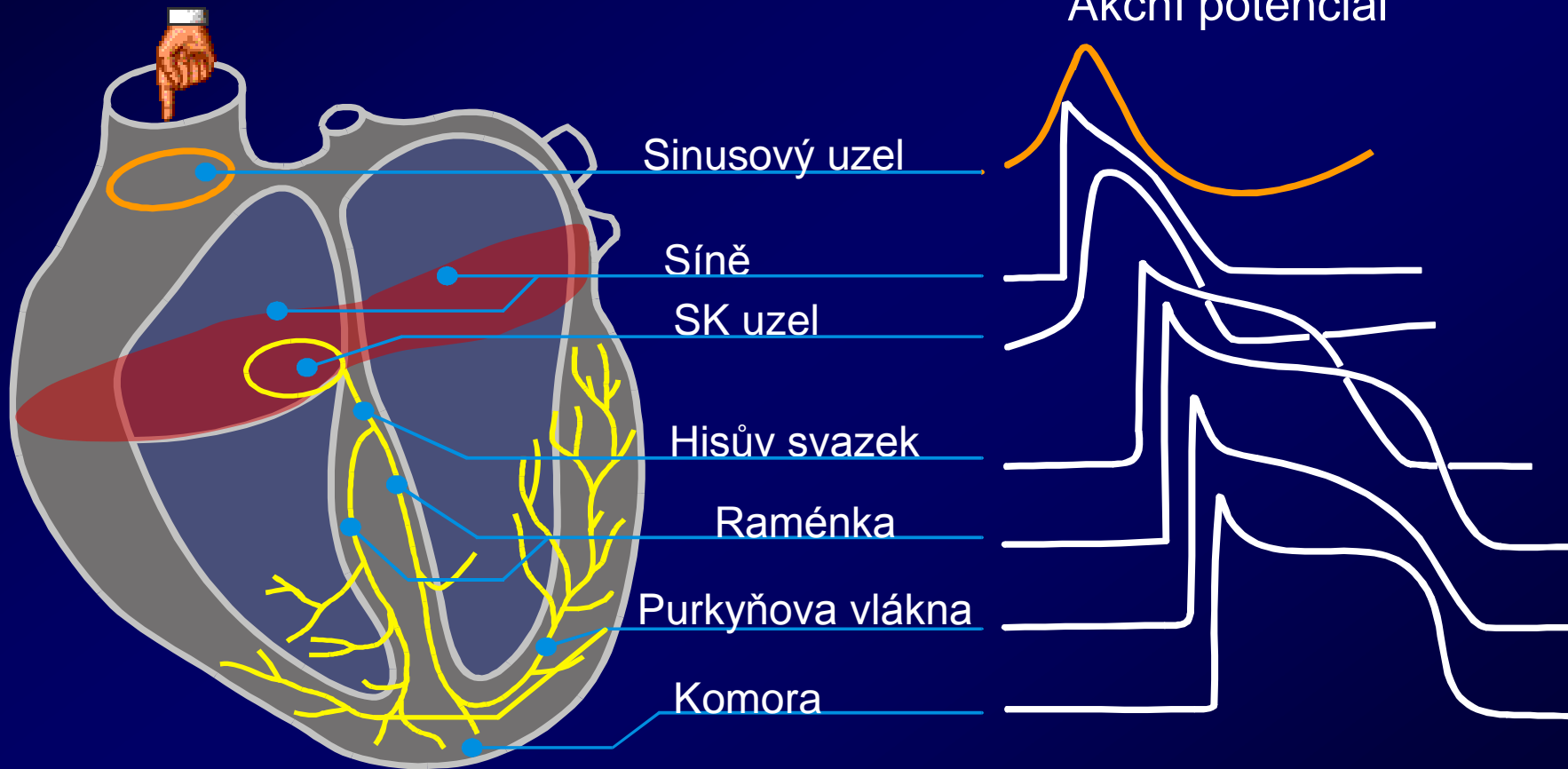


Snížení relativního rizika

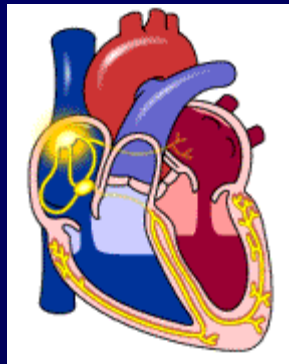
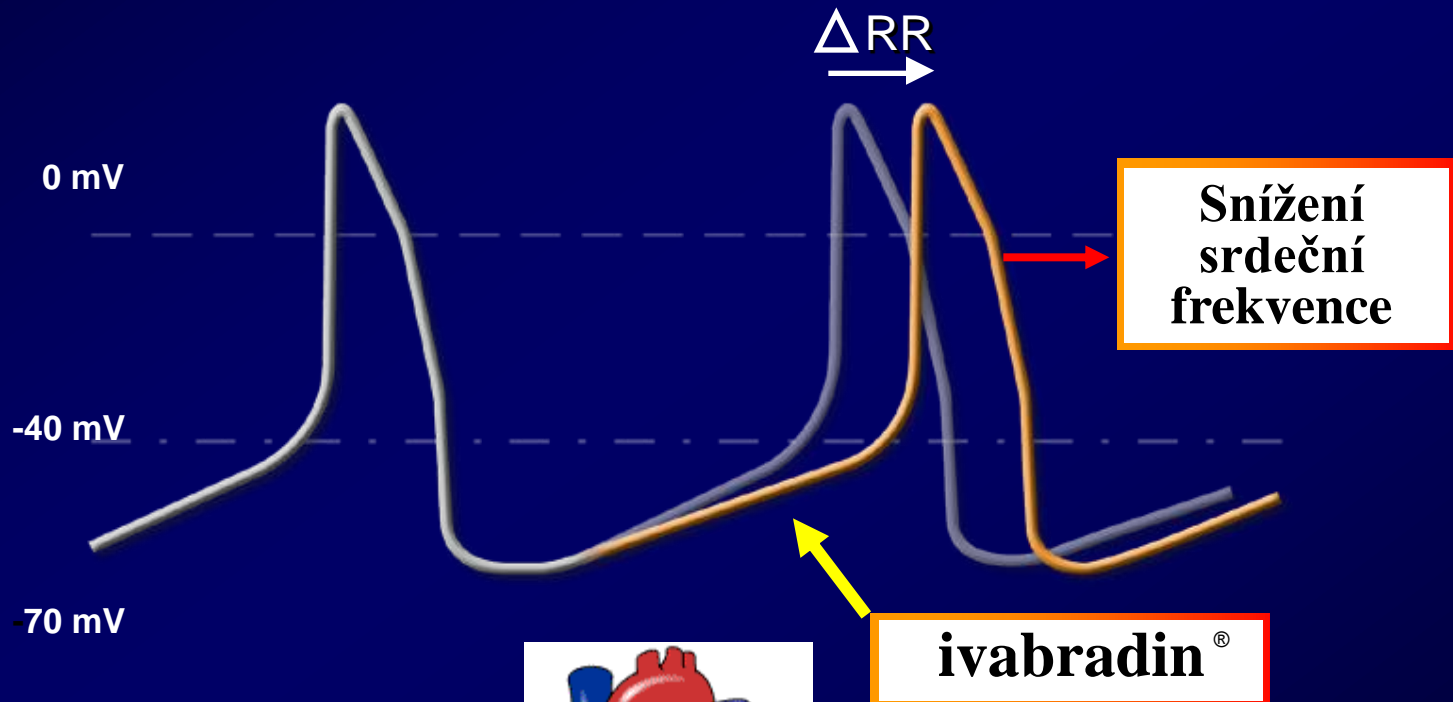


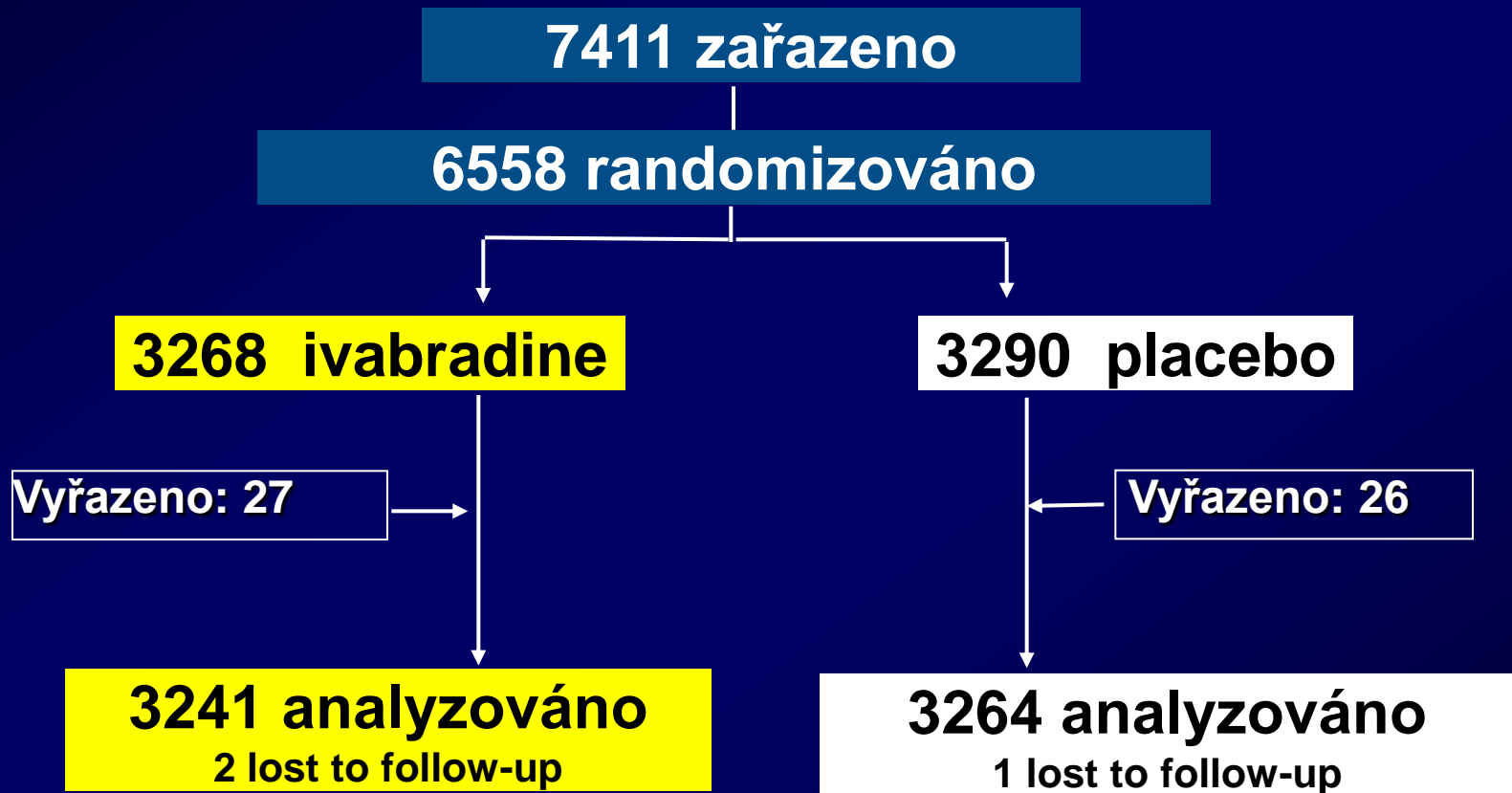
Tvorba a šíření srdečního elektrického impulsu

IVABRADIN



Ivabradin selektivní inhibitor I_f kanálu





Délka studie (medián): 22.9 měsíců; maximum: 41.7 měsíců

Ivabradin

U kompenzovaného SS se sin. rytmem,
kdy navzdory max. toleranové dávce BB je
TF nad 70/min (EMA 75)

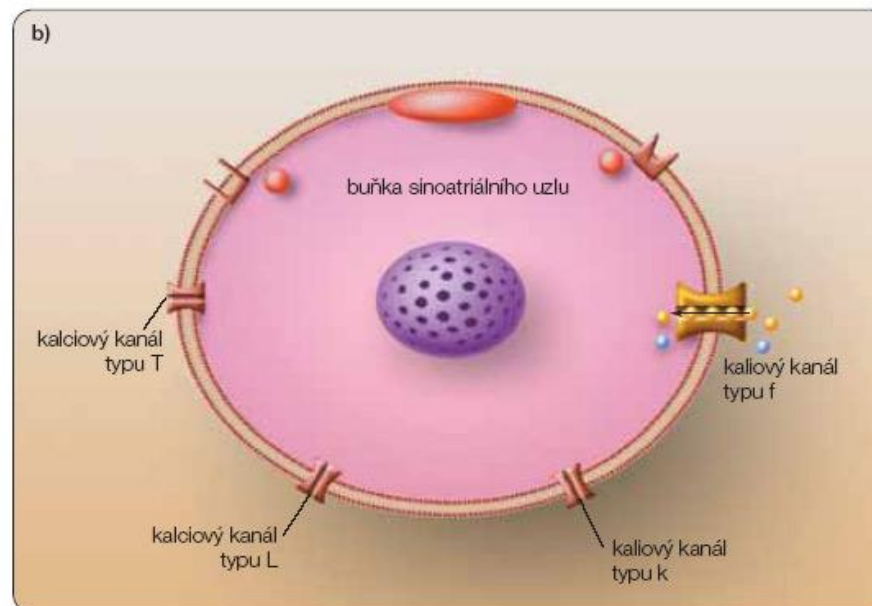
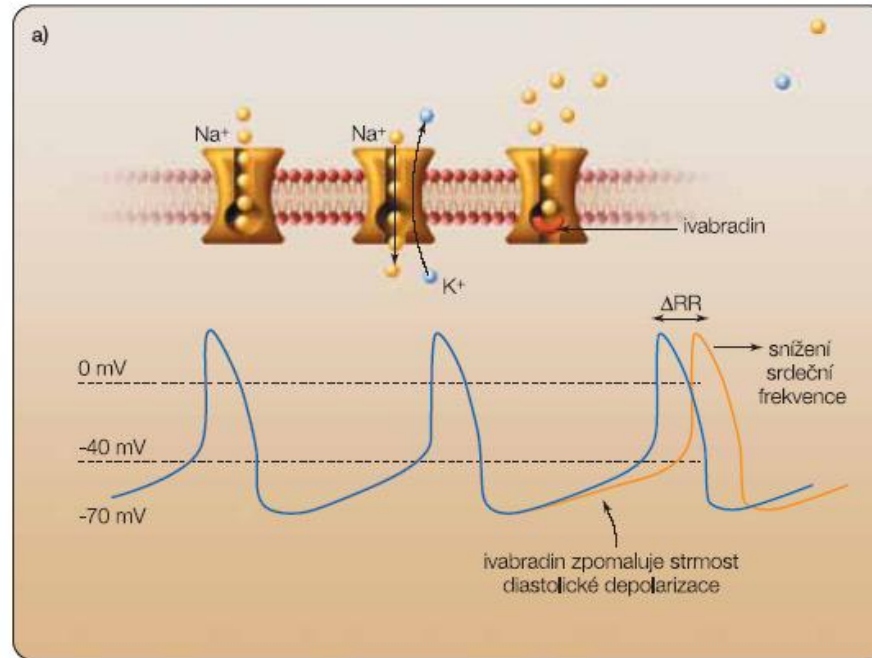


Dávka: úvodní 2 x 5 mg
cílová 2 x 7,5 mg





Léčivý přípravek obsahující ivabradin.



Obr. 4 Mechanismus působení ivabradinu na akční potenciál

a) Účinek ivabradinu na zpomalení spontánní depolarizace v průběhu akčního potenciálu v buňce sinusového uzlu; b) Specifická vazba na kaliový kanál typu f sinoatriálního (SA) uzlu, bez ovlivnění ostatních iontových kanálů SA uzlu; podle [19] – Bois, et al., 1996.

Role aldosteronu u kardiovaskulárních onemocnění



Blokátory aldosteronu – PROČ?

RALES
(spironolakton)

léčba nízkou dávkou spironolaktonu přidaná ke standardní terapii (inhibitory ACE, betablokátory, příp. diuretika, digoxin):

- snižuje mortalitu
- snižuje počet hospitalizací
- zlepšuje klasifikaci NYHA

u pacientů s *těžkým* srdečním selháním (NYHA III a IV)

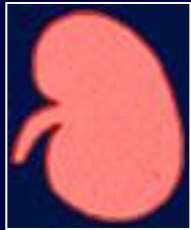
EPHESUS
(eplerenon)

U nemocných po IM s EF pod 35%

CAVE

hyperkalemie!!!!

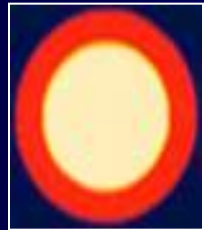
Aldosteronové receptory



aldosteronový rec. v dist. kanálku ledviny
mineralokortik. efekt (směna Na^+/K^+)



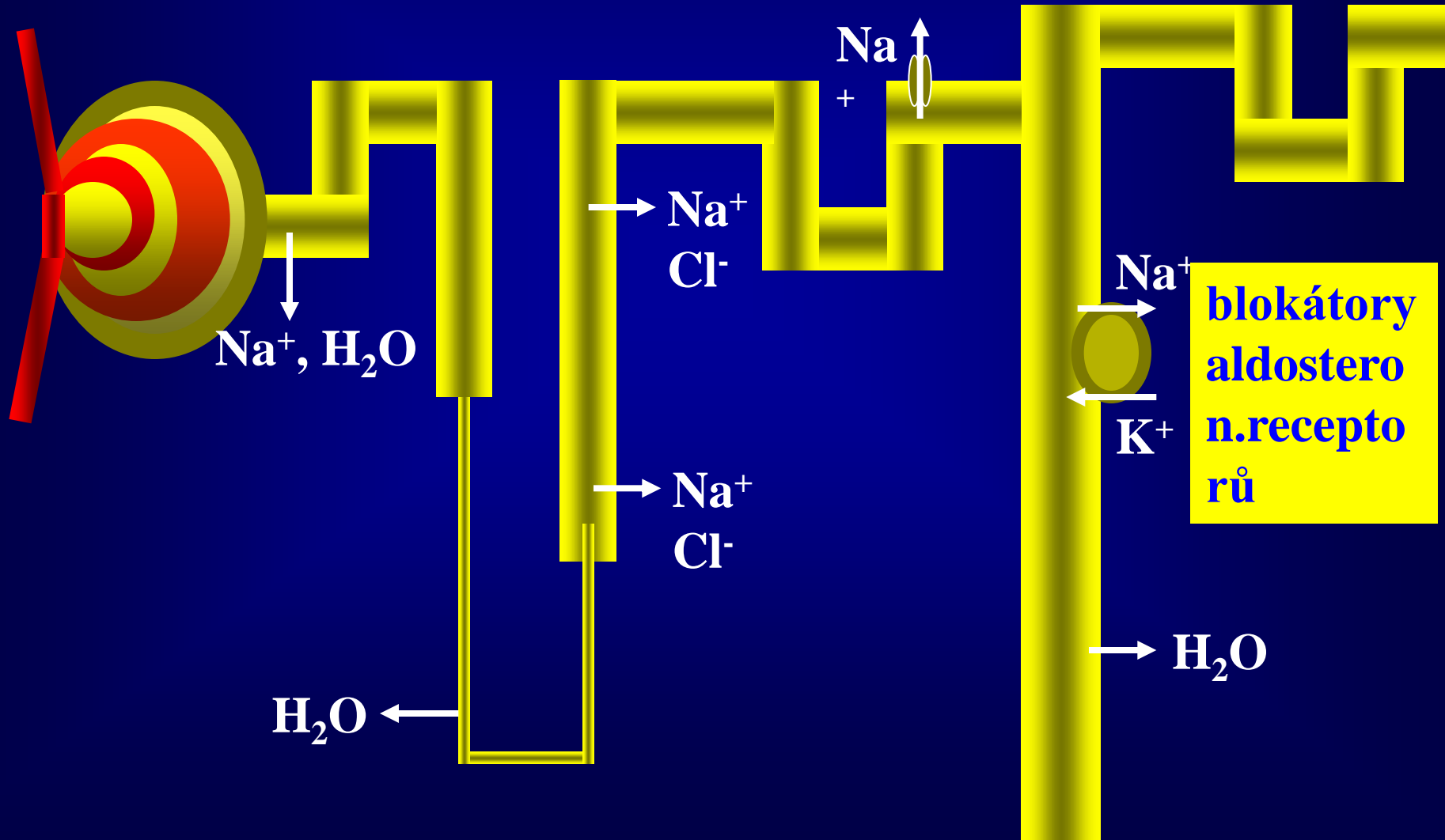
aldosteronový rec. v myokardu
stimulace proliferace fibroblastů



aldosteronový rec. v hl. sval. cév a edotelu
stimulace proliferace fibroblastů

**Inhibice ACE i blokáda AT1 rec. inhibuje aldost. rec.
nedostatečně - výhoda periferní blokády receptoru**

Místo účinku blok. aldosteron. receptorů v ledvině



SPIRONOLAKTON

- **blokáda aldost. receptorů**
- **v myokardu: inhib. prolif. fibroblastů (↓ dávky 25 mg/d)**
- **v ledvinách: inhib. Na/K pumpy v dist. kanálku s retencí kalia a s natriurézou (↑ dávky 50-300 mg/den)**
- **androgen-like efekt (gynekomastie, poruchy cyklu)**
- **aktivní metabolit s delším poločasem (>15 hod)**
- **pozor na riziko hyperkalemie**
- **efekt na myokard i ledviny stejný jako spironolakton**
- **nemá androgen-like efekt, lépe tolerován, nákladný**

Indikace antagonistů aldosteron. receptorů

- **chronické srdeční selhání** (snížení úmrtnosti nemocných o čtvrtinu), užití subdiuretických dávek, hlavním efektem je zabránění hyperplasie vaziva v myokardu a v cévní stěně, kombinace s ACE-I, betablokátory, kardiotoniky a diuretiky
- **hyperaldosteronizmus** (dávky významně vyšší)
- **deplece kalia a její prevence** (dávky střední)

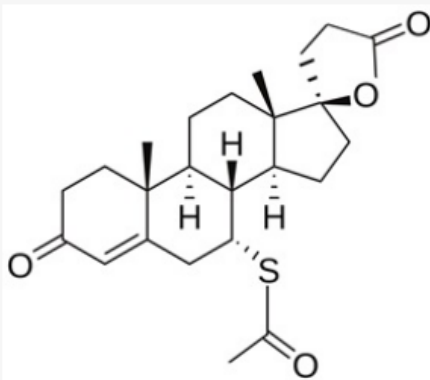
Spironolakton+cotrimoxazol

Drug interactions

Common antibiotic taken with a diuretic linked to sudden death

The Pharmaceutical Journal | 6 FEB 2015 | By Coeli Carr CA

Study highlights how taking trimethoprim-sulfamethoxazole and spironolactone together can increase the risk of sudden death in older patients.



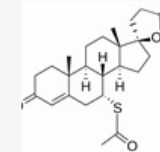
Source: Wikimedia Commons

Spironolactone (molecular structure pictured) a diuretic used to treat heart failure is associated with an increased risk of sudden death when combined with trimethoprim-sulfamethoxazole.

Spironolactone, a diuretic used to treat heart failure with side effects including hyperkalaemia (raised blood potassium levels), is associated with an increased risk of sudden death when combined with the antibiotic trimethoprim-sulfamethoxazole, according to a study^[1] published in the *Canadian Medical Association Journal* on 2 February 2015.

“Many people think trimethoprim-sulfamethoxazole [co-trimoxazole] is a fairly innocuous drug with not a lot of side effects,” says Tony Antoniou, lead author on the study and a pharmacist at St Michael’s Hospital in Toronto, Canada. But the trimethoprim — not the sulfamethoxazole — can also elevate potassium levels

Top Stories



Common antibiotic taken with a diuretic linked to sudden death

- › Researchers survey the psychological factors of medication adherence
- › Heartburn drug esomeprazole is first proton pump inhibitor to be sold outside pharmacies in the UK
- › Tamiflu shortens flu symptoms by a day, study finds
- › Perception of drug cost influences placebo response in Parkinson’s disease



THE Clinical Pharmacy CONGRESS

73 HOURS OF CLINICAL CONTENT

OVER 100 WORLD CLASS SPEAKERS

CPD ACCREDITED

www.pharmacycongress.co.uk

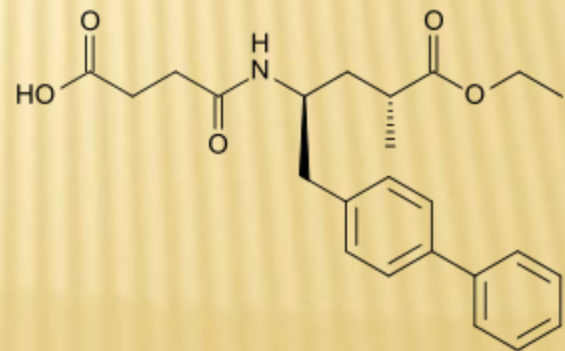
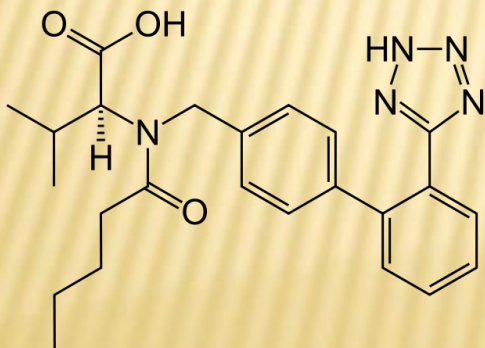
Key topics include: Dementia, Medicines, Respiratory Innovation, Patient safety, Anticoagulation, Hematology, Geriatrics, Rheumatology, and more.

NOVINKA V LÉČBĚ SRDEČNÍHO SELHÁNÍ

✘ Fixní kombinace LCZ 696:

valsartan+sacubitril(inhibitor neprilysinu)

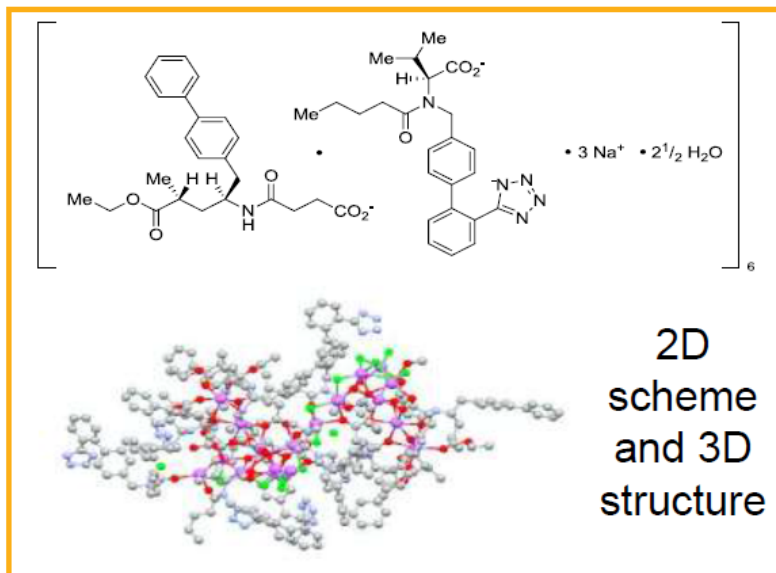
30.8.2014 závěry studie Paradigm-HF- o 20% snížena mortalita i hospitalizace oproti enalaprilu – 8442 PACIENTŮ



VALSARTAN+SACUBITRIL

- ✘ angiotensin receptor-neprilysin inhibitor – ARNI
- ✘ První ve své třídě
- ✘ **Sacubitril** – proléčivo, které se aktivuje etylací na LBQ657 esterázami a inhibuje neprilysin
- ✘ **Neprilysin** – zodpovídá za degradaci atriálního a mozkového natriuretického peptidu, jež oba snižují krevní tlak redukcí plazmatického volumu

LCZ696 - expected first-in-class ARNI¹ delivering sacubitril and valsartan



LCZ696 is a novel, crystalline complex comprising sacubitril and valsartan in their anionic forms, sodium cations and water molecules

Exclusivity based on several patent families and Regulatory Data Protection (RDP)

- LCZ696 complex patent family (EP, JP granted; US allowed)
- Combination patent family (US, EP, JP granted)
- Upon approval availability of
 - patent term extensions, and
 - RDP
- Expected Loss of Exclusivity
 - US: 2026
 - EU: 2026
 - JP: 2030

¹ Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor

PUBLIKACE V NEJM

Learn how NEJM.org uses cookies at the [Cookie Information](#) page.

INTRODUCING: NEJM Knowledge+

Most engaging way to prepare for board exams

Welcome Guest | [Renew, Subscribe or Create Account](#) | [Sign In](#)



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

SUBSCRIBE OR RENEW
Includes NEJM iPad Edition, 20 FREE
Online CME Exams and more >>



[HOME](#) | [ARTICLES & MULTIMEDIA](#) | [ISSUES](#) | [SPECIALTIES & TOPICS](#) | [FOR AUTHORS](#) | [CME](#)

Keyword, Title, Author, or Citation



ORIGINAL ARTICLE

Angiotensin–Nepriylsin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure

John J.V. McMurray, M.D., Milton Packer, M.D., Akshay S. Desai, M.D., M.P.H., Jianjian Gong, Ph.D., Martin P. Lefkowitz, M.D., Adel R. Rizkala, Pharm.D., Jean L. Rouleau, M.D., Victor C. Shi, M.D., Scott D. Solomon, M.D., Karl Swedberg, M.D., Ph.D., and Michael R. Zile, M.D. for the PARADIGM-HF Investigators and Committees
N Engl J Med 2014; 371:993-1004 | [September 11, 2014](#) | DOI: 10.1056/NEJMoa1409077

[Comments](#) open through September 17, 2014

Share: [f](#) [t](#) [g+](#) [in](#) [+](#)

[Abstract](#) | [Article](#) | [References](#) | [Citing Articles \(4\)](#) | [Comments \(11\)](#)

BACKGROUND

We compared the angiotensin receptor–nepriylsin inhibitor LCZ696 with enalapril in patients who had heart failure with a reduced ejection fraction. In previous studies, enalapril improved survival in such patients.

[Full Text of Background...](#)

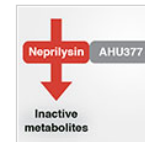
METHODS

In this double-blind trial, we randomly assigned 8442 patients with class II, III, or IV heart failure and an ejection fraction of 40% or less to receive either LCZ696 (at a dose of 200 mg twice daily) or enalapril (at a dose of 10 mg twice daily), in addition to recommended therapy. The primary outcome was a composite of death from cardiovascular causes or hospitalization for heart failure, but the trial was designed to detect a difference in the rates of death from cardiovascular causes.

[Full Text of Methods...](#)

MEDIA IN THIS ARTICLE

Video



Angiotensin–Nepriylsin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure.

FIGURE 1



TOOLS

- PDF
- Print
- Download Citation
- Slide Set
- Supplementary Material
- E-Mail
- Save
- Article Alert
- Submit a Letter
- Reprints
- Permissions
- Share/Bookmark

RELATED ARTICLES

EDITORIAL

Nepriylsin Inhibition — A Novel Therapy for Heart Failure

September 11, 2014 | M. Jessup

PERSPECTIVE

Paradigm Shifts in Heart-Failure Therapy — A Timeline

September 11, 2014 | C.A. Sacks and Others

PERSPECTIVE

PARADIGM-HF — The Experts' Discussion

September 11, 2014 | M. Jessup and Others

TOPICS

[Heart Failure](#)

MORE IN

[Research](#)
[September 11, 2014](#)

TRENDS

IONTOVÉ DYSBALANCE PO LÉCÍCH

- × Kalium
- × **Hypokalaemia**
- × Thiazide diuretics (e.g. bendroflumethiazide)
- × Loop diuretics (e.g. furosemide)
- × Beta₂ agonists (e.g. salbutamol)
- × Insulin
- × Aminoglycosides (e.g. Gentamicin)
- × **Hyperkalaemia**
- × Potassium-sparing diuretics (e.g. amiloride)
- × Aldosterone antagonists (e.g. spironolactone)
- × Angiotensin converting enzyme inhibitors (e.g. ramipril)
- × Angiotensin-II receptor antagonists (e.g. losartan)
- × Non-steroidal anti-inflammatory drugs (e.g. ibuprofen)
- × Heparin

MAGNESIUM

- × Magnesium
- × **Hypomagnesaemia**
- × Thiazide and related diuretics (e.g. bendroflumethiazide)
- × Loop diuretics (e.g. furosemide)
- × Digoxin
- × Aminoglycosides (e.g. gentamicin)
- × **Hypermagnesaemia**
- × Antacids (e.g. magnesium trisilicate)
- × Magnesium supplements

SODÍK

Hyponatraemia

- × Thiazide and related diuretics (e.g. bendroflumethiazide)
- × Loop diuretics (e.g. furosemide)
- × Vasopressin
- × Selective serotonin reuptake inhibitors (e.g. fluoxetine)

× Hypernatraemia

- × Sodium supplements (e.g. hypertonic saline)
- × Lithium
- × Tetracyclines (e.g. demeclocycline)
- × Amphotericin
- × Caution with drugs that contain a high content of sodium, e.g. effervescent formulations and intravenous drugs such as benzylpenicillin and aciclovir

VÁPŇÍK

- × **Hypocalcaemia**
- × Calcitonin
- × Bisphosphonates (e.g. alendronic acid)
- × **Hypercalcaemia**
- × Thiazide and related diuretics (e.g. bendroflumethiazide)
- × Vitamin D analogues
- × Lithium (chronic use)
- × Vitamin A