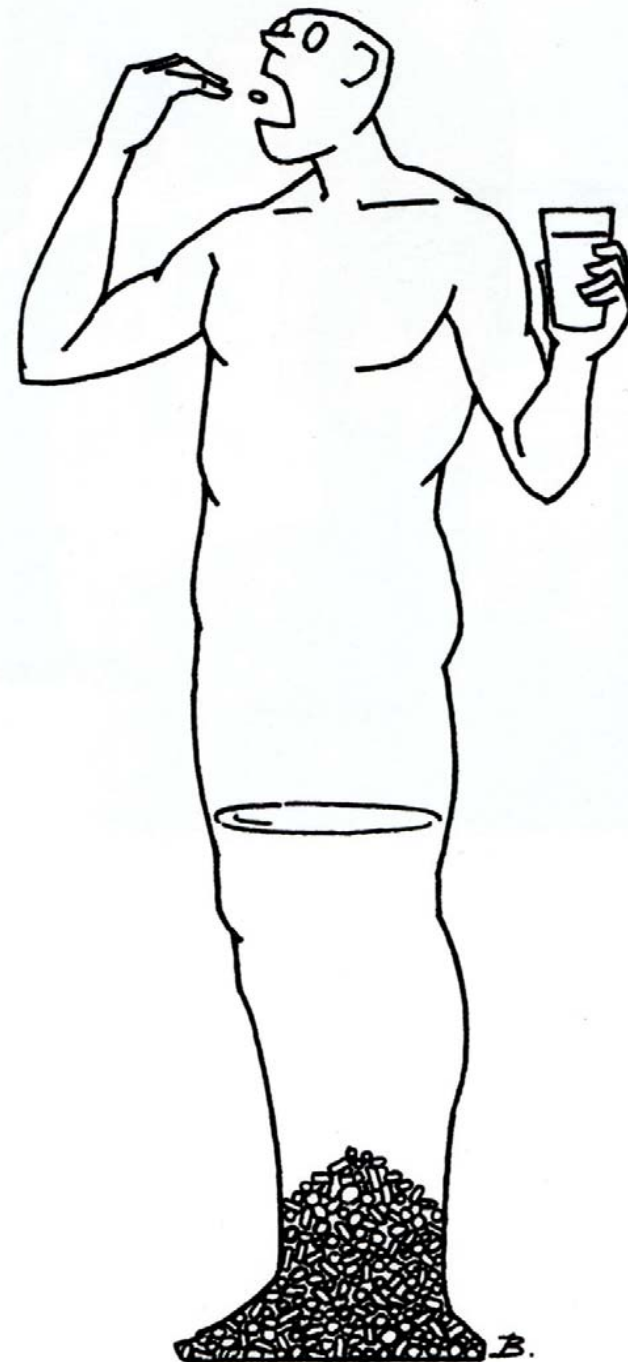


ANTIARYTMIKA, β -BLOKÁTORY, INHIBITORY ACE a SARTANY

Jan Bultas
2007



ANTIARYTMIKA

- významn skupina léků v léčbě
život ohrožujících chorob určená
převážně do rukou specialisty

Léčba arytmií

- AA mají často proarytmický efekt, proto léčíme pouze symptomatické arytmie zhoršující významně kvalitu života či zhoršující prognózu nemocného
- trend k užití elektroimpulzoterapie:
 - u **tachyarytmií** elektrokardioverze, implanatnabilní kardiovertr (ICD), ablace převodních drah či ektop. místa vzruchu katetrizačně radiofrekv. proudem
 - u **bradyarytmií** kardiostimulace

Typy arytmii

a) tachyarytmie

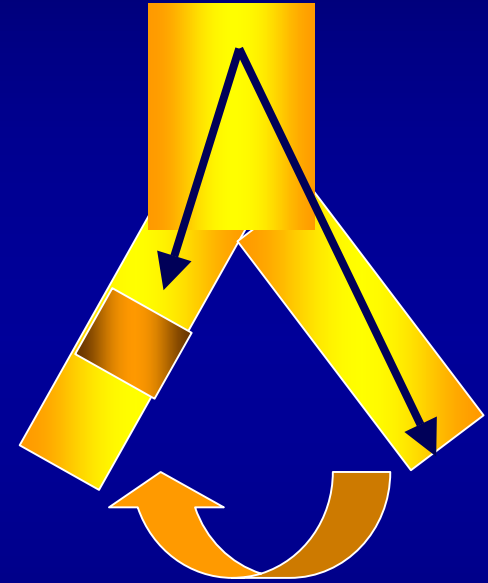
- původ - síně či komory
- extrasystoly, tachykardie, fibrilace či flutter

b) bradyarytmie

- sinusové a síňové blokády
- blokády převodu síně-komory
- nitrokomorové blokády

Mechanismus vzniku tachyarytmií

- zvýšená dráždivost
- zvýšená automaticita
- krouživý vzruch – re-entry
- vše může vznikat na různých úrovních (síně, komory)



Klasifikace antiarytmik

1. **„I. třídy“ - stabilizující membrány** (*inhibice rychlého Na kanálu*)
2. **β -blokátory** (*snížení adrenergní aktivace*)
3. **„III. třídy“ - prodlužující akční potenciál** (*inhibice K kanálu*)
4. **blokátory kalciového kanálu** (*inhib. pomalého Ca kanálu*)
5. **digoxin** (*komplexní působení*)
6. **adenosin** (*stimul. adenosin. receptorů*)
7. **bradiny** (*blokátory sinusového uzlu*)

AA I. třídy - stabilizující membrány blokádou natriového kanálu

- většina AA (*chinidin, procainamid, lidocain, ...*) opuštěna pro proarytmický potenciál
- propafenon a flecainid jediná užívaná AA I. tř.
- podobný efekt, flecainid výrazně účinnější
- zpomalují vedení síněmi, převodním syst. i komorami
- aplikace *p.o.* nebo *i.v.*
- indikace: fibrilace síní – léčba (verze) i profylaxe recidivy (*flecainid je nejúčinnějším antiarytm. v této indikaci*)
- NÚ: časté (30%), arytmie (*tachy i brady*), tremor, závratě

AA III. tř. - prodlužují akční potenciál inhibicí K kanálu

AMIODARON (*farmakodynamika a indikace*) „přítel“

- prodlužuje refrakteritu síní, převod. syst. i komor
- mírně blokuje beta-adrenergní receptory
- nežádoucí negat. inotropní efekt (opatrně u ♥ selh.)
- indikace: **většina tachyarytmií včetně fibrilace síní**
profylaxe náhlé smrti u nestabil. myok.
- **jediné AA snižující riziko fibrilace komor** (např. u ♥ selh.)
- **udržovací dávka nepřekračuje 200 mg denně** (dávka i obden), **nasycovací dávka 600-1200 mg 1-3 týdny**

AA III. tř. - prodlužují akční potenciál inhibicí K kanálu

AMIODARON (*farmakokinetika*) „falešný přítel“

- pomalu metabolizován, distribuce v tuk. tkáni
- **ultradelouhý poločas účinku (50 dnů)**, ultradelouhý nástup účinku (nasyčovací dávka) při p.o. podání
- **závažné lékové interakce – inhibuje důležité metabolické systémy** – CYP3A4, 2C9, 2D6, P-gp
- zvyšuje expozici např. u warfarinu, digoxinu,...
- **NÚ** (*časté – 30%*) - korneální depozita (nezávažné), **thyreopatie** (přev. hypo-), fotosenz., plicní fibrózy

AA III. tř. - prodlužují akční potenciál inhibicí K kanálu

SOTALOL

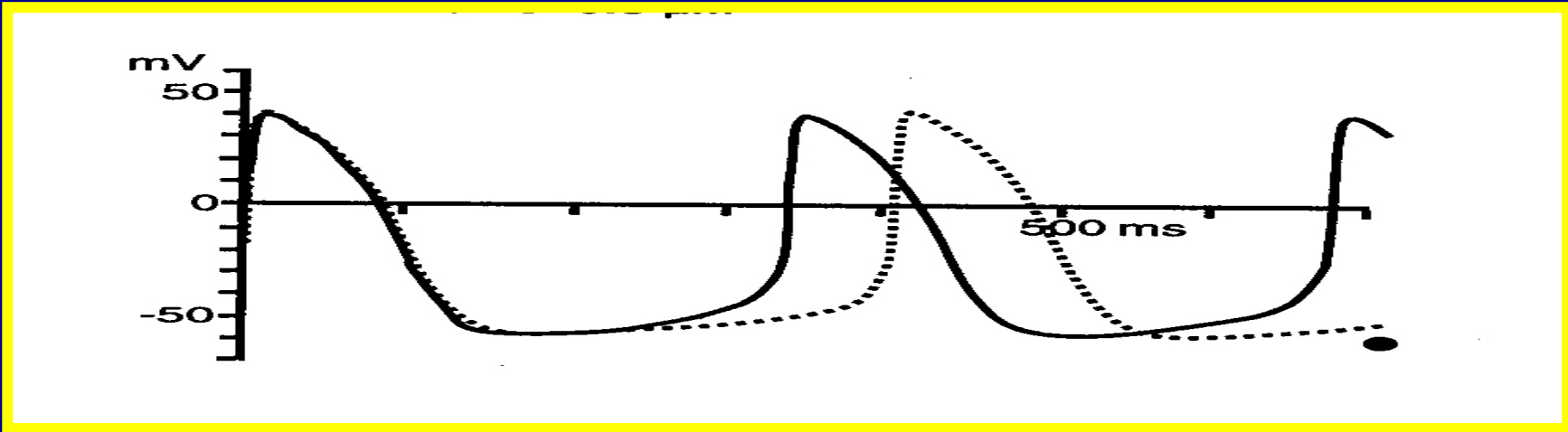
- odklon od užívání pro nižší antiarytmický efekt
- d-stereoisomer prodlužuje refrakteritu síní i komor
- l-stereoisomer je neselektivní betablokátor
- v nižších dávkách (2x80 mg) téměř čistý betablok.,
ve vyšších dávkách (od 2x 160 mg) též AA III. tř.
- indikace: **udržení sinusového r. po kardioverzi pro
fibrilaci síní**

Adenosin

- stimuluje adenosin-senzitivní K kanál
- silně zpomaluje síňo-komorové vedení
- krátké působení (sec), aplikace i.v. (6-18 mg)
- indikace: tachykardie na podkladě re-entry
(zastaví paroxysmus, diagnost. u tachykardie nejasné etiologie, SV zastaví, komorovou nikoli)
- NÚ: návaly, AV blokády
- může být podán i v graviditě

Ivabradin – představitel „bradinů“

- zpomalení spont. depolarizace v průběhu akčního potenciálu selektivně v sinusovém uzlu



- selektivní bradykardizující efekt
- indikovány u anginy pectoris ke snížení srdeční frekvence a ischemické zátěže

Preferenční místa působení AA

- **sinusový uzel a síně:** *beta-blokátory, ivabradin, amiodaron, procainamid, adenosin, flecainid*
- **AV uzel:** *beta-blokátory, verapamil, flecainid, amiodaron, digoxin, adenosin*
- **abnormální spojky mezi síněmi a komorami:** *flecainid, amiodaron*
- **komory:** *amiodaron, flecainid*

Výběr AA u nejčastějších arytmii

- fibrilace síní - konverze a udržení sinus. rytmu:
 - AA prodlužující repolarizaci síní
flecainid (nejúčinnější), **amiodaron** či **propafenon**
 - zpomalení převodu na komory:
 - AA zpomalující vedení AV uzlem
betablokátory, **verapamil**, **diltiazem**, **digoxin** (komb.)
- supraventr. tachykardie
 - AA zpomalující převod na komory (AV uzlem či spojkou)
betablok., **adenosin**, **verapamil**, **digoxin**, **flecainid**,
amiodaron, **propafenon**
- u většiny ost. arytmii preferujeme *elektroimpulzoterapii* (KS, ICD, elektrokardioverze, ablace,...)

β -BLOKÁTORY

- jedna z nejvýznamnějších
skupina léků v prevenci a léčbě
kardiovaskulárních chorob

Efekt α a β -adrenergní stimulace

$\alpha 1$	hladká svalovina (vask., GU) játra srdce	kontrakce glykogenolýza \uparrow kontraktility
$\alpha 2$	pankres (β -bb.) hladká svalovina (vask.)	\downarrow sekr. insulinu kontrakce
$\beta 1$	myokard juxtaglom. aparát	\uparrow TF a vedení, \uparrow kontraktility \uparrow reninu
$\beta 2$	hladká svalovina (vask., bronch., GU) játra	relaxace glukoneogeneze, glykogenolýza
$\beta 3$	tuková tkáň	lipolýza

Mechanismus účinku β -blokátorů

- účinek blokády receptorů β_1
- zpomalení tvorby vzruchu v sinusovém uzlu,
- zpomalení vedení vzruchu převod. systémem,
- snížení kontrakility myokardu
(pokles srdeční frekvence a srdečního výdeje, stabilizace myokardu - snížení fibril. prahu)
- snížení výdeje reninu (snížení krevního tlaku)
- účinek blokády receptorů β_2 a β_3
- zvýšení napětí svaloviny tepen (vazokonstrikce)
- zvýšení napětí svaloviny bronchů (bronchokonstrikce)
- metabolický efekt (lipolýza, hyperglykemie)

Farmakologie blokády receptorů β

- afinita k receptorům β_1 a β_2 (selektivita)
- přítomnost parciální stimulace rec. β (ISA)
- lipofilie x hydrofilie
- délka účinku
- vazodilat. efekt (stimulace rec. β_2 , blokáda rec. α , uvolnění NO, blokáda kalc. kanálu)

KARDIOSELEKTIVITA

- vliv na blokádu receptorů β_1 a β_2

a) kardioselektivní

- účinek omezen převážně na myokardiální receptory β
- *atenolol, betaxolol, bisoprolol, metoprolol, esmolol...*

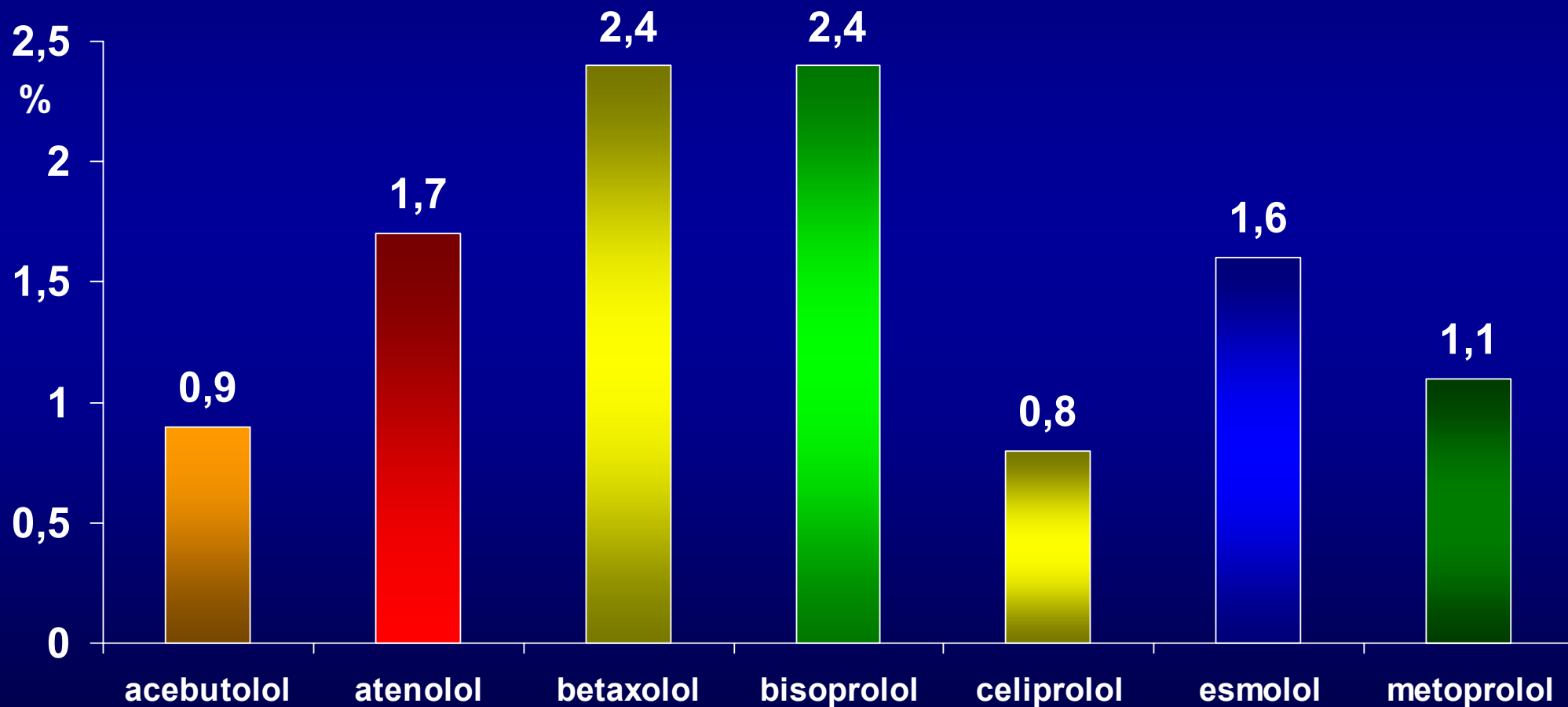
b) neselektivní

- blokáda též extrakardiálních receptorů β_2 (ev.též β_3)
(broncho- a vazokonstrikce, snížení lipolýzy a sekrece inzulinu)
- *metipranolol, pindolol, bopindolol...*

VÝZNAM KARDIOSELEKTIVITY

- větší dopad na **snížení mortality i morbidity** v sekundární prevenci i při léčbě srd. selhání
- nižší výskyt nežádoucích metabol. projevů
- **lepší tolerance** (vazo- a bronchokonstrikce)

Porovnání indexů selektivity u základních kardioselektivních β -blokátorů



PŘÍTOMNOST ISA

- účinek na stimulaci β -receptorů (**parc. agonismus**)

β -blok. s ISA: *pindolol, bopindolol...*

β -blok. bez ISA: *atenolol, betaxolol, bisoprolol,
metoprolol, metipranol....*

VÝZNAM ISA

- potlačení farmakodyn. účinků (zejm. bradykardie)
- snížení terapeut. efektu v rámci sek. prevence

HYDROFILITA X LIPOFILITA

a) lipofilní molekuly

- **pronikají snáze do CNS** (nespavost, deprese)
- **metabolizovány v játrech** (↓ biol. dosažitelnost)
- **variabilní hladina** (polymorfismus CYP)
- *metoprolol,...*

b) hydrofilní molekuly

- **nižší výskyt NÚ** (centrálně podmíněných)
- **vylučovány ledvinami** (delší účinek, ↑ dosažitelnost)
- *atenolol, bisoprolol...*

NEPROKÁZÁN ROZDÍL V KLINICKÉ ÚČINNOSTI

β - BLOKÁTORY SOUČASNĚ ANTAGONIZUJÍCÍ I RECEPTORY α

➤ **blokáda rec. α :**

mírná vazodilatace

snížení negat. metabol. dopadu

omezení bronchokonstrikce

➤ **výraznější efekt v léčbě srdečního selhání**

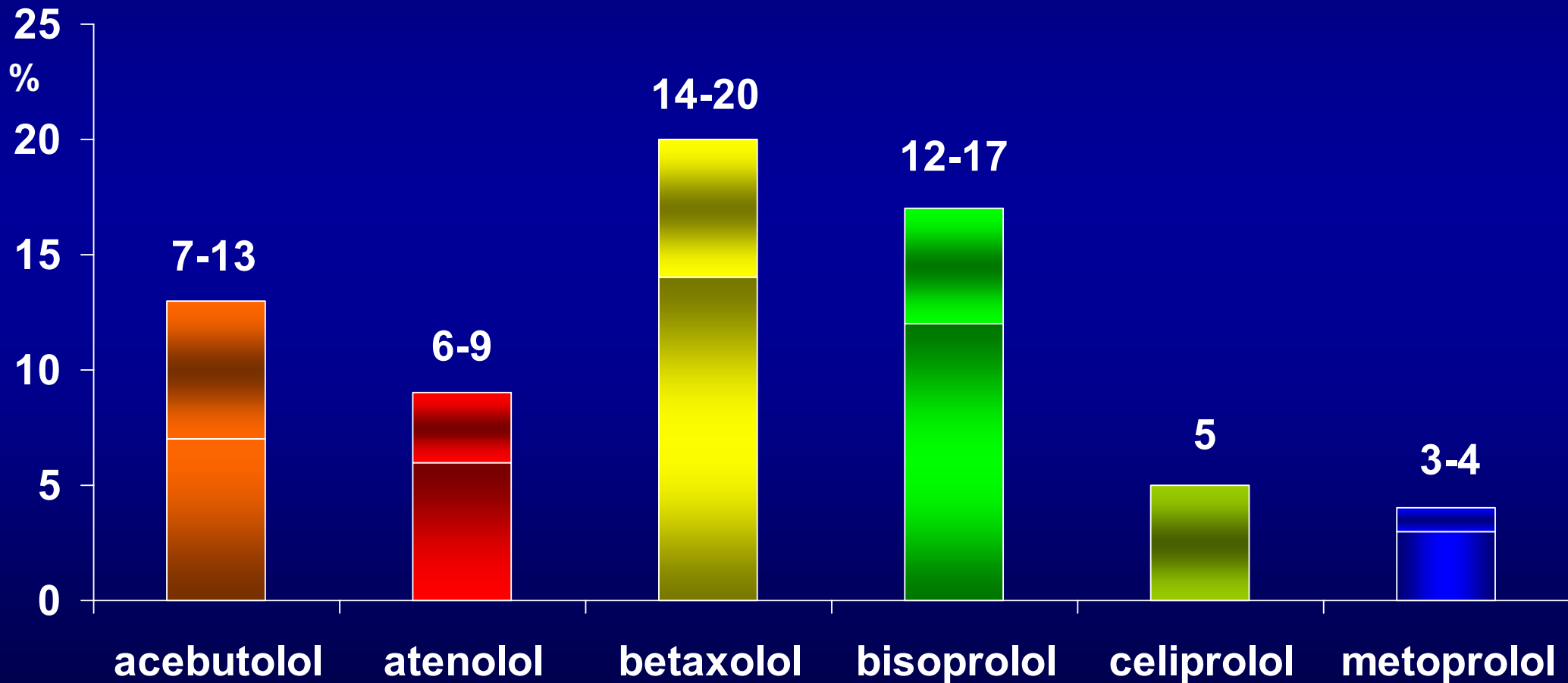
➤ **není dostatek údajů o účinku v rámci sek. prevence**

➤ *karvediol, (labetalol)...*

DÉLKA ÚČINKU β -BLOKÁTORŮ

- nutno zajistit dostatečnou hladinu β -blokátoru v době maxim. sympatikotonie, tj. v ranních hod., tj. v době max. výskytu akutních koronárních příhod
- zcela nevhodný je krátkodobě působící neretardovaný metoprolol

Porovnání biologického poločasu u základních kardioselektivních β -blokátorů



BETAXOLOL, BISOPROLOL

- výrazně kardioselektivní, bez ISA, **hydrofilní**
- dlouhý biologický poločas (15-20 hodin)
- malá variabilita v biodegradaci

METOPROLOL

- výrazně kardioselektivní, bez ISA, **lipofilní**
- krátký a variabilní biologický poločas
- výborně doložený klin. efekt - nejrozšířenější BB

ATENOLOL

- středně kardioselekt. hydrofilní bez ISA,
- střední doba účinku (6-9 hod), nutno 2x denně
- díky hydrofilitě nízký výskyt „centrálních“ NÚ

NEBIVOLOL

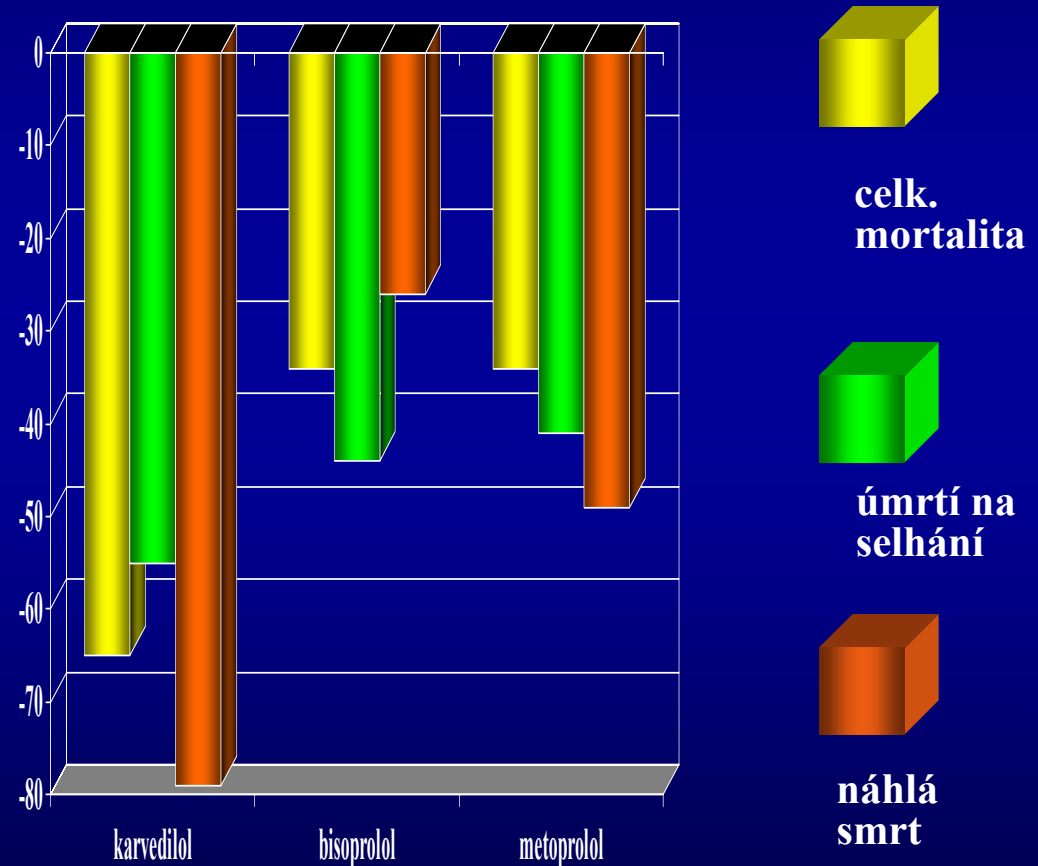
- středně kardioselekt., hydrofilní bez ISA
- biol. poločas 8-27 hod. (polymorf. metabolismu)
- výrazný vazodilat. efekt **nitrát like** účinkem

CELIPROLOL

- vysoce kardioselekt. hydrofilní s ISA
- delší biologický poločas (6-8 hodin)
- vazo-,bronchodilat. účinek (**stimulací rec. β_2**)

KARVEDILOL ($\alpha+\beta$ blok.)

- mírně kardioselekt., středně dlouhý biol. poločas (6-8 hod)
- významný vazodilatační účinek (α -lytický ef.)
- nejúčinnější lék k léčbě srdečního selhání
- preferujeme všude, kde není bronchokonstrikce a hypotenze



KARDIOVASKULÁRNÍ INDIKACE β -BLOKÁTORŮ

- arteriální hypertenze
- ischemická choroba srdeční:
 - akutní infarkt myokardu (IM)
 - stp IM – sekundární prevence
 - angina pectoris, nemá ischemie
- srdeční selhání
- arytmie (tachyarytmie)

β -BLOKÁTORY V LÉČBĚ HYPERTENZE

(viz léčba hypertenze)

β -BLOKÁTORY V LÉČBĚ ISCHÉMIE MYOKARDU

(viz léčba ischemie myokardu)

β -BLOKÁTORY PO INFARKTU MYOKARDU

MECHANIZMUS ÚČINKU β -BLOK. U ICHS

1) přímý antiischemický efekt

- ZLEPŠENÍM MYOKARDIÁLNÍ PERFUZE
 - SNÍŽENÍM SRDEČNÍ FREKVENCE
- SNÍŽENÍM METABOLICKÝCH NÁROKŮ
 - SNÍŽENÍM SRDEČNÍ FREKVENCE
 - SNÍŽENÍM KONTRAKTILITY

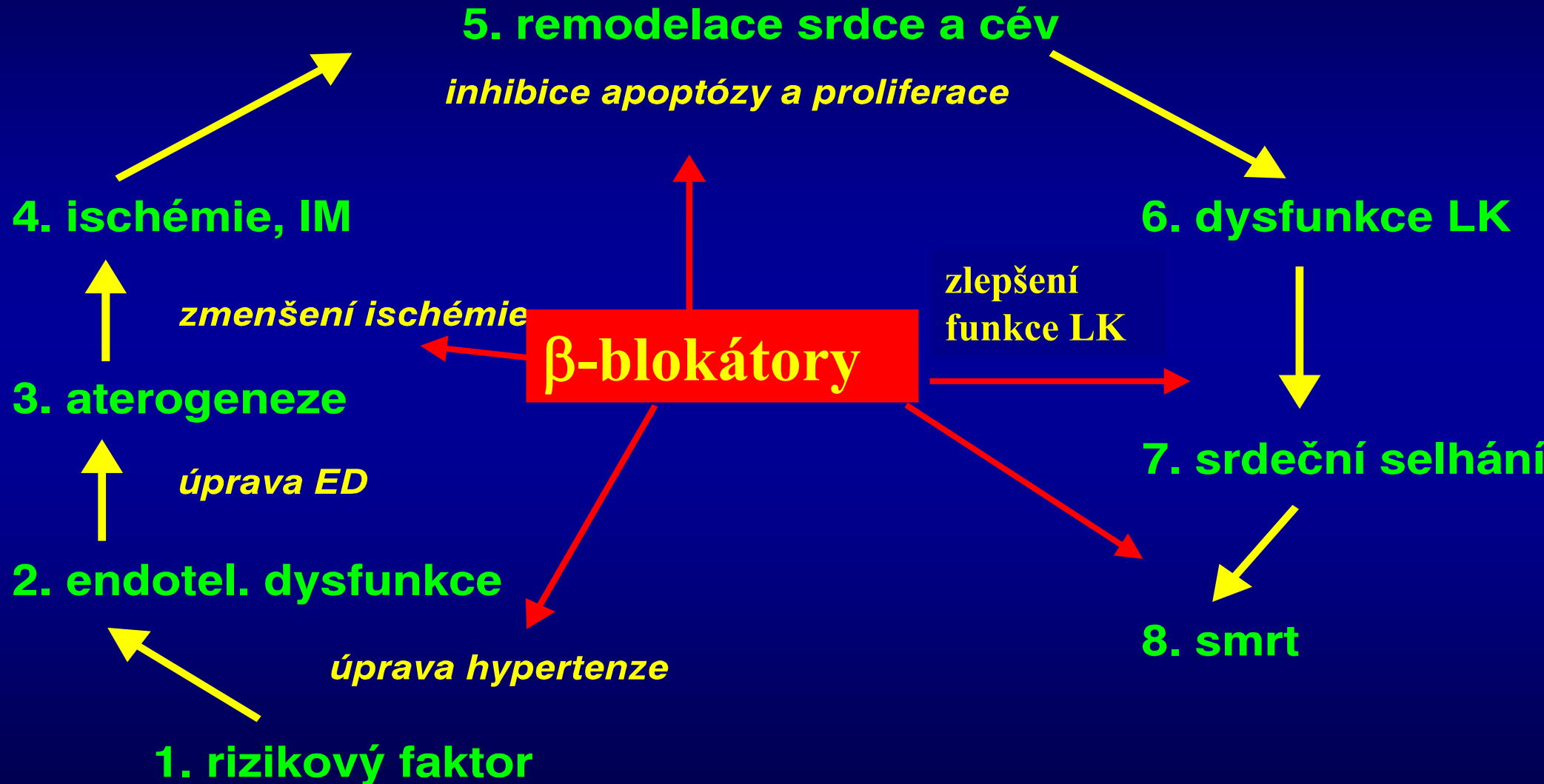
2) antiarytmický efekt

3) protidestickový efekt

4) inhibice apoptózy

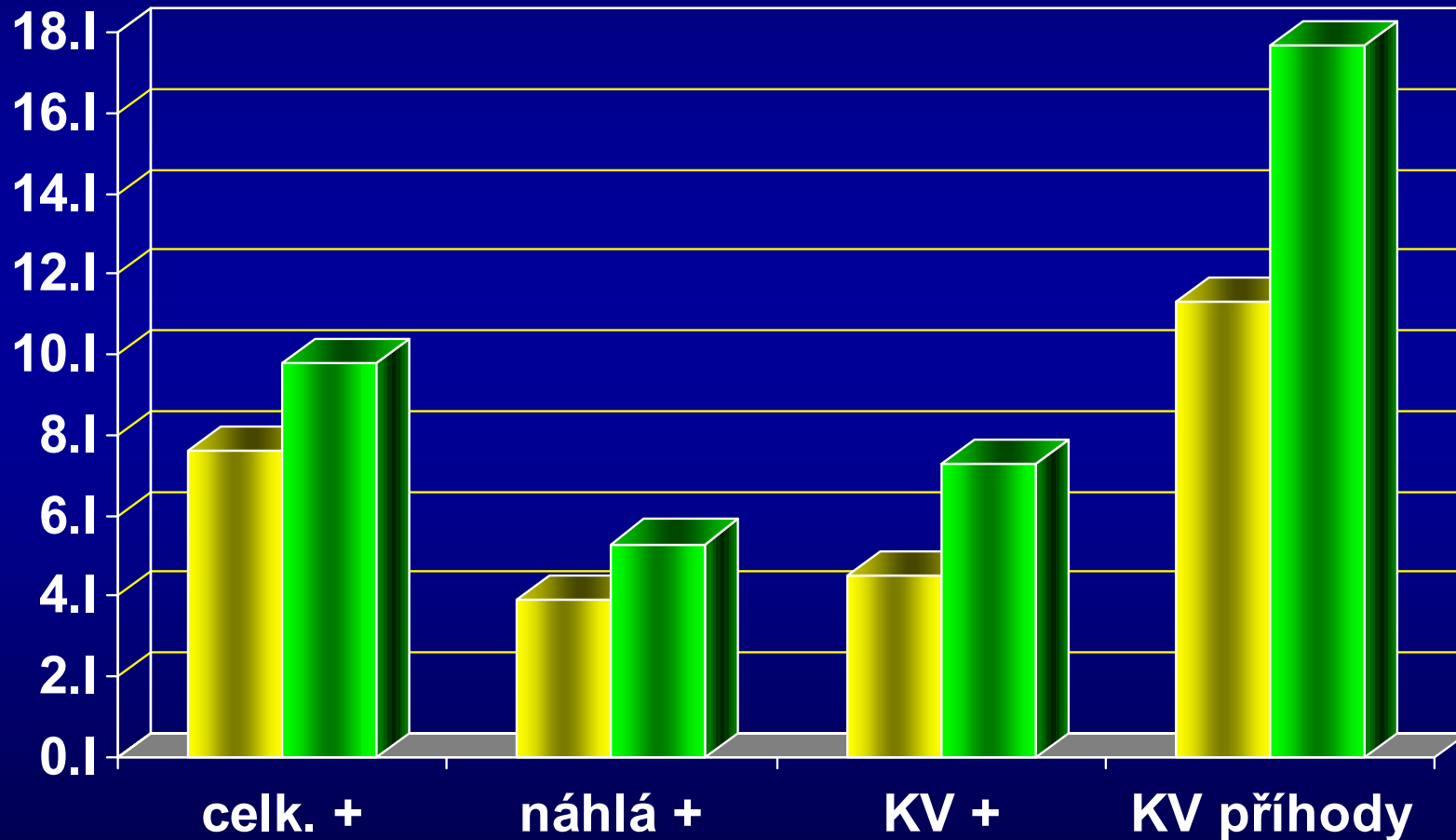
Pozor: nebezpečí zvýšení koronárního tonu

MÍSTA ÚČINKU β -blokátorů u ICHS



Efekt β -blokátorů po proběhlém IM

pokles celk. mort. o 23%, náhlé smrti o 32%, KV příhod o 38%

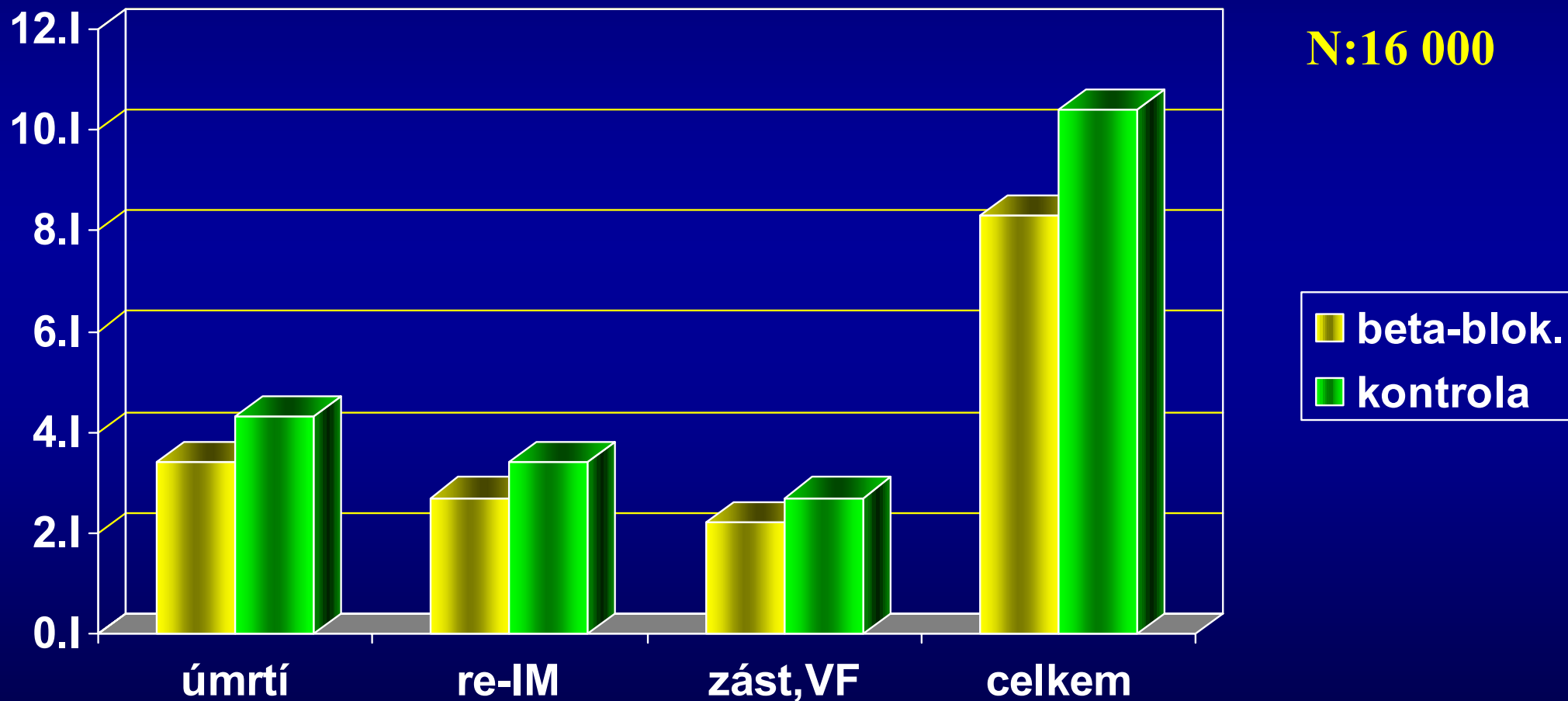


25 sekund.
prev. studií

■ beta-blok.
■ kontrola

Efekt β -blokátorů u akutního IM

pokles mortality o 15%, re-IM o 18%, příhod o 17%



β -blokátory v léčbě ICHS

dokumentován pokles:

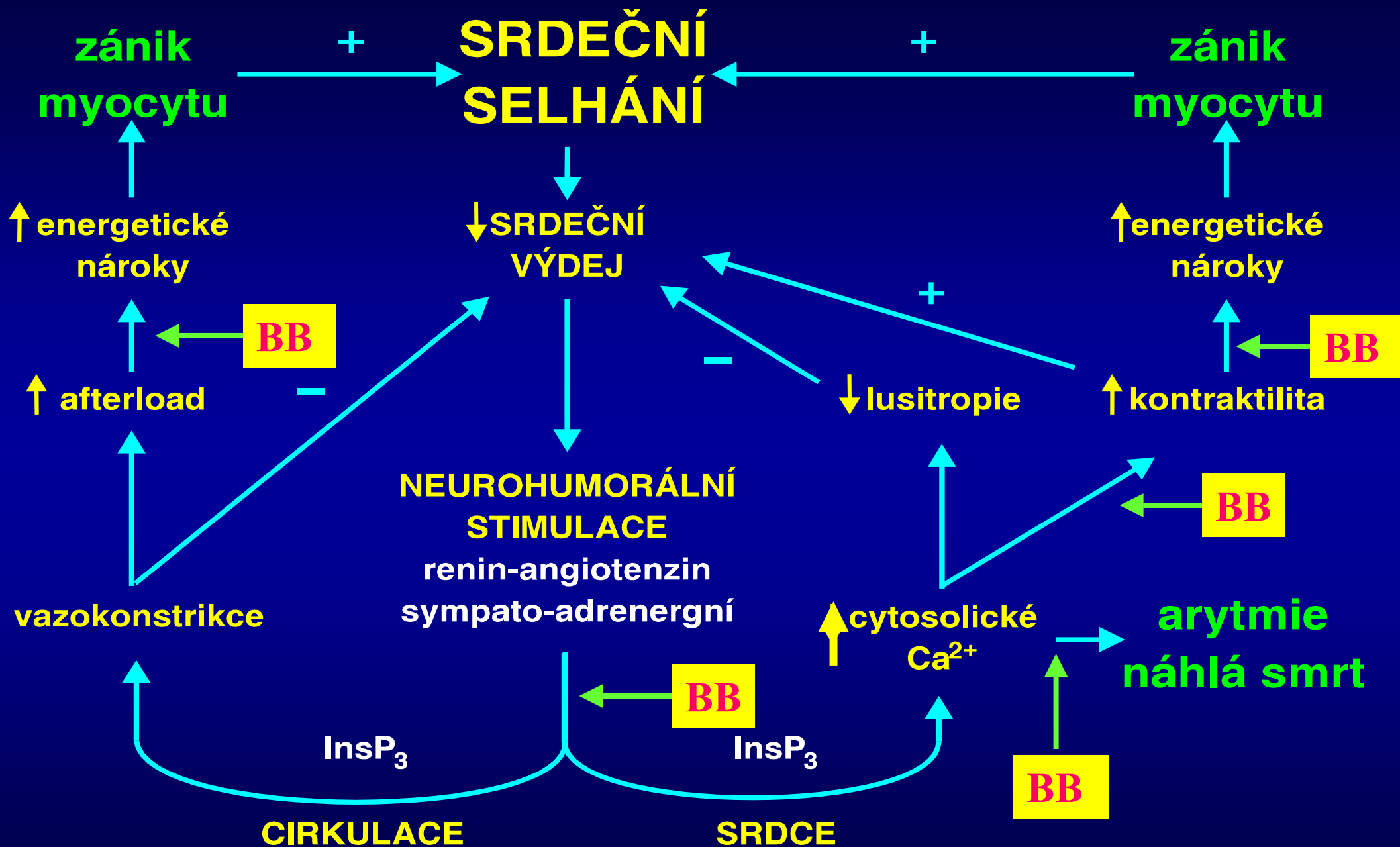
- **celkové mortality**
- **kardiovaskulární mortality**
- **kardiovaskulární morbidita:**
 - **infarktu myokardu**
 - **srdečního selhání**
- **zlepšení kvality života**

β -BLOKÁTORY V LÉČBĚ CHRONICKÉHO SRDEČNÍHO SELHÁNÍ

MECHANIZMUS ÚČINKU β-BLOKÁTORŮ V LÉČBĚ CHSS

- 1) **antiischemický efekt:** zlepšení myokardiální perfuze a snížení metabolických nároků
- 2) **antiarytmický efekt:** zvýšení fibrilačního prahu a potlačení zejm. komorových arytmií
- 3) **inhibice nežádoucích regulačních mechanismů:**
 - nadměrné stimulace katecholaminy
 - aktivace osy renin-angiotenzin-aldosteron

Výsledek: zlepšení kontraktility LK, zabránění remodelace LK, úprava elektronestability myokardu

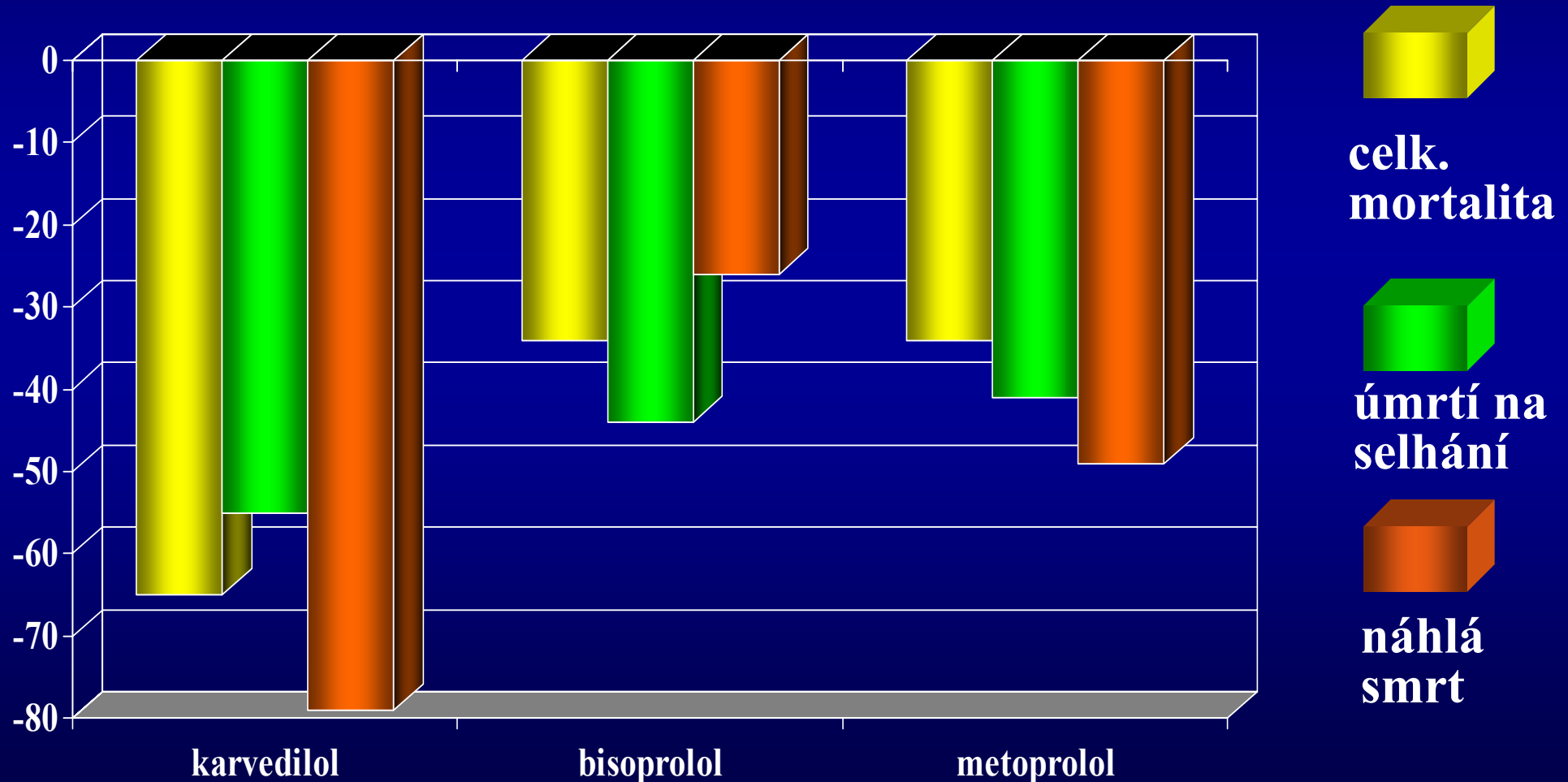


Pokles mortality u CHSS

US Carvedilol St.

CIBIS II

MERIT HF



β -BLOKÁTORY V LÉČBĚ PORUCH SRDEČNÍHO RYTMU

Mechanismus léčby atrytmií

- snížení excitability
- zpomalení vedení vzruchu
- prevence a léčba ischemie (prevence vzniku re-entry)

Efekt β -blokátorů u tachyarytmií

a) supraventrikulární

- sinusová tachykardie
- fibrilace a flutter síní s rychlou odpovědí komor
- po kardioverzi k udržení sinusového rytmu

b) komorové

- extrasystolická arytmie a její profylaxe
- komorová tachykardie a její profylaxe
- profylaxe fibrilace komor

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY β -BLOK.

- bronchiální obstrukce**
- převodní poruchy, bradykardie**
- vazokonstrikce**
- snížení kontraktility**
- dyslipidémie**
- nespavost, deprese, halucinace**
- obstipace, průjmy, plynatost**

Kontraindikace selektivních β -blokátorů

platné

- převodní poruchy
- význ. bradykardie:
< 55 pro nasazení BB,
< 45 pro vysazení BB
- feochromocytom

opuštěné

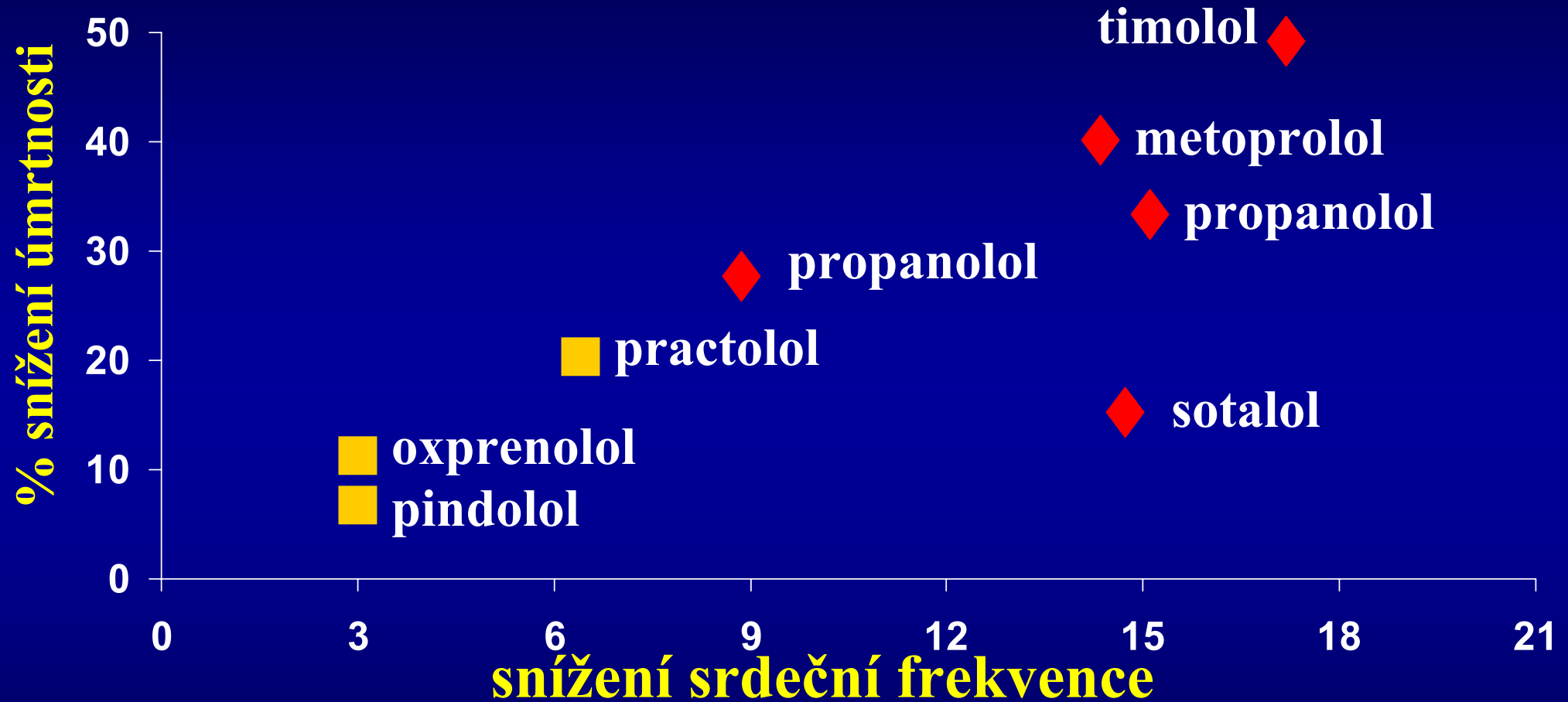
- astma, ch. bronchitis
- ICHDK
- Raynaudův sy.
- diabetes mell.
- deprese
- dyslipidémie

ODLIŠNÉ VLASTNOSTI β -BLOKÁTORŮ

- DOPAD NA TOLERANCI A KONTRAINDIKACE:

- při výskytu "centrálních" NÚ - hydrofilní
(*např. atenolol*)
- u ICHDK - s vazodilatační aktivitou
(*nebivolol, celiprolol*)
- u diabetu - vysoce kardioselektivní
(*betaxolol, bisoprolol*)
- u bronchiální obstrukce - vysoce kardioselekt.,
(*betaxolol, bisoprolol*) ev. β_2 stimul. (*celiprolol*)

Závislost klin. efektu β -blok. na poklesu TF



β -blokátory dávkuje podle TF (50-60/min)