

Antiarytmika, digitalis a inotropní látky

Jiří Vítovec

Farmakologie IV. ročník VL
podzim 2009

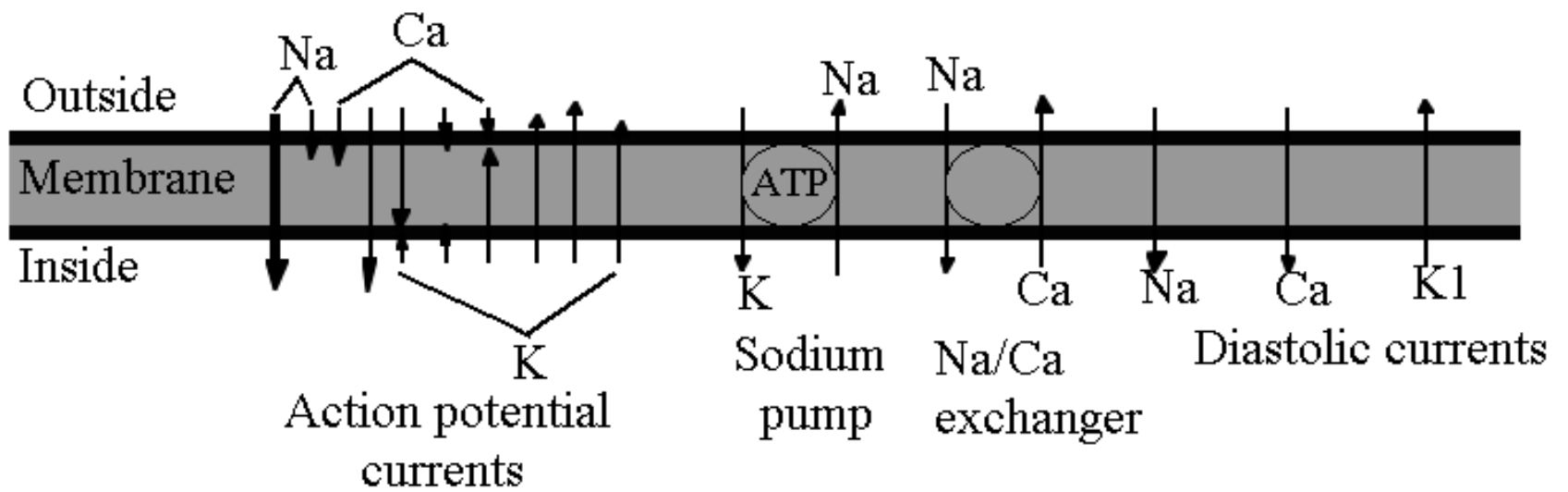
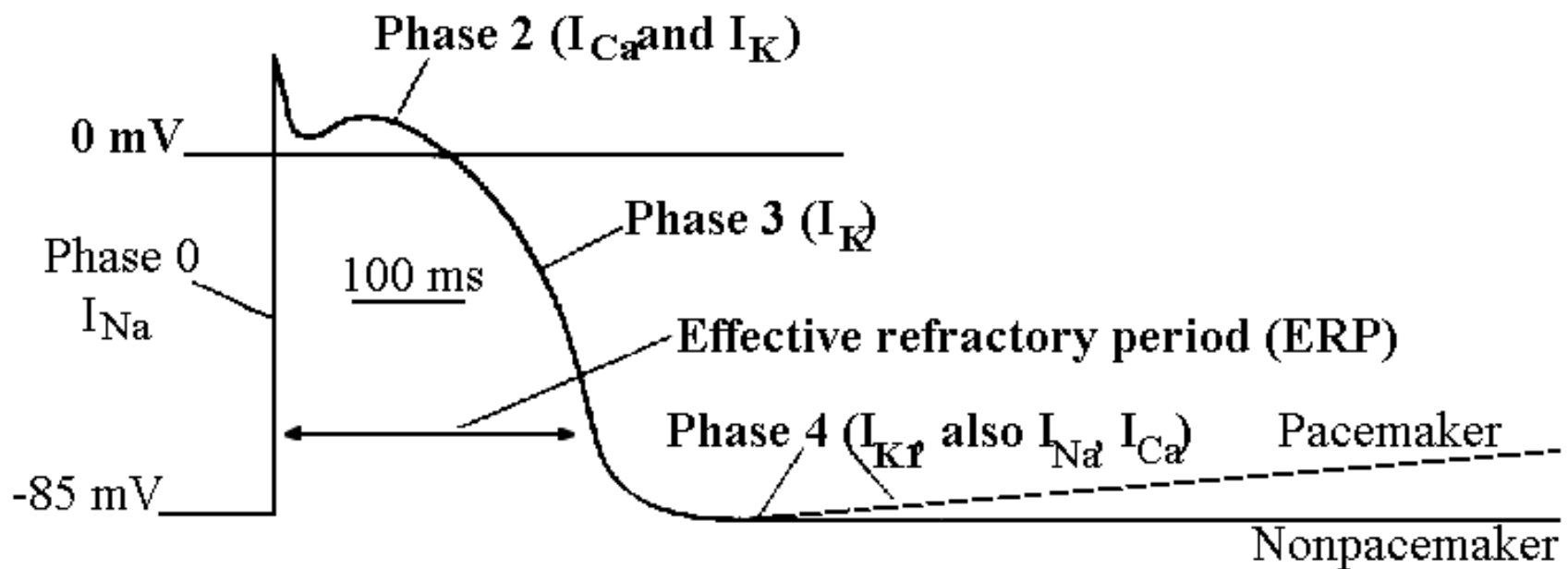
ARYTMIE

1. Poruchy tvorby impulzu

- abnormální automaticita SA uzlu
- přesun pacemakerové aktivity z SA uzlu

2. Poruchy šíření impulzu

- reentry mechanismus
- blokáda vedení vzruchu bez reentry
- abnormální cesta vedení vzruchu.



Sicilský gambit (Taormina 1991)

Antiarytmikum	Kanály			Receptory				Pumpa Na-K ATPáza	Klinické účinky			
	Na			Ca	K	α	B		M2	P	Fce LK	SF
	Rychlý	střední	pomalý									
Trimekain	N									0	0	
Mexiletin	N									0	0	
Moricizin	I									?	0	
Prokainamid		A			S					?	0	
Disopyramid		A			S			N		??	0	
Chinidin		A			S	N		N		0	?	
Propafenon		A					S			?	?	
Verapamil	N		V	V		S				?	?	
Diltiazem				S						?	?	
Bretylium					V	g	g			0	?	
Sotalol					V		S			?	?	
Amiodaron	N			N	V	S	S			0	?	
Pindolol	N						β_{1+2}			?	?	
Metoprolol	N						β_1			?	?	
Atropin								V		0	?	
Adenosin									?	?	?	
Digoxin								?	V	?	?	



1. e4 c5
2. b4 cxb4

Antiarytmika

Vaughan-Williams

- | | | |
|------|-------------------|--|
| I. | blokáda Na kanálu | Ia - chinidin, prokainamid
Ib - mesokain, mexitil
Ic - propafenon, ajmalin |
| II. | betablokátory | metoprolol, esmolol, sotalol |
| III. | blokáda K kanálu | amiodaron, dronedaron |
| IV. | blokáda Ca kanálu | verapamil |
| V. | ostatní | digoxin, adenosin, MgSO ₄ |

Chinidin - Ia

Účinky: tlumí reentry i ektopie v síních i v akcesor. dráze (WPW), vagolytický efekt

Dávka: **retar.formy 200-400 mg po 12 h.**

NÚL: prodl.QT-pKT-synkopa, sin. tachykardie, průjem, nausea, neg. inotropie

Indikace: **některé SVT s normální fcí LK**

KI: SS sy, prodl.QT, srdeční selhání, jaterní porucha, AV blokáda

Trimekain – Ib - mesokain

Účinky: sníží depolarizaci a automacii,
neovlivňuje vedení

Dávka: i.v. 100-200 mg bolus
infuze 2 - 4 mg/min

NÚL: poruchy CNS (desorientace)
snížit dávku při poruše jaterní
fce

Indikace: komorové arytmie při IM,
při předávkování digoxinem.

KI: hypotenze, porfyrie

Propafenon - Ic

Účinky: blokuje Na kanál, inhibuje aktivaci betareceptorů sympatiku.

Dávka: p.o. 150-300 mg po 8 hod.
i.v. 70 mg po 5 min., inf. 1 mg/min

NÚL: GIT příznaky, anticholinergní (retence moče, zácpa, sucho v ústech), cholestáza, prodlužuje QT

Indikace: fi.si., SVT, KES, KT, W-P-W

KI: SS sy, srdeční selhání, retence moče, myastenia gravis, obstr.ch.plicní

Ajmalin - Ic(a)

Účinky: prodloužení refrakt. periody, PQ,
QRS

Dávka: p.o. ajmalin 20-50 mg po 8
hod.

i.v. 50 mg po 5 min.
infuze 1-1,5 mg/min

NÚL: prodl. QTc - pKT, GIT příznaky
intrahepatální cholestáza, lupus like
sy

Indikace: SVT při W-P-W, KES, KT

KI: SS sy, prodl. QT, thyreotoxikosa,
hypotenze, endokarditis

Metoprolol – II

Účinky: selekt.beta-1 bez ISA,
neg.dromotropní a chronotropní vliv

Dávka: p.o. 50-200 mg po 12-24
hod.

i.v. 5-10 mg

NÚL: bronchospasmus, hypotenze

Indikace: SVT, KES, při IM prevence FK

KI: astma bronchiale, akutní srdeční
selhání,

Sotalol - II/III

Účinky: D,L forma, prodl.AP,
betalytický účinek větší než efekt
III.tř.

Dávka: p.o. 80-320 mg po 12 hod.
i.v. 20-60 mg 2-3 min,

NÚL: hypotenze, únava, TdP

Indikace: KES, KT a prevence FK

KI: prodl.QT, astma bronchiale, akutní
srdeční selhání

Amiodaron - III

Účinky: prodl. AP inhibicí K, Na i Ca kanálů

Dávka: p.o. 200 mg po 8 hod. 7 dní a dále 200 mg/den (pauza So, Ne)
i.v. 300-450 mg, inf. 450-1000 mg/den

NÚL: benefit x risk

Amiodaron - III

Indikace

- Φ Rekurentní paroxysmalní nebo persistentní) fibrilace nebo flutter síní.
- Φ Nemocní s bezprostředním rizikem arytmiické smrti, zvláště po IM s poruchou fce LK a srdečním selháním. Amiodaron se obvykle podává pouze v případě signifikantních či symptomatických komorových arytmií
- Φ Nemocní s implantovaným ICD s častými výboji, které zhoršují kvalitu života nemocného

Amiodaron

Nežádoucí účinky

- ☞ poruchy vedení vzruchu, bradykardie
- ☞ plicní fibróza 0,01%
- ☞ dysfunkce štítné žlázy \uparrow i \downarrow ,
- ☞ kožní deposita mikrokryсталů způsobují fotosenzitivitu kůže vystavené slunečnímu záření (u $> 1/3$ léčených) a namodralou barvu exponované kůže.
- ☞ depozita mikrokryсталů vznikají i v rohovce. Většina nežádoucích účinků je reverzibilní

Dronedaron - III

Účinky: blokuje K, Na a Ca kanály a prodlužuje trvání AP. Prodlužuje vedení AV uzlem, prodlužuje trvání QRS komplexu a prodlužuje ERP síní i komor.

Dávka: p.o. 400- 800 mg

NÚL: GIT obtíže (průjem, nauzea, zvracení)

Indikace: fibrilace a flutter síní

KI: nevhodný u ChSS

Ibutilid III

Účinky: inhibice K kanálu

Dávka: i.v. 1 mg po dobu 10 minut
možno po 2 min opakovat

NÚL: prodlužuje QT

Indikace: fibrilace síní

Blokátory Ca kanálu – IV.tř verapamil, diltiazem

Účinky:

Vliv na převodní systém (SA a AV uzel)

zpomalení intrakardiálního převodu,
hl. v AV uzlu

deprese spontánní depolarizace \Rightarrow ↓
automacie SA uzlu

nepůsobí na komorové tachyarytmie

Verapamil, diltiazem

Indikace: supraventrikulární tachyarytmie, fibrilace síní nezvládnutá digoxinem

NUL: AV blokáda, negativně inotropní účinek, pokles TK, alergie.

KI: hypotenze, AVB 2.a 3. st, WPW syndrom (usnadněno vedení aberantrními svazky), srdeční selhání

Interakce: BB (neg.inotropie a dromotropie)

Adenosin

- blokuje A_1 receptory
- snížení tvorby vzruchů v SA uzlu a zpomalení vedení AV uzlem.

Farmakokinetika

extrémně krátký $t_{1/2} < 10$ sek. Jedinou indikací je rychlé a efektivní (90-95% případů) zvládnutí AV uzlové reentry tachykardie.

Dávka: i.v. 6 mg rychle

možno po 2 min opakovat

Nežádoucí účinky

bolest hlavy, dušnost, tlak na hrudi. Astma bronchiale.

Ostatní antiarytmika :

Srdeční glykosidy (digoxin)

účinek negativně dromotropní - prostřednictvím stimulace vagu (prodlužují dobu síňokomorového převodu hl. v AV uzlu a Hisově svazku - prodlužují interval PQ na EKG) a tím kontrolují akci komor při fibrilaci síní.

Indikace: fibrilace a flutter síní

Hořčík, draslík, phenytoin při
tachyarytmiích po digoxinu

Význam hypokalemie a hypomagnesemie pro intoxikaci digoxinem

Rizika antiarytmické léčby

PROARYTMICKÝ VLIV

všechna antiarytmika!

NEGATIVNÍ INOTROPIE

IA+ IC, CaA, BB

OSTATNÍ

toxický vliv (plíce, játra ap.)

Léčba arytmií

PROGNÓZA ARYTMIE

- základní onemocnění, stav srdeční funkce, věk, hemodynamické následky

ANTIARYTMIKA

- benefit x risk, NÚL, interakce

OSTATNÍ

- vagové manévry, el.KV, overdiving, ablace akc.dráhy, AIDC, HTx

William Withering

1741-1799



An account of the foxglove, and some of its medical uses: with practical remarks on dropsy, and other diseases

Birmingham, England: M. Swinney, 1785: X, V.

Whither Withering's Legacy?



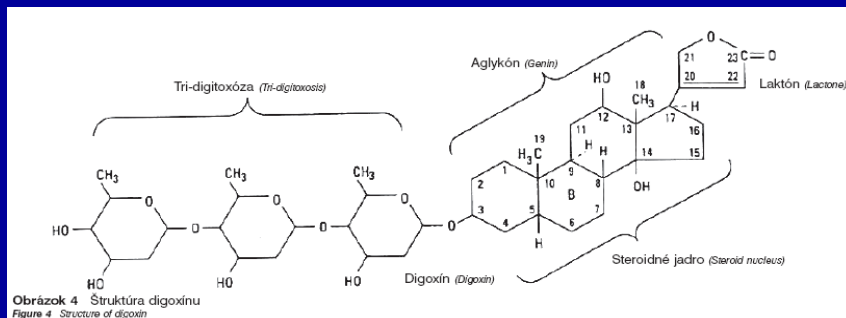
DIGITALIS LANATA

digoxin



DIGITALIS PURPUREA

digitoxin



Srdeční glykosidy účinky

Jejich inhibiční účinek na sodíko-draslíkovou (Na-K) ATPázu na buněčné membráně působí v myokardu zvýšení intracelulární koncentrace sodíku. Zvýšená koncentrace sodíku aktivuje výměnný sodíko-vápníkový (Na-Ca) systém, kdy je sodík zaměňován za vápník. Následný vzestup volného vápníku v myokardu zvyšuje stažlivost (pozitivně inotropní efekt). V autonomním nervovém systému zvyšuje digitalis parasymptický tonus a zároveň potlačuje sympatickou aktivitu. To spolu s prodloužením refrakterní periody v AV uzlu zpomalí síňokomorové vedení.

Farmakokinetika digoxinu

- ♥ 60 - 75% absorbováno z GIT
- ♥ $t_{1/2} = 36$ hodin
- ♥ 75% renální eliminace (GF i TEx)
- ♥ therap.plazm. [0,5-0,9 ng/ml=0,6-1,1 nmol/L]
- ♥ vazba na albumin 20 - 40 %
- ♥ metabolizován < 20%

Známky intoxikace digoxinem

G I T

- anorexie, nausea, zvracení,
průjem

CNS

- únava, deprese, žluté vidění

SRDEČNÍ

- arytmie

Arytmie při léčbě digoxinem

- △ KES (bigeminie)
- △ síňová tachykardie s blokádou
- △ AV junkční tachykardie
- △ SA i AV blokády (SAB, AVB)

Rizikové stavy při léčbě digoxinem



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

D I G

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

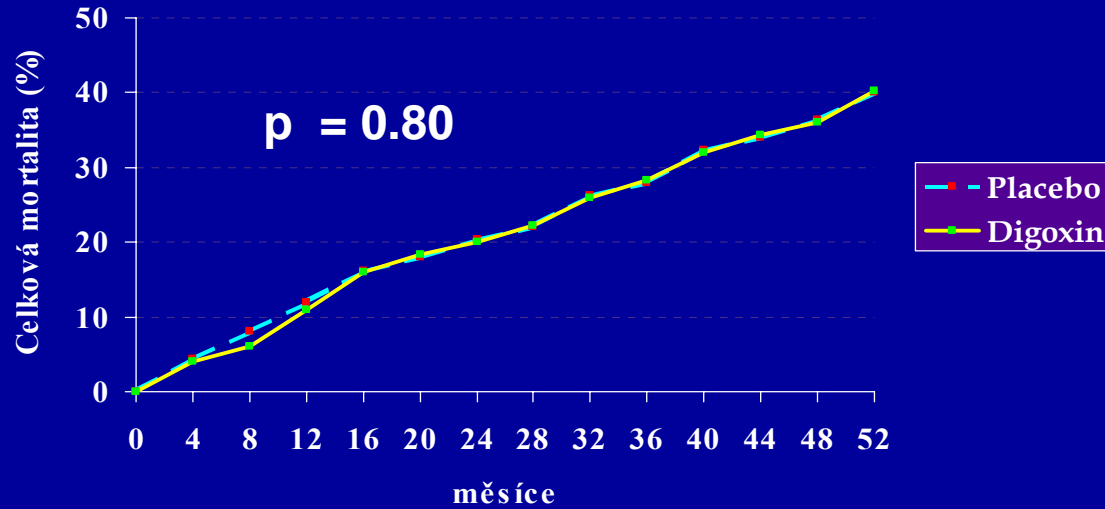
DIG : Cíl studie

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

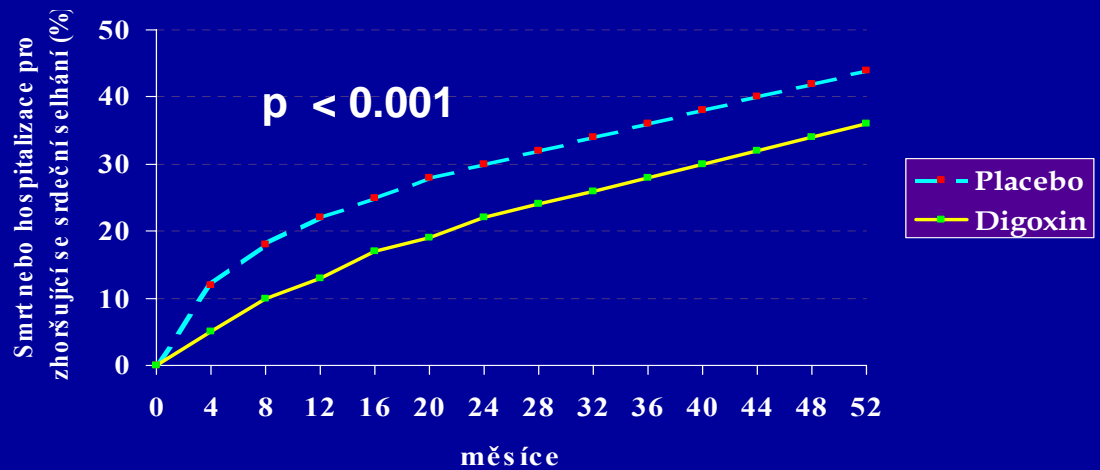
NEJM 1997

DIG

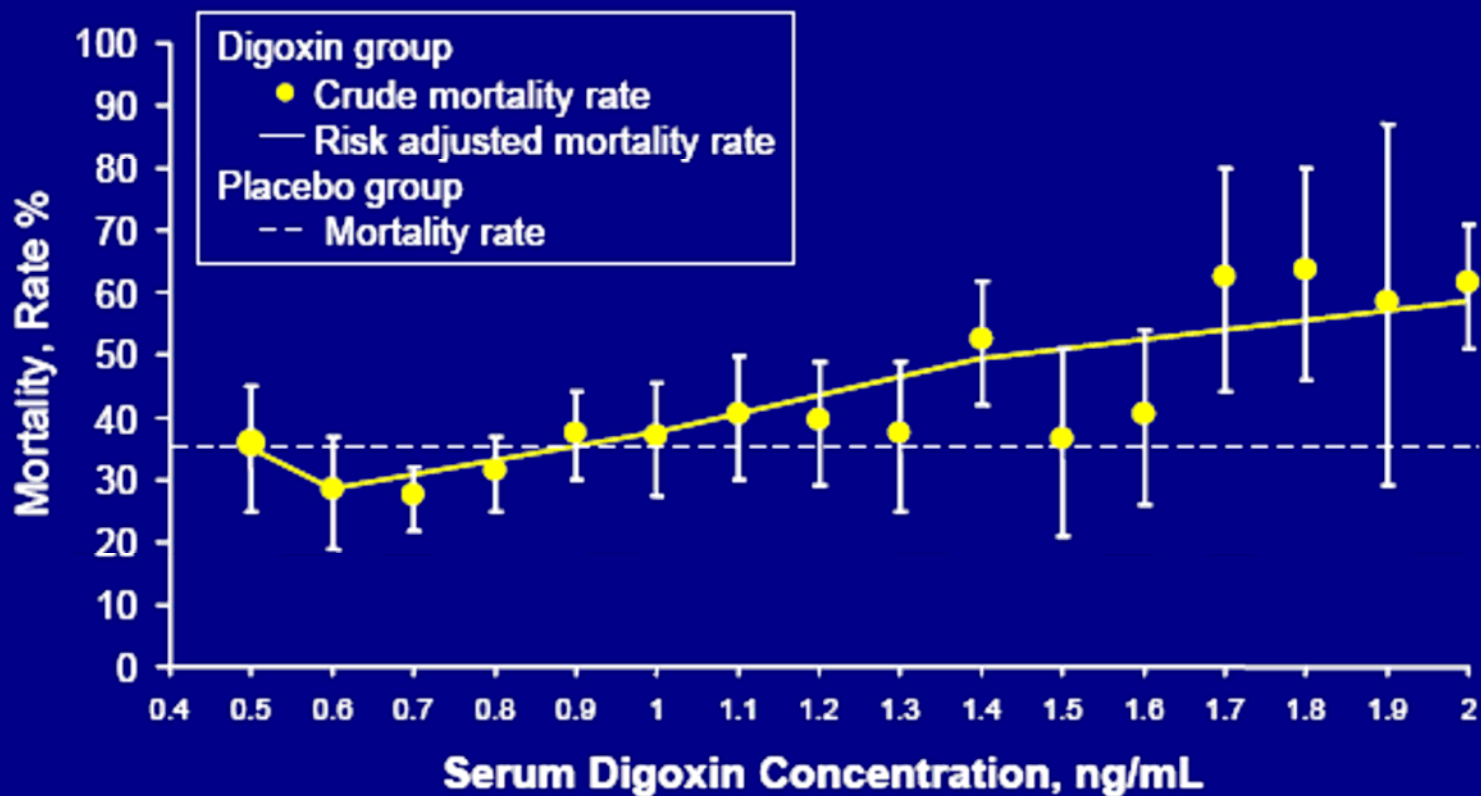
Celková mortalita



Mortalita a hospitalisace pro zhoršení srdečního selhání



All-Cause Mortality Rates by Serum Digoxin Concentration Groups



Indikace digoxinu

lék 3.volby (po ACE-I/ARB , BB
ev.diu) u symptomatických nemocných

[0,5- 0,9 ng/ml = 0,6-1,1 nmol/L]

fi.si. s rychlou odp.komor

kardiomegalie

cval



“After all, in spite of opinion, prejudice or error,
Time will fix the real value upon this discovery,
and determine whether I have imposed upon
myself and others, or contributed to the benefit of
science and mankind ”

Konec konců, i přes názor, předsudek a omyl, čas ukáže skutečnou hodnotu tohoto objevu a určí, zda jsem ošidil sebe i ostatní nebo jsem prospěl vědě a lidstvu.

Sir William Withering, Birmingham, July 1, 1785

Long live Withering's Legacy!!

Ostatní pozitivně inotropní látky

- ◆ Sympatomimetika
- ◆ Inhibitory PDE
- ◆ Calcium sensitizers

NORADRENALIN

- ◆ 0,01-0,03 ug/kg/min
- ◆ $t_{1/2}$ 3 min
- ◆ převážně vazokonstrikční účinek
- ◆ šokové stavy, cave hypovolemie

ADRENALIN

- ◆ 0,01-0,03 ug/kg/min i.v.
- ◆ 0,5 mg s.c., i.v., i.tr.
- ◆ $t_{1/2}$ 2 min
- ◆ více inotropní jak vazokonstrikční účinek
- ◆ anafylaktický šok, zástava

DOPAMIN

- ◆ 2-5 ug/kg/min - nízká dávka
5-10 ug/kg/min - střední dávka
- ◆ $t_{1/2}$ 2 min
- ◆ nízké dávky renoprotekce??
- ◆ střední dávky inotropie
- ◆ vysoké dávky vasokonstrikce

DOBUTAMIN

- ◆ 2 - 15 ug/kg/min
- ◆ $t_{1/2}$ 2,4 min
- ◆ inotropní účinek
- ◆ šokové stavy s nízkým MO
- AIM, pooperační
stavy, bridge před HTx

INHIBITORY FOSFODIESTERÁZY III (PDE III)

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

MILRINON

- ◆ 50-75 bolus po 10 min a poté infúze 0,375-0,75 ug/kg/min
- ◆ $t_{1/2}$ 150 min
- ◆ inotropní účinek a vazodilatační účinek
- ◆ akutní srdeční selhání

Calcium sensitizers

- ◆ zvyšují citlivost myokardu na intracelulární vápník cestou troponinu C
- ◆ působí vasodilataci otevřením K_{ATP} kanálů

LEVOSIMENDAN

- ◆ *Zahajovací dávka 12-24 $\mu\text{g}/\text{kg}$ se podává během 10 minut v infuzní formě*
- ◆ **Následuje udržovací infúze s dávkováním 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ po dobu 24 hodin**
- ◆ **$t_{1/2}$ 60 min**
- ◆ **inotropní účinek a vazodilatační účinek**
- ◆ **akutní srdeční selhání**