

Kardiotonika

Kardiotonika (kardiostimulační léčiva) potencují srdeční funkci zvyšováním srdeční frekvence (chronotropie) a myokardiální kontraktility (inotropie), což zvyšuje velikost srdečního výdeje a arteriální tlak. Rada z nich rovněž působí pozitivně dromotropně a lusitropně. Některé z těchto léků způsobují systémovou vazodilataci, jiné mají naopak vazokonstrikční účinky. Účinky těchto léků na srdeční sval je předurčují k použití při srdečním selhání, kardiogenním šoku a hypotenzii^[1]. Při léčbě srdeční nedostatečnosti se dnes dává přednost kardiotonikám přednost postupům, které snižují nároky na činnost myokardu – tj. snížení afterloadu či preloadu, případně obojího (diuretika, organické nitráty, blokátory vápníkových kanálů, ACE inhibitory).^[2]

Srdeční selhání a kardiogenní šok

Hlavní příčinou srdečního selhání a hypotenze způsobené akutním srdečním selháním (kardiogenní šok) je ztráta kontraktility myokardu, která vede ke snížené orgánové perfuzi a hypotenzii. Srdeční funkce se může zlepšit snížením afterloadu, zvýšením preloadu (zvýšeným objemem tekutiny) a zvýšením srdeční stažlivosti. Tímto mechanismem pracují právě kardiotonika. Sympatomimetika či inhibitory fosfodiesterázy se používají ke krátkodobé terapii, při dlouhodobém užívání mohou být zdraví škodlivá^[1]. Naopak srdeční glykosidy (digitalis a další) jsou bezpečné a účinné při dlouhodobém léčení srdečního selhávání^[1].

Cirkulační šok

Jedná se o formu šoku způsobenou hypovolémií (například při krvácivých stavech) či vazodilatací při infekci (septický šok). Ke zlepšení (tj. zvýšení) krevního tlaku se používají kardiotonika, zejména sympatomimetika jako beta-agonisté. Často se používají současně s infuzemi a vazokonstrikčními léčivy.

Třídy léčiv a obecné mechanismy jejich působení

Kardiotonika můžeme rozdělit do čtyř základních tříd: agonisté beta-adrenoceptorů (beta-agonisté), srdeční glykosidy (digitalis a jiné), inhibitory fosfodiesterázy a kalciové senzibilizátory.

Beta-agonisté

Jedná se o sympatomimetika, která se váží na srdeční β -adrenoceptory. Aktivace β -1 a β -2 adrenergických receptorů vede ke zvýšení srdeční frekvence a kontraktility, což zvyšuje srdeční výdej. Jejich aktivace rovněž působí pozitivně dromo- a lusitropně. Tyto léky jsou indikovány při akutním i refrakterním srdečním selhání a při cirkulačním šoku. Agonisté β -adrenoceptorů se váží na β -receptory v srdci a hladké svalovině. Mají rovněž účinky v jiných tkáních než srdci, zejména v hladké svalovině bronchů (relaxace), játrech (stimulují glykogenolýzu) a ledvinách (stimulují uvolňování reninu). Způsobují tedy srdeční stimulaci (zvýšená srdeční frekvence, kontraktilita, rychlost převodu, relaxace) a systémovou vazodilataci. Může dojít k vzestupu arteriálního tlaku, avšak ne nezbytně, jelikož pokles cévní resistance se navzájem ruší s nárůstem srdečního výdeje. Konečný účinek na tlak krve tedy odvisí od relativního vlivu na srdeční nebo cévní receptory^[1]. β -agonisté způsobují β -receptorovou down-regulaci, což limituje jejich použití na krátkodobé. Jelikož se jedná o katecholaminy (a mají nízkou biologickou dostupnost) musejí být podávány intravenózní infuzí^[1]. Princip fungování β -adrenergických receptorů – viz výše.

Specifické léky a jejich terapeutické použití

Tabulka ukazuje několik různých β -agonistů, které se klinicky používají k léčbě srdečního selhání a cirkulačního šoku. Jedná se buď o přírodní katecholaminy nebo jejich analoga. Téměř všechny mají i určitý stupeň α -agonistické účinnosti. Pro některé z těchto léků je receptorová selektivita vysoce závislá na jejich dávce.

β -agonisté

Lék	Receptorová selektivita	Klinické použití	Komentář
Adrenalin	β -1 = β -2 > α -1 = α -2	Anafylaktický šok; kardiogenní šok; srdeční zástava	Nízké dávky způsobují srdeční stimulaci a vazodilataci. Ve vysokých dávkách působí vazokonstrikčně.
Noradrenalin	β -1 = α -1 > β -2 = α -2	Těžká hypotenze; septický šok	Reflexní bradykardie maskuje přímé stimulační účinky na SA uzel.
Dopamin	β -1 = β -2 > α -1	Akutní srdeční selhání, kardiogenní šok a akutní renální selhání	Biosyntetický prekurzor noradrenalinu, stimuluje jeho uvolňování. V nízkých dávkách stimuluje srdce a snižuje systémovou cévní rezistenci. Ve vysokých koncentracích působí vazodilatačně.
Dobutamin	β -1 > β -2 > α -1	Akutní srdeční selhání; kardiogenní šok; refrakterní srdeční selhání	Čistým účinkem je srdeční stimulace se slabou vazodilatací.
Isoproterenol	β -1 = β -2	Bradykardie a AV blokáda.	Čistým účinkem je srdeční stimulace a vazodilatace s malou změnou tlaku.

Vedlejší účinky a kontraindikace

Hlavním vedlejším účinkem β -agonistů je srdeční arytmie. Jelikož zvyšují potřebu kyslíku pro myokard, mohou urychlit vznik anginy pectoris u pacientů s onemocněním koronárních tepen. Mohou rovněž způsobovat bolesti hlavy a třes^[1].

Srdeční glykosidy (digitalis)

 *Podrobnější informace naleznete na stránce Srdeční glykosidy.*

Užívají se již více než 200 let k léčbě srdečního selhání. Představují rodinu sloučenin odvozených z rostliny *Digitalis purpurea* (náprstník). Tato léčiva inhibují Na^+/K^+ ATPázu srdeční sarkolemy, což vede ke zvýšení množství intracelulárního vápníku přes $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -výměňkový systém. Zvýšení nitrobuňčného kalcia následně stimuluje uvolňování dalšího vápníku ze sarkoplasmatického retikula, jeho vazbu na troponin C, což zvyšuje kontraktilitu.

Vzhledem k dlouhému poločasu rozpadu digitalisu, je třeba tento fakt zvažovat při dávkování. Je třeba jej podávat několik dní, abychom dosáhli jeho terapeutické hladiny v plasmě (0,5-1,5 ng/ml^[1]). Digitalis má poměrně úzké terapeutické okno. Plazmatické koncentrace vyšší než 2,0 ng/ml mohou působit toxicky^[1]. Digitalisová toxicita se projevuje (někdy až život ohrožujícími) srdečními arytmiemi. Ke snížení hladin digitalisu se používá Digibind (imunitní mechanismus) nebo dodání draslíku (zejména souvisí-li toxicita s hypokalemií).

Terapeutické použití:

Srdeční selhání

Sloučeniny digitalisu mají kardiotonické účinky a užívají se při srdečním selhání. Ačkoli jsou již k dispozici nová a efektivnější léčiva, digitalis je stále hojně používán. Klinické studie pacientů se srdečním selháním ukázaly, že digoxin, je-li užíván spolu s diuretiky a vazodilatátory, zvyšuje srdeční výdej a ejekční frakci a snižuje plnicí tlaky a tlak v zaklínění plicních kapilár^[1]. To snižuje městnání v plicích a riziko vzniku edému. Tepová frekvence se mění nepatrně. Tyto účinky jsou očekávány u léku, který zvyšuje inotropii.

Atriální fibrilace a flutter

Fibrilace síní a flutter síní vedou ke zrychlené komorové frekvenci, která může postihnout jejich plnění (snížení doby jejich plnění). Digoxin a jiné léky z této skupiny jsou užitečné ve snižování ventrikulární frekvence, která byla iniciována zvýšenou frekvencí stahů síní. Mechanismus tohoto prospěšného působení digoxinu spočívá v jeho parasymptomimetickém účinku. Aktivace vagu může snižovat rychlost vedení vzruchu atrioventrikulárním uzlem až do té míry, že jsou některé impulzy blokovány. Ke komorám je následně přiváděno menší množství impulzů a frekvence stahů komor klesá. Digoxin navíc zvyšuje relativní refrakterní periodu v AV uzlu.

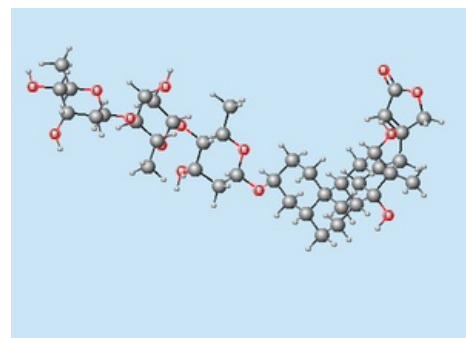
Specifické léky ze skupiny srdečních glykosidů

Lék	Ústní absorpce	Poločas (hodiny)	Eliminace
Digoxin	75 %	40	ledviny
Digitoxin	>90 %	160	játra
Oubain	0 %	20	ledviny

Pozn.: Oubain se dnes již neužívá. ^[2]

Vedlejší účinky a kontraindikace

Nejvýznamnějším vedlejším účinkem digitalisu je srdeční arytmie, zejména síňová tachykardie a atrioventrikulární blokáda. Léčivo je kontraindikováno u pacientů trpících hypokalémií, AV blokádou nebo Wolff-Parkinson-Whiteovým syndromem. Poškození renálních funkcí vede ke zvýšení plazmatické koncentrace digitoxinu, jelikož je eliminován ledvinami.



Digoxin

Inhibitory fosfodiesterázy

Jedná se o léky, které inhibují enzym (**cAMP-dependentní fosfodiesterázu, PDE**) odpovědný za snižování cAMP. To vede ke zvýšení koncentrace cAMP, což v srdci působí pozitivně inotropně a chronotropně. cAMP je druhým poslem ve dráze, kterou zahajuje navázání katecholaminů na beta1-adrenergní receptory spřažené s Gs-proteiny. Následuje aktivace adenylcyklázy a vznik cAMP. cAMP (reakcí s dalšími intracelulárními posly) zvyšuje kontraktilitu, srdeční frekvenci a rychlost vedení vzruchu.

Tato léčiva se užívají k léčbě akutního a refrakterního srdečního selhání, nikoli však chronického srdečního selhání. Používané léky jsou zaměřeny na izoformu 3 cAMP-dependentní fosfodiesterázy (PDE3) ^[1].

Terapeutická indikace

Kardiostimulační a vazodilatační vlastnosti PDE3 inhibitorů je předurčují k léčbě srdečního selhání. Dilatace arterií snižuje afterload selhávající komory a vede ke zvýšení ejekční frakce a orgánové perfuse. Redukce afterloadu vede k sekundárnímu poklesu preloadu, což zvyšuje mechanickou účinnost dilatovaného srdce a snižuje kyslíkové požadavky selhávajícího myokardu. Kardiostimulační efekt těchto léků zvyšuje inotropii, což vede ke zvýšení tepového objemu a ejekční frakce. Výsledkem je však rovněž tachykardie, proto jsou léky dávkovány tak, aby minimalizovali pozitivní chronotropní účinek. Baroreceptorový reflex, který se objevuje jako odpověď na hypotenzi, může k tachykadii rovněž přispět. Klinické testy ukázaly, že dlouhodobá terapie PDE3 inhibitory zvyšuje mortalitu srdečně selhávajících pacientů. Tyto léky jsou velmi užitečné při léčbě akutního dekompenzovaného srdečního selhání^[1]. Používají se vždy spolu s dalšími léčivy jako jsou diuretika, ACE inhibitory, β -blokátory či digitalis.

Specifické léky

Z PDE3 inhibitorů se jedná o **milrinon** a **amrinon** (ev. emoximon a piroximon^[2]). (PDE5 inhibitory se používají k léčbě erektilní dysfunkce).

Vedlejší účinky a kontraindikace PDE3 inhibitorů

Nejběžnějším a zároveň nejzávažnějším vedlejším účinkem PDE3 inhibitorů jsou komorové arytmie, z nichž některé mohou nabýt až životohrožujících rozměrů. U některých pacientů se mohou objevit bolesti hlavy a nízký tlak krve^[1].

Kalciové senzibilizátory

Představují nejnovější třídu kardiostimulancií. Tyto léky zvyšují citlivost troponinu-C pro vápník, takže se na něj váže více vápníku, což zvyšuje kontraktilitu srdce. V současnosti tato léčiva podstupují klinické testování na možné použití při srdečním selhání^[1]. Patří sem například některé inhibitory fosfodiesterázy III (sulmazol, imobendan, levosimendan)^[2].

Odkazy

Externí odkazy

- Kardiotonika (česká wikipedie)

Použitá literatura

1. KLABUNDE E., Richard. *Cardiovascular Pharmacology Concepts* [online]. ©2005. Poslední revize 2009, [cit. 24.4.2010]. <<http://www.cvpharmacology.com/>>.
2. HYNIE, Sixtus. *Farmakologie v kostce*. 2. vydání. Praha : Triton, 2001. ISBN 80-7254-181-1.