

Vliv léků na srdeční rytmus

Činnost srdce je řízena vegetativním nervovým systémem prostřednictvím mediátorů. Mediátorem sympatického nervového systému je noradrenalin, mediátorem parasympatiku je acetylcholin. Činnost srdce je také ovlivňována adrenalinem z dřeně nadledvin. Acetylcholin srdeční činnost tlumí, zatímco noradrenalin působí na srdce budivě. Účinek mediátorů je zprostředkován specifickými receptory umístěnými na buněčné membráně. Srdeční činnost závisí na přítomnosti vápníku v extracelulárním prostoru a v endoplazmatickém retikulu.

Mezi léky ovlivňující rytmus (a další funkce) srdeční pumpy patří mimo jiné **kardioinhibitory**, **kardiotonika** a **antiarytmika**.

Kardioinhibitory

Kardioinhibitory (léky snižující srdeční činnost) působí negativně chronotropně (snižováním srdeční frekvence) a inotropně (snižováním kontraktility srdečního svalu), což vede ke snižování srdečního výdeje a krevního tlaku. Tyto změny redukuje činnost srdce a tím spotřebu kyslíku myokardem. Mechanismy působení těchto léků rovněž zahrnují snížení elektrického vedení (negativně dromotropní působení).

Mechanické a metabolické účinky těchto léčiv je předurčují k léčbě hypertenze, anginy pectoris a infarktu myokardu. Díky svému účinku na elektrickou aktivitu srdce jsou navíc vhodné k léčbě srdečních arytmií^[1]. Některé kardioinhibitory (zejména určité β -blokátory) se používají při léčení selhání srdce.

Hypertenze

Je způsobena zvýšením srdečního výdeje nebo zvýšením systémové cévní rezistence. Kardioinhibitory snižují srdeční frekvenci a tepový objem, což vede ke snížení srdečního výdeje a tím k poklesu tlaku krve.

Angina pectoris a infarkt myokardu

Kardioinhibitory (snižováním srdeční frekvence, kontraktility a arteriálního tlaku) snižují práci srdce a jeho nároky na kyslík. Mohou tak pacientovi ulehčit od anginozních bolestí, které vznikají nejčastěji z důvodu nedostatku kyslíku při větší námaze. Význam v léčbě infarktu myokardu spočívá nejen ve zvýšení poměru dodávky a potřeby kyslíku, ale rovněž ve schopnosti inhibovat poinfarktové remodelace srdeční tkáně^[1].

Srdeční arytmie

Kardioinhibitory mění pacemakerovou aktivitu a vedení vzruchu srdcem, a proto jsou užitečné při léčbě arytmií způsobených jak abnormální automacií, tak abnormálním vedením vzruchu^[1].

Srdeční selhání

Ačkoli se může zdát paradoxní, že by se kardioinhibitory užívaly při srdečním selhání, kdy je myokard funkčně utlumen, klinické studie prokázaly, že určité kardioinhibitory prokazatelně zlepšily srdeční funkci u určitých typů srdečního selhání^[1]. Tento účinek může být odvozen jejich blokací nadměrných účinků sympatiku na srdce, které selhávající srdce poškozují.

Třídy léků a obecné mechanismy jejich účinku

Klinicky využívané kardioinhibitory můžeme rozdělit do tří skupin: β -blokátory, blokátory kalciových kanálů a centrálně působící sympatolytika.

Beta-blokátory (antagonisté beta-adrenergních receptorů)

Váží se k **β -adrenergním receptorům** v převodním systému a v pracovním myokardu. V srdci se vyskytují oba typy: β -1 i β -2 adrenoreceptory. Početně a funkčně však převažují β -1. Tyto receptory primárně váží noradrenalin uvolňovaný ze sympatických adrenergních nervových zakončení. Mimoto váží adrenalin a noradrenalin kolující v krvi. β -blokátory brání vazbě těchto ligandů na receptory tím, že s nimi kompetují o vazebné místo. Redukují účinky sympatiku (tj. jsou to sympatolytika), který normálně stimuluje chronotropii, inotropii a dromotropii. Jejich účinek dokonce roste, pokud je aktivita sympatiku zvýšena. Klinicky používané β -blokátory jsou buď **neselektivní** (β -1 či β -2) blokátory nebo relativně **selektivní** β -1-blokátory (relativní selektivita se může při vyšší dávce léku vytrácet). Některé z β -blokátorů mají ještě další účinky kromě β -blokace. Třetí generace β -blokátorů jsou látky, které mají navíc vazodilatační účinky působením na α -adrenoreceptory cév.

Některé beta-blokátory po navázání na β -adrenoceptor tento receptor zčásti aktivují, zatímco brání vazbě noradrenalinu. Tito tzv. **parciální agonisté** (parciální β -blokátory) tedy poskytují určité pozadí sympatické aktivity, i když normálním či zvýšeným účinkům sympatiku brání. Mluvíme o nich jako o nositelích vlastní sympatomimetické aktivity (***intrinsic sympathomimetic activity, ISA***). Část β -blokátorů je rovněž nositelem membránové stabilizační aktivity (**MSA**), kterou nacházíme rovněž u blokátorů sodíkových kanálů patřících mezi antiarytmika.

β -adrenoceptory jsou spřaženy s **Gs-proteiny**, které aktivují **adenylcyklázu**. Vzrůst cAMP aktivuje **cAMP-dependentní proteinkinázy** (PK-A), které fosforylují kalciové kanály, a tak způsobí zvýšený tok vápníku do buňky. Nárůst intracelulárního vápníku během akčních potenciálů vede ke zvýšenému uvolňování vápníku ze sarkoplasmatického retikula, což v konečném důsledku zvyšuje inotropii (kontraktilitu). Gs-proteinová aktivace vede rovněž ke zvýšení frekvence srdečních stahů (chronotropie). Proteinkinázy PK-A rovněž fosforylují část sarkoplasmatického retikula, což vede ke zvýšenému uvolňování kalcia přes **ryanodinové receptory** (ryanodin-senzitivní kalciové kanály) spojené se sarkoplazmatickým retikulem. To poskytuje více vápníku pro jeho vazbu na troponin-C, což zvyšuje inotropii. PK-A mohou dále fosforylovat lehké řetězce myozinu, což může přispívat k pozitivnímu inotropnímu efektu stimulace β -adrenoceptorů. Používají se k léčbě hypertenze, anginy pectoris, infarktu myokardu a arytmií^[1].

Hypertenze

β -blokátory snižují arteriální krevní tlak snižováním srdečního výdeje. Mohou tak představovat efektivní léčbu hypertenze, obzvláště jsou-li užívány společně s diuretiky^[1]. Hypertenze je u některých pacientů způsobena emočním stresem, který aktivuje sympatikus, jindy zase například feochromocytomem, který zvyšuje hladinu cirkulujících katecholaminů. I v těchto případech je léčba β -blokátory úspěšná. β -blokátory navíc inhibují aktivitu renin-angiotenzin-aldosteronového systému. Akutní léčba β -blokátory není příliš efektivní při snižování krevního tlaku vzhledem ke kompenzačnímu vzrůstu cévní rezistence v systémovém řečišti. Hypotenzivní účinek látek této skupiny je zjistitelný již během prvních dnů léčby, plného účinku však dosahují až po 2–3 týdnech podávání^[2].

Angina pectoris a infarkt myokardu

Antianginální efekt β -blokátorů je připisován jejich tlumivému účinku na srdeční frekvenci, kontraktilitu a jejich hypotenzním účinkům. β -blokátory snižují srdeční práci, a tím i potřebu saturace myokardu kyslíkem (viz výše).

Srdeční arytmie

Antiarytmické vlastnosti β -blokátorů (antiarytmika II. třída) souvisejí s jejich schopností inhibovat vliv sympatiku na srdeční aktivitu. Sympatikus zvyšuje frekvenci vzniku vzruchů v sinuatriálním uzlu, což zvyšuje sinusový rytmus. Dále zvyšuje rychlost převodu vzruchu na myokard komor a stimuluje vznik ektopických vzruchů. Tyto účinky sympatiku jsou zprostředkovány hlavně přes β -1-adrenoceptory. Proto mohou β -blokátory snižovat tyto účinky, a tak snižovat sinusový rytmus, rychlost síňokomorového převodu (což může zablokovat mechanismy reentry) a inhibovat nenormální pacemakerovou aktivitu. β -blokátory rovněž postihují non-pacemakerové akční potenciály zvyšováním délky trvání akčního potenciálu a relativní refrakterní periody. Tento účinek může hrát hlavní úlohu v zabránění arytmiím způsobených reentry fenoménem^[1].

Srdeční selhání

Většina srdečně selhávajících pacientů trpí systolickou dysfunkcí, tzn. je omezena kontratilní funkce srdce (tj. ztráta inotropie). Ačkoli není zcela jasné, jakým mechanismem β -blokátory při srdečním selháním pomáhají, je jisté, že zlepšují srdeční funkci a snižují úmrtnost^[1].

Třídy β -blokátorů a specifických léků, klinické použití.

Třída/Lék	HTN	Angina	Arrhy	IM	CHF	Komentář
Neselektivní β -1/2						
karteolol	X					ISA; dlouze působící; používán i u glaukomu
karvedilol	X				X	α -blokující účinek
labetalol	X	X				ISA, α -blokující účinek
nadolol	X	X	X	X		dlouze působící
penbutolol	X	X				ISA
pindolol	X	X				ISA, MSA
propranolol	X	X	X	X		MSA; typický β -blokátor
sotalol			X			ještě další účinky
timolol	X	X	X	X		ještě další účinky
β -1-selektivní						
acebutol	X	X	X			ISA
atenolol	X	X	X	X		
betaxolol	X	X	X			MSA
bisoprolol	X	X	X			
esmolol	X		X			obzvláště krátký účinek
metoprolol	X	X	X	X	X	MSA

Zkratky: HTN – hypertenze, Arrhy – arytmie, IM – infarkt myokardu, CHF – městnavé srdeční selhání, ISA – vlastní sympatomimetická aktivita

Blokátory kalciových kanálů (calcium-channel blockers, CCB)

Váží se na **kalciové kanály typu L** (pomalé vápníkové kanály^[2]) v membráně kardiomyocytů a nodální tkáni. Tyto kanály jsou zodpovědné za regulaci influxu vápníku do buňky myokardu, což stimuluje její kontrakci. Ve tkáni srdečních uzlů (SA a AV uzel) mají tyto kanály roli v pacemakerových proudech a počáteční fázi vzniku akčního potenciálu. Blokací vstupu vápníku do buňky působí tedy tato léčiva negativně inotropně (snižují sílu srdečního stahu), negativně chronotropně (snižují srdeční frekvenci) a snižují rychlost převodu vzruchu převodním systémem srdečním (negativně dromotropně působí zejména na AV uzel). V hladké svalovině cév vyvolávají relaxaci a pokles periferního odporu s poklesem tlaku krve^[2]. Užívají se při léčbě hypertenze, anginy pectoris a arytmií.

Hypertenze

Tím, že způsobují relaxaci hladké svaloviny ve stěně cév, CCB snižují systémovou cévní rezistenci, čímž snižují krevní tlak. Tyto léky účinkují zejména na arteriální rezistentní cévy, s minimálním efektem na žilní kapacitní cévy^[1].

Angina pectoris

Protianginozní účinky CCB jsou odvozeny od jejich vazodilatačních účinků a účinků potlačujících srdeční akci. Systémová vazodilatace snižuje arteriální tlak, což vede ke snížení komorového afterloadu, a tím se snižuje potřeba kyslíku. Pro srdce selektivnější CCB (verapamil a diltiazem) snižují frekvenci srdečních stahů a kontraktilitu myokardu, což z nich dělá (na základě snížení kyslíkových požadavků myokardu) výborná protiangozní léčiva^[1]. CCB mohou rovněž způsobovat dilataci koronárních arterií, a tak zabránit jejich spazmu (Prinzmetalova angina pectoris).

Srdeční arytmie

Antiarytmická skupina CCB (IV. třída antiarytmik) působí hlavně snižováním rychlosti vedení vzruchu a prodloužením repolarizace, zejména v atrioventrikulárním uzlu. Opožděná akce AV uzlu pomáhá zabránit reentry mechanismu, který může být příčinou supraventrikulární tachykardie.

Třídy blokátorů kalciového kanálu

Rozlišujeme tři třídy CCB. Liší se nejen svou základní chemickou strukturou, ale rovněž svojí relativní selektivitou k srdečním nebo cévním kalciovým kanálům. Většina CCB působících na hladkou svalovinu cév jsou **dihydropyridiny**. Používají se tedy zejména k redukci cévní rezistence a tlaku krve, tj. k léčbě hypertenze. Nepoužívají se k léčení anginy pectoris, kvůli svému silnému vazodilatačnímu a tlak snižujícímu účinku, který může vést k reflexní srdeční stimulaci (tachykardie a zvýšená inotropie), která vede k dramatickému zvýšení spotřeby kyslíku myokardem. Dihydropyridiny zahrnují následující specifické léky:

- **amlodipin;**
- **felodipin;**
- **isradipin;**
- **nikardipin;**
- **nifedipin;**

- **nimodipin;**
- **nitrendipin.**

(pozn.: některé novější látky jako např. amlodipin či isradipin jsou nazývány rovněž jako dihydropyridiny druhé generace^[1].)

Non-dihydropyridiny zahrnují další dvě třídy CCB. **Verapamil** (fenylalkylaminová třída) je relativně selektivní pro myokard a je méně účinný jako systémový vazodilatátor. Tento lék je velmi významný při léčbě anginy pectoris a arytmií. **Diltiazem** (benzotiazepinová třída) představuje mezistupeň mezi verapamilem a dihydropyridiny z hlediska selektivity pro kalciové kanály cév. Snižuje srdeční rytmus a působí vazodilatačně. Těmito mechanismy je schopen snížit krevní tlak bez toho, aby způsobil stejný stupeň reflexní kardiostimulace jako dihydropyridiny^[1].

Vedlejší účinky a kontraindikace

Dihydropyridinidiny CCB mohou způsobovat překrvení, bolesti hlavy, nadměrnou hypotenzi, edémy a reflexní tachykardii. Z hlediska aktivace sympatických reflexů a postrádání přímých účinků na srdeční sval, nejsou příliš vhodné k léčbě anginy pectoris^[1]. Dlouho působící dihydropyridiny se ukázaly být bezpečnějšími antihypertenzivy vzhledem ke sníženým reflexním odpovědím. Srdečně-selektivní non-dihydropyridinové CCB mohou způsobovat nadměrnou bradykardii, postižení elektrického převodu (blokace AV uzlu) a sníženou kontraktilitu. Proto by je neměli užívat pacienti s chronickou bradykardií, poruchami srdečního převodu nebo se srdečním selháváním. CCB (hlavně non-dihydropyridinové) by rovněž neměli být předepisovány pacientům, kteří jsou léčeni β -blokátory^[1].

Centrálně působící sympatolytika

Sympatikus má hlavní úlohu v regulaci arteriálního tlaku krve. Zvyšuje srdeční frekvenci (působí pozitivně chronotropně), kontraktilitu myokardu (pozitivně inotropně) a rychlost vedení vzruchu v srdci (pozitivně dromotropní vliv). Adrenergní vlákna sympatiku, která inervují srdce a cévy jsou postgangliová eferentní nervová vlákna. Buněčná těla těchto nervů se nacházejí v prevertebrálních a paravertebrálních sympatických gangliích. Pregangliová vlákna sympatiku, která vedou ke gangliím z míchy, mají původ v prodloužené míše mozkového kmene. Nacházejí se zde sympatické excitační neurony, které mají významnou bazální aktivitu, která uděluje srdci určitý tonus za bazálních podmínek. Tyto neurony dostávají signály od jiných, vagových neuronů z nucleus tractus solitarii (dostává signály z periferních baroreceptorů a chemoreceptorů) a od neuronů v hypothalamu. Společně tento neuronový systém reguluje sympatický (a parasympatický) přenos k srdci a cévám. Sympatolytická léčiva mohou blokovat sympatický adrenergní systém na třech úrovních. První, **periferní sympatolytika** – antagonisté α a β -adrenoceptorů – blokují vliv noradrenalinu na efektorový orgán (srdce či krevní cévy). Druzí jsou tzv. **blokátory ganglií**, kteří blokují přenos impulsu v sympatických gangliích. Třetí skupinu pak tvoří léky, které blokují sympatickou aktivitu uvnitř mozku. Nazýváme je **centrálně působící sympatolytika**.

Centrálně působící sympatolytika blokují sympatickou aktivitu vazbou a aktivací α_2 -adrenoceptorů v membráně buněk prodloužené míchy, které regulují srdeční činnost. Tím snižují účinek sympatiku na srdce a dochází k poklesu srdečního výdeje. Tato léčiva se používají jen k léčbě hypertenze^[1].

Terapeutické indikace

Centrálně působící agonisté α_2 -adrenoceptorů se používají k léčbě hypertenze, avšak nepoužívají se jako léky první volby vzhledem k jejich vedlejším účinkům při působení v mozku. Obvykle jsou předepisovány v kombinaci s diuretiky, aby se zabránilo hromadění tekutin, které by zvyšovalo objem krve, a tím snižovalo účinek léku. Tato léčiva jsou vhodná u pacientů s onemocněním ledvin, jelikož neovlivňují renální funkci^[1].

Specifická léčiva

V klinické praxi se používá několik odlišných centrálně působících antihypertenziv:

- **klonidin;**
- **guanabenz;**
- **guanfacin;**
- **α -methyldopa.**

Klonidin, guanabenz a guanfacin jsou si strukturálně podobná léčiva a mají totožné antihypertenzivní účinky. α -methyldopa je strukturální analog dopy a musí být nejprve konvertována na α -methynoradrenalin, který teprve funguje jako agonista α_2 -adrenoceptorů v prodloužené míše a snižuje dráždění sympatiku. α -methyldopa je lékem volby při léčbě hypertenze v těhotenství, kdy nebyla prokázána její teratogenita^[1].

Vedlejší efekty a kontraindikace

Mezi vedlejší efekty centrálně působících sympatolytik patří sedace, xerostomie, bradykardie, ortostatická hypotenze, impotence a nauzea. Při dlouhodobé terapii se mohou objevit otoky.

Kardiotonika

Kardiotonika (kardiostimulační léčiva) potencují srdeční funkci zvyšováním srdeční frekvence (chronotropie) a myokardiální kontraktility (inotropie), což zvyšuje velikost srdečního výdeje a arteriální tlak. Řada 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 hypotenzi^[1]. Při léčbě srdeční nedostatečnosti se dnes dává před kardiotoniky 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 hypotenzi. 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 -adrenoreceptory. Aktivace β -1 a β -2 adrenergních 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 -adrenergních 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 tlak 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.

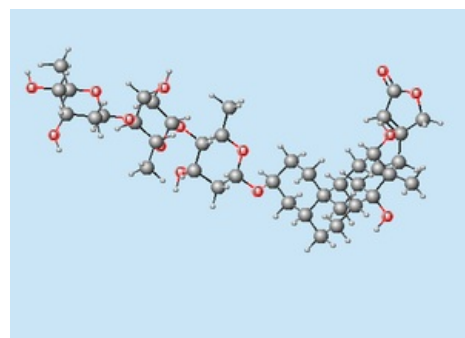
Specifické léky ze skupiny srdečních glykosidů

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 bloádou 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].

Antiarytmika

Antiarytmika (též antidysrytmika) jsou léčiva používaná k terapii poruch srdečního rytmu, v některých případech i preventivně. Ovlivňují srdeční kontraktilitu a hemodynamiku^[2].

Farmakoterapie arytmií závisí na typu arytmie, délce jejího trvání, závažnosti a stavu srdečního svalu. Aritmie dělíme na tachyarytmie a bradyarytmie.

Mechanismy vzniku tachyarytmií mohou být zvýšená dráždivost, zvýšená automaticita nebo reentry. Z diagnostiky mechanismu vzniku arytmií se odvíjí léčba – snížení excitability a automaticity, léčba ischemie.^[3]

 *Podrobnější informace naleznete na stránce Aritmie.*

Terapeutické použití

Hlavním cílem léčby antiarytmiky je **znovunastolení normálního srdečního rytmu a převodu**; případně alespoň k prevenci těžších až smrtelných arytmií. Snižují či zvyšují rychlost vedení vzruchu, mění vzrušivost buněk srdce a potlačují abnormální automacii.

Všechna antiarytmika mění membránovou vodivost následujícími mechanismy:

- **Blokádou rychlých sodíkových kanálů.** Tyto kanály určují rychlost depolarizace membrány během akčního potenciálu, což může pomáhat odstranit tachyarytmie způsobené mechanismem reentry.
- **Ovlivněním průběhu akčních potenciálů** a zejména **relativní refrakterní periody**. Prodlužováním relativní refrakterní periody může často docházet k odstranění tachykardií. Tyto léky ovlivňují **draselné kanály** a oddalují fázi repolarizace.
- **Blokádou pomalých kalciových kanálů.** Tyto léky snižují sinusovou frekvenci zpomalováním depolarizace pacemakerových buněk. Rovněž snižují rychlost vedení vzruchu AV uzlem.
- **Blokádou aktivity sympatiku**, která může být rovněž příčinou vzniku arytmií, proto léky blokující β_1 -adrenergní receptory jsou užívány k potlačení tohoto vlivu sympatiku na srdce. Jelikož jsou β -adrenoceptory spřažené s iontovými kanály, β -blokátory nepřímo mění i tok iontů přes membránu, zejména kalcia a draslíku.
- V případě AV blokády se někdy používají léky **inhibující vagové vlivy** (například atropin, antagonist muskarinového receptoru). AV blokáda se může objevit během léčby β -blokátory.^[zdroj?]
- V některých případech je komorová frekvence nepřiměřená, jelikož je iniciována síňovým flutterem či fibrilací síní. Vzhledem k tomu, že je velice důležité zamezit komorové tachykardii, léky se často používají ke **zpomalení vedení vzruchu AV uzlem**. K tomuto se často používají blokátory kalciových kanálů a β -blokátory. Ze stejného důvodu lze využít i parasympatomimetického účinku digitalisu.^{[4][1]}

Antiarytmika mají často **proarytmický efekt**, proto je vhodné je užívat pouze u symptomatických arytmií, zhoršujících kvalitu života nebo prognózu nemocného.^[3]

Třídy léčiv používaných k terapii arytmií^[1]

1. **Třída I - Blokátory rychlých sodíkových kanálů** – kardioverze fibrilace síní aj.
 - a) Ia – blokáda Na^+ kanálů – chinidin,
 - b) Ib – blokáda Na^+ kanálů – lidokain, trimekain, fenytoin
 - c) Ic – blokáda Na^+ kanálů – propafenon, flekainid

2. **Třída II - β -blokátory** (viz výše) – kontrola komorové odpovědi při supraventrikulární tachykardii,
3. **Třída III - Blokátory draselných kanálů** (např. amiodaron) – supraventrikulární i komorová tachykardie,
4. **Třída IV - Blokátory vápníkových kanálů** (verapamil, diltiazem) – pouze supraventrikulární tachyarytmie.
5. **Další:**
 - a) **adenosin**,
 - b) **doplnění elektrolytů** (soli hořčíku a draslíku),
 - c) **srdeční glykosidy** (digitalis),
 - d) **atropin** (antagonista muskarinového receptoru),
 - e) **bradiny** (blokátory SA uzlu)^[3].

Antiarytmika třídy Ia

Blokáda sodíkového kanálu antiarytmiky třídy Ia prodlužuje trvání akčního potenciálu a mírně prodlužují repolarizaci^[2].

Chinidin

K farmakologické kardioverzi fibrilace a flutteru síní. Má mnoho nežádoucích účinků.

Prokainamid

Užíván k léčbě komorových a supraventrikulárních arytmií.

Disopyramid

K léčbě tachyarytmií, zejména po infarktu.

Antiarytmika třídy Ib

Blokují sodíkový kanál, ale mají malý vliv na rychlost nárůstu akčního potenciálu. Zkracují dobu repolarizace^[2].

Lidokain, trimekain

Užívány zejména v terapii komorové tachykardie.

Antiarytmika třídy Ic

Blokují sodíkový kanál, výrazně zpomalují rychlost nástupu akčního potenciálu a vedení vzruchu. Doba repolarizace je jimi málo ovlivněna^[2].

Propafenon

Užíván k léčbě fibrilace síní a komorové tachykardie.

Antiarytmika třídy I se v dnešní době běžně nepoužívají, kromě propafenonu a flecainidu (obě ze třídy Ic)^[3].

Antiarytmika třídy II

Jde o β -adrenergní blokátory. Snižují fosforylaci vápníkového kanálu. Negativně ovlivňují frekvenci spontánní depolarizace v SA a AV uzlu. Doba repolarizace neovlivňují^[2].

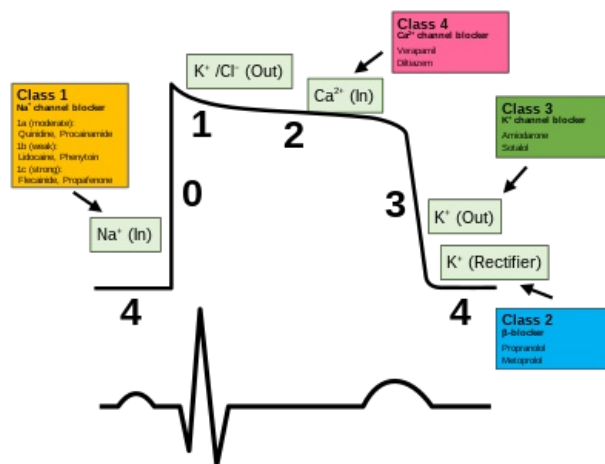
Antiarytmika třídy III

Blokují draslíkové kanály, prodlužují akční potenciál a tlumí působení sympatiku. Prodlužují refrakterní síň, převodního systému a komor^[3]. Užívají se při fibrilaci síní a komorové tachykardii.

Amiodaron

Má pomalý nástup účinku a mimořádně dlouhý poločas eliminace (až 100 dní), musíme proto monitorovat jeho plazmatickou hladinu. Jde o nejúčinnější antiarytmikum při potlačení komorových a supraventrikulárních tachykardií. Je indikován po akutním infarktu myokardu^[zdroj?], u vysokého rizika náhlé smrti srdeční a poruše systolické funkce levé komory srdeční. Amiodaron má nežádoucí negativně inotropní efekt, což vyžaduje opatrné užití u srdečního selhání. Zároveň je ale jediné antiarytmikum, které snižuje riziko vzniku fibrilace síní (např. opět u srdečního selhání)^[3]. Má četné nežádoucí účinky, **především poruchy štítné žlázy** (hypotyreóza, vzácně i hypertyreóza), bradykardie, plicní fibróza, hepatotoxicita a korneální depozita.

Sotalol



Působení antiarytmik na iontový přesun v převodním systému, ovlivnění refrakterní fáze

Prodlužuje trvání akčního potenciálu a zpomaluje fázi repolarizace. Používání se omezuje z důvodu jeho nižšího antiarytmického působení^[3].

Antiarytmika třídy IV

Blokátory vápníkových kanálů **verapamil** a **diltiazem** inhibují vedení v AV uzlu. Dobu repolarizace neovlivňují. Užívají se zejména u supraventrikulárních tachykardií^[2].

Adenosin

Adenosin působí stimulací draselných kanálů. Podává se nitrožilně pro své krátké působení. Snižuje automatii sinusového uzlu a zpomaluje vedení vzruchu v síňokomorovém uzlu. Zpomaluje odpověď srdečních komor při supraventrikulární arytmii (je lékem první volby). Je možné ho podat i v těhotenství.

Bradiny^[3]

Bradiny působí selektivně v sinusovém uzlu, kde zpomalují spontánní diastolickou depolarizaci. Jejich efekt je pouze na zpomalení srdeční frekvence.

Hlavní indikací bradinů je angina pectoris.

Shrnutí tříd antiarytmik^[1]

Třída IA: fibrilace síní, flutter; supraventrikulární & ventrikulární tachyarytmie

chinidin	anticholinergní (střední)	cinchonismus (poruchy zraku, tinnitus, bolest hlavy); nauzea; potencuje digitalisovou toxicitu
prokainamid	anticholinergní (slabý); relativně krátký poločas	lupus-like syndrom u 25–30 % pacientů
disopryamid	anticholinergní (silný)	negativní inotropní účinek

Třída IB: komorové (ventrikulární) tachyarytmie (VT)

lidokain	IV pouze; VT a PVC	vysoká účinnost u ischemického myokardu
mexiletin	orálně aktivní analog lidokainu	vysoká účinnost u ischemického myokardu
fenytoin	digitalisem indukované arytmie	

Třída IC: život ohrožující supraventrikulární tachyarytmie (SVT) + ventrikulární tachyarytmie (VT)

flekainid	SVT	může indukovat život ohrožující VT
propafenon	SVT & VT	β-blokující a Ca ²⁺ -kanál blokující aktivita může zhoršit srdeční selhání
moricizin	VT	aktivita IB

Léčba arytmii - shrnutí^[1]

Stav	Lék	Komentář
Sinusová tachykardie	Třída II, IV	I další související stavy mohou vyžadovat léčbu.
Fibrilace síní / flutter	Třída IA, IC, II, III, IV, digitalis, adenosin	Cílem je kontrola komorové frekvence; nezbytná antikoagulační léčba.
Paroxysmální supraventrikulární tachykardie	Třída IA, IC, II, III, IV, adenosin	
AV reentry tachykardie	atropin	Akutní zvrát.
Ventrikulární tachykardie	Třída I, II, III	
Předčasné komorové komplexy (PVC)	Třída II, IV; Soli Mg ²⁺	Často benigní a nevyžadují léčbu.
Digitalisová toxicita	Třída IB, Soli Mg ²⁺ ; KCl	

Odkazy

Použitá literatura

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

Invalid <ref> tag; name "Hynie" defined multiple times with different content

3. BULTAS, Jan. Kurz *Farmakoterapie kardiovaskulárních chorob*. 3. LF UK, 2010
4. SCHROETER, Ute a James ROGERS. *Cardiovascular pharmacology for anaesthetists (World Anaesthesia Online, issue 11)* [online]. ©2000. [cit. 22.4.2010].
<https://www.ndcn.ox.ac.uk/divisions/nda/wfsa/html/u11/u1102_01.htm>.