

Inotropika

Inotropika jsou léky zvyšující kontraktilitu myokardu. Indikujeme je u srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí (selhání systolické funkce). Značný význam mají hlavně u **akutního srdečního selhání**, u chronického jsou někdy indikovány jen jako podpora jiné léčby.

Dominantní příčinou srdečního selhání je **porucha kontraktility myokardu**, méně často objemové nebo tlakové přetížení. Výsledkem je porucha vypuzovací (systolické) funkce srdeční nebo snížená poddajnost myokardu, což se projevuje jako porucha plnění.

Je nutné si uvědomit, že při léčbě akutního, resp. chronického srdečního selhání, myšleno hlavně systolického, je kromě inotropik používáno několik dalších léčebných strategií. Radíme sem např. snížení retence tekutin (diuretika), zlepšení funkce myokardu (revaskularizace, úprava kontraktility atd.), snížení rizika arytmií, optimalizace srdeční frekvence atd.

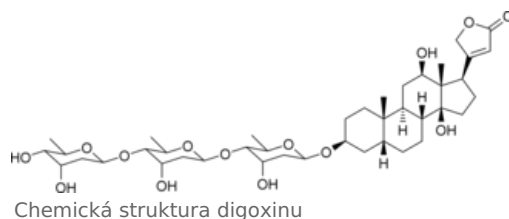
Inotropika obecně **zvyšují intracelulární koncentraci vápníku** (kardiotonika, β_1 sympatomimetika, inhibitory fosfodiesterázy 3). S tím souvisí nežádoucí **zvýšení dráždivosti myokardu**, což s sebou přináší riziko arytmií. Jiná léčiva zvyšují afinitu troponinu C ke kalciovým kationtům (tzv. kalciové senzibilizátory), kdy není vyjádřen proarytmický efekt.

Kardiotonika (digitalisové glykosidy)

Kardiotonika jsou látky rostlinného původu (náprstník). Mají steroidní jádro vázané s cukrem. V lidském těle nalezneme i endogenní glykosid digitalis like faktor, který zvyšuje kontraktilitu, natriurézu a diurézu.

Mechanismus účinku

Srdeční glykosidy **inhibují Na/K-ATPázu**, což způsobí vzestup intracelulární hladiny sodíku. Díky pasivní výměně natria za vápník (Na/Ca výměník, poměr 3:1), stoupne intracelulární koncentrace vápenatého iontu. To má ve výsledku **pozitivně inotropní, parasympatomimetický a mírný sympatolytický účinek**, což se projeví se jako negativně chrono- a dromotropní účinek s poklesem srdeční frekvence. Snížení koncentrace sodíku má ovšem vliv na i na membránový potenciál řady dalších tkání (neurony, proximální tubuly ledvin, enterocyty, retinální bb).



Farmakokinetika

Kardiotonika mají **velmi úzké terapeutické spektrum**, proto je zde vysoké riziko toxicity (včetně arytmií) i selhání účinku. Digoxin je navíc substrátem glykoproteinu P (díky variabilitě této pumpy rozdílná dostupnost digitalis, možné lékové interakce při podání aktivátorů a inhibitorů). Eliminují se ledvinami (spíše tubulární sekrecí). Digoxin, jakožto zástupce kardiotonik, má dlouhý biologický poločas (48 hodin), při renální insuficienci až 6 dní. Část je metabolizována na metabolity s estrogení aktivitou (proto někdy gynekomastie). Většinou podáváno 0,125 mg/den.

Významné jsou **lékové interakce** s léčivy s negativně dromo- a chronotropním účinkem pro zvýšené **riziko bradyarytmií**. Nutné je taktéž **monitorovat hladiny elektrolytů**, protože hyperkalcémie a hypokalémie (např. při terapii furosemidem) významně zvyšuje riziko nežádoucích účinků. K interakcím může docházet i na úrovni glykoproteinu P, kdy inhibitory této pumpy jsou např. verapamil, amiodaron, telmisartan, cyklosporin, makrolidy a azoly. V tomto případě může dojít ke kumulaci digoxinu. V praxi je někdy nutné **koncentrace digoxinu monitorovat** (maximální hladina je přitom nízká, 0,9-1,2 ng/ml).

Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky léčby kardiotoniky jsou nejen kardiovaskulární. Pozorujeme např. různé psychické poruchy, abnormality zraku, chuti, nauzeu, zvracení, průjemy, slabost, únavnost, anorexie, apatie (vše výsledek toxického působení na CNS, resp. GIT). Z kardiovaskulárních nežádoucích účinků můžeme zmínit **komorové tachyarytmie** (při vyšších intracelulárních koncentracích vápenatého iontu), **sinusovou bradykardii a AV blokády** (parasympatický účinek, již při terapeutických koncentracích). Nežádoucí účinky jsou většinou závislé na plazmatické koncentraci. Jak již bylo zmíněno, nežádoucí účinky potencuje **deplece kalía** (hlavně ty arytmiické), dále také i.v. kalcium. **Digitalis nepodáváme při stavu zvýšené dráždivosti myokardu a snížení fibrilačního prahu** (AIM). V řešení nežádoucích účinků užíváme hlavně korekci deplece kalía, při významných bradykardiích podáváme atropin, při tachyarytmích antiarytmika I.třídy. Pro případy závažných nežádoucích účinků máme specifické **antidotum** (monoklonální protilátka).

Indikace a zástupci

V současné době kardiotonika indikována jen pro případ **symptomatického systolického srdečního selhání**, pokud standardní léčba nevede k ústupu symptomů a při **fibrilaci síní s rychlým převodem na komory** (ovlivňuje významně symptomy). Jediným zástupcem je **digoxin**, dříve ouabain (podobný fyziologicky se

vyskytujícímu kardiotoniku digitalis-like faktoru).

 *Podrobnější informace naleznete na stránce o digoxinu.*

β1-sympatomimetika (katecholaminy)

Společným mechanismem účinku katecholaminů je **aktivace β1-receptorů**, před které se aktivuje adenylátcykláza A a zvyšuje intracelulární hladina cAMP. Výsledkem je uvolnění Ca²⁺ ze sarkoplazmatického retikula a pozitivně chrono-, ino-, dromo- a bathmotropní účinek. Přes β1 i β2 receptory se také manifestuje mírný vazodilatační účinek a aktivace systému renin-angiotenzin-aldosteron vyplavením reninu.

Farmakokinetika

Všechny podáváme nitrožilně, mají **krátký eliminační poločas**. V řádu minut jsou eliminovány MAO (endotel, epitel ledvin) a COMT (játra, nervové synapse). Účinek katecholaminů je dán působením na jednotlivé podtypy receptorů, kdy se zároveň účinek a selektivita často liší dle koncentrace léčiva. Déletrvající stimulace receptorů vede k jejich down regulaci (při thyreotoxikóze naopak up regulace, to samé při náhlém vysazení betablokátorů).

Nežádoucí účinky

Stejně jako u kardiotonik zvýšení nitrobuňčného kalcia vede ke **zvýšení dráždivosti a vedení vzruchu**. Katecholaminy tudíž mají také proarytmogenní potenciál a jejich podávání je spojeno s rizikem arytmií. Proto dnes upuštěno od p.o. dlouhodobě působících katecholaminů pro chronické srdeční selhání. Mohou také prohloubit myokardiální ischemii. Mezi další vedlejší účinky řadíme třes, anxieta, retenci moči a vzestup glykémie.

Indikace a zástupci

Hlavní indikací je **akutní srdeční selhání doprovázené hypotenzí, resp. významně sníženým srdečním výdejem**. CAVE u pacientů užívajících antidepressiva inhibující MAO (zvýšení účinku) a pacienty léčení alfa a betablokatory (snížení účinku).

- Dobutamin – převážně jen β1 → zvýšení srdečního výdeje při selhání levé komory.
- Adrenalin – stimuluje β1 i β2 → zvýšení srdečního výdeje + mírná vazodilatace, využití v KPR, se zpožděním riziko hypotenze.
- Noradrenalin – α1, α2 i β1 → mírnější zvýšení výdeje + výrazná vazokonstrikce, při těžké hypotenzii.
- Dopamin – dopaminové receptory, ve vysokých dávkách i α1 a β1 → v nízkých dávkách zvýšení koronární, renální a mezenterální perfúze, ve vysokých dávkách zvýšení kontraktility a centralizace oběhu (vazokonstrikce), využití v kombinaci s dobutaminem u těžkého selhání, kdy chceme udržet průtok ledvinami.

Inhibitory fosfodiesterázy 3

Zpomalují degradaci cAMP, čímž podporují uvolnění Ca²⁺ ze sarkoplazmatického retikula a zvyšují kontraktilitu. Nežádoucí účinkem je **vysoké riziko arytmií**. Zástupcem je milrinon. Kvůli vysokému riziku arytmií se od jejich užívání spíše ustupuje.

Senzibilizátory kalcia

Nezvyšují intracelulární hladinu kalcia, ale **zvyšují afinitu troponinu C ke kalciumu**. Zvyšuje se tedy citlivost troponinu C k iontům vápníku, což se projeví svým pozitivně inotropním účinkem. Zároveň se váží na **ATP-senzitivní K⁺ kanál**, kdy následně dochází k vazodilataci v systémovém i plicním řečišti a poklesu tlaku. Výhodou je možnost podání i u pacienta léčeného betablokatory. Nežádoucími účinky jsou bolesti hlavy a hypotenze. Indikací je akutní levostranné srdeční selhání na podkladě poruchy kontraktility, **levosimendan**.

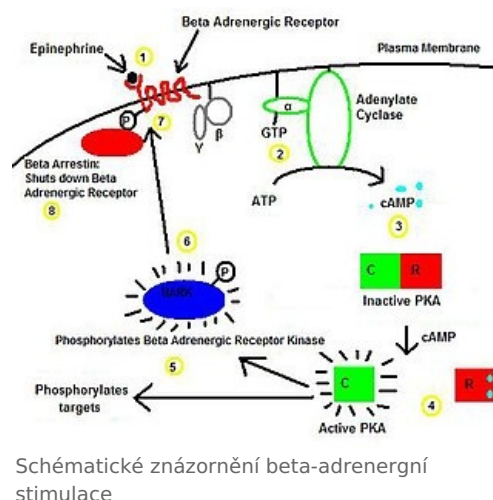
Odkazy

Související články

- Srdeční selhání
- Digitalis

Použitá literatura

- JAN, Švihovec a Kolektiv KOLEKTIV. *Farmakologie*. - vydání. Grada Publishing a.s., 2018. 1008 s. ISBN 9788024755588.



- JIŘINA, Martínková a Kolektiv KOLEKTIV. *Farmakologie : pro studenty zdravotnických oborů, 2., zcela přepracované a doplněné vydání.* - vydání. Grada Publishing a.s., 2018. 520 s. ISBN 9788024741574.
- Studijní materiály z výuky farmakologie Ústavu farmakologie 1. LF UK a VFN