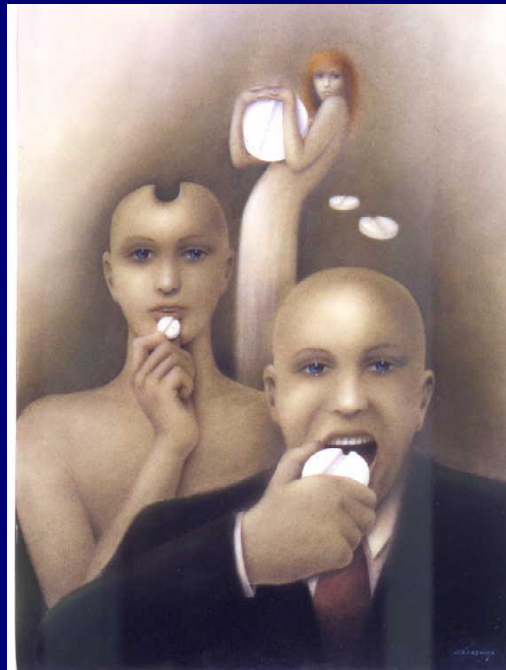


Lékové interakce v kardiologii a základy KV farmakoterapie

Jiří Vítovec



Předatestační kurz z kardiologie

Brno 19. září 2019

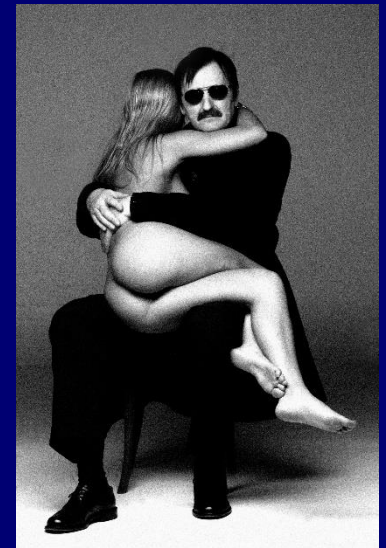
Lékové interakce

♥ *vzájemný vztah 2 nebo více léků*



Lékové interakce

- ♥ **farmaceutické** - fyzikálně chemické a chemické interakce jednotlivých složek podávané formulace.
- ♥ **farmakokinetické** – osud léku v organismu – absorpce, distribuce, transformace (metabolizmus), eliminace - ADME
„jak organismus nakládá s léčivem“



Lékové interakce

- ♥ farmakodynamické ovlivnění organismu podaným léčivem – vazba na receptor, inhibice/aktivace enzymu,...
- • „jak léčivo ovlivňuje organismus“



Co rozhoduje o léčebné odpovědi?

- **farmakokinetické vlastnosti**

- absorpce
- transport do místa působení
- biotransformace (inaktivace, aktivace)
- eliminace

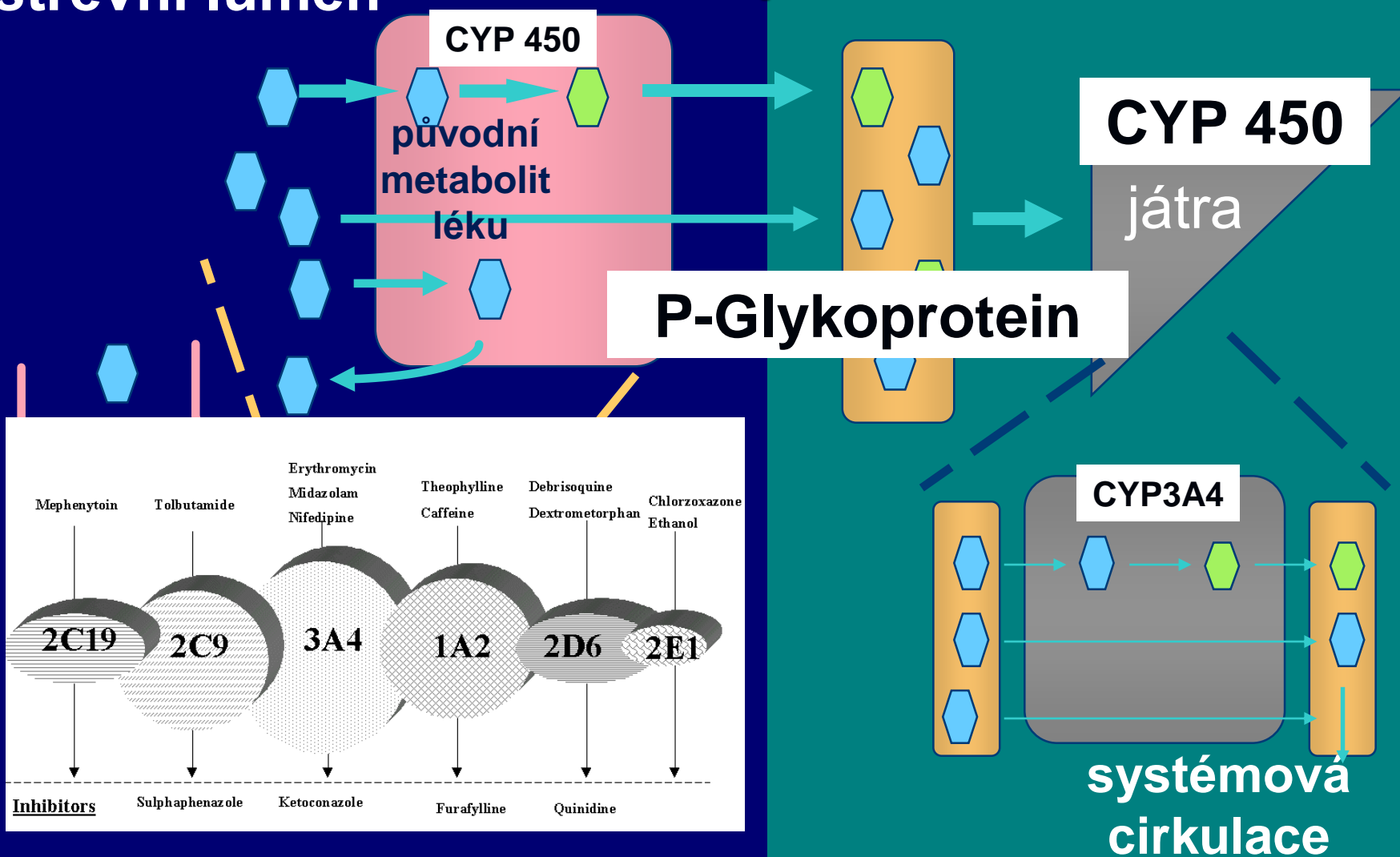
- **farmakodynamické vlastnosti**

- afinita k receptoru, enzymu, iont. kanálu, transport. proteinu,...
- poměr aktivace/inhibice
- aktivita regul. mechanismů a ost. systémů

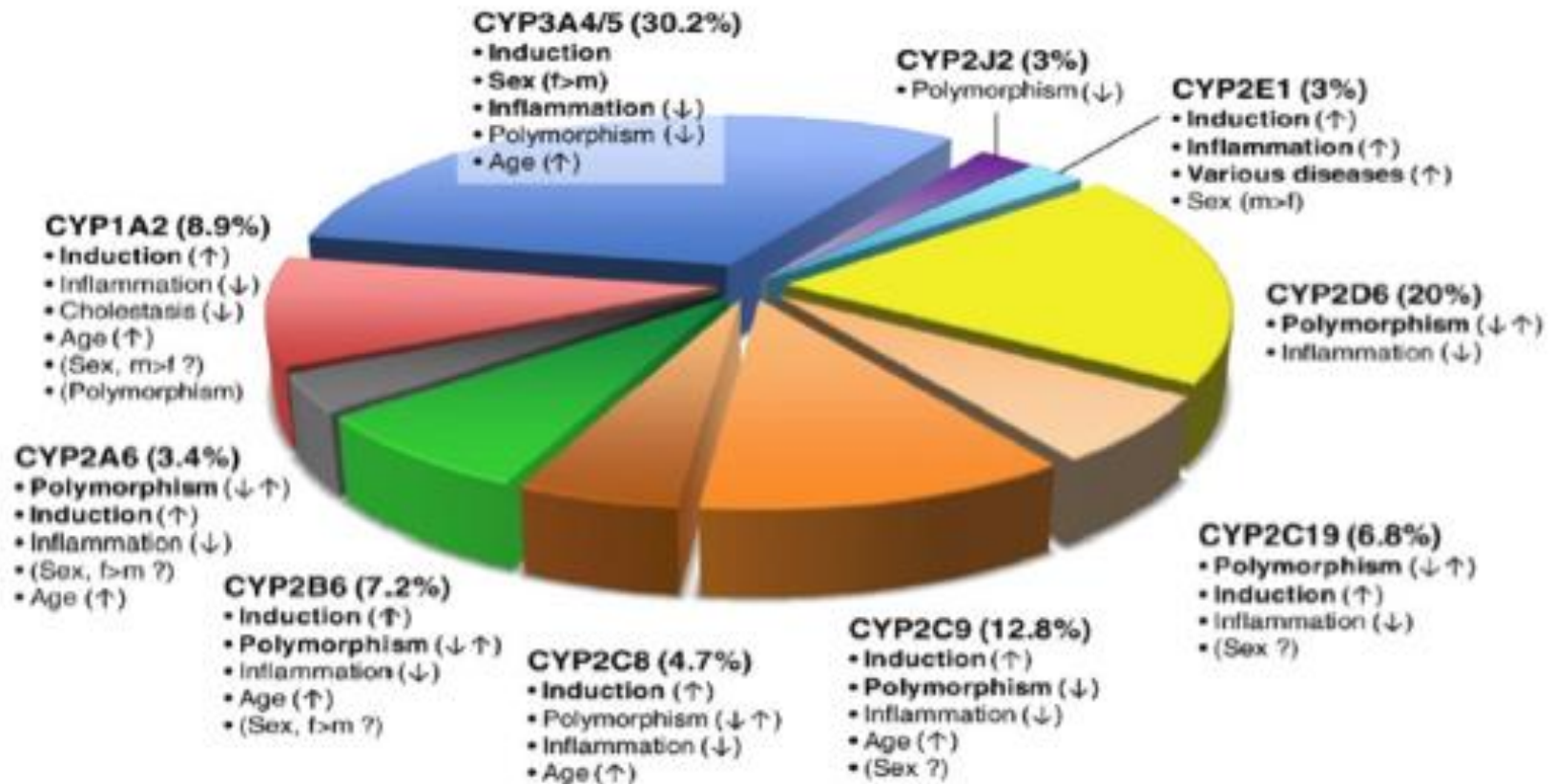
Metabolismus léku

střevní lumen

portální žíla



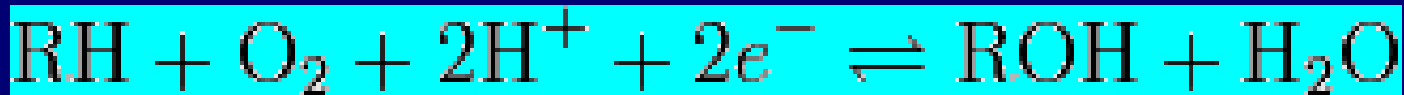
Nejdůležitější isoenzymy CYP



Lékové interakce na cytochromu P-450

© Infopharm, a.s. (2016) J.Suchopár

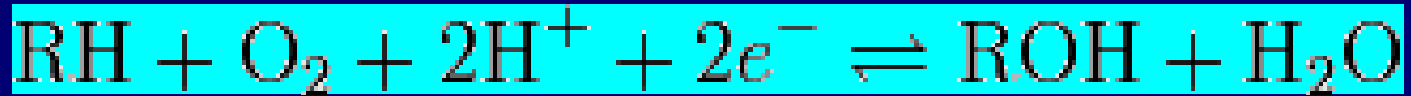
CYP 3A4



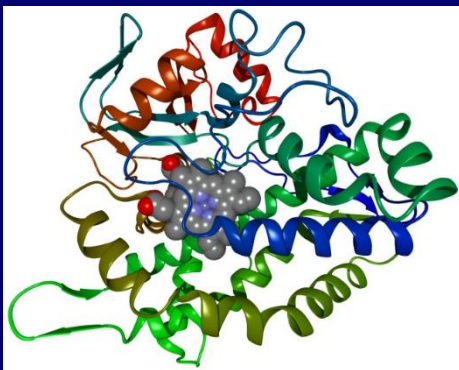
substráty	inhibitory	induktory
amiodaron	cyclosporin	dexametason
atorvastatin	grapefrui.džus	fenytoin
propafenon	claritromycin	karbamazepin
sildenafil	omeprazol	rifampicin
a dalších mnoho léků	mibefradil(+2D6) verapamil	třezalka



CYP 2C9



substráty	inhibitory	induktory
warfarin	amiodaron	třezalka
sartany	clopidogrel	rifampicin
antirevmatika	fluvastatin	
antidiabetika	antirevmatika	



Potraviny jako modulátory CYP

Třezalka



induktor CYP3A4

induktor CYP2C19

induktor CYP2C9

induktor P-glykoproteinu

- **ovlivnění (snížení až ztráta) účinku mnoha léků, které jsou substráty CYP3A4 nebo P-glykoproteinu**

Ernst Mach (1838–1916)


Mach was an Austrian physicist who gave his name to the Mach number. This number is a method of relating an object's speed to the speed of sound in a particular medium, usually air. He also worked on shock waves and inertia, coming to conclusions that conflicted with Einstein's theory of relativity.



Cardiovascular News

Withdrawal of Posicor From Market

Mibefradil: Calcium T-channel Blocker



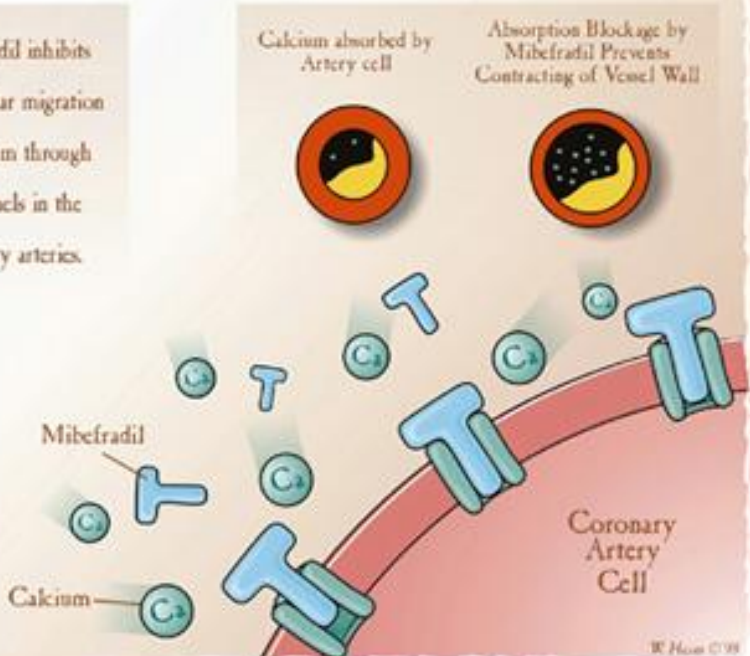
Mibefradil inhibits intracellular migration of calcium through T-channels in the coronary arteries.

Calcium absorbed by Artery cell

Absorption Blockage by Mibefradil Prevents Contracting of Vessel Wall

T-Channel Blockers may revolutionize treatment of many CV conditions.

See pg. 4



© Hoechst 1998



Effect of Mibefradil, a T-Type Calcium Channel Blocker, on Morbidity and Mortality in Moderate to Severe Congestive Heart Failure The MACH-1 Study

T. Barry Levine, MD; Peter J.L.M. Bernink, MD; Abraham Caspi, MD; Uri Elkayam, MD;
Edward M. Geltman, MD; Barry Greenberg, MD; William J. McKenna, MD; Jalal K. Ghali, MD;
Thomas D. Giles, MD; Alon Marmor, MD; Leonardo H. Reisin, MD;
Susan Ammon, RN; Elisabet Lindberg, MD

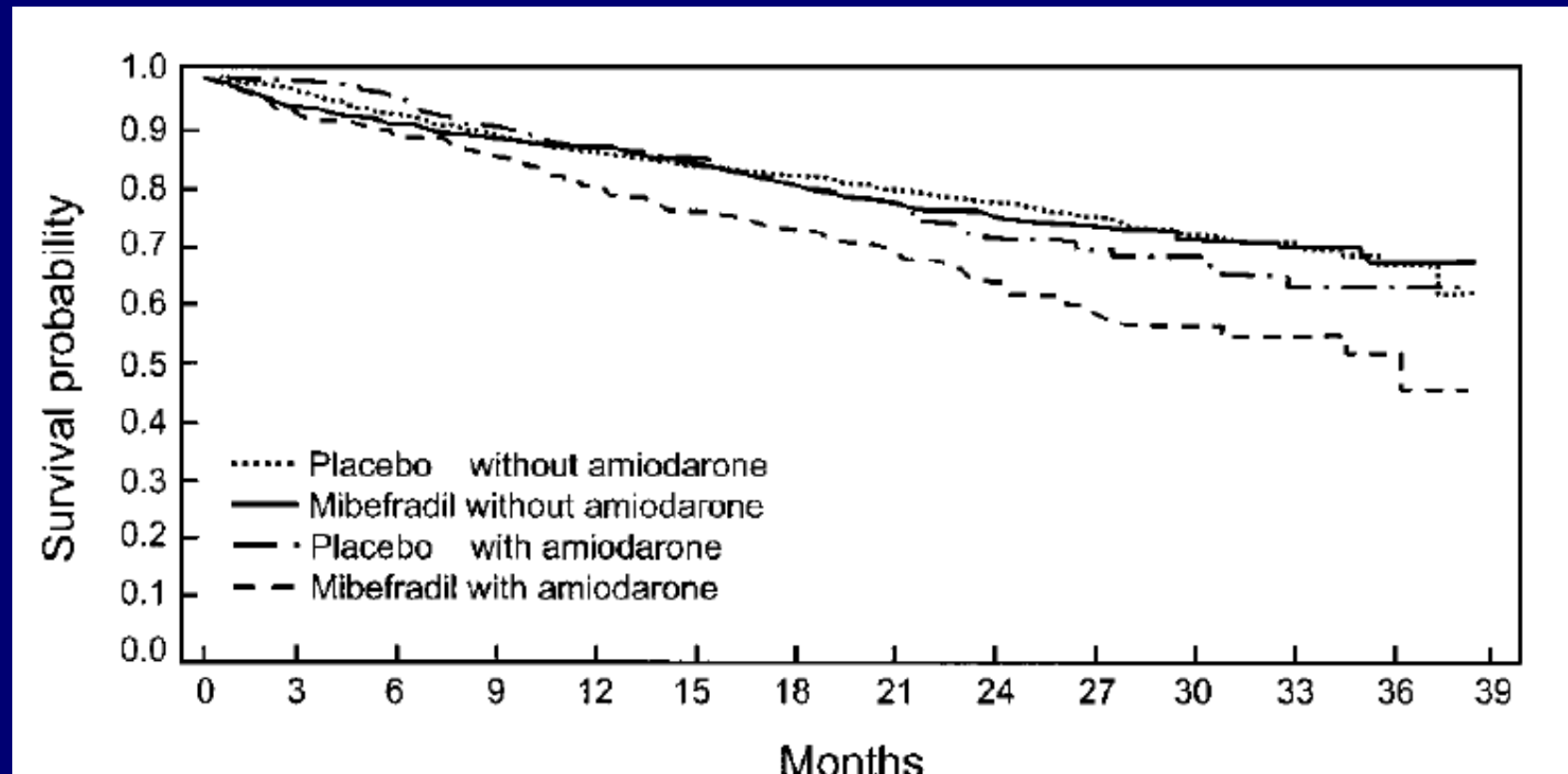
Background—Calcium antagonists have proved disappointing in long-term congestive heart failure (CHF) studies. Mibefradil, a new calcium antagonist that selectively blocks T-type calcium channels, has been shown to be an effective antihypertensive, antianginal, and anti-ischemic agent, and because of its different mechanism of action, it may be beneficial as adjunct therapy in CHF patients.

Methods and Results—This multicenter, randomized, double-blind study compared mibefradil with placebo as adjunct to usual therapy in 2590 CHF patients (NYHA class II to IV; left ventricular fraction <35%). The initial 50-mg daily dose of mibefradil was uptitrated to 100 mg after 1 month and continued up to 3 years. Patients were monitored at 1 week; 1, 2, and 3 months; and every 3 months thereafter. All-cause mortality, cardiovascular mortality, and cardiovascular morbidity/mortality were analyzed by use of the log-rank test ($\alpha=0.05$). Substudies included exercise tolerance, plasma hormone and cytokines, echocardiography, and quality of life. Total mortality was similar between mibefradil- and placebo-treated patients ($P=0.151$). The 14% increased risk of mortality with mibefradil in the first 3 months was not statistically significant ($P=0.093$). Treatment groups had similar cardiovascular mortality ($P=0.246$), cardiovascular morbidity/mortality ($P=0.783$), and reasons for death or hospitalization. Patients comedicated with mibefradil and antiarrhythmics (class I or III), including amiodarone, had a significantly increased risk of death. Substudies demonstrated no significant differences between treatments.

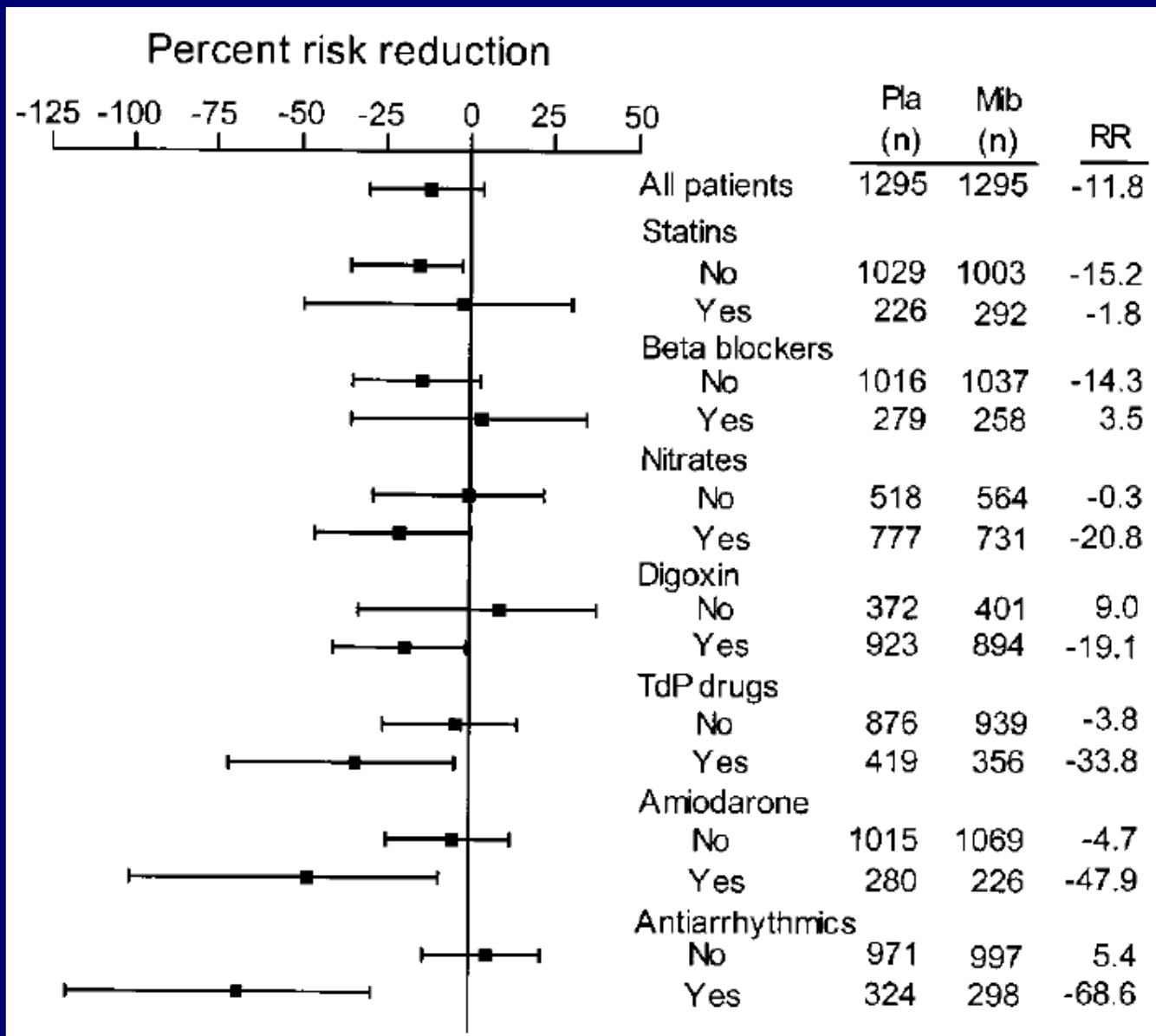
Conclusions—When used as adjunct therapy, mibefradil did not affect the usual outcome of CHF. The potential interaction with antiarrhythmic drugs, especially amiodarone, and drugs associated with torsade de pointes may have contributed to poor outcomes early in the study. (*Circulation*. 2000;101:758-764.)

Effect of Mibefradil, a T-Type Calcium Channel Blocker, on Morbidity and Mortality in Moderate to Severe Congestive Heart Failure

The MACH-1 Study



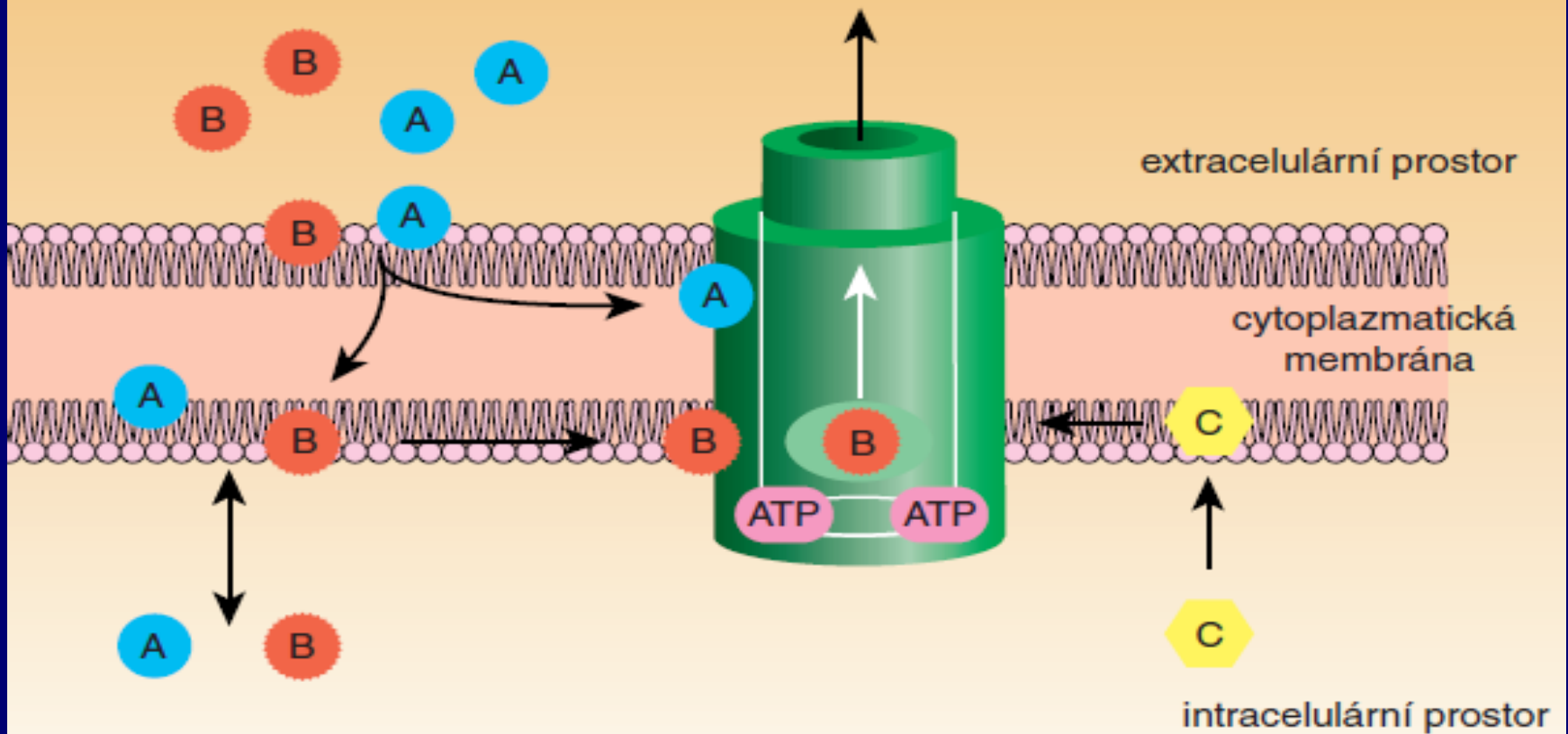
Circulation. 2000;101:758-764



Glykoprotein P -P-gp

- 👉 nejvýznamnější eliminační protein
- 👉 zajišťuje eliminaci zejm. hydrofilních xenobiotik (cizorodých látek)
- 👉 asi polovina léků substrátem P-gp
- 👉 pracuje ve spolupráci s „detoxikačními“ enzymy systému CYP (zejm. CYP3A4)
- 👉 působí v enterocyty, hepatocyty, prox. tubulu, endotelu
- 👉 řada léků či složek potravy inhibuje či aktivuje P-gp

P-glykoproteinový efflux



P-glykoprotein

substráty	inhibitory	induktory
atorvastatin	amiodaron	třezalka
digoxin	propafenon	phenytoin
clopidogrel	carvedilol	rifampicin
diltiazem	spironolakton	
amiodaron	dronedaron	
losartan	tacrolimus	

Lékové interakce

♥ farmakodynamické

BB + ver/dilti

BB + Dig

AK/AT + NSAID

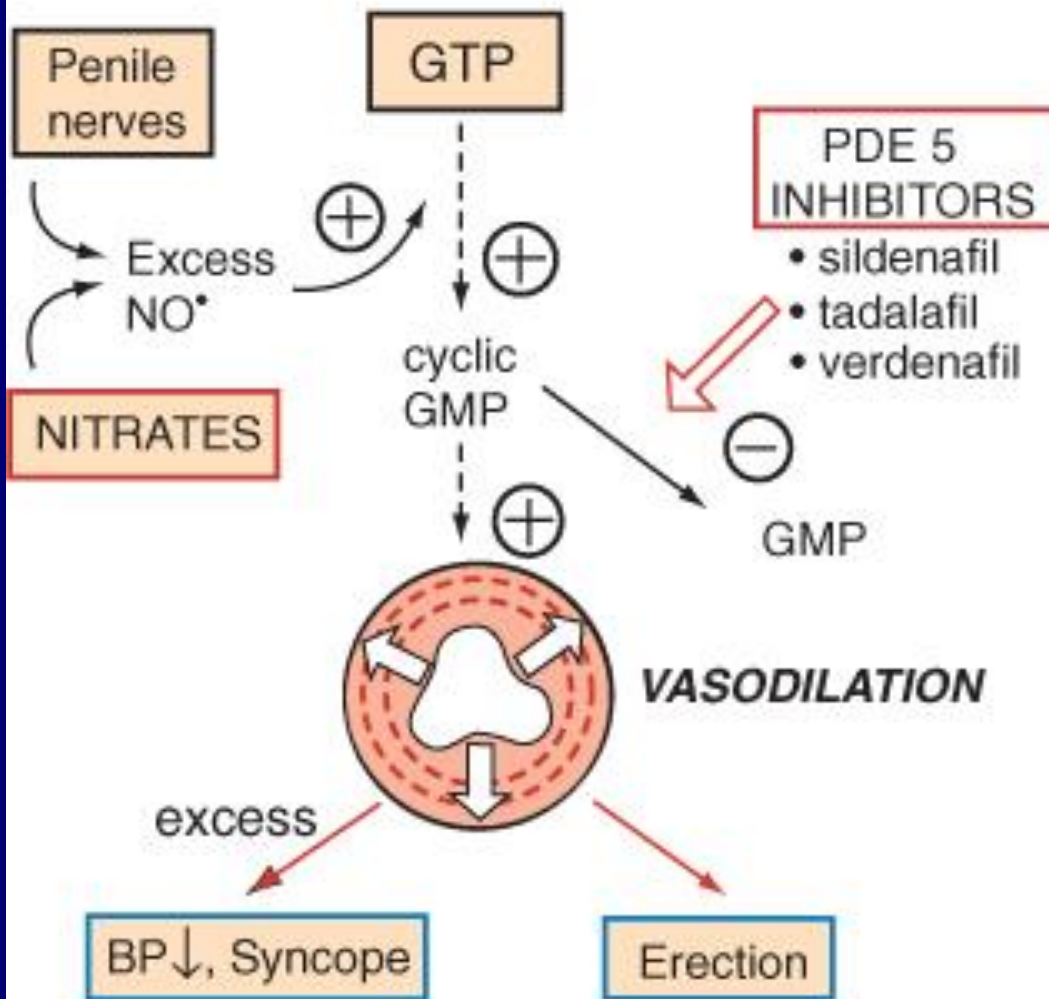
ACEi/ARB + NSAID

léky prodl.QT + diuretika

ACEi/ARB + BRA+ K⁺

SERIOUS NITRATE INTERACTION

Opie 2004

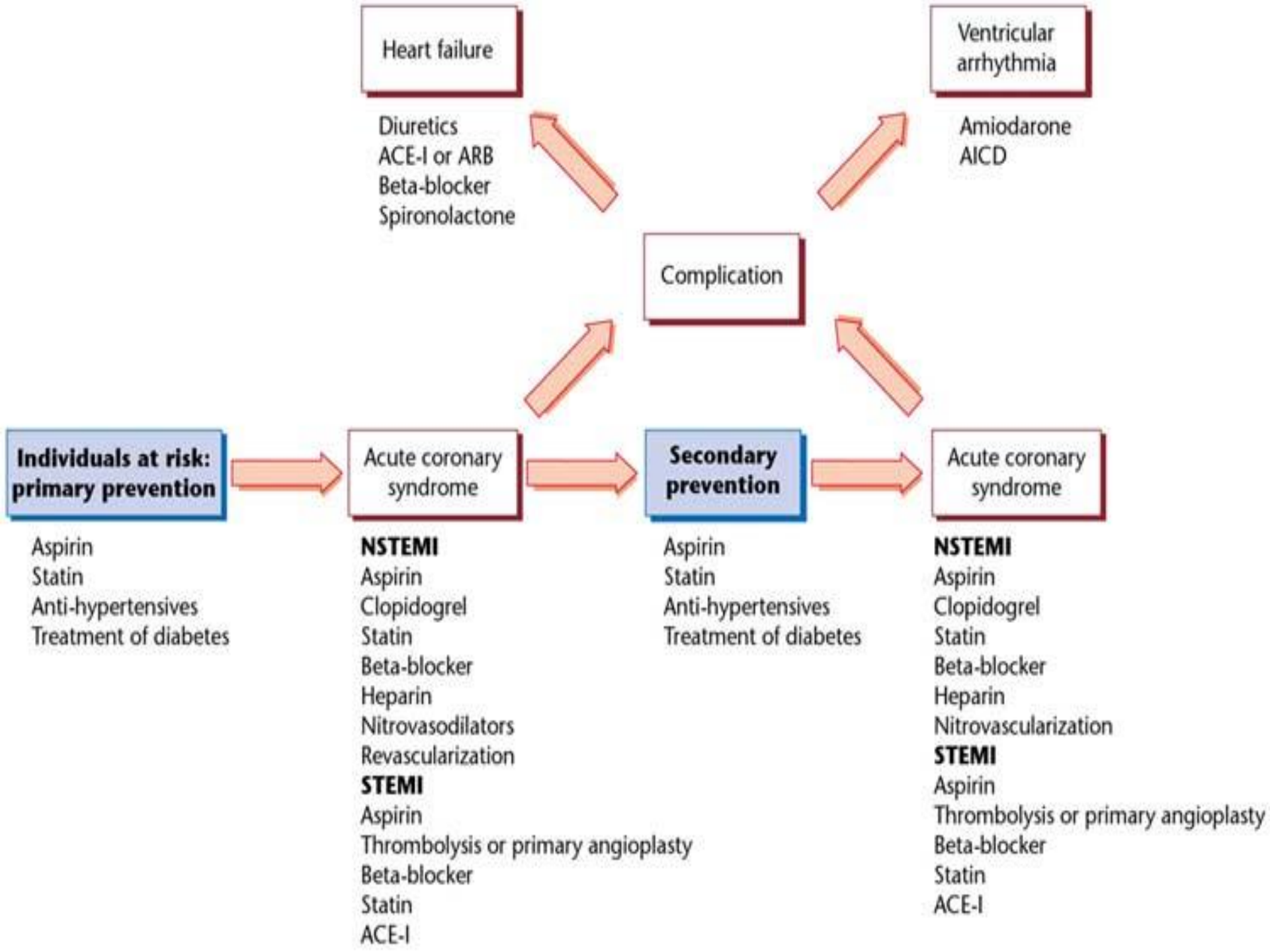


Copyright 2005 Elsevier Science

SEXU S LÁSKOU



HELEN EXLEY



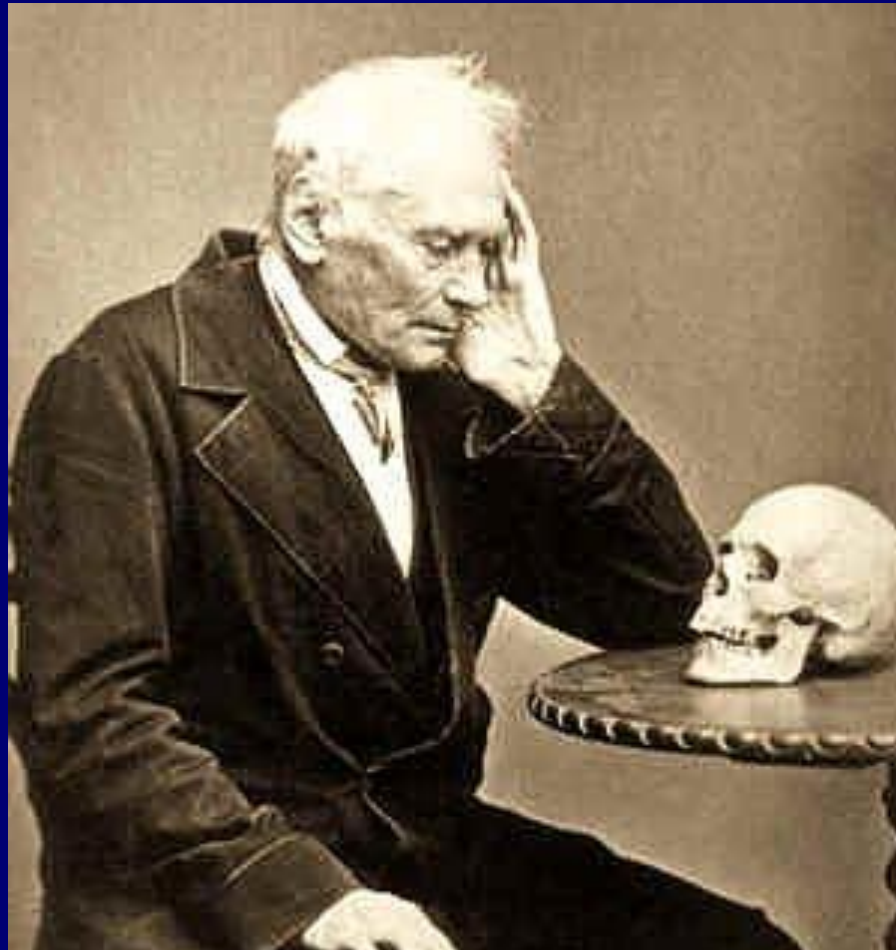
<http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis>

<https://www.rxlist.com/drug-interaction-checker.htm>

<https://www.drugs.com/interaction/list/>

<http://www.hanstenandhorn.com/news.htm>





**Ne sit medica gravior
ipso morbo!**

Jan Evangelista Purkyně 1858



Klinické indikace ACEi a ARB

1. Hypertenze
2. Srdeční selhání
3. Stav po infarktu myokardu
4. Nefropatie
5. ICHS – sekundární prevence
6. CMP ??
7. DM s MIA
8. ARB kde je po iACE kašel či anamnéza angioedému

Klinické indikace MRA vero, eple

1. Rezistentní hypertenze
2. Srdeční selhání a st.p. IM – NYHA II-IV
3. Hyperdosteronismus

Kontroverze

ACE I, ARB, IR a BMR, ARNI

Jaký? U hypertenze všechny, u srdečního selhání:

ACEi: captopril, enalapril, lisinopril, ramipril, trandolapril,
perindopril

ARB: candesartan, valsartan, losartan

MRA: spironolakton, eplerenon

LCZ 696 (sacubitril-valsartan)

IR: aliskiren **NE!**

Dávka?

ACEi/ARB nejvýše tolerovaná! (ATLAS, HEAAL);

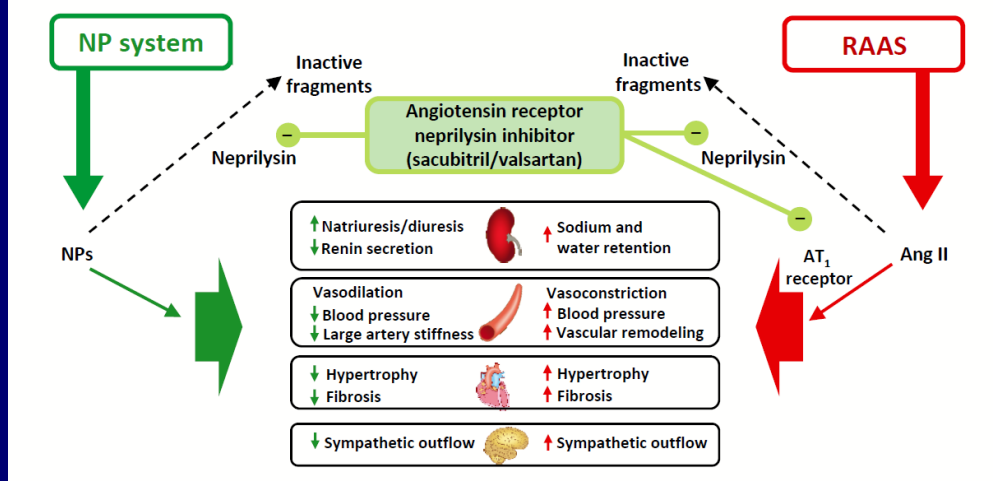
MRA 25 vyjimečně 50 mg, ARNI 2 x (49/51) mg

Kombinace?

ACEi/ARB + MRA, ACEi + ARB tam kde nelze MRA

ARNI pouze s MRA

Novel mechanism of action of LCZ696, a first-in-class angiotensin receptor neprilysin inhibitor (ARNI)

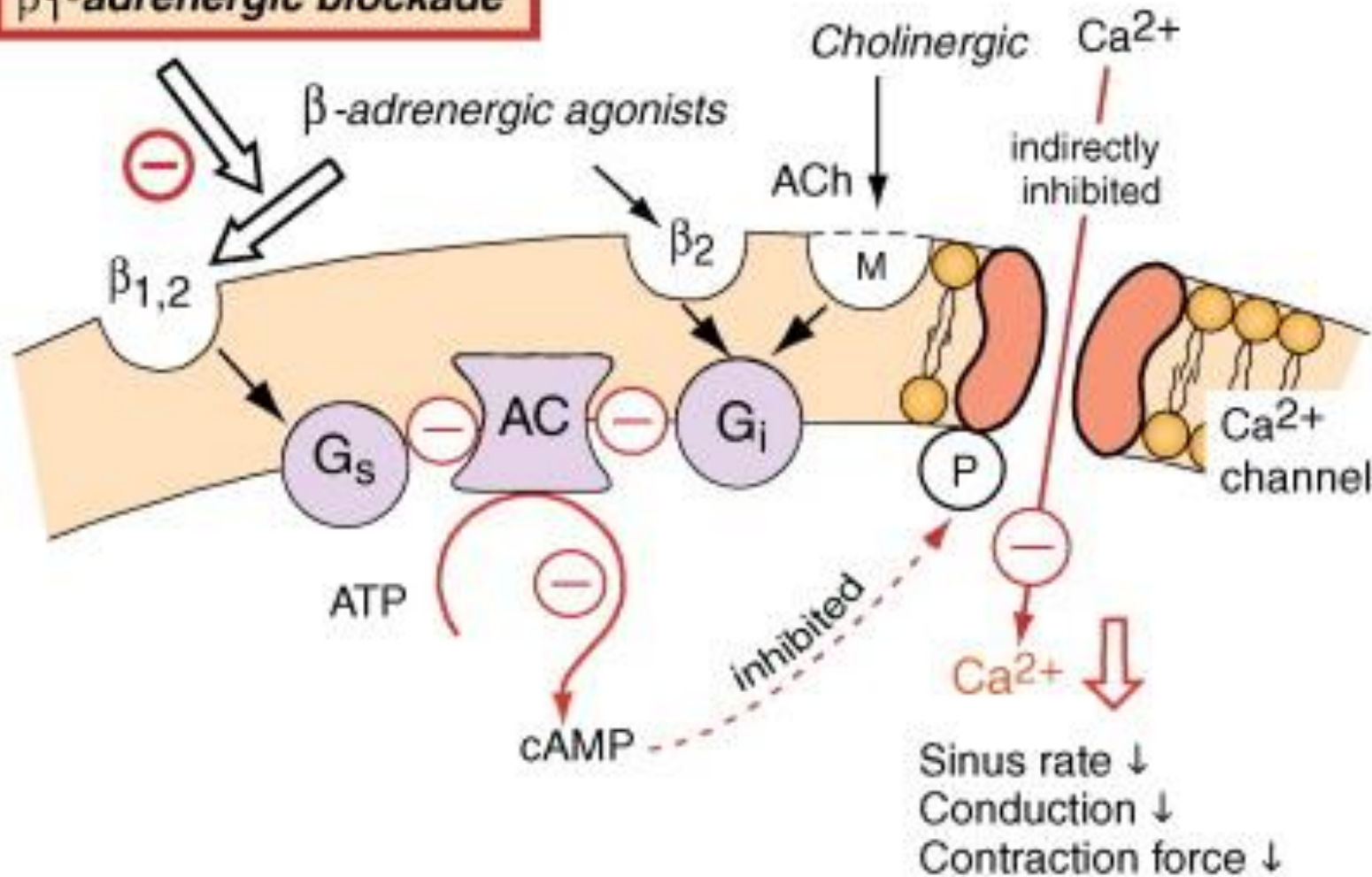


Sacubitril-valsartan(Entresto) je hrazen jako náhrada ACEi/ARB u stabilního SS s EF \leq 35 % a eGFR \geq 0,5 ml/sec/1,73 m², u kterých i přes optimální léčbu přetrvává symptomatologie NYHA II - III. Optimální léčba je podána v cílové dávce dle doporučení nebo v maximální tolerované dávce. Stabilní srdeční selhání je definováno jako srdeční selhání, jehož známky a příznaky zůstávají u léčeného pacienta nezměněny po dobu nejméně 1 měsíce.

BETA-RECEPTOR BLOCKADE

Opie 2012

β_1 -adrenergic blockade



Indikace BB

- ✦ Arytmie
- ✦ Hypertenze
- ✦ Srdeční selhání
- ✦ ICHS – IM, st.p.IM, AP, CHICHS???
- ✦ Perioperační podávání
- ✦ Ao disekce, HKMP, vasovagální synkopa, těhotenství, glaukom, migréna, portální hypertenze, krvácení z jícnových varixů

Hypertenze

Vhodné typy hypertenze

- Hypertenze se známkami zvýšené sympatické aktivity, hyperkinetické cirkulace
- Hypertenze v těhotenství
- Mírná hypertenze s anxiózními stavy

Stavy podporující jejich užití

- Chronická ICHS (AP, st.p. IM)
- Chronické srdeční selhání s postupnou titrací dávek (carve, biso, metoZOK, nebi)
- Tachyarytmie

Arytmie

sinusová tachykardie

IC

síňová tachykardie

IB

AVNT

IC **SV arytmie**

junkční tachykardie

IaC

WPW se sympt.aryt

IaC

flutter síní

IC

fibrilace síní - prevence

IA

fisi - kontrola SF

IB



**Komorové
arytmie**

kontrola časně po IM

IA

kontrola pozdně po IM

IA

Prevence NS u CHSS a po IM

IA

BB u srdečního selhání

Jaký?

BISO, CARVE, METO-ZOK, NEBI

Dávka?

postupná titrace do nejvýše tolerované dávky!

Kombinace s inh. RAS – s čím začít?

po IM BB, jinak raději ACEi/sartan/

Kontraindikace?





absolutní ano, relativní dle uvážení

Doporučené postupy ESC pro léčbu akutního infarktu myokardu u pacientů s elevací úseku ST, 2017: souhrn dokumentu vypracovaný Českou kardiologickou společností

(2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: Summary of the document prepared by the Czech Society of Cardiology)



ČESKÁ KARDIOLOGICKÁ SPOLEČNOST
THE CZECH SOCIETY OF CARDIOLOGY

-  **P.o. léčba BB by měla být zvážena během hospitalizace a mělo by se v ni pokračovat i po jejím skončení u všech po STEMI, kteří nemají kontraindikace. **IIa B****
-  **P.o. léčba BB je indikována u srdečního selhání nebo dysfunkci LK. **I A****
-  **I.v. léčba BB není doporučena u hypotenze nebo srdečního selhání. **III B****
-  **I.v. léčba BB by měla být zvážena v době přijetí u pacientů bez KI, s vysokým TK, tachykardií a bez známek srdečního selhání **IIa B****

Souhrn Doporučení ESC 2015 pro léčbu pacientů s akutním koronárním syndromem bez elevací úseku ST.

Připraven Českou kardiologickou společností



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®



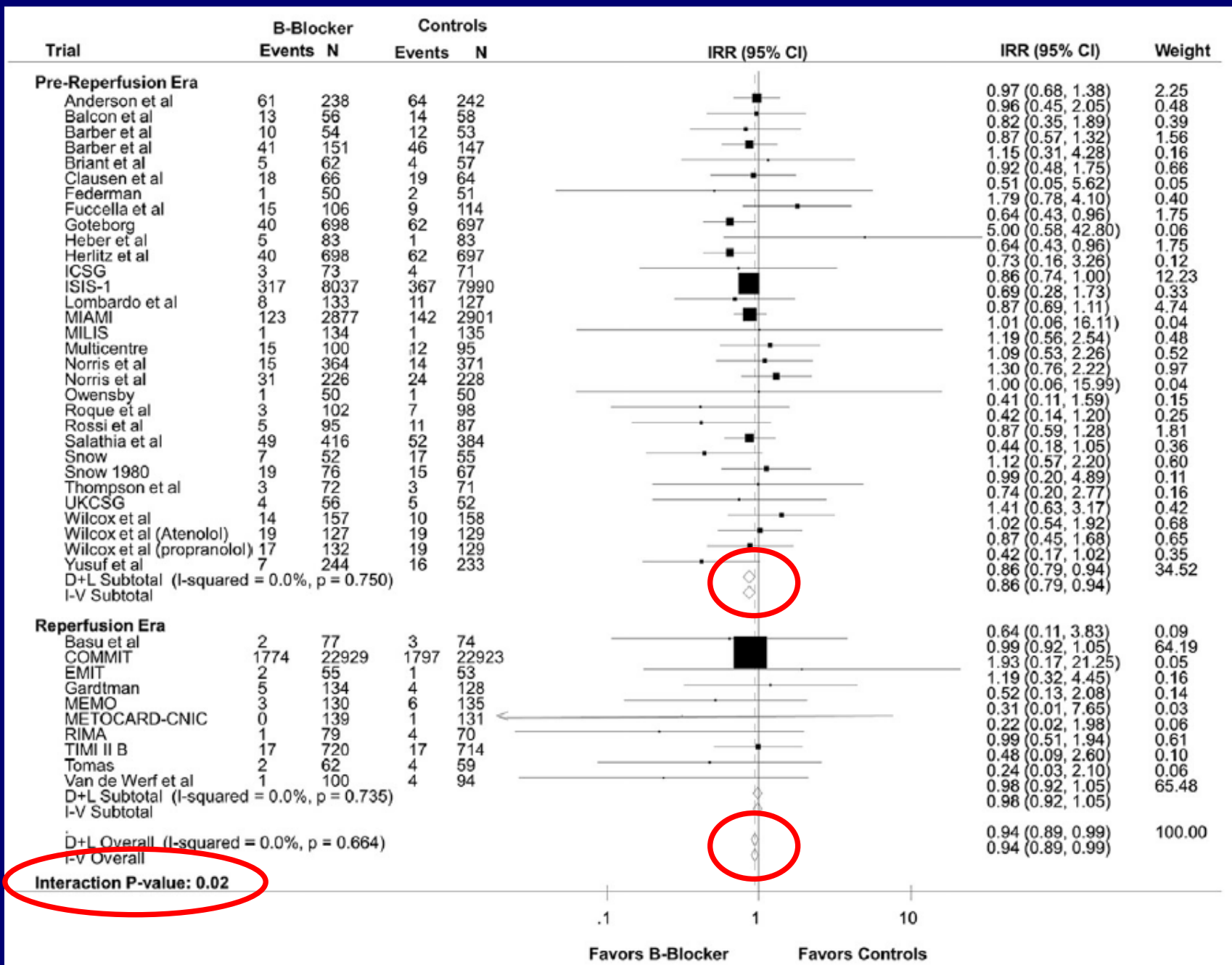
ČESKÁ KARDIOLOGICKÁ SPOLEČNOST
THE CZECH SOCIETY OF CARDIOLOGY



Časné zahájení léčby beta-blokátory se doporučuje u pacientů s pokračujícími příznaky ischemie a v nepřítomnosti kontraindikací. **I B**



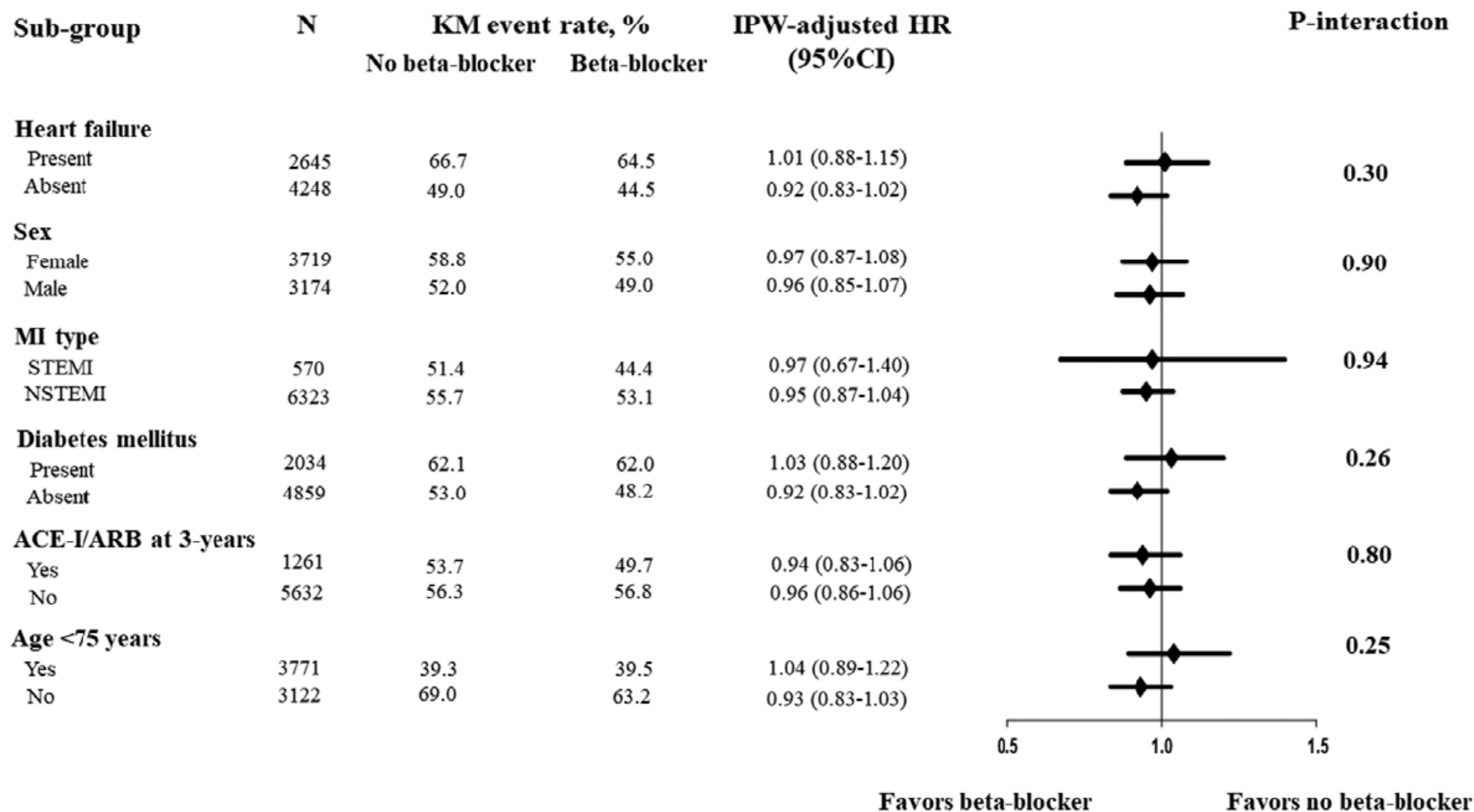
Doporučuje se pokračovat v chronické léčbě beta-blokátory, pokud není pacient ve třídě Killip III a více. **I B**

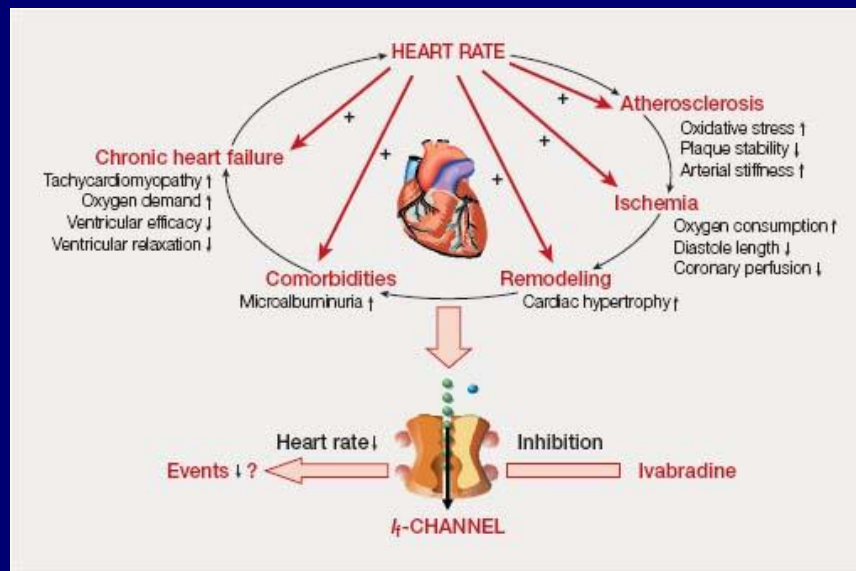


Závěr:

V této meta-analýze BB u IM byla nalezena **signifikantní interakce mezi pre-reperfúzním obdobím, kde BB snížily riziko komplikací, včetně mortality**. Avšak v reperfúzním období, kdy nemocní dostávají současnou moderní léčbu data ukazují, že krátkodobé podání BB (30 dnů) **redukuje recidivy IM a AP, ale je vyšší výskyt srdečního selhání, kardiogenního šoku a přerušení léčby bez ovlivnění mortality**.

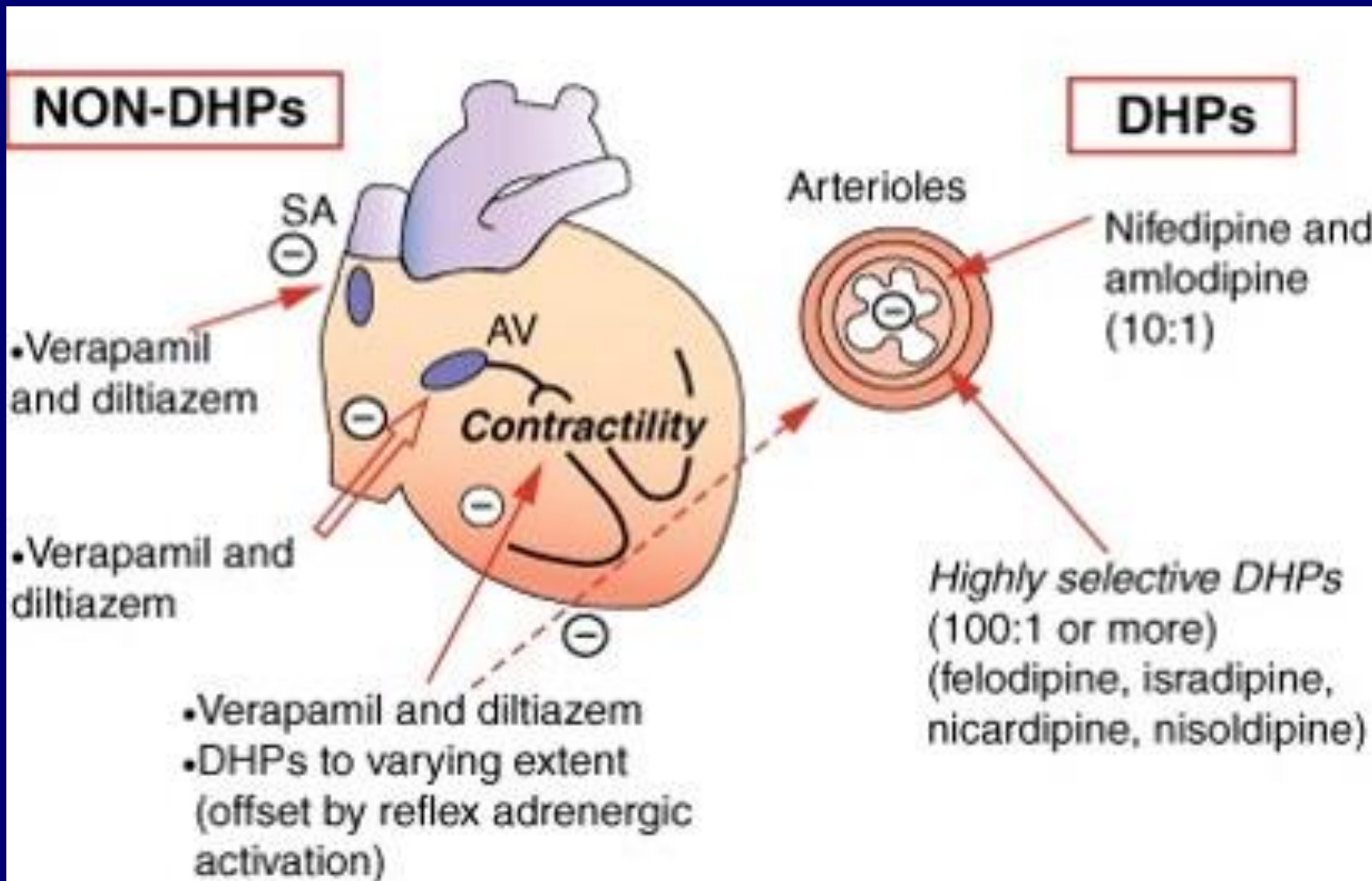
Comparative Effectiveness of β -Blocker Use Beyond 3 Years After Myocardial Infarction and Long-Term Outcomes Among Elderly Patients





Úvodní dávka ivabradinu je 2x 5 mg denně u ChSS a sin.rytmu!! Dávku zvýšíme 2 x 7,5 mg, pokud je klidová SF trvale vyšší než 60/min nebo snížíme na 2 x 2,5 mg, pokud je klidová srdeční frekvence trvale nižší než 60 tepů/min, nebo při výskytu symptomů vztahujících se k bradykardii jako závratě, únava nebo hypotenze. Léčba musí být ukončena, pokud srdeční frekvence zůstává nižší než 50 tepů/min nebo přetrvávají symptomy bradykardie

Blokátory Ca kanálů



Blokátory Ca kanálů

1. Hypertenze

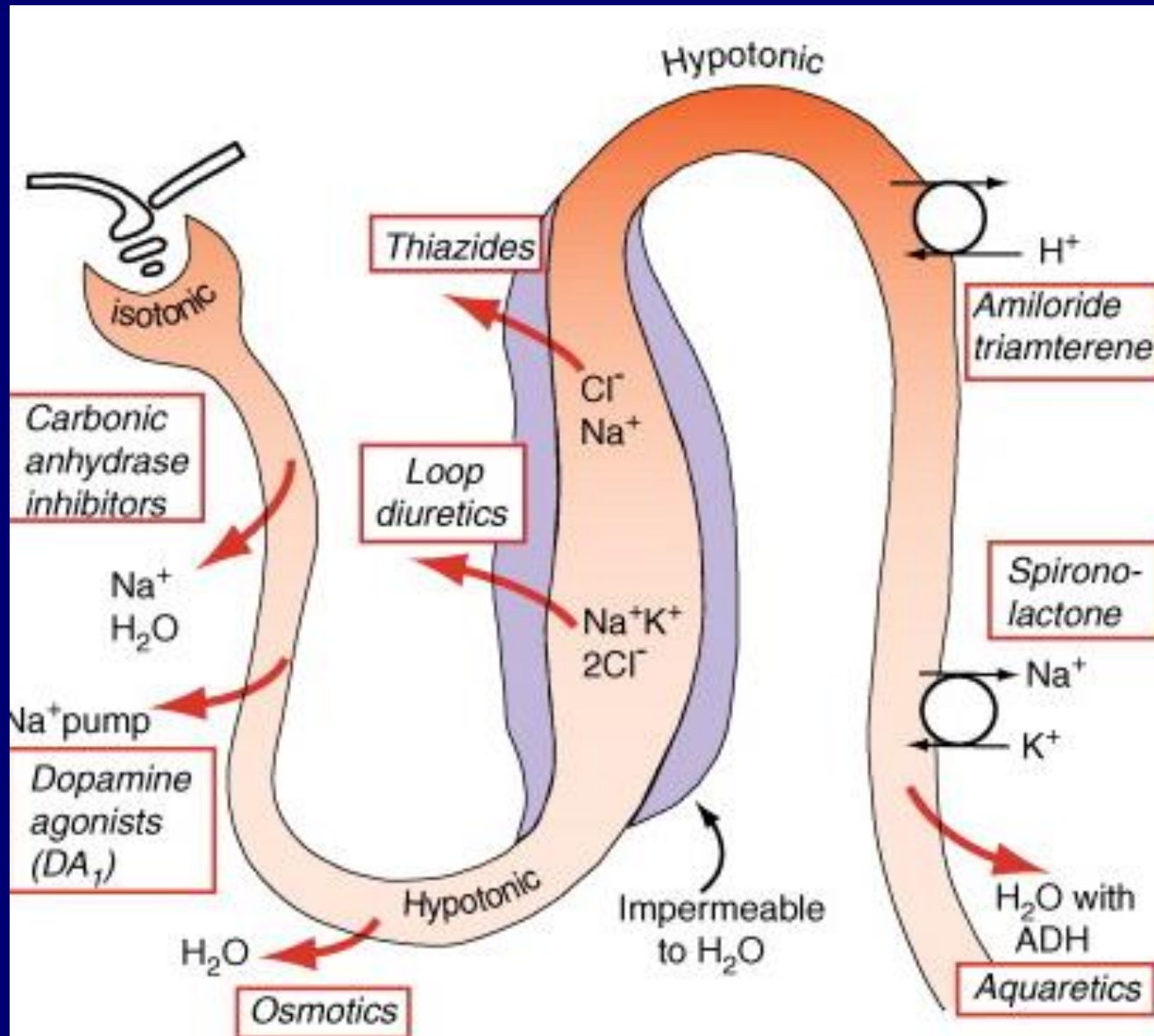
2. ICHS s AP, NAP

3. SV tachyarytmie (non DHP)

4. Ochrana myokardu po IM (jsou-li KI BB a normální EF)??

5. ICHS – sekundární prevence??

Diuretika



Co zlepšit v diuretické léčbě u hypertenze?

- ➡ diuretika nepatří ve většině k první volbě monoterapie HT
- ➡ určitě jsou však výhodná do kombinací, hlavně s inhibitory ACE a nebo sartany
- ➡ mají být použita do trojkombinace!!
- ➡ rezistentní HT nezapomínat na MRA

Co zlepšit v diuretické léčbě srdečního selhání?

- ☞ správné dávkování dle stavu retence tekutin – kontrola hmotnosti
- ☞ více používat kombinace thiazidových a kličkových diuretik
- ☞ myslet na nežádoucí účinky – hypovolemie, snížení renálních funkcí, hypokalemie a u MRA hyperkalemie

Digitalis a inotropní léčba

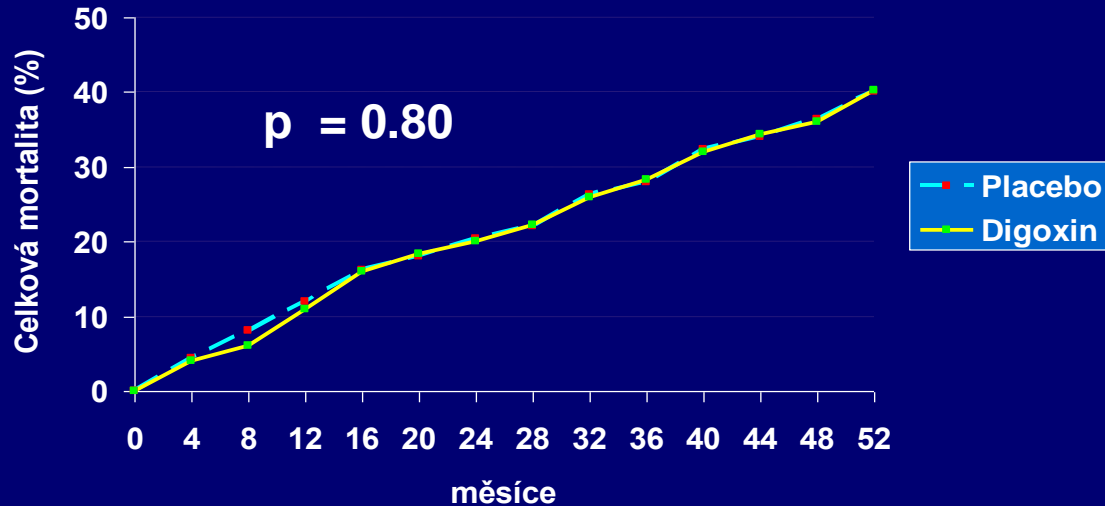




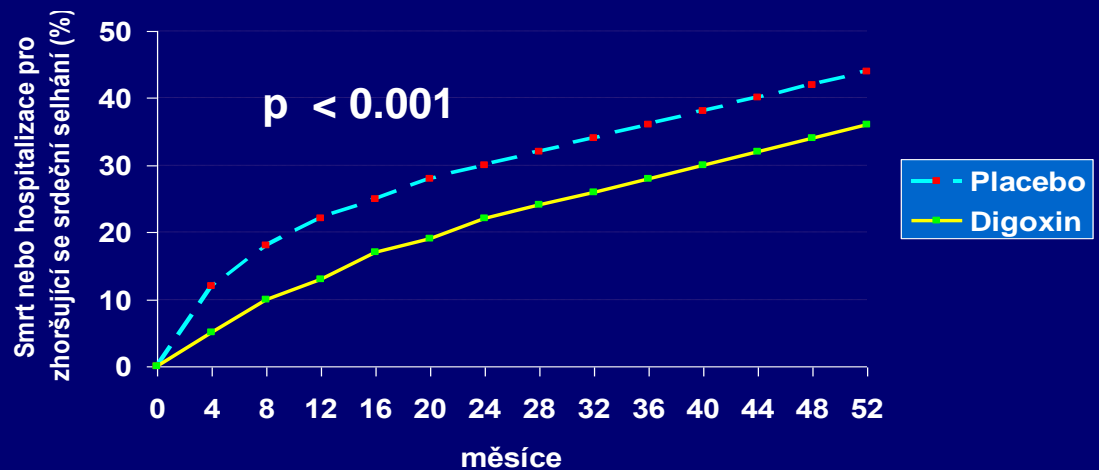
- ☞ „Mother Hutton“ byla bylinkářka a léčitelka z Shropshire, která používala tajnou rodinnou směs 20 bylin k léčbě otoků...jednou z nich byl i digitalis
- ☞ W. Withering ji přesvědčil, aby mu prozradila recepturu a odhalil, že aktivní substancí byl digitalis
- ☞ V roce 1785 popsal 163 případů léčby tímto preparátem
- ☞ O přínosu Mrs Hutton se ovšem nikdy nezmínil...

DIG

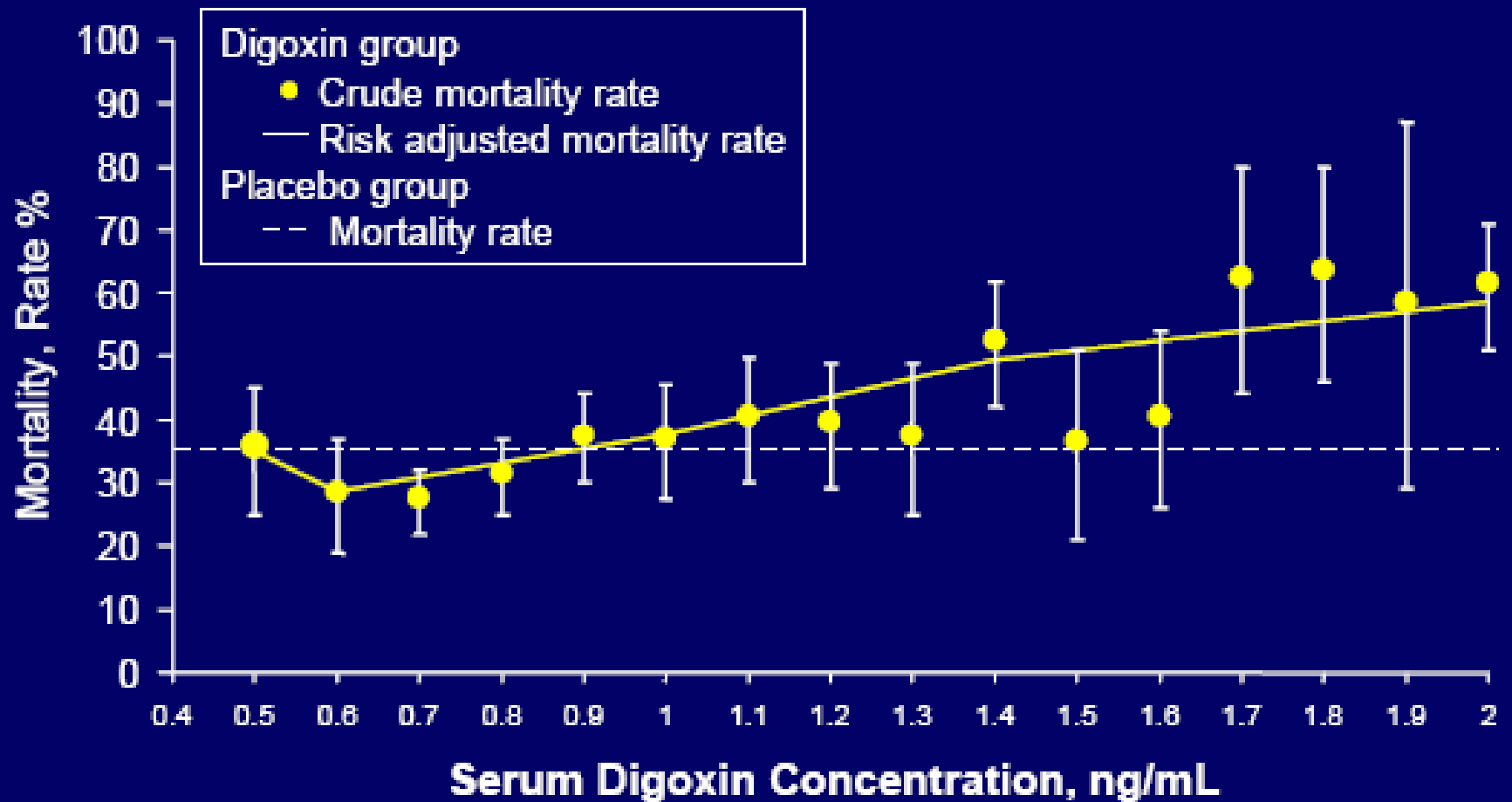
Celková mortalita



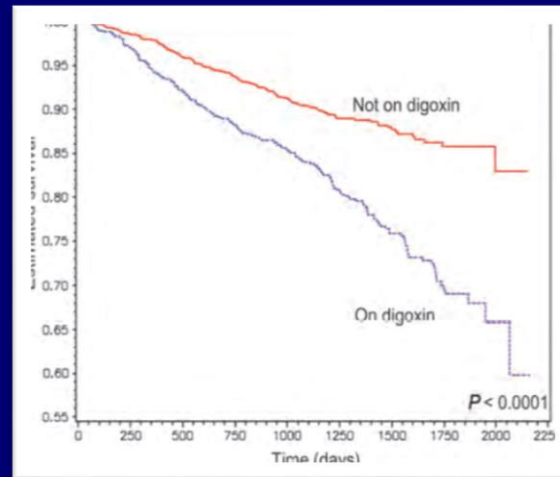
Mortalita a hospitalisace pro zhoršení srdečního selhání



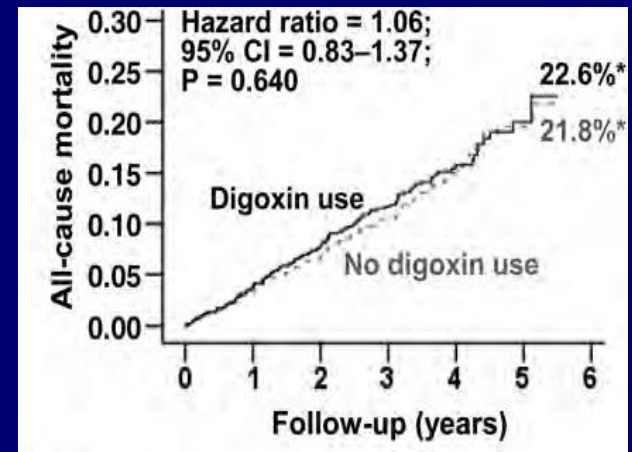
All-Cause Mortality Rates by Serum Digoxin Concentration Groups



AFFIRM



Whitbeck *et al.*



Gheorghiade *et al.*

	Whitbeck <i>et al.</i>	Gheorghiade <i>et al.</i>
Study design	Non-randomized, observational analysis using data from randomized AFFIRM trial	Non-randomized, observational analysis using data from randomized AFFIRM trial
Time point digoxin used assessed	Time-varying covariate, throughout study	Fixed, at baseline only
Cohort	Full cohort ($n = 4058$)	Selected cohort ($n = 1756$)
Propensity method	Adjustment	Matching ^a
Primary HR for digoxin and all-cause mortality association	HR 1.41, 95% CI 1.19–1.67; $P < 0.001$	HR 1.06, 95% CI 0.83–1.37; $P = 0.640$
Main conclusion from authors	Digoxin associated with significant increase in all-cause mortality in patients with AF	No evidence of increased mortality associated with digoxin use as baseline initial therapy in patients with AF

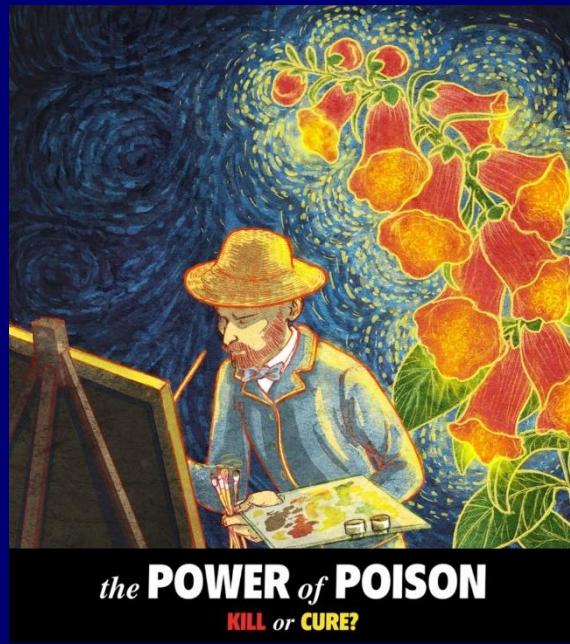
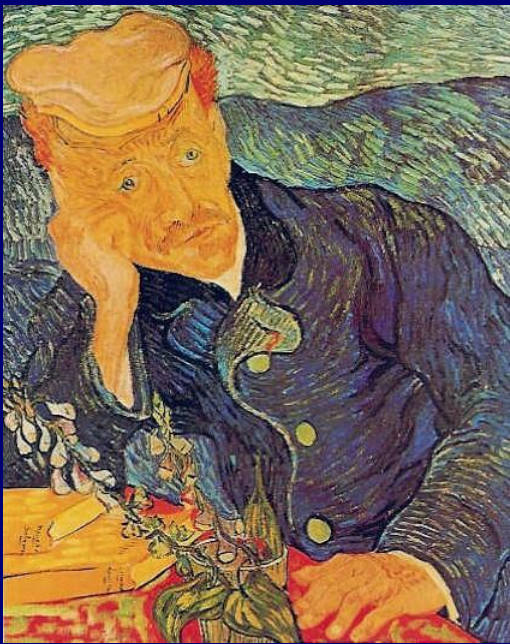
Long live Withering's Legacy!!

“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



Digoxin – dnes IIb B

- Digoxin může být zvažován u nemocných se sin. rytmem ke snížení rizika hospitalizací u symptomatického selhání
- Pro léčbu HFrEF a FiS s rychlou odpovědí komor je pouze doporučen, když ostatní léčebné volby nemohou být použity
- Klidová frekvence komor je doporučena 70–90/min, ačkoliv i klidová frekvence do 110/min je ještě akceptována
- **Digitalis by měl vždy být předepisován za kontroly specialisty.**

Pozornost vyžadují ženy, starší a nemocní se sníženými ledvinnými funkcemi

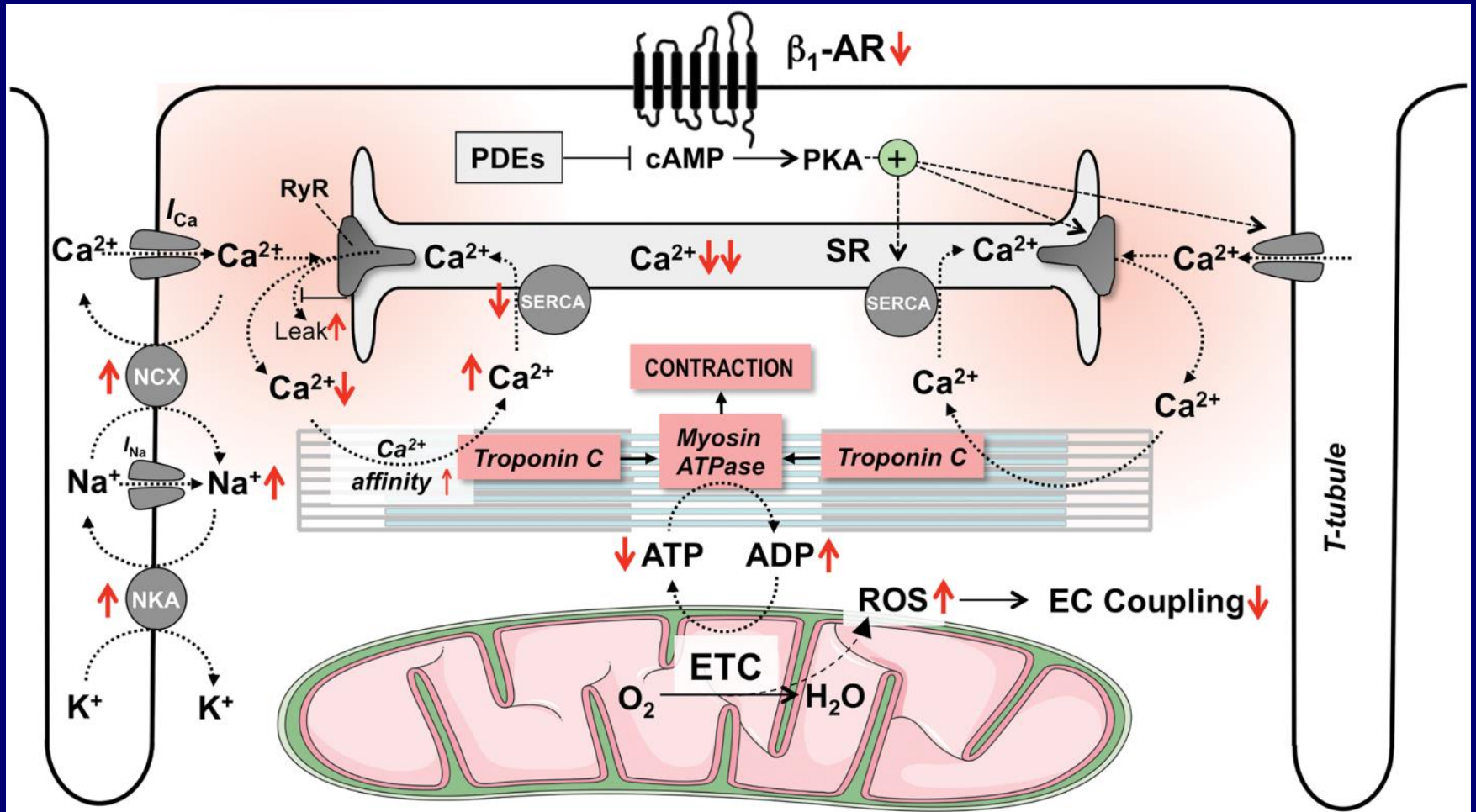
EDITORIAL COMMENT

Is the Digitalis Leaf Still Withering?*

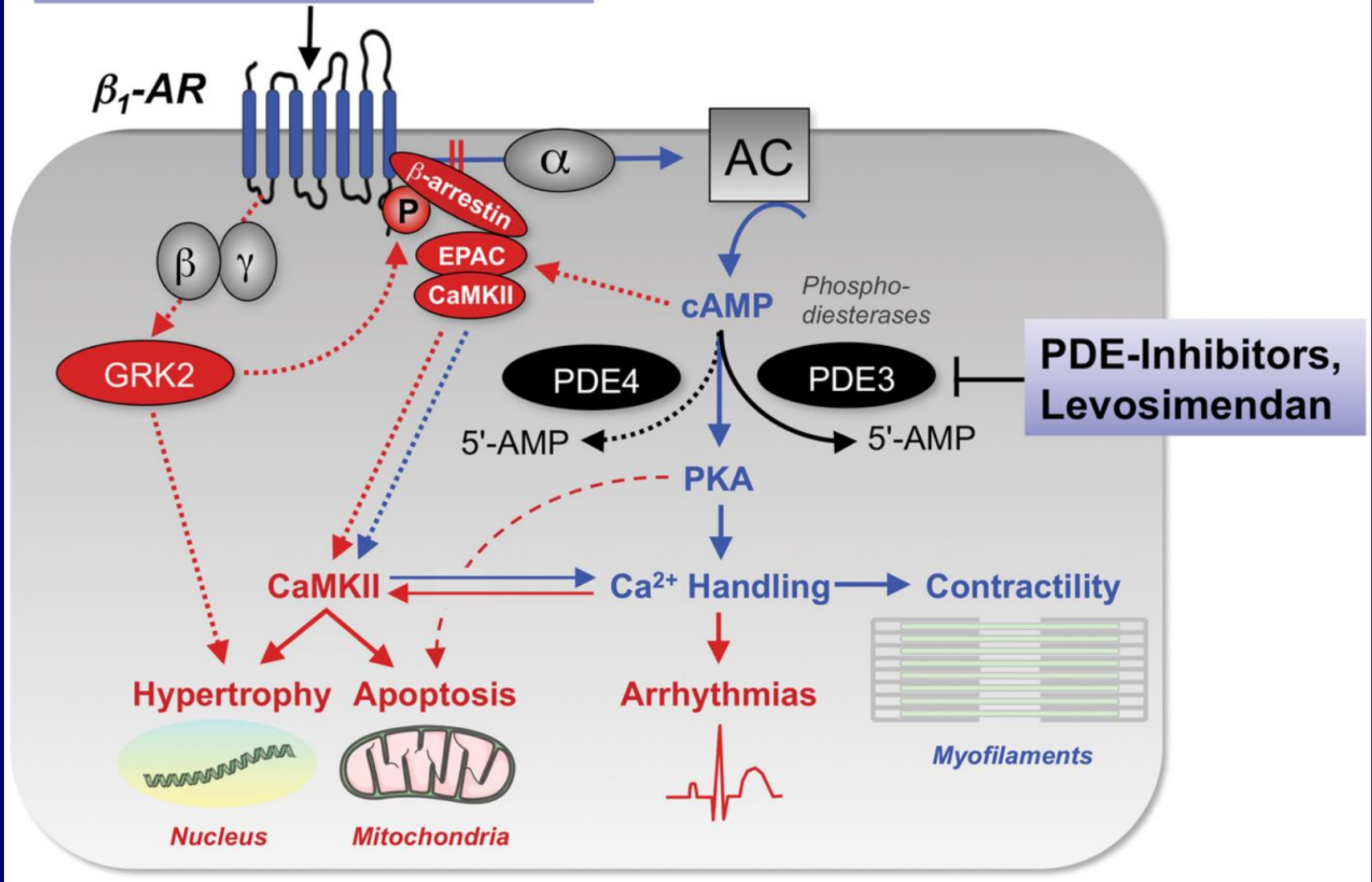
Barry F. Uretsky, MD, Srikanth Vallurupalli, MD

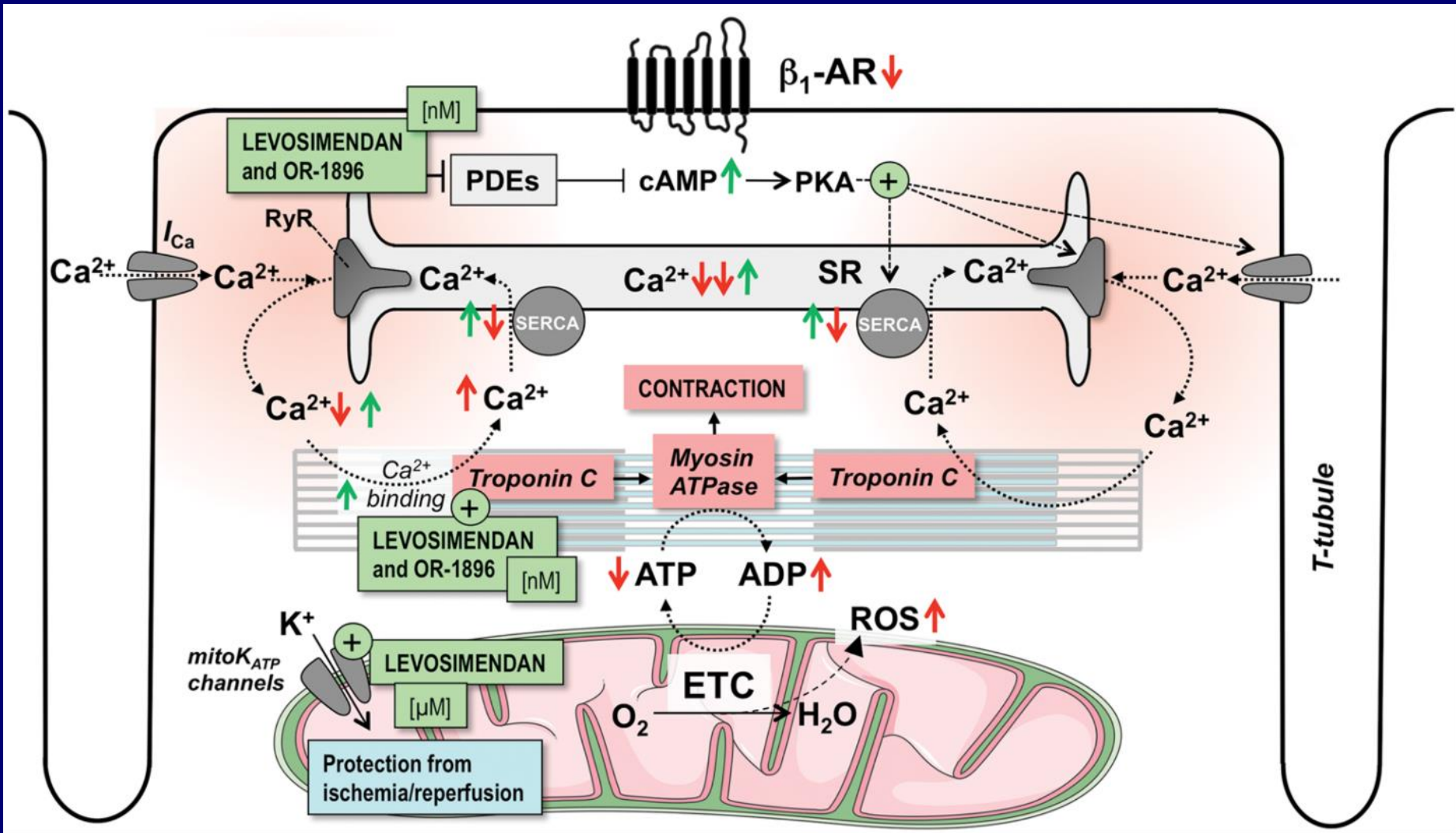
If the clinician is less convinced that digoxin is truly efficacious in HFrEF, the take home message is simply that if digoxin has been started and is tolerated, stopping it may cause clinical deterioration; it does not demonstrate that the drug is truly effective in the digoxin-naive HFrEF patient.

Další inotropní léčba



ADR, NA, Dobutamine etc.





Study s levosemindanem

Mortality Comparison - 31 Days

Study

Favors Levosimendan

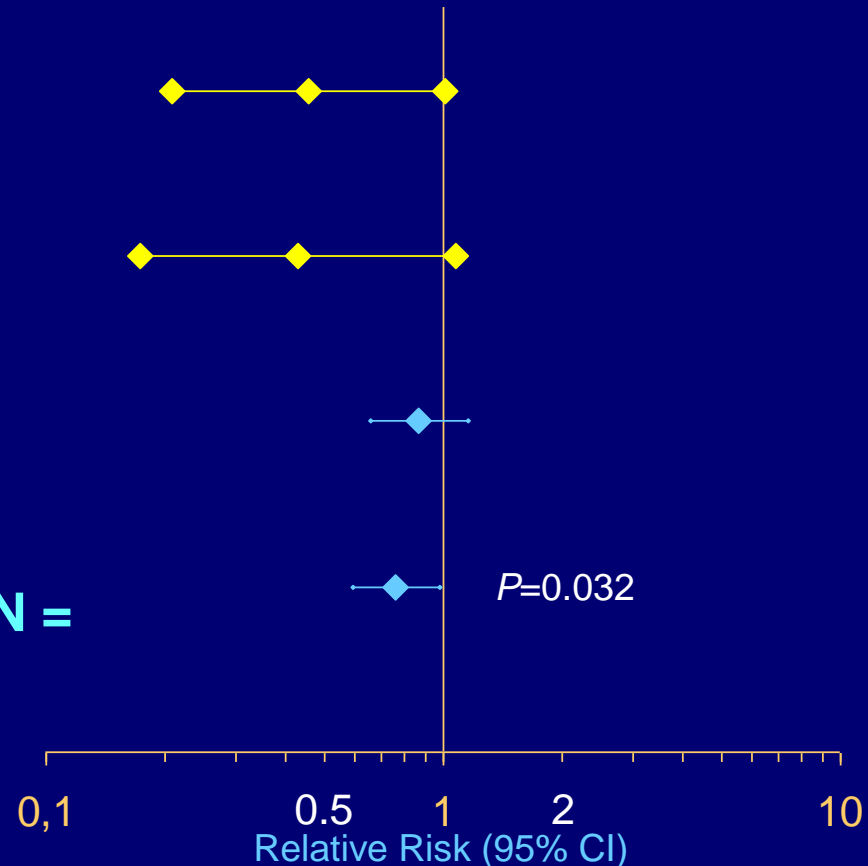
Favors Dobutamine

LIDO (N = 203)

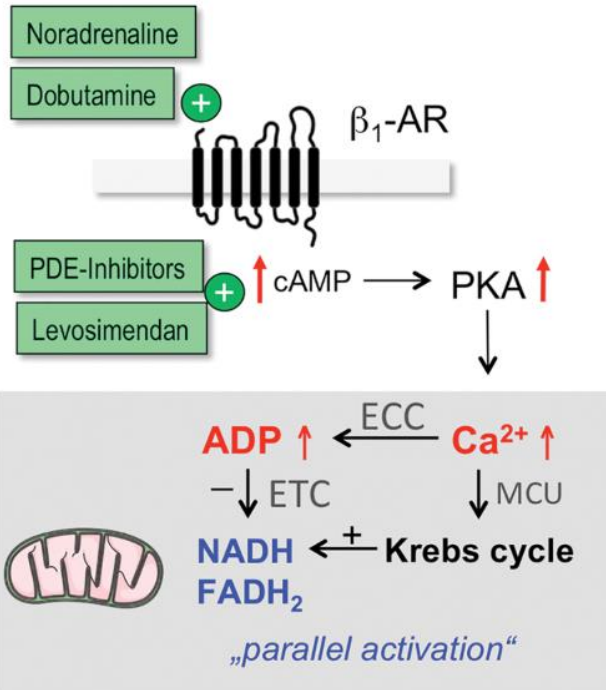
CASINO (N = 200)

SURVIVE (N = 1327)

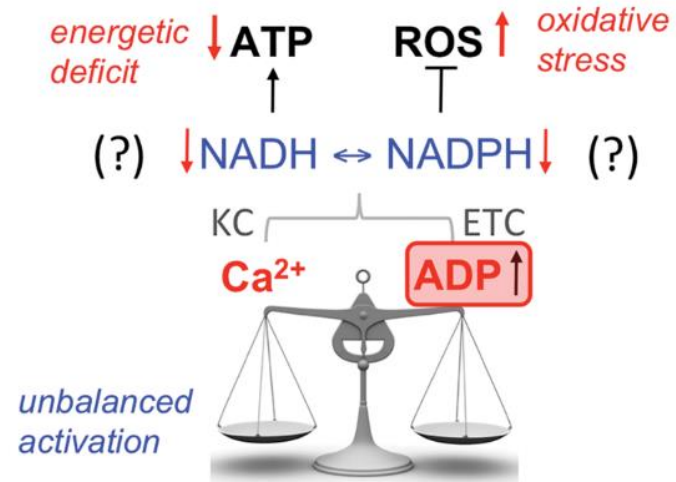
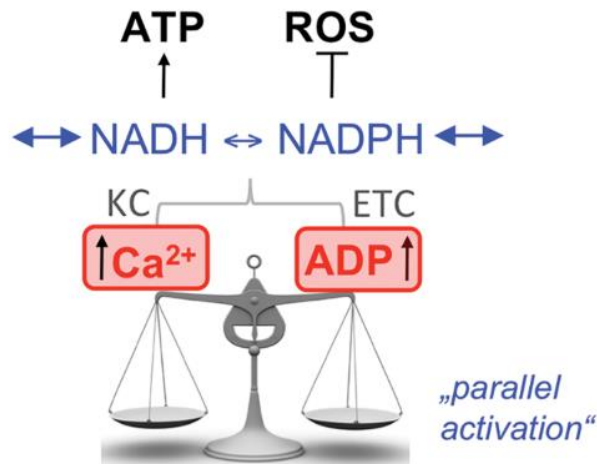
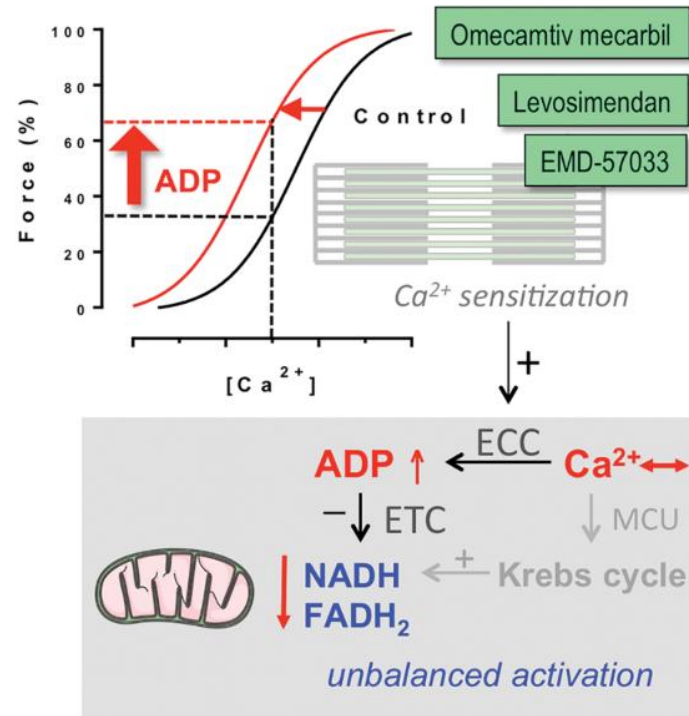
SURVIVE, LIDO, CASINO (N = 1730)



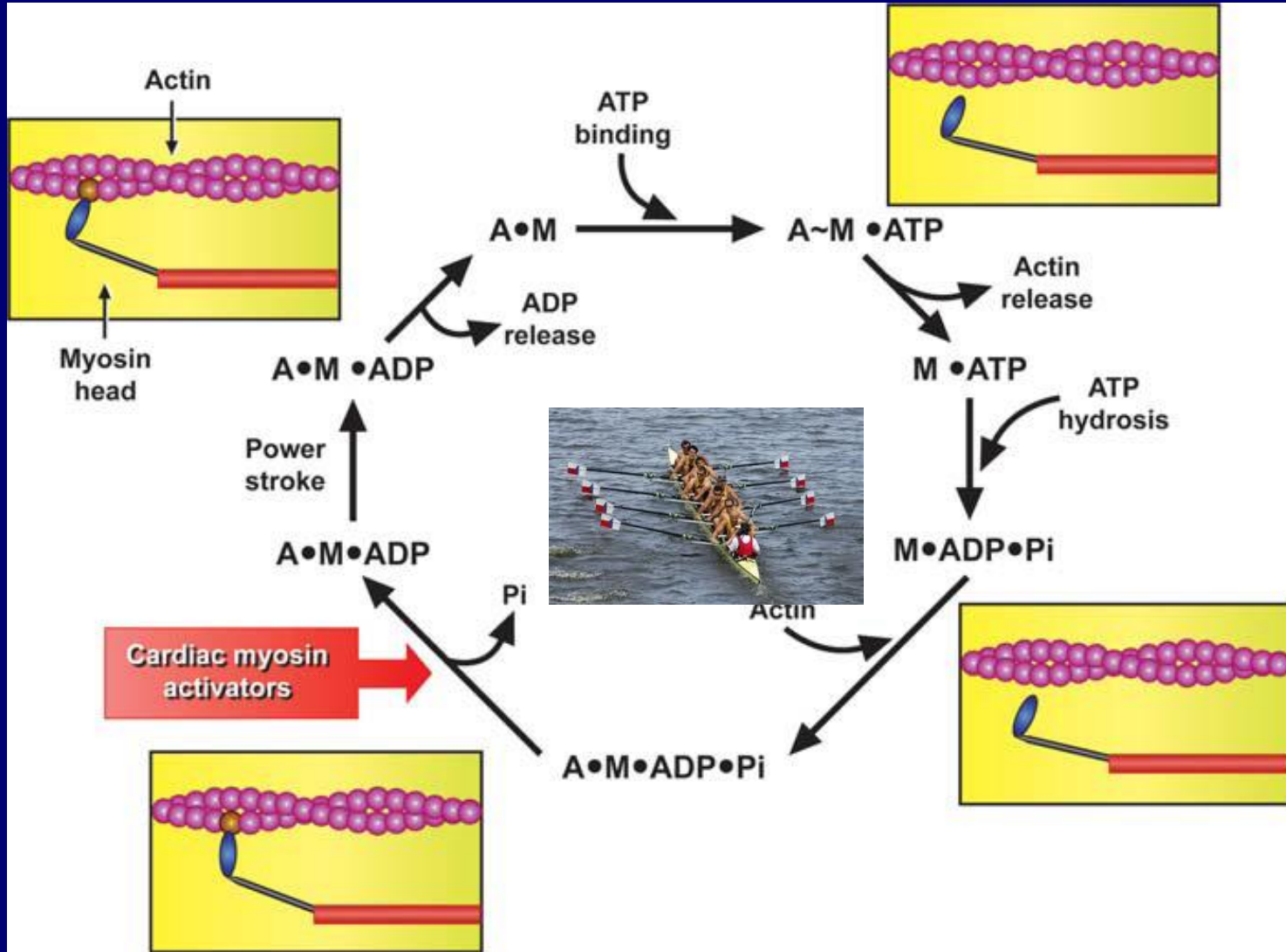
Increasing cytosolic Ca²⁺



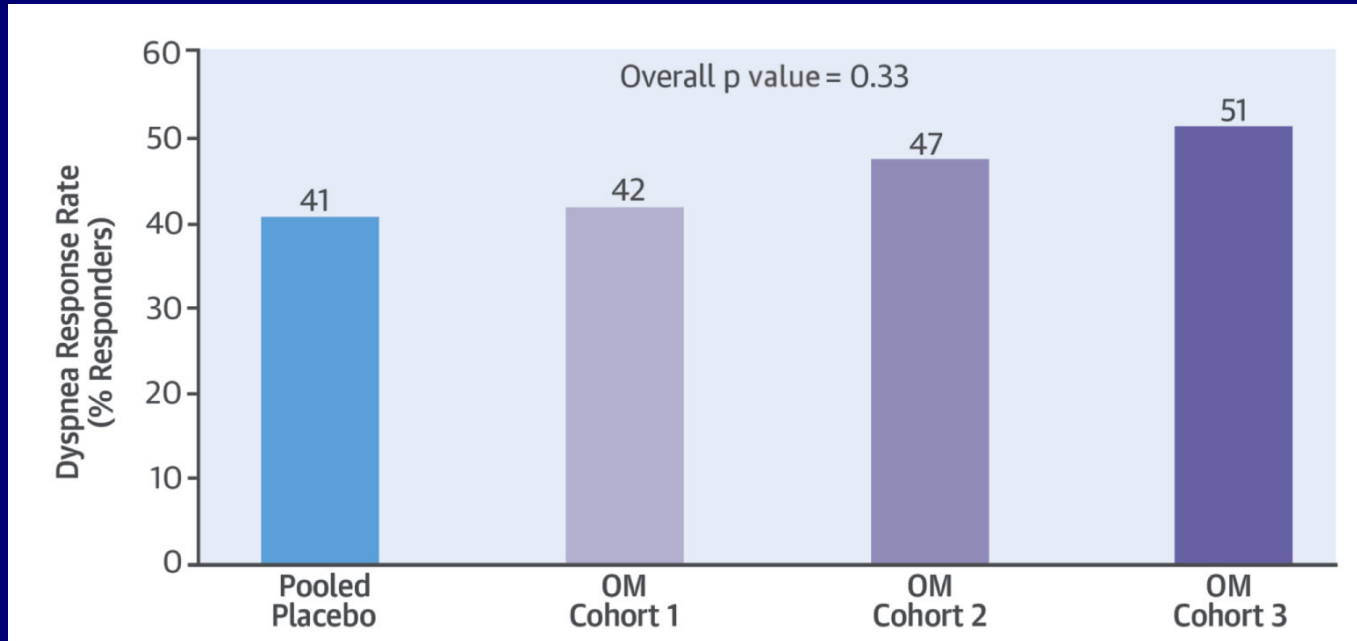
Ca²⁺ sensitization



Omeamtiv mecarbii

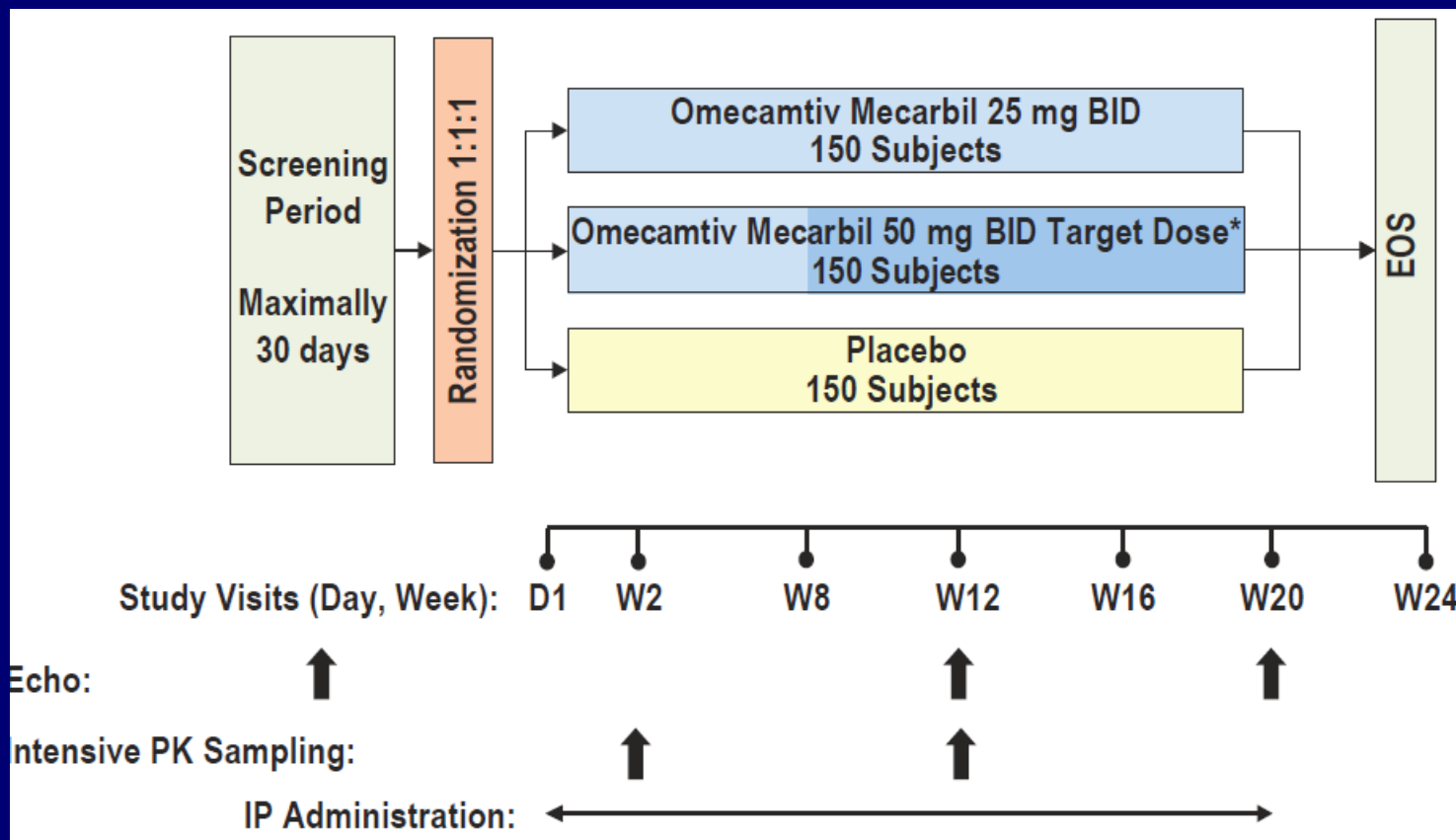


ATOMIC-AHF Study



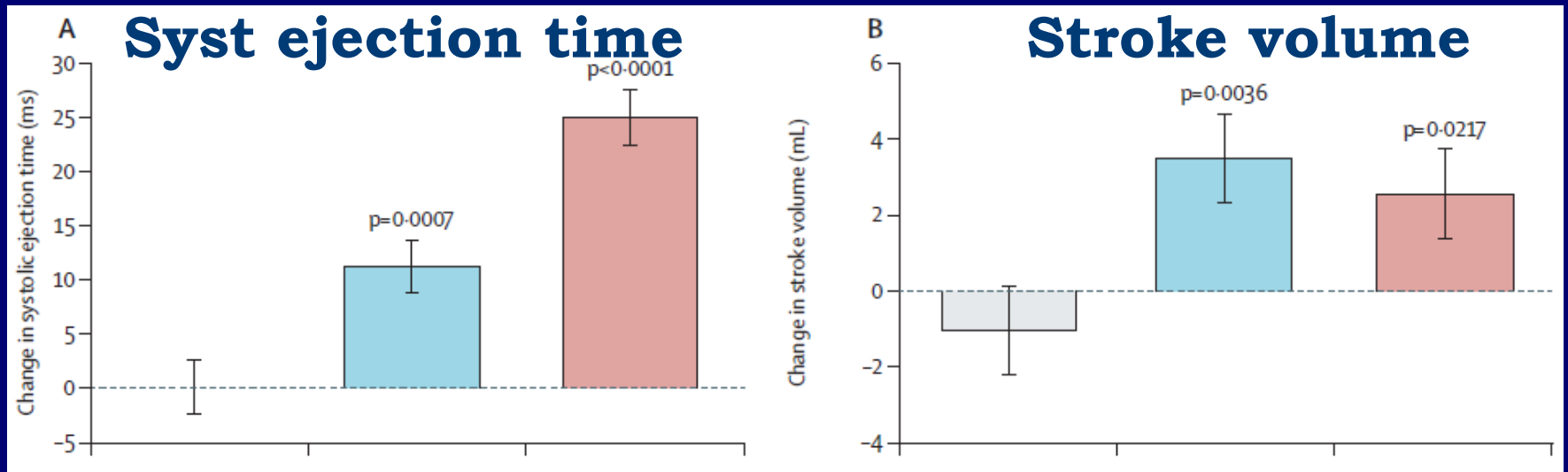
U pts s ASS i.v. OM nezlepšil dušnost, ale byl dobře tolerován, zvýšil systolický ejekční čas a při nejvyšší dávce byl trend k ústupu dušnosti

Chronic Oral Study of Myosin Activation to Increase Contractility in Heart Failure (COSMIC-HF)



Lancet 2016; 388:
2895-2903

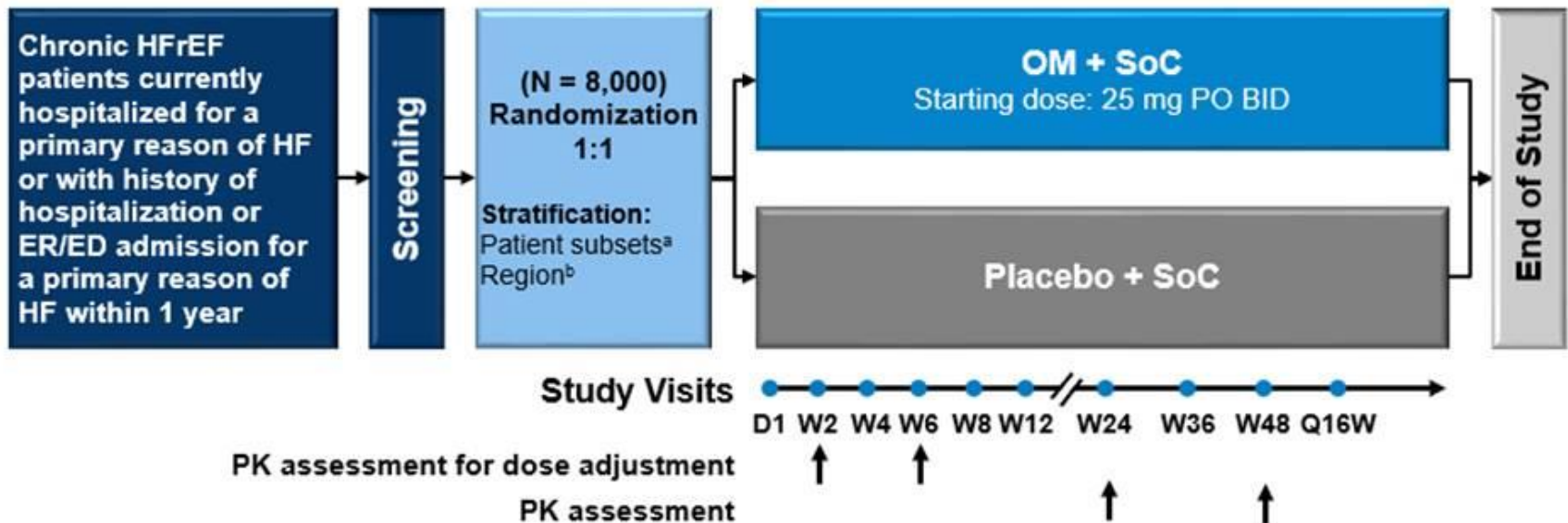
COSMIC-HF Study



Léčba omecamtivem mecarbilem zlepšila strukturální a funkční parametry levé komory a rovněž vedla ke snížení tepové frekvence a humorální aktivace hodnocené pomocí NT-proBNP. Bezpečnost a tolerabilita byla srovnatelná

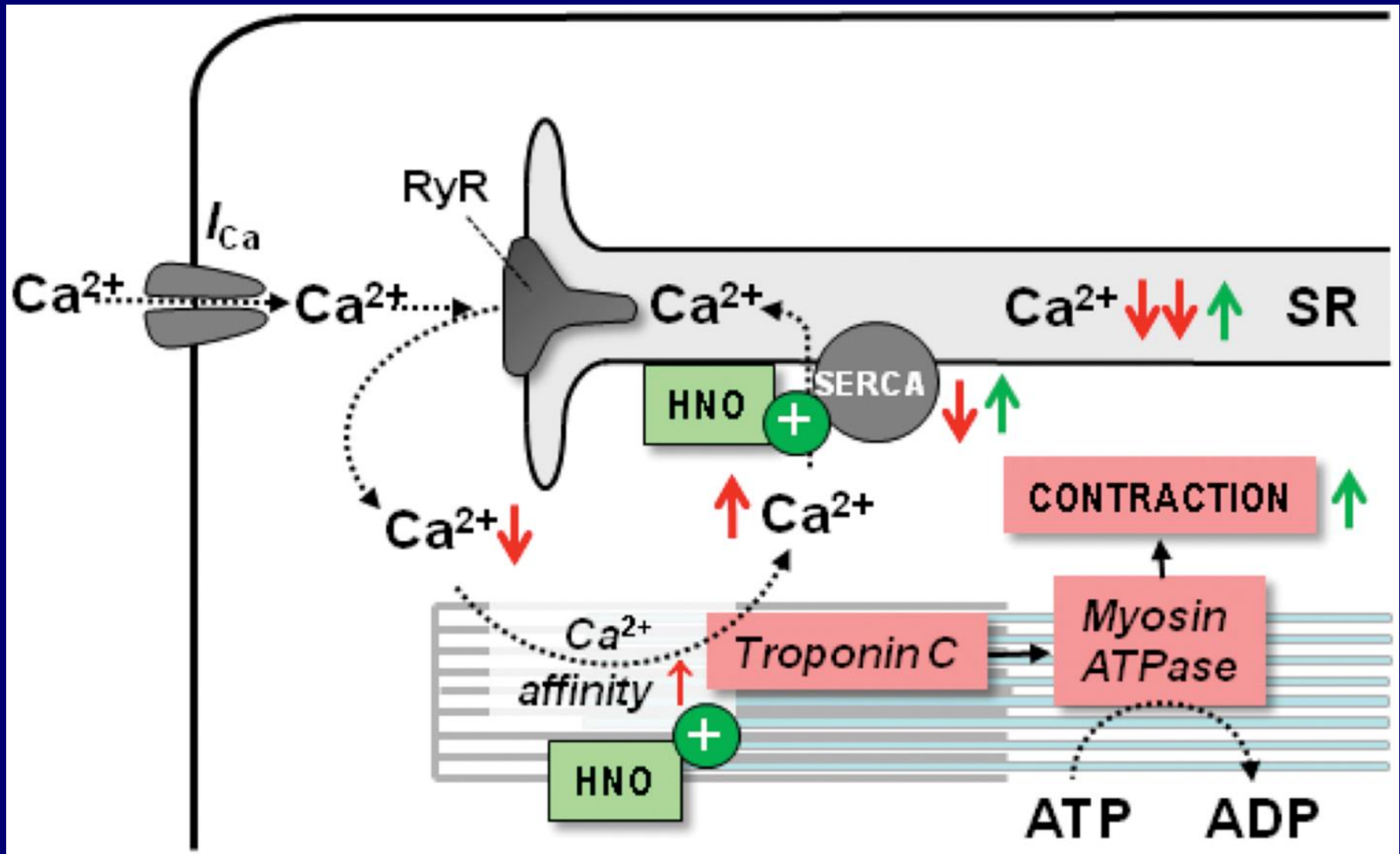
GALACTIC-HF Study

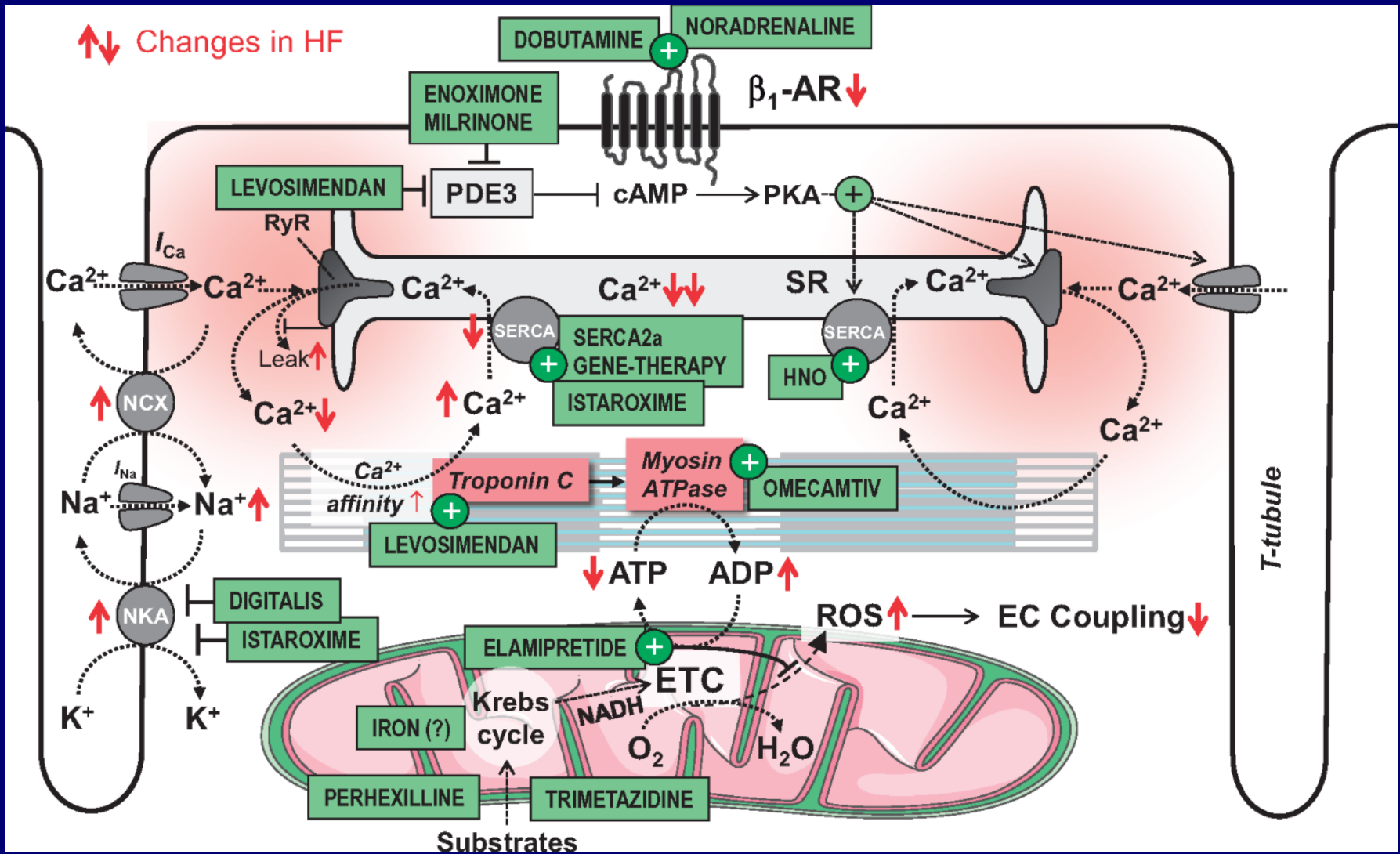
Study Design and Treatment Schema



- Randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter, CV outcomes study for oral OM in subjects with HFrEF
 - Approximately 25% or more of the total planned enrollment will include subjects who are hospitalized at randomization
 - Enrollment of subjects with atrial fibrillation will be limited to 20% of each enrollment setting

Budoucnost???





Lék	Bolus	Rychlost infuze
Dobutamin ^a	Ne	2–20 µg/kg/min (beta+)
Dopamin	Ne	3–5 µg/kg/min; inotropní (beta+)
		> 5 µg/kg/min: (beta+), vasopresor (alfa+)
Milrinon ^{a,b}	25–75 µg/kg během 10–20 min	0,375–0,75 µg/kg/min
Enoximon ^a	0,5–1,0 mg/kg během 5–10 min	5–20 µg/kg/min
Levosimendan ^a	12 µg/kg během 10 min (fakultativní) ^c	0,1 µg/kg/min, dávku lze snížit na 0,05 nebo zvýšit na 0,2 µg/kg/min
Noradrenalin	Ne	0,2–1,0 µg/kg/min
Adrenalin	Bolus: 1 mg lze podat i.v. během resuscitace, opakovat každých 3–5 min	0,05–0,5 µg/kg/min

Fakta o inotropicích

1. Hemodynamické zhoršení s nízkým MO (př. CI pod 2 l/min/m²) a zvýšení plnicího tlaku LK či PK (př. PCWP nad 18–20 mmHg a RAP nad 10–12 mmHg)

2. Kriticky nemocný na podkladě abnormální hemodynamiky a:

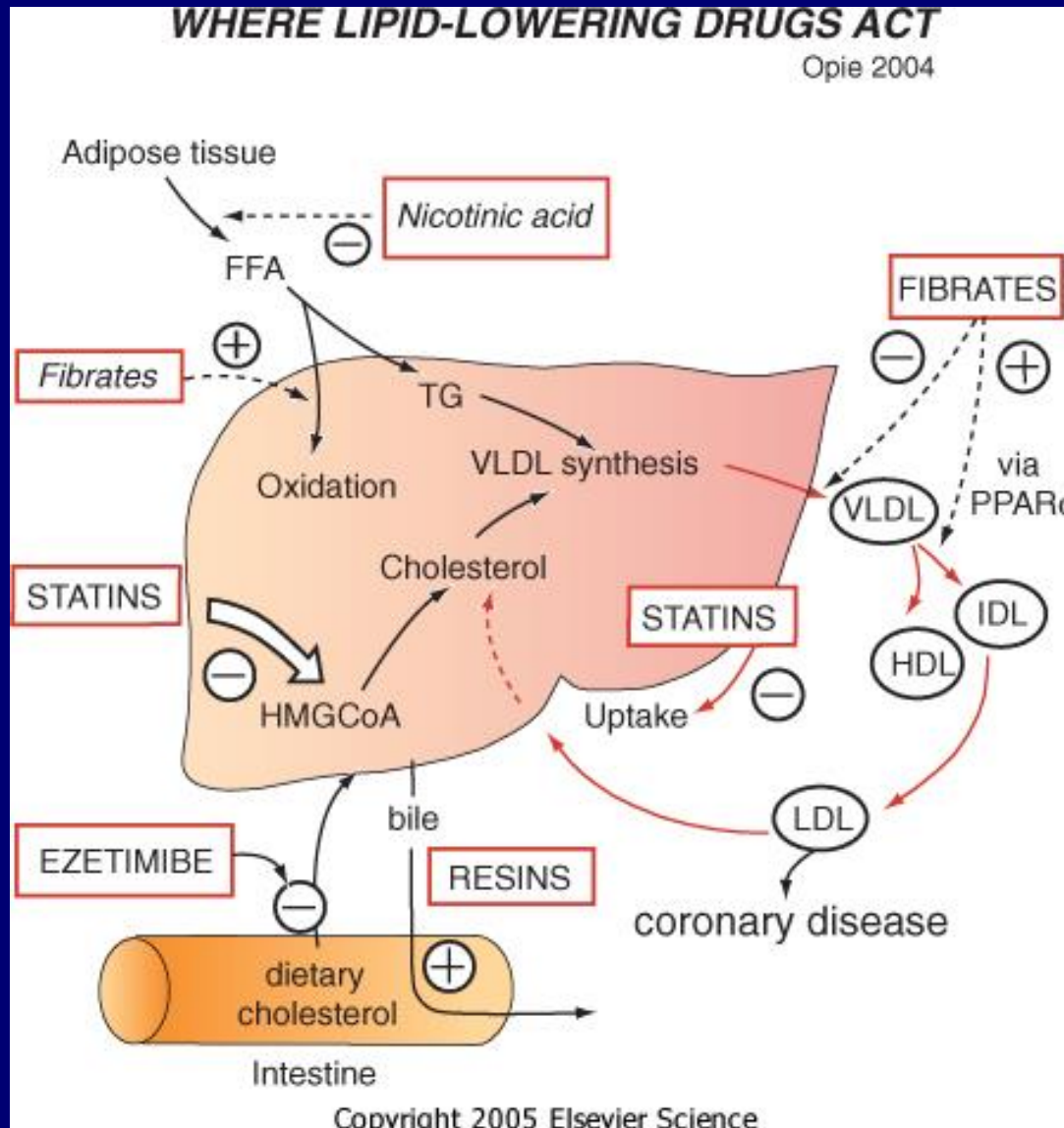
a. Závažná limitace zátěže

b. Převodnění s rezistencí na diuretika

c. Renální či hepatální postižení (zvýšení krea, urea, JT, bili apod.)

3. Tam, kde nelze použít LVAD - jako „bridging“ před OTS

Hypolipidemická léčba



Hypolipidemická léčba

- ☯ **Statiny:** inhibice HMGCoA (3-OH-3 CH₃ glutaryl koenzym A) reductázy.
- ☯ **Fibráty:** aktivují lipoproteinovou lipázu, snižují VLDL a zvyšují HDL
- ☯ **Ezetimib:** blokuje vstřebávání chol.
- ☯ **Inhibitory PCSK 9** ↓ degradace LDL receptorů
- ☯ **Niacin:** blokuje rozpad tukové tkáně na FFA
- ☯ **Pryskyřice** : inhibující resorpci žlučových kyselin
- ☯ **Anace(dalce)trapib:** inhibitory CEPT(cholesteryl ester transfer proteinu) zvyšující HDL cholesterol

Proprotein konvertáza subtilisin kexin-9

PCSK9 zcela jednoznačně a zásadně ovlivňuje koncentraci LDLR (LDL-receptoru). Předpokládáme, že hlavní funkcí PCSK9 je degradace LDLR. Proto může inhibice PCSK9 navodit zvýšení koncentrace LDLR, zvýšení vychytávání LDL v játrech a snížení plazmatické koncentrace LDL cholesterolu. Léčba inhibitory PCSK9 působí synergicky s léčbou statiny a vede ke zvýšení počtu LDLR v játrech.

Indikace iPSK9

(alirocumab, evolocumab)

Primární hypercholesterolemií (heterozygotní familiární a nefamiliární) nebo smíšenou dyslipidemií :

- v kombinaci se statinem nebo statinem a s dalšími hypolipidemiky kde dosaženo cílových hladin LDL-C maximální tolerovanou dávkou statinu
- v monoterapii nebo v kombinaci s dalšími hypolipidemiky kde pts netolerují statin, nebo u kterých je statin kontraindikován.

Homozygotní familiární hypercholesterolemie

Indikován u dospělých a dospívajících pacientů ve věku 12 let a starších s homozygotní familiární hypercholesterolemií v kombinaci s dalšími hypolipidemiky.

Indikace iPSK9

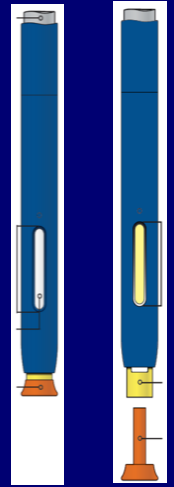
(alirocumab, evolocumab)

Prokázané aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění

Prokázané aterosklerotické KVO (infarkt myokardu, cévní mozková příhoda nebo periferní arteriální onemocnění) ke snížení kardiovaskulárního rizika snížením hladin LDL-C jako přídavek ke korekci dalších rizikových faktorů:

- v kombinaci s maximální tolerovanou dávkou statinu s dalšími hypolipidemiky nebo bez nich
- samostatně nebo v kombinaci s dalšími hypolipidemiky u pacientů, kteří netolerují statin nebo u kterých je statin kontraindikován.

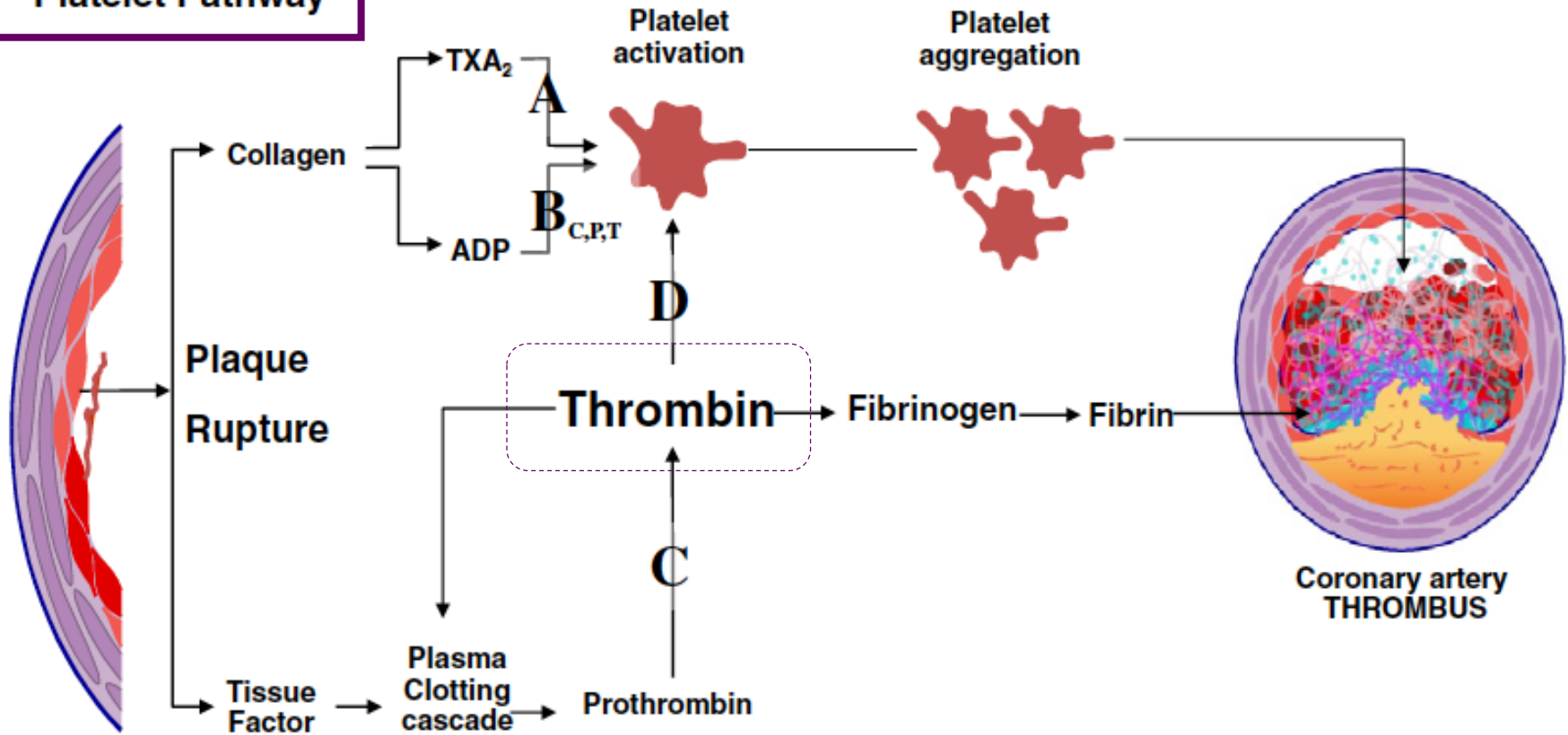
PCSK9 inhibitory



- **Repatha 140mg, Praluent 75mg (150mg)** 1x za 14 dní
- **ICHS a LDL chol. >3,0mmol/l** při max. th.statiny a ezetimibem
- **FH a LDL chol. >4,0mmol/l** při max. th.statiny a ezetimibem

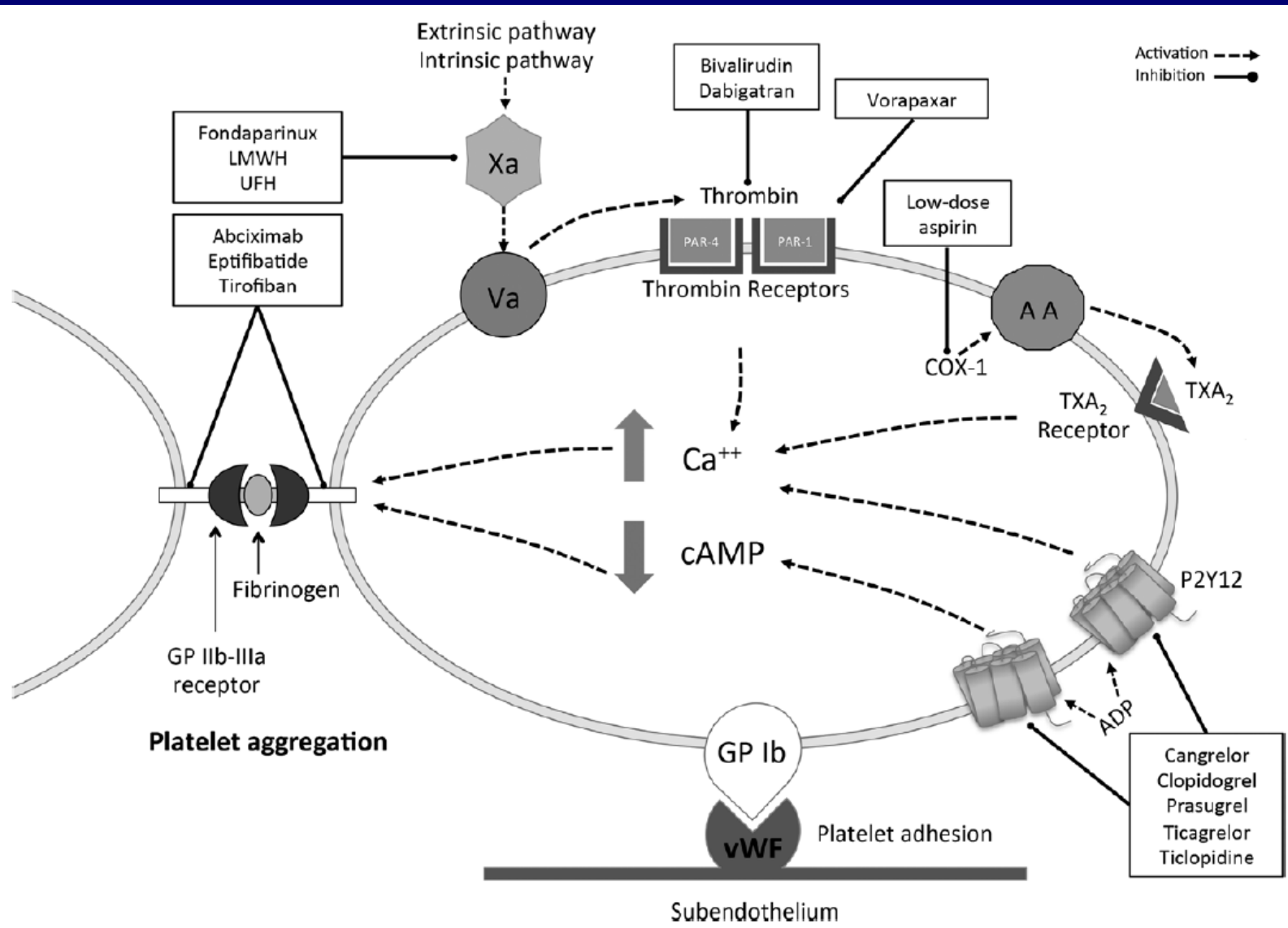
Patofyziologie trombózy

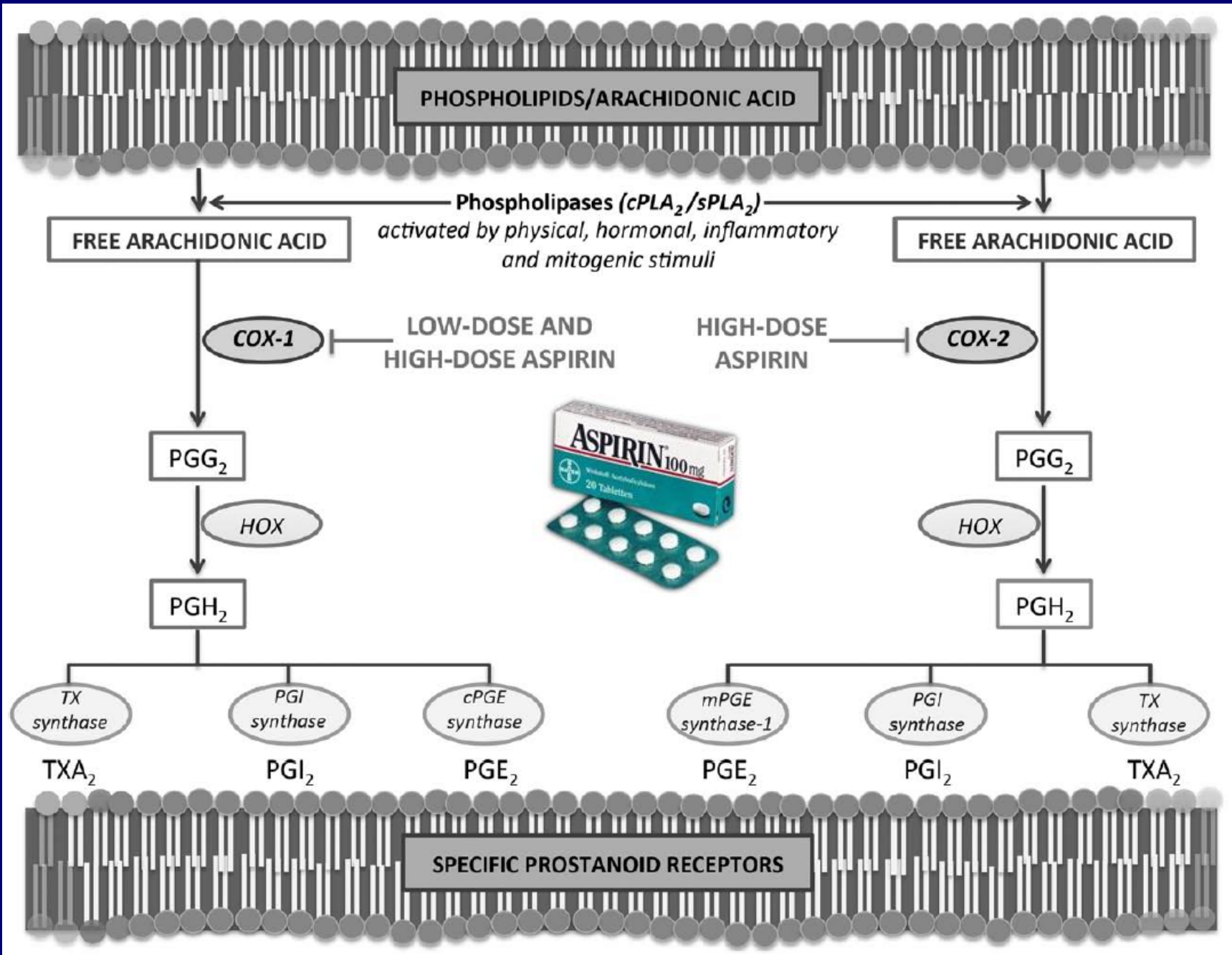
Platelet Pathway

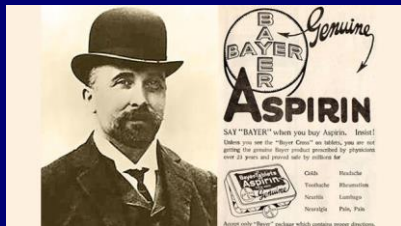


Coagulation Pathway

Antitrombotické léky





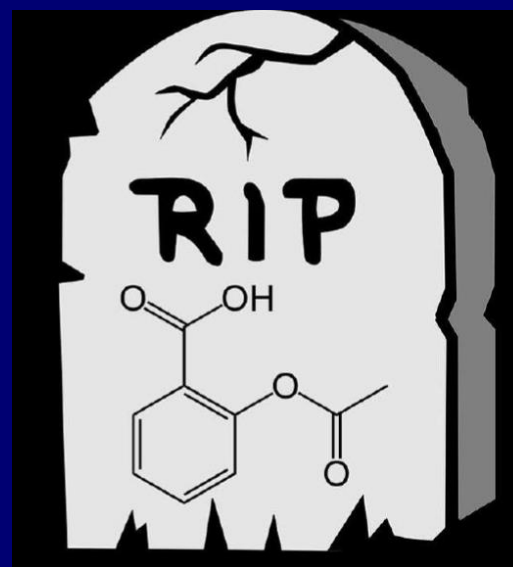


Primární prevence:

ARRIVE; ASCEND; ASPREE

The rise and fall of aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease. Lancet

2019;393:2155-67.





Sekundární prevence:

Perkutánní koronární intervence (PCI) se zavedením stentu (BMS/DES/BRS či DCB)

Stabilní ICHS - duální antiagregační léčba (ASA + inhibitor P2Y₁₂ - clopidogrel, prasugrel, ticagrelol) po dobu 6 měsíců při nízkém riziku krvácení

Akutní koronární syndrom (AKS) - opět DAPT ale po dobu 12 měsíců při nízkém riziku krvácení

Co je zde v současné době diskutováno a je ve stádiu komentování klinických studií, zda nebude postačovat jen monoterapie moderními inhibitory P2Y₁₂ prasugrelem či ticagrelorem. Klinické studie, které byly nedávno dokončené, to naznačují.

Aortokoronární by-pass

Zde při zákroku u akutního IM je opět doporučována při nízkém riziku krvácení 12 měsíční léčba DAPT.



Sekundární prevence:

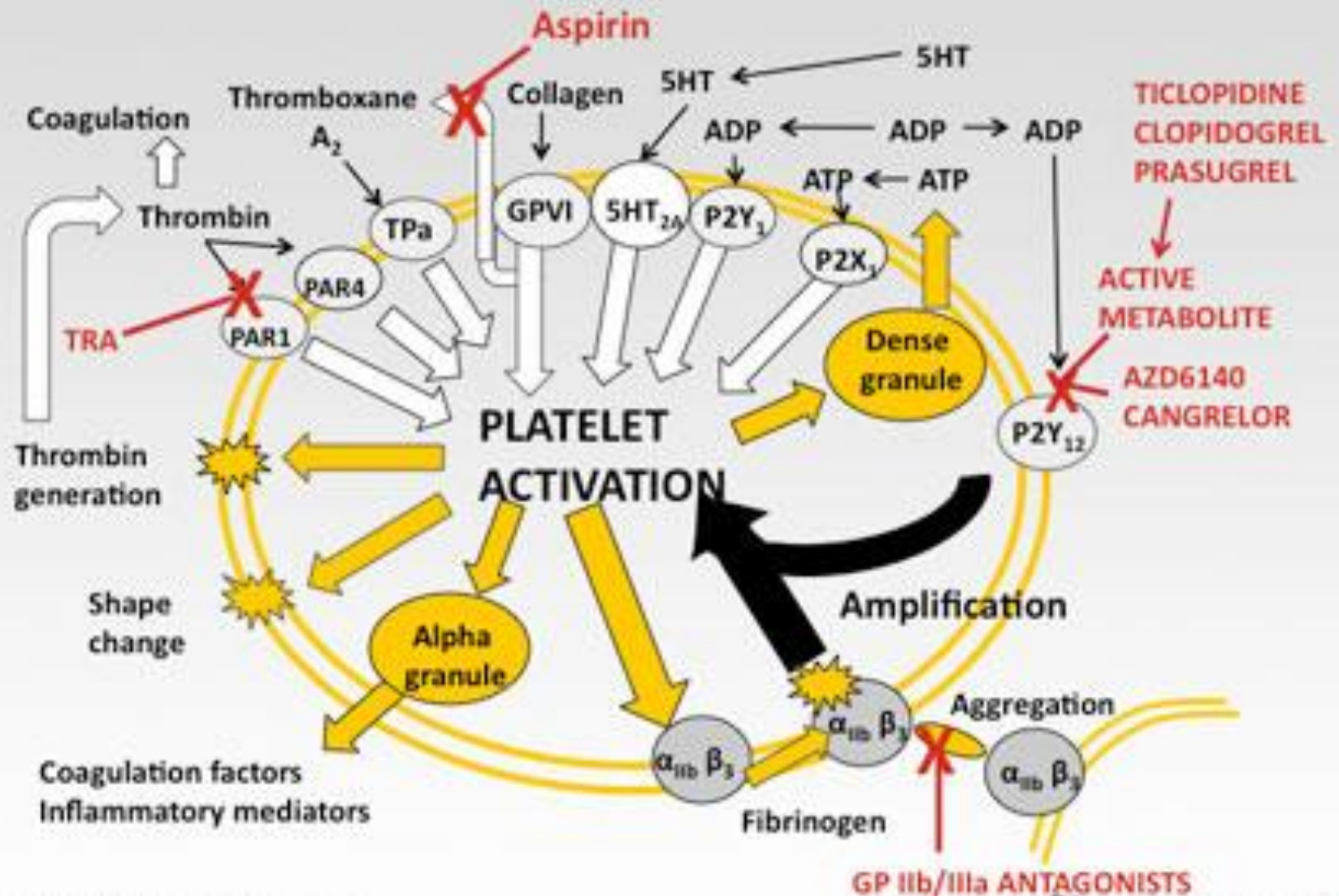
Stavy po ischemické mozkové příhodě, včetně transitorní ataky (TIA)

Zde je pro dlouhodobou sekundární prevenci doporučováno několik postupů.

Podávání ASA v dávkách 75-100 mg samostatně, potom kombinace ASA a dipyridamol (25 mg + 200 mg -Aggrenox) ale pro výrazné nežádoucí účinky a lékové interakce je často přerušena. Co se týče duální antiagregace, ta pro zvýšený výskyt intracerebrálního krvácení není doporučena.

V současné době jsou preferovány clopidogrel, prasugrel nebo ticagrelol, které jsou testovány oproti ASA.

Platelet Activation Mechanisms



Srovnání nových protidestičkových léků

lék	mechan. působení	metab. aktivace	vazba	nástup účinku	délka účinku	dávkování
clopidogrel	antagonist a receptoru P2Y ₁₂	citlivá k inhibici	ireve rsib.	2-4 hod	>72 hod	600 mg (úvod.), dále 75 mg/d
prasugrel	antagonist a receptoru P2Y ₁₂	rezist. k inhibici	ireve rsib.	30 min	>72 hod	60 mg (úvod.), dále 10 mg/d
ticagrelor	antagonist a receptoru P2Y ₁₂	není nutná	rever sib.	2-4 hod	12 hod	180 mg (úvod.), dále 2x/d 90 mg

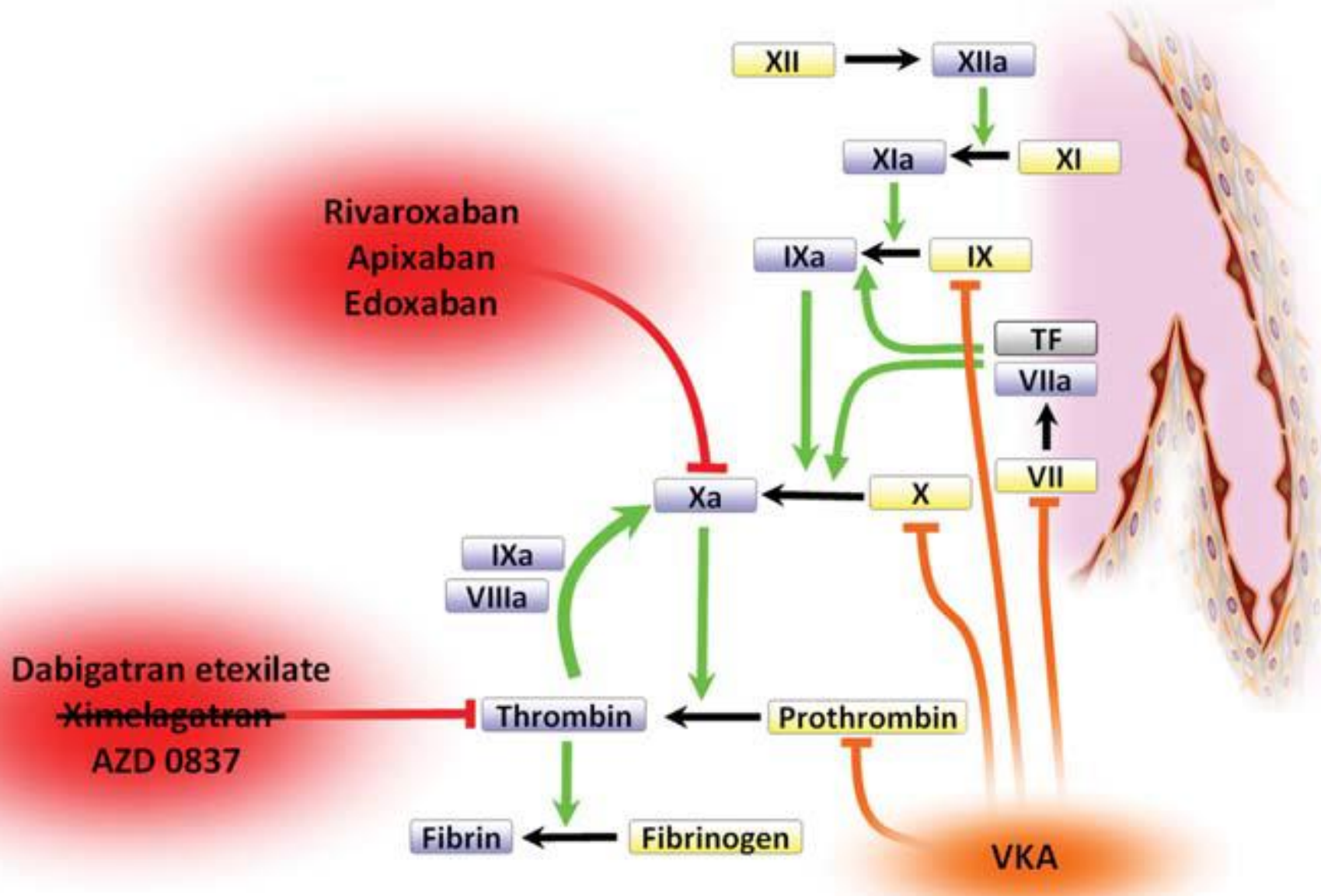
PRECISE-DAPT a DAPT

Tabulka 3 – Riziková skóre validovaná pro rozhodování o délce trvání duální protidestičkové léčby

	Skóre PRECISE-DAPT	Skóre DAPT
Doba uplatnění	V době koronárního stentingu	Po 12 měsících DAPT bez komplikací
Hodnocené strategie délky trvání DAPT	Krátkodobá DAPT (3–6 měsíců) oproti standardní/dlouhodobé DAPT (12–24 měsíců)	Standardní DAPT (12 měsíců) oproti dlouhodobé DAPT (30 měsíců)
Výpočet skóre ^a	<p>Hb </p> <p>WBC </p> <p>Věk </p> <p>CrCl </p> <p>Předchozí krvácení </p> <p>Body skóre </p>	<p>Věk</p> <ul style="list-style-type: none"> ≥ 75 -2 body 65 až < 75 -1 bod < 65 0 bodů <p>Kouření cigaret +1 bod</p> <p>Diabetes mellitus +1 bod</p> <p>IM vstupně +1 bod</p> <p>Předchozí PCI nebo předchozí IM +1 bod</p> <p>Stent uvolňující paclitaxel +1 bod</p> <p>Průměr stentu < 3 mm +1 bod</p> <p>CHF nebo EFLK < 30 % +2 body</p> <p>Stent z žilního štěpu +2 body</p>
Rozmezí skóre	0 až 100 bodů	-2 až 10 bodů
Navrhovaná hraniční hodnota pro rozhodování	Skóre ≥ 25 → krátkodobá DAPT Skóre < 25 → standardní/dlouhodobá DAPT	Skóre ≥ 2 → dlouhodobá DAPT Skóre < 2 → standardní DAPT
Kalkulátor	www.precisedaptscore.com	www.daptstudy.org

Antiagregační léčba v praxi

1. Vždy zvažovat přínos léčby a riziko krvácení
2. Zavedení nových AT – prasugrel, ticagrelol
3. Doba podávání DAPT se řídí typem stentu
 - BMS 1 měsíc
 - DES 3-6 měsíců, někdy déle u vysokého rizika trombózy a nízkého rizika krvácení
 - AIM 12 měsíců



Rivaroxaban
Apixaban
Edoxaban

Dabigatran etexilate
~~Ximelagatran~~
AZD 0837

VKA

Srovnání SPC indikací NOAC

	dabigatran (mg)	rivaroxaban (mg)	apixaban (mg)	edoxaban (mg)
Fibrilace síní	2x 150 (110)	1x 20 (15)	2 x 5 (2,5)	1 x 60 (30)
Hluboká žilní trombóza	2x 150 (110)	2x15 + 3 T 1x20mg	2x10 - 7 dní 2x5 - 8 dní poté 3-6 měsíců	1 x 60 (30)
Plicní embolie	2x 150 (110)	2x15 + 3 T 1x20	A dále 2 x 2,5 6 měsíců	1 x 60 (30)
Prevence TEN po ortoped. operacích	2 x 110 (75) koleno 10 dní kyčel 28-35 dní	1 x 10 koleno 2 týd kyčel 5 týd	2 x 2,5 koleno 10- 14 dní kyčel 32-38 dní	1 x 60 (30)
AKS	NE	ČR NE EMA 1 x 2,5	NE	NE
Srdeční chlopně	NE	NE	NE	NE

Podmínky úhrady NOAC v ČR

Preskripční omezení: INT, KAR, ANG, NEU

Indikační omezení:

Prevence po ortopedických operacích, nonvalvulární fi si, hluboké žilní trombóze a plicní embolií při kontraindikacích warfarinu:

- * nemožnost pravidelných kontrol INR
- * nežádoucí účinky při léčbě warfarinem
- * nemožnost udržet INR v terapeutickém rozmezí 2,0 - 3,0; tzn. 2 ze 6 měření nejsou v terapeutickém rozmezí (TR)
- * rezistence na warfarin, tj. nutnost denní dávky >10 mg

Podmínky úhrady NOAC v ČR

ČASNÁ KARDIOVERZE U NÍZKORIZIKOVÝCH PACIENTŮ (CHA₂DS₂-VASc 0-1)

NOAC 4-5 týdnů před EKV + 4 týdny po úspěšné EKV
Při zdokumentovaném trvajícím SR poté léčbu ukončit
Preskripci může zajistit i ambulantní specialista mimo kardiocentrum

RFA U NÍZKORIZIKOVÝCH PACIENTŮ S PAROX. FS (CHA₂DS₂-VASc 0-1)

NOAC před RFA u CHA₂DS₂-VASc =1 (bez NOAC u skóre 0)

NOAC pokračuje 3 měsíce po provedení RFA

Při zdokumentovaném trvajícím SR poté léčbu ukončit
Preskripci zajišťuje kardiolog kardiocentra

Kdy kombinovaná léčba

DAPT - (ASA?? + P2Y) + AK (W nebo NOAC)

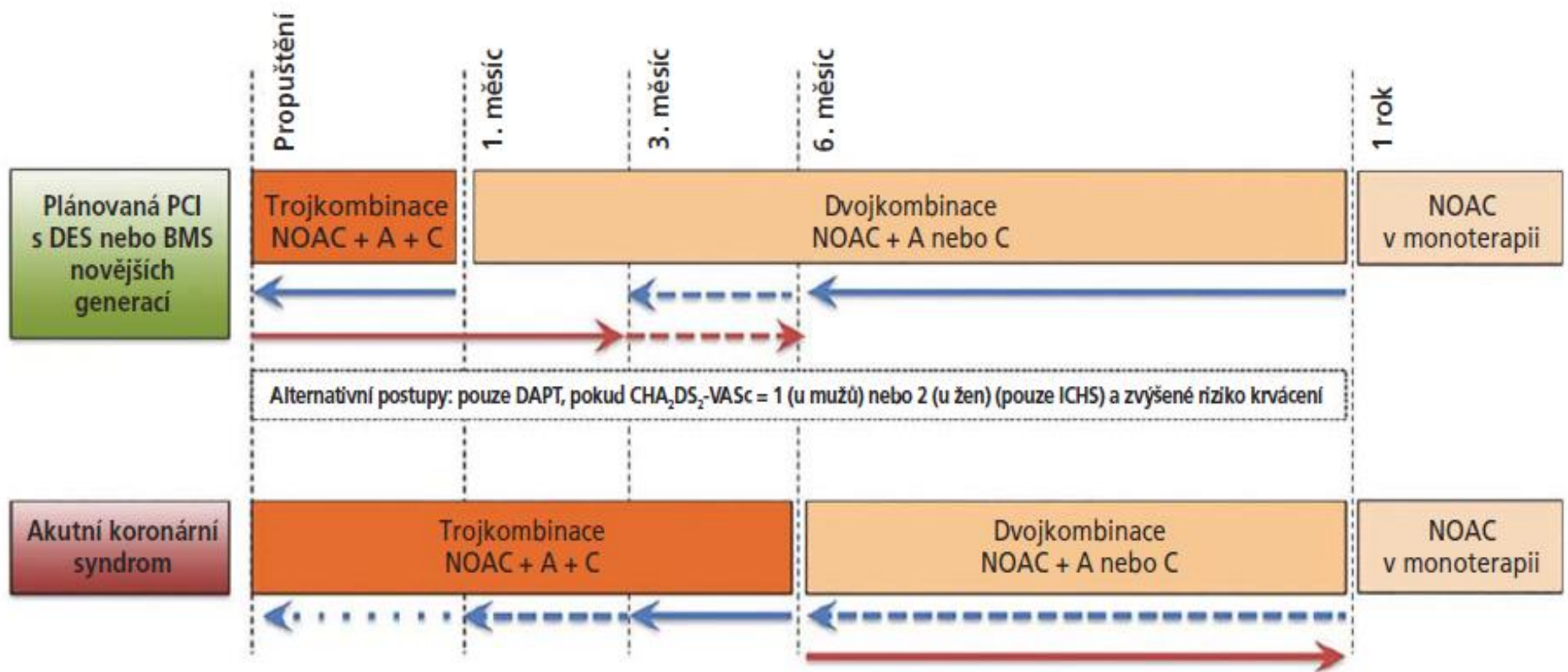
PCI + fibrilace síní při $CHA_2DS_2VASc \geq 2$

PCI + mechanické chlopenní náhrady -
warfarin!

PCI + trombus v LK

PCI + PE, rekurentní TEN

Při kombinaci AA a NOAC (W) zvážit riziko
trombózy a krvácení



Faktory zkracující délku kombinační léčby

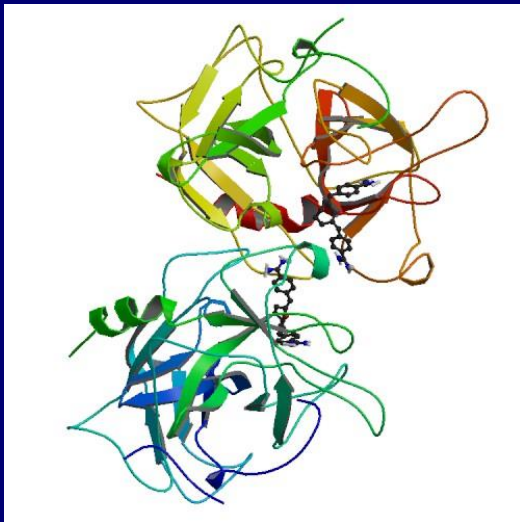
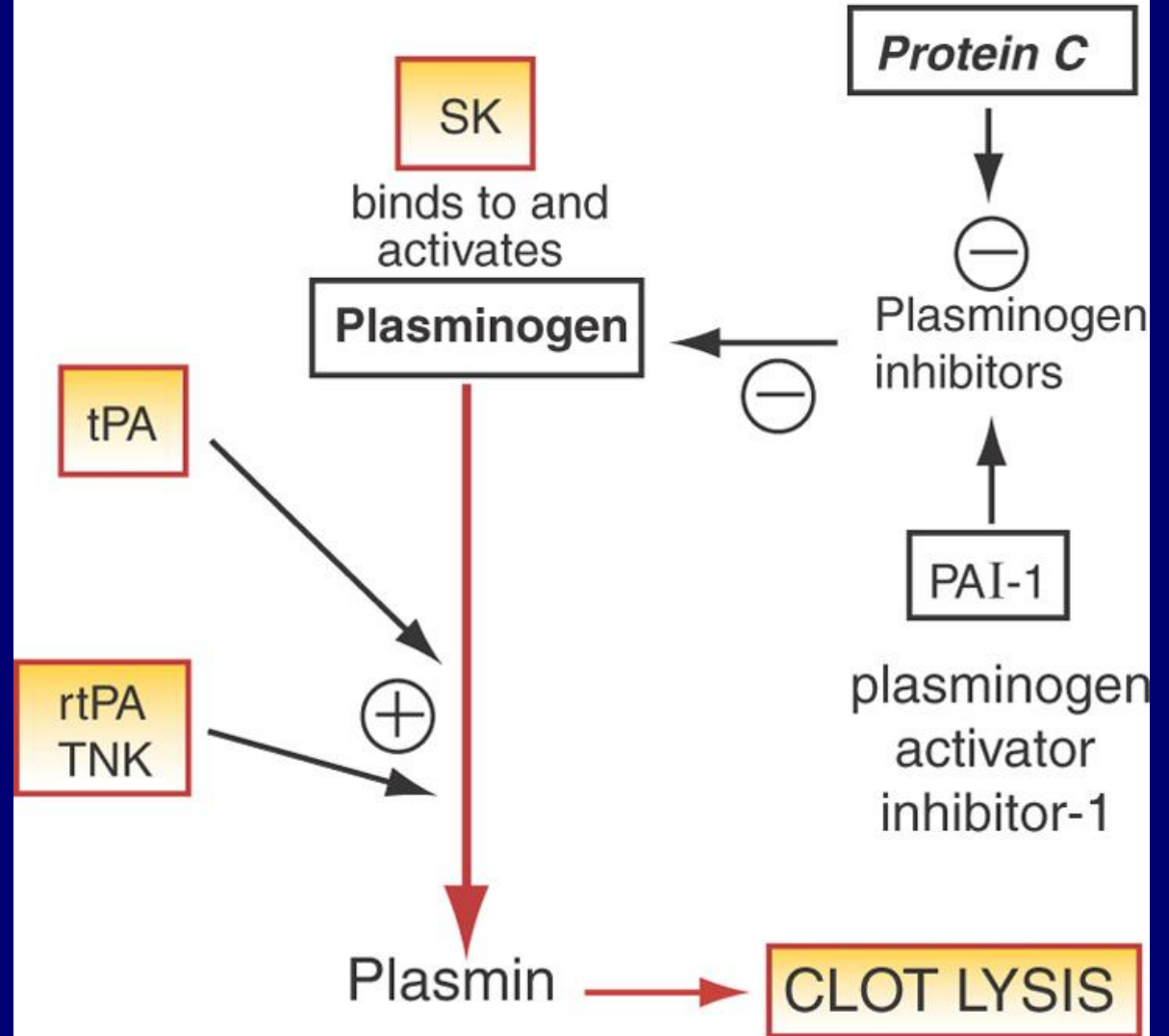
- (Nekorigovatelné) vysoké riziko krvácení
- Nízké riziko trombózy aterosklerotické etiologie (podle skóre REACH nebo SYNTAX, pokud je plánováno?; GRACE ≥ 118 , pokud jde o AKS?)

Faktory prodlužující délku kombinační léčby

- DES první generace
- Vysoké riziko trombózy aterosklerotické etiologie (skóre, jak uvedeno výše; implantace stentu do hlavního kmene levé koronární tepny, proximální levé sestupné koronární tepny, proximální bifurkace, recidiva IM atd.) a nízké riziko krvácení

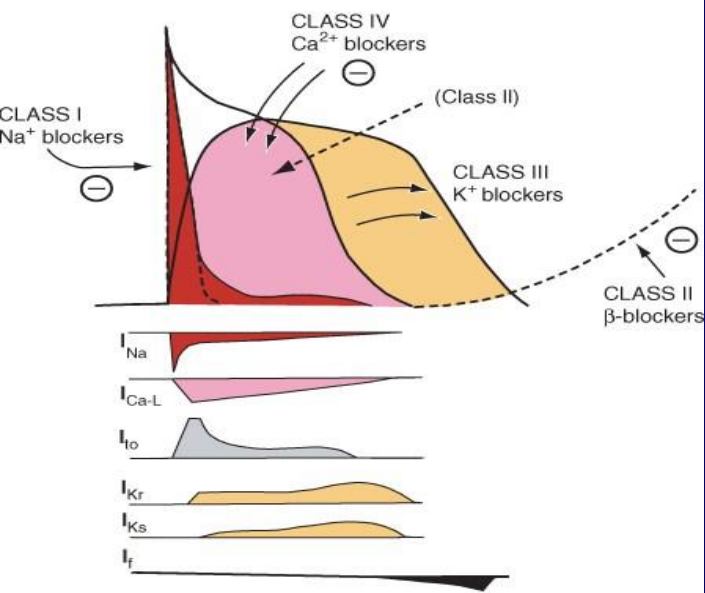
THROMBOLYSIS

Opie 2008



tPA - altepláza (Actilyse)

- ✓ akutní masivní plicní embolie doprovázené porušenou hemodynamickou stabilitou.
- ✓ fibrinolytická léčba akutních ischemických centrálních mozkových příhod (CMP) je léčbu nutno zahájit do 4,5 hodin od vzniku příznaků mozkové příhody a po předchozím vyloučení intrakraniálního krvácení vhodnou zobrazovací metodou
- ✓ akutní infarkt myokardu, tam kde nelze do 90 minut provést PCI.

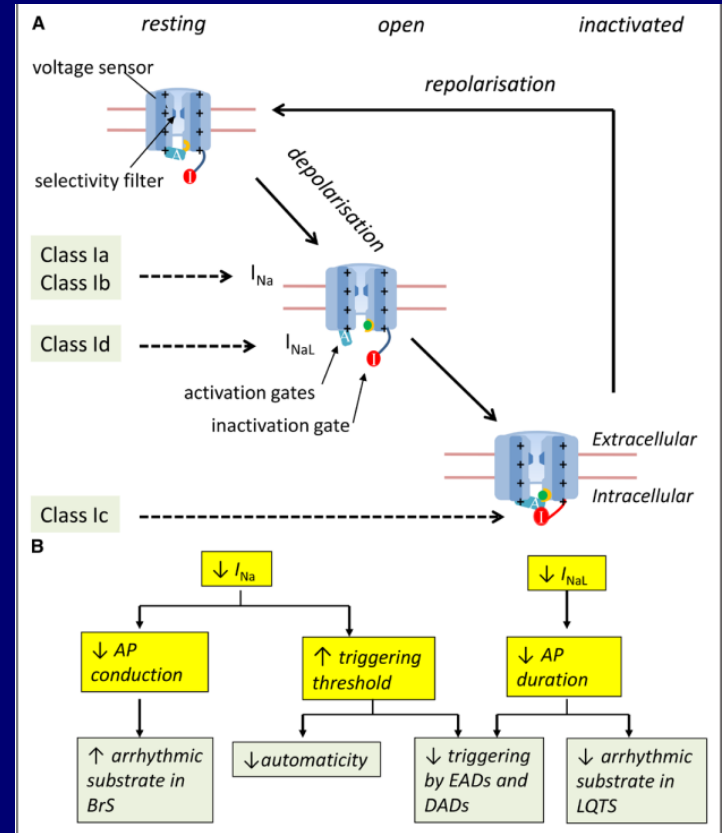
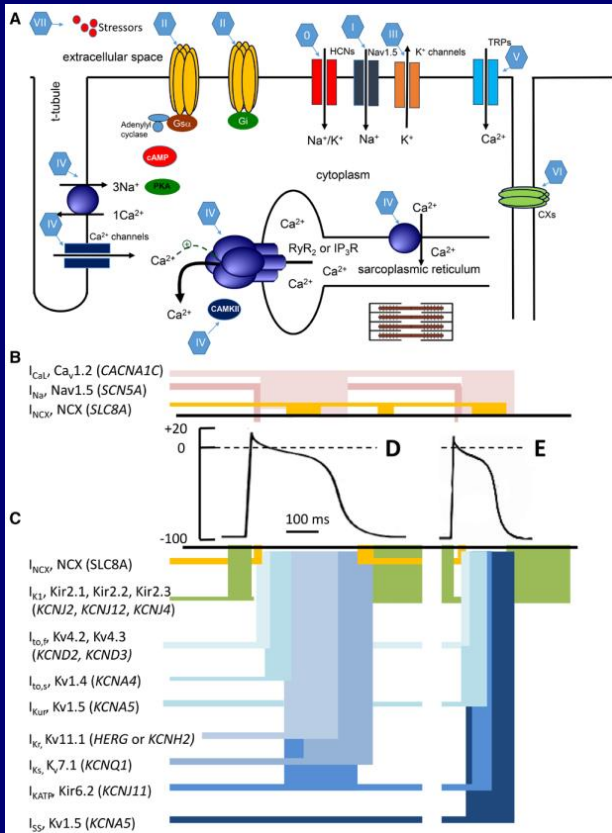


Antiarytmika

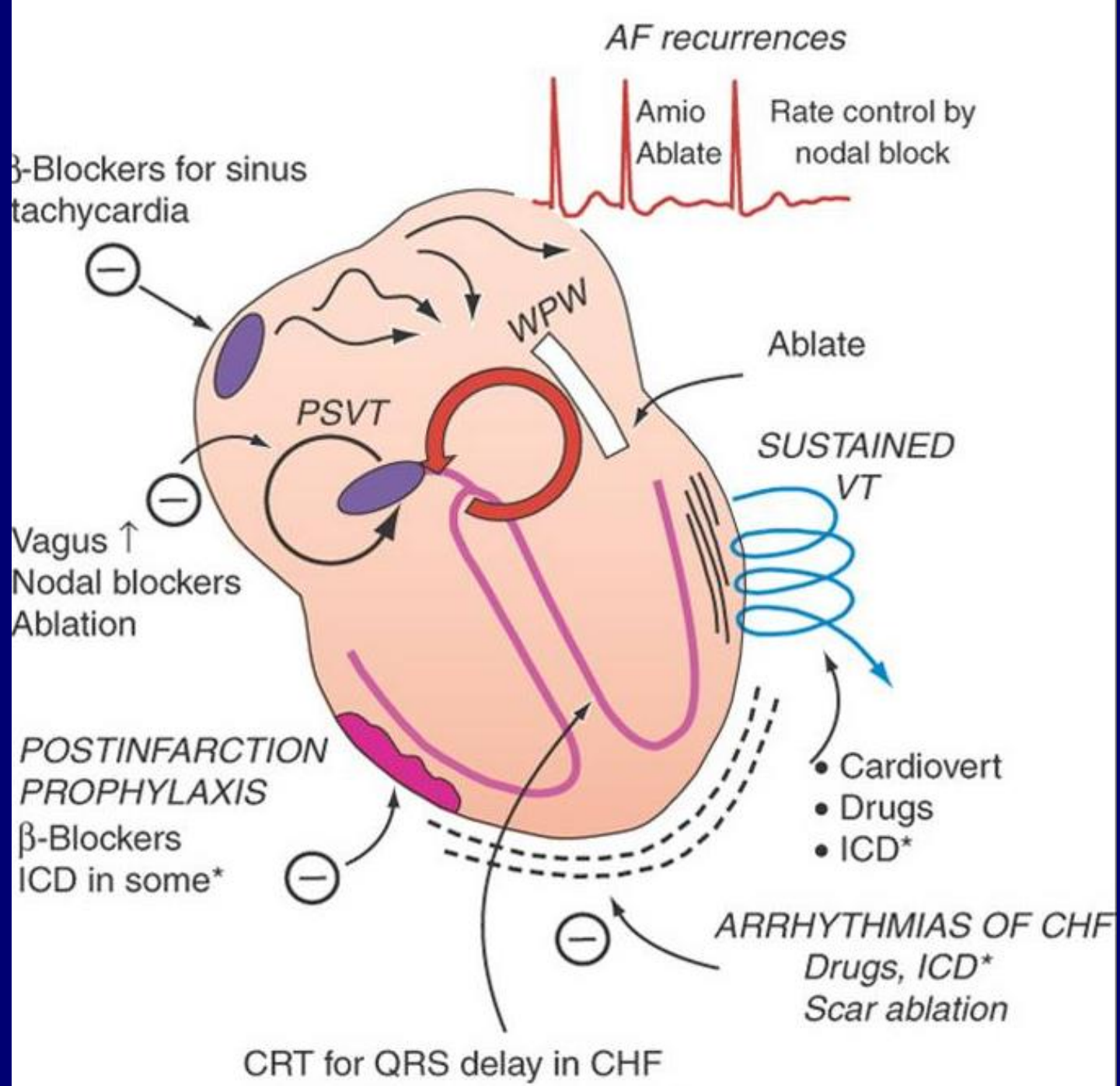
Vaughan-Williams

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

Modernized Classification of Cardiac Antiarrhythmic Drugs



CONCLUSIONS: We emerge with a modernized classification preserving the simplicity of the original Vaughan Williams framework while aiding our understanding and clinical management of cardiac arrhythmic events and facilitating future developments in this area.



Rizika antiarytmické léčby

PROARYTMICKÝ
VLIV

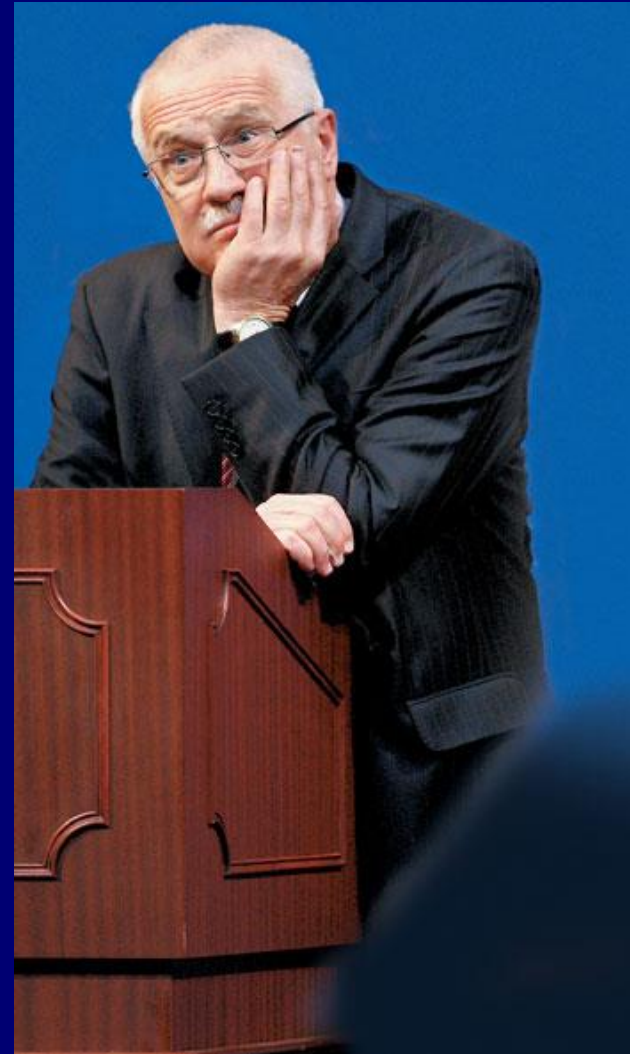
všechna
antiarytmika!!

NEGATIVNÍ
INOTROPIE

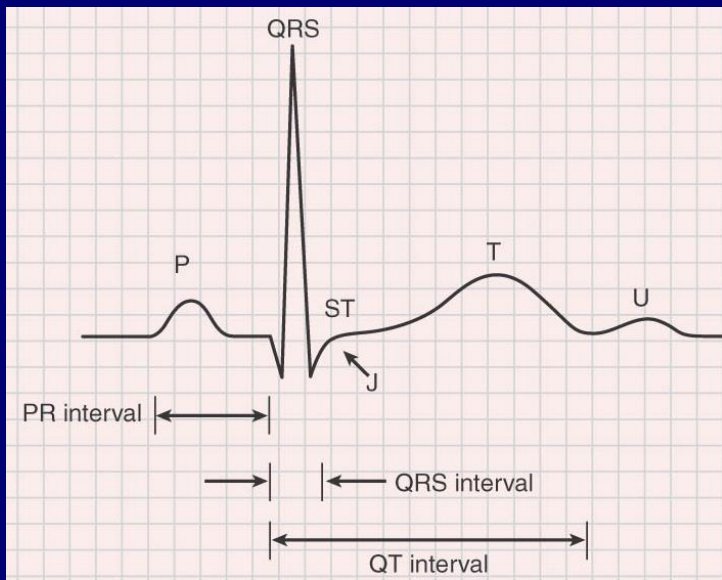
IA+ IC, CaA, BB

OSTATNÍ

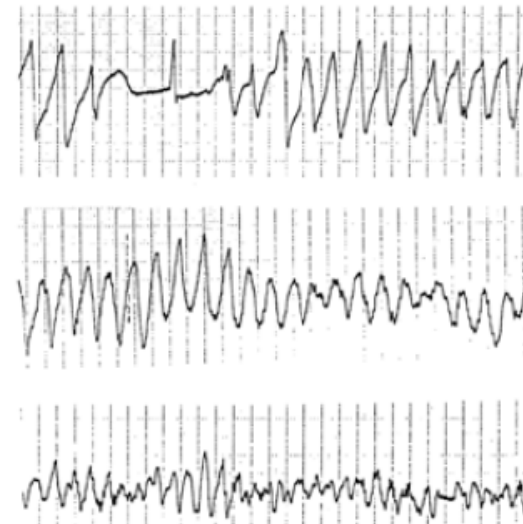
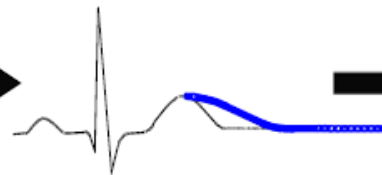
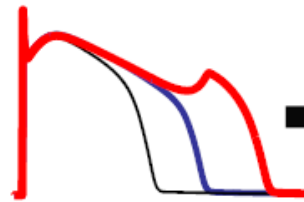
toxický vliv (plíce,
játra ap.)



$$QTc = QT / \sqrt{RR}$$



	Adult Males	Adult Females
Normal	<430 ms	<450 ms
Borderline	431 - 450	451-470
Prolonged	>450	>470



HERG block

↑ Action potential duration, EADs, ↑ heterogeneity of repolarization

QT prolongation

Torsades de pointes degenerating to VF

Riziko arytmii

antipsychotika (thioridazin,
droperidol,

haloperidol*, sertindol*)

antihistaminika (terfenadin)

ATB (erythromycin*,
clarithromycin*, sparfloxacin)

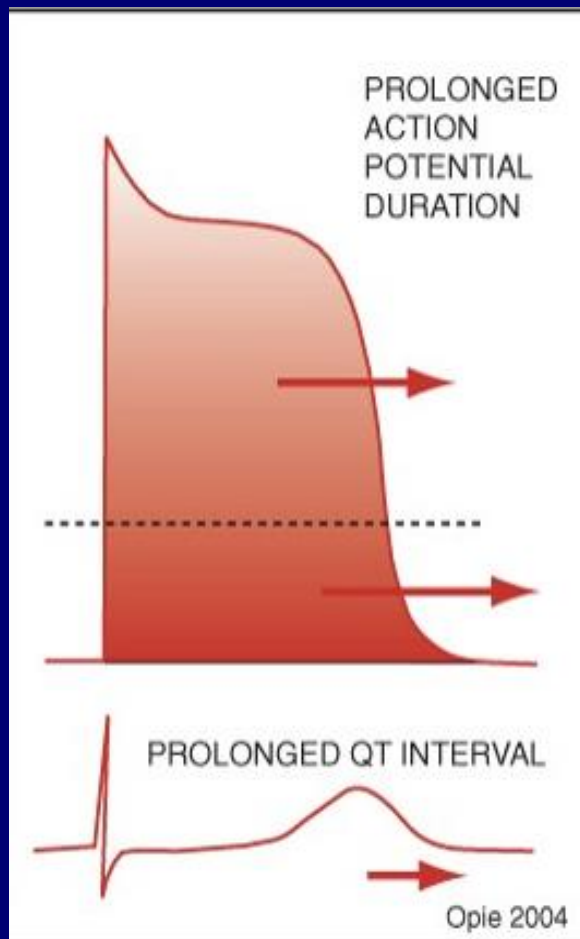
antimykotika (ketokonazol*,
flukonazol*)

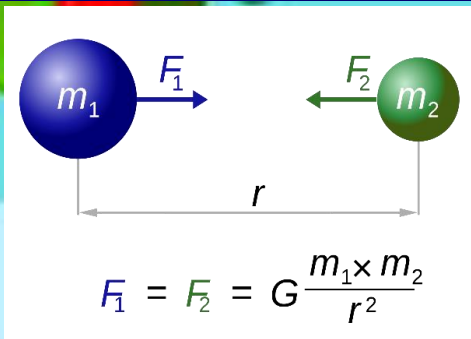
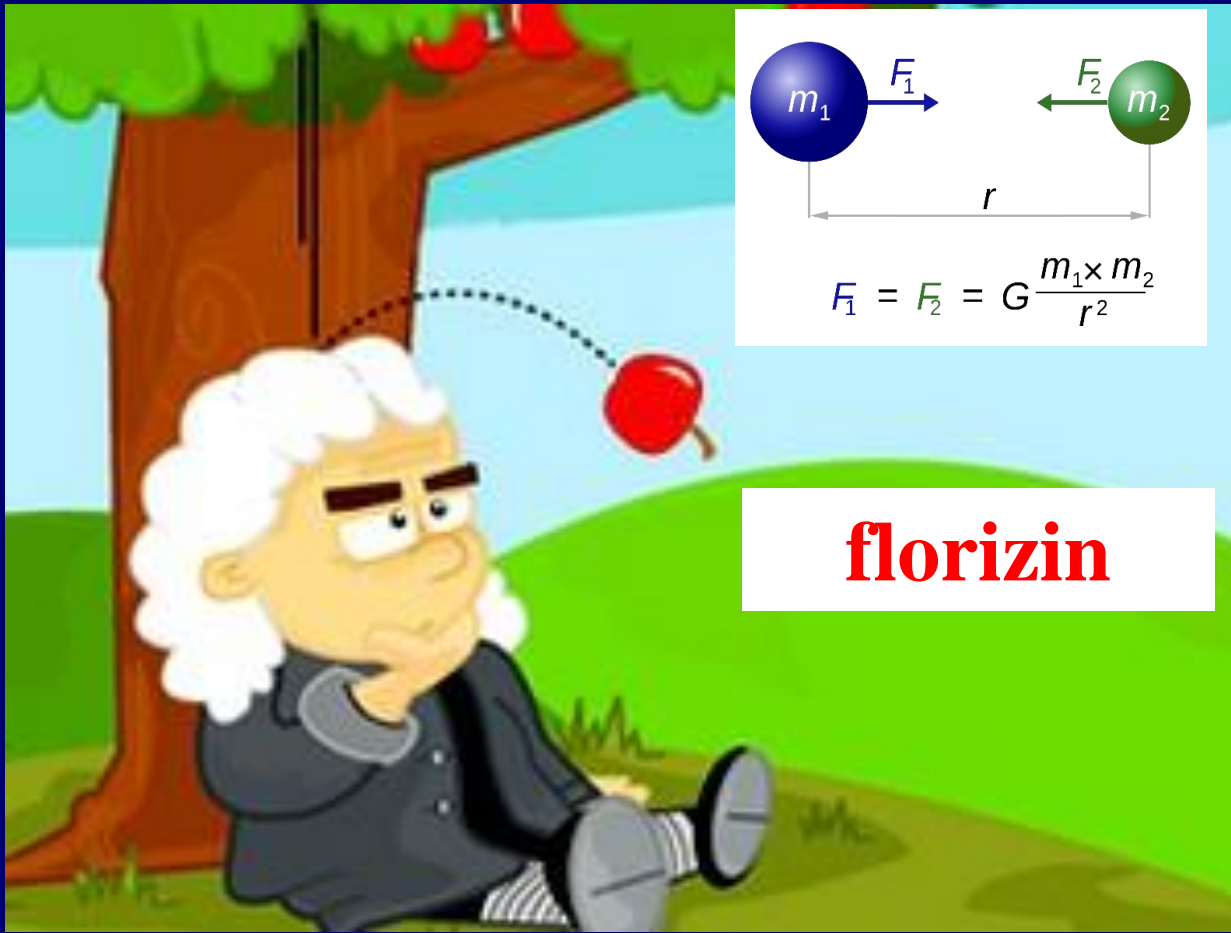
prokinetika (cisaprid)

imunosupresiva (tacrolimus*)

antagonisté serotoninu (ketanserín)

jiné skupiny léků (papaverin*)





florizin



Je obsažen hlavně v kůře kořenů, výhoncích a listech jabloní

Hraje důležitou roli v regulaci růstu jabloní

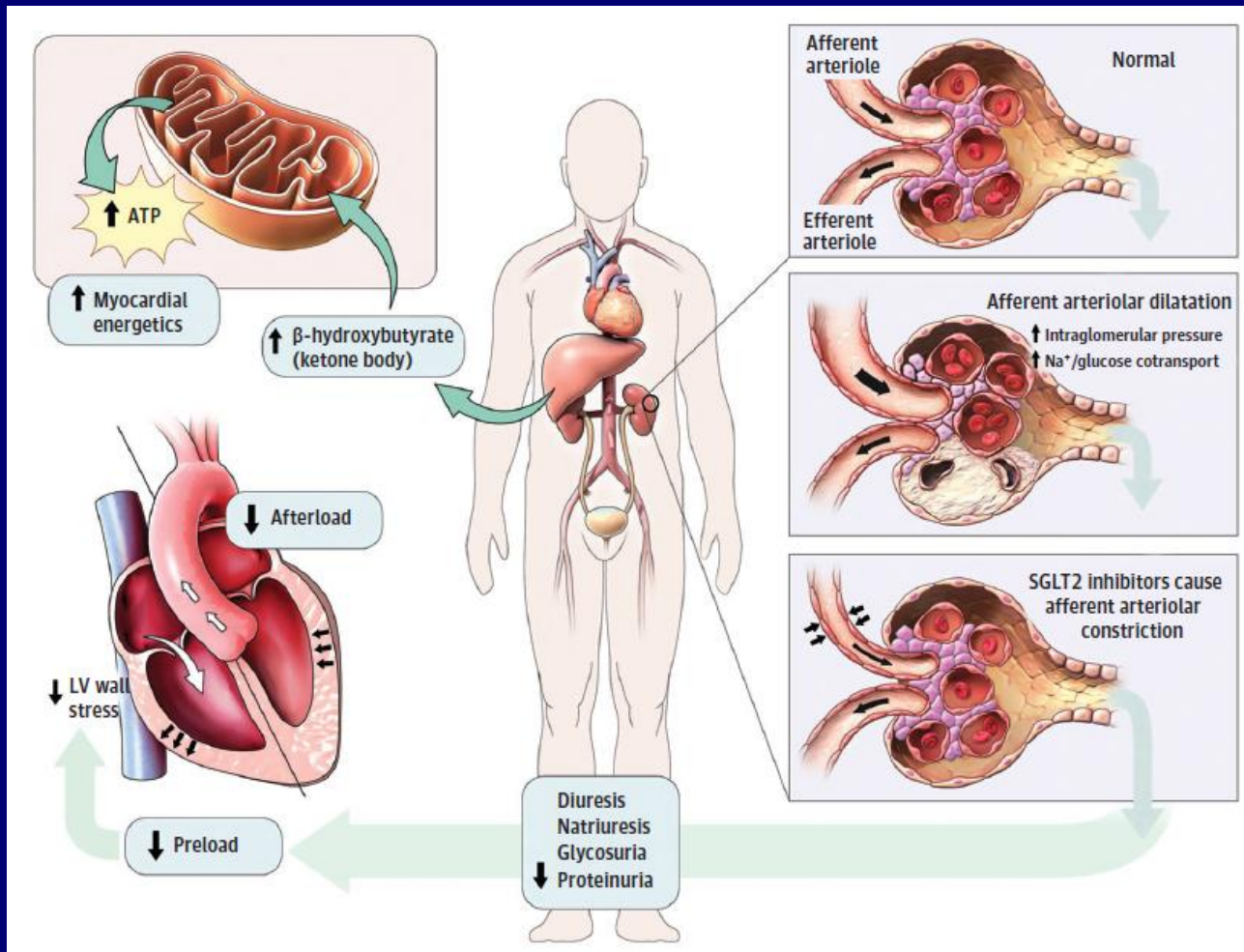
Je obsažen i jablečných semenech, slupce, dužině, džusech a ciderech



Nejvíce florizinu je v jablkách odrůdy Reineta Green

SGLT2 inhibitory - glifloziny

Blokují SGLT2 (sodíko-glukózový transportér 2), který je v proximálním tubulu ledvin zodpovědný za 90 % reabsorpce glukózy a sníží reabsorpci glukózy a tím snižují glykemii. Mezi registrované patří **dapagliflozin, canagliflozin, empagliflozin**.



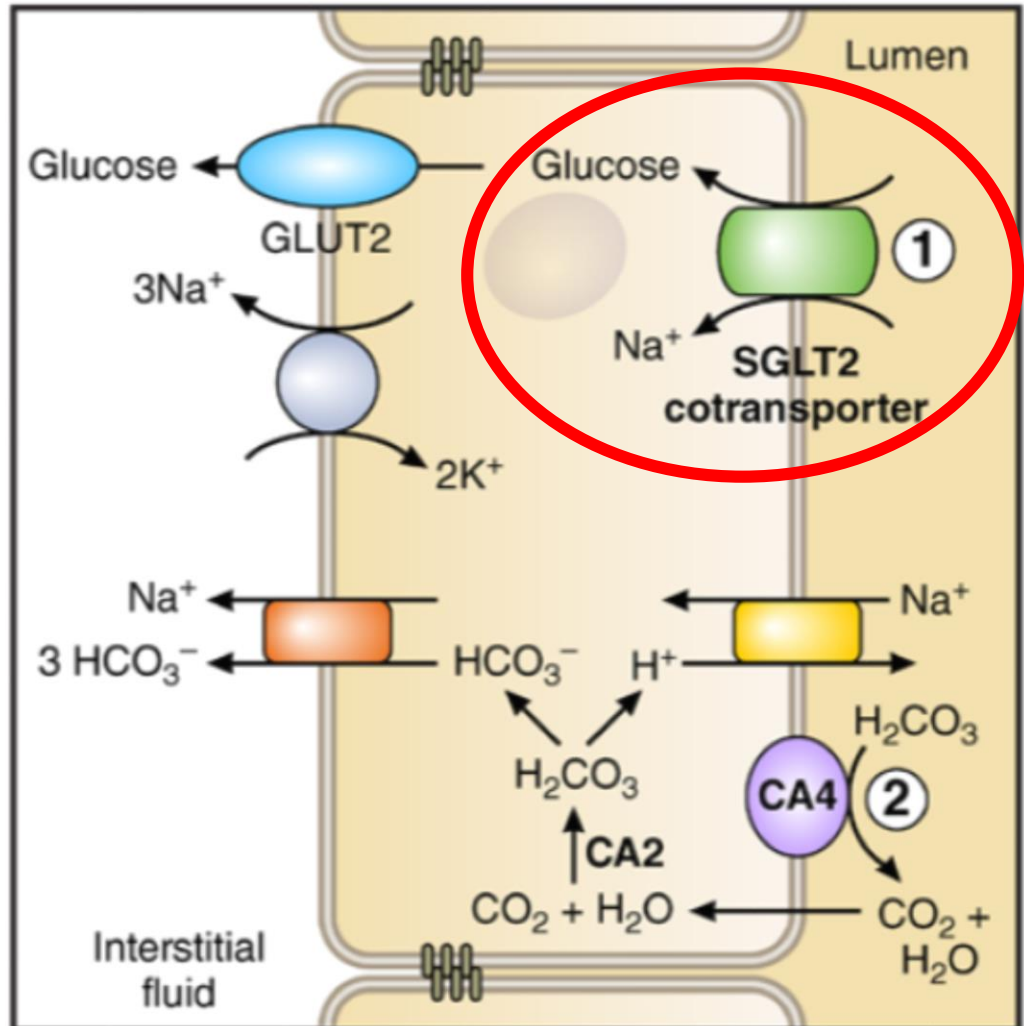
Proximal Convoluted Tubule

SGLT2i

- ↑ Natriuresis
- ↓ PV
- ↓ Blood pressure
- ↓ Nephropathy events
- ↓ CV events (including in HHF)

Carbonic Anhydrase Inhibitors

No known effect(s)
on HHF



EMPA-REG OUTCOME: CV Death, MI, and Stroke

Patients With Event/Analyzed

Empagliflozin

Placebo

(95% CI)

HR

P Value

3-point MACE

490/4687

282/2333

(0.74, 0.99)

0.85

.0382

CV death

172/4687

137/2333

(0.49, 0.77)

0.62

< .0001

Nonfatal MI

213/4687

121/2333

(0.70, 1.09)

0.87

.2189

Nonfatal stroke

150/4687

60/2333

(0.92, 1.67)

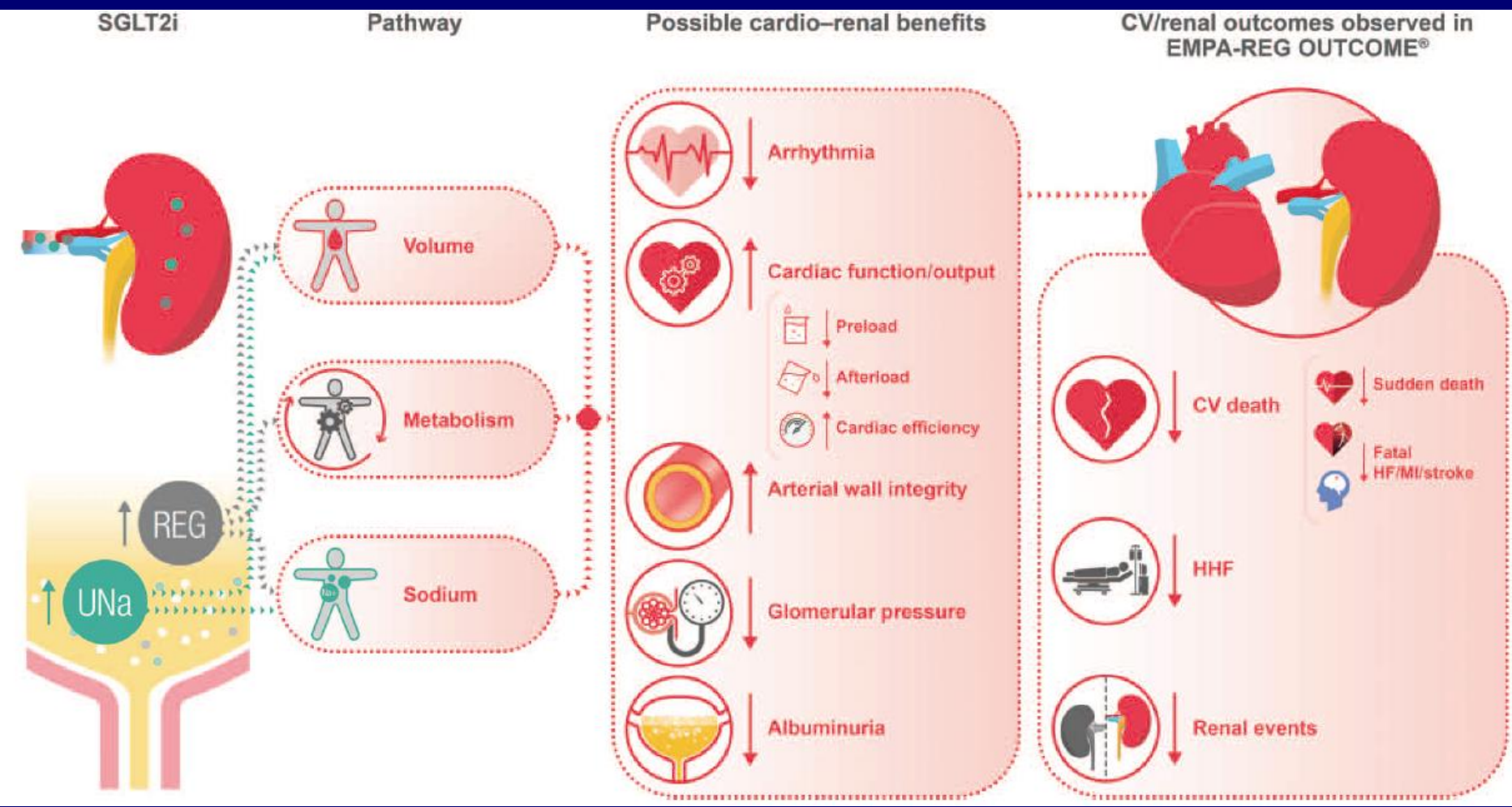
1.24

.1638

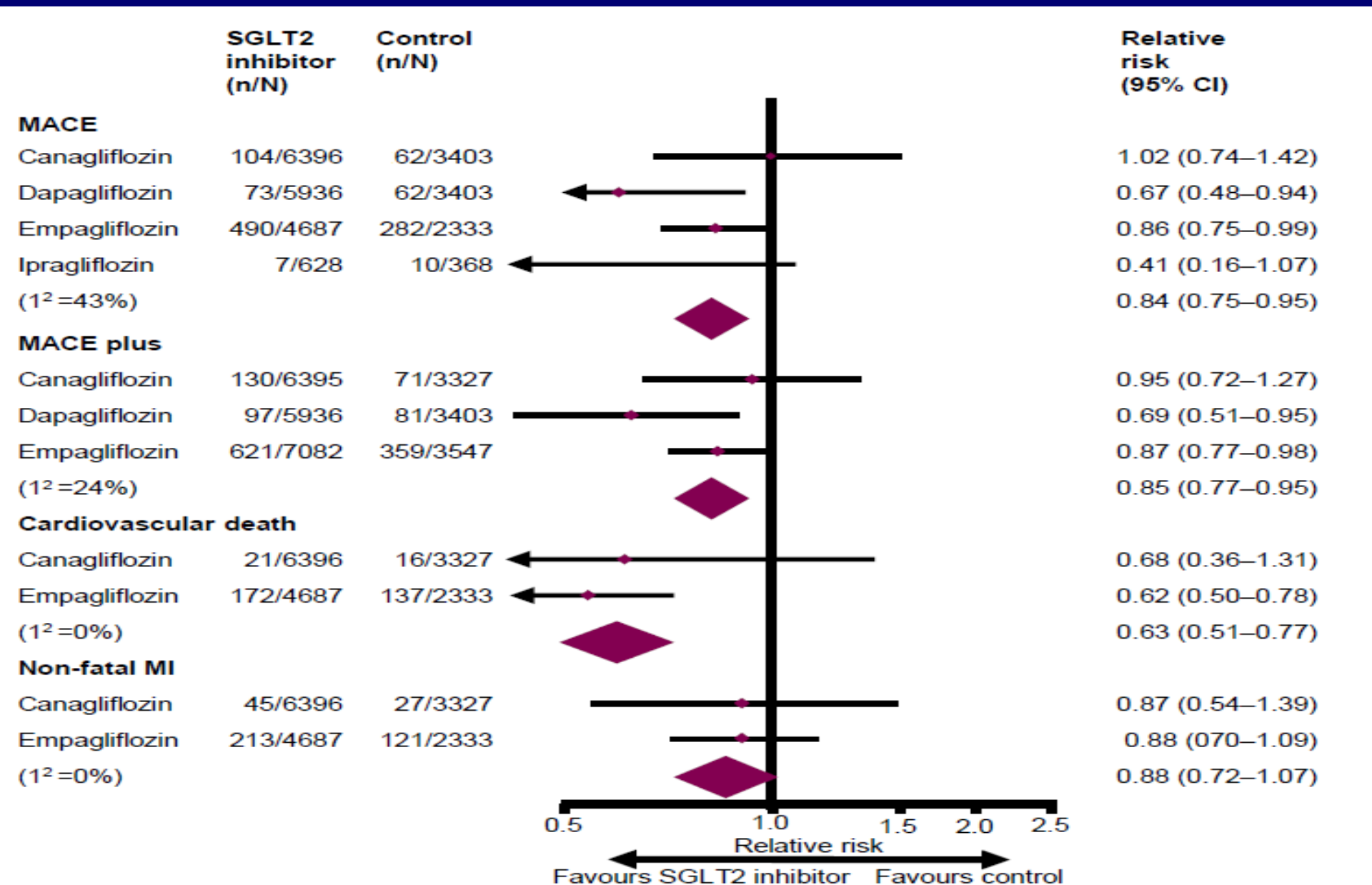
0.25 0.5 0.75 1 1.25 1.5 1.75 2

Favors Empagliflozin

Favors Placebo



Sattar N, McLaren J, Kristensen SL, Preiss D, McMurray JJ. SGLT2 inhibition and cardiovascular events: *Diabetologia* 2016;**59**:1333–1339.





Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction

John McMurray

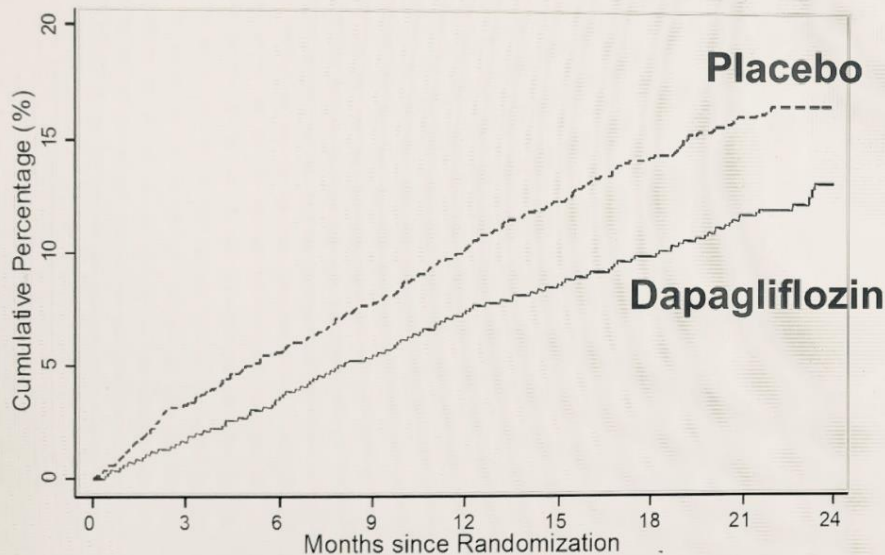
BHF Cardiovascular Research Centre,
University of Glasgow & Queen Elizabeth
University Hospital, Glasgow



Components of primary outcome

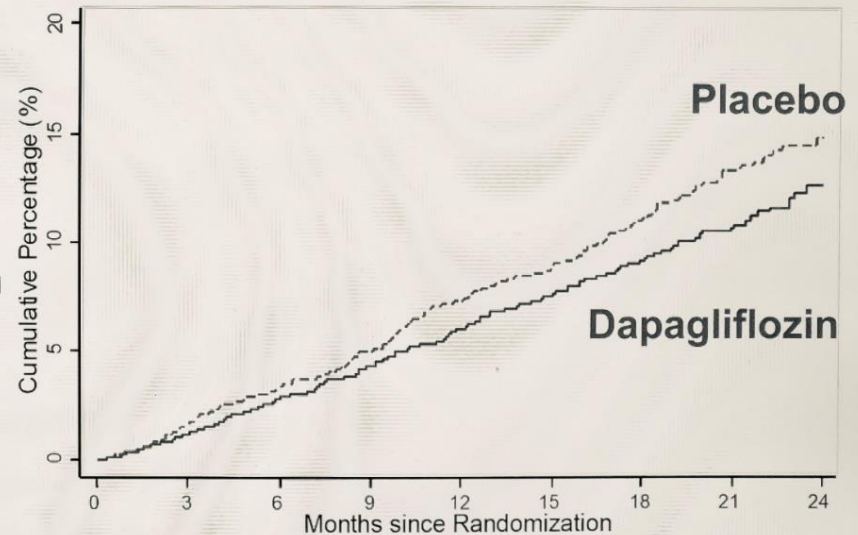
Worsening HF event

HR 0.70 (0.59, 0.83); p=0.00003



Cardiovascular death

HR 0.82 (0.69, 0.98); p=0.029



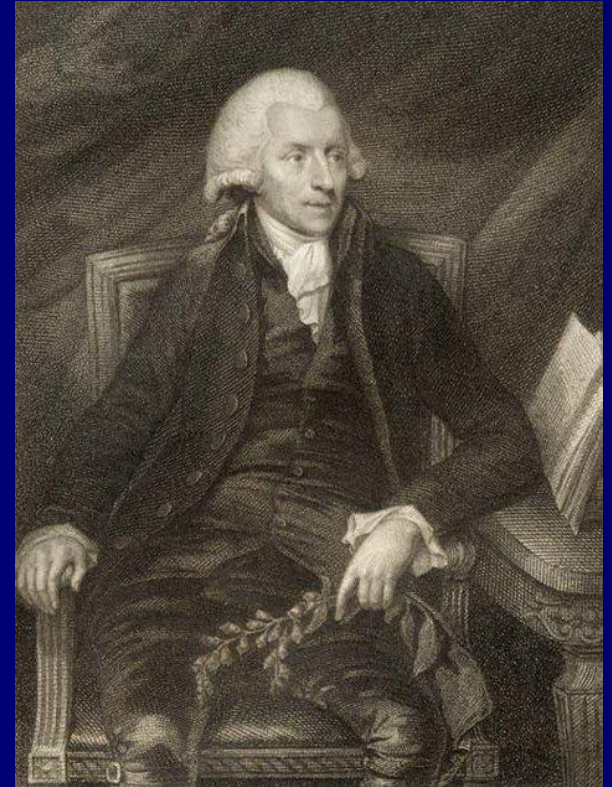
Number at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24
Dapagliflozin	2373	2305	2221	2147	2002	1560	1146	612	210
Placebo	2371	2258	2163	2075	1917	1478	1096	593	210

	2373	2339	2293	2248	2127	1664	1242	671	232
	2371	2330	2279	2230	2091	1636	1219	664	234

It is much easier to write upon a disease than upon a remedy.

☺ The former is in the hands of Nature and a faithful observer with an eye of tolerable judgement cannot fail to delineate a likeness.

☹ The latter will ever be subject to the whin, the inaccuracies and the blunder of mankind.



William Whitering 1785