

Obsah:

Inotropika	1
------------------	---

INOTROPIKA

Inotropika jsou látky s pozitivně inotropním účinkem. Z farmakologického hlediska představují různorodou skupinu látek, jejichž společným znakem je to, že zasahují do intracelulárního hospodářství kalcia nebo ovlivňují jeho vazbu na bílkoviny s kontraktální funkcí. Tímto způsobem zvyšují inotropii (kontraktilitu) myokardu. Rozlišujeme několik mechanismů účinku. Zvýšení dostupnosti intracelulárního kalcia (tzv. "upstream mechanism"), zvýšení vazebné afinity troponinu C k vápníku (tzv. "central mechanism") a stabilizaci konformace komplexu troponin C - kalcium, bez zvýšení vazebné afinity troponinu C k vápníku (tzv. "downstream mechanism"). Podle mechanismu účinku rozdělujeme inotropní látky do několika skupin. Látky působící zvýšení dostupnosti intracelulárního kalcia ovlivňují kontraktilitu za cenu nadbytku intracelulárního kalcia s rizikem srdečních arytmí a poškození až smrti buněk myokardu^{1/}. Všechny látky s pozitivně inotropním účinkem zvyšují v různé míře spotřebu kyslíku v myokardu.

Indikací k použití inotropik je selhání kontraktility myokardu, které se projeví snížením minutového srdečního výdeje tak, že jeho aktuální úroveň nestačí metabolickým požadavkům tkání. Pokud zůstane stav neléčen, projeví se hypoperfuzí orgánů se zhoršením jejich funkce a negativními metabolickými důsledky. Časnými známkami srdeční nedostatečnosti je narůstající dušnost, neklid, strach, bledost, cyanóza rtů, zvýšená náplň krčních žil, tachykardie, hypotenze, oligurie a narůstající známky metabolické acidózy.

Rozdělení látek s pozitivně inotropním účinkem

1. Kardiotonika
2. Katecholaminy (látky receptor dependentní):
 - a) AC (adenylátcykláza) dependentní
 - b) PLC (fosfolipáza C) dependentní
3. PDE_{III} inhibitory (inhibitory fosfodiesterázy_{III})
4. Látky s vedlejším pozitivně inotropním účinkem
 - Trijodthyronin (liothyronin), kalcitonin, směs GIK (glukosa, insulin, kalium)
5. Kalciové senzitizery (levosimendan)
6. Kalcium

Mechanismus účinku inotropik

1) Kardiotonika

Mají dvojitý způsob účinku. Přímý účinek je vyvolán inhibicí membránové Na⁺/K⁺-ATPázy - primárně zvyšují intracelulární koncentraci sodíku a následně i kalcia. Nepřímý účinek je zprostředkován vegetativním nervovým systémem a projevuje se zvýšením citlivosti převodního systému na cholinergní podněty, a to především v SA a AV uzlu. Zvýšená nabídka intracelulárního kalcia a vegetativní změny vedou k pozitivně inotropnímu účinku (zvýšení kontraktility myokardu), negativně dromotropnímu účinku (zpomalení vedení převodním systémem) a negativně chronotropnímu účinku (zpomalení vzniku vzruchů v sinusovém uzlu). Klinicky významné je zejména zvýšení kontraktility myokardu a zpomalení převodu ze síní na komory^{2/}.

2) Katecholaminy (látky receptor dependentní)

Jsou látky, které ke zprostředkování svého účinku potřebují specifické receptory. Inotropie myokardu je zprostředkována receptory sympatické

části vegetativního nervového systému (β_1 , β_2 , α_1). Struktura všech receptorů sympatiku je velmi podobná. Katecholaminy mají společnou chemickou strukturu odvozenou od aromatického benzenového jádra s hydroxylovou skupinou v poloze 3 a 4, nazývané katecholové jádro. Z hlediska klinického použití rozdělujeme katecholaminy do dvou velkých skupin. Všechny mají společný, ale různě silně vyjádřený účinek na β_1 receptory (pozitivní inotropie). Jedna velká skupina, označovaná jako přirozené katecholaminy nebo inokonstriktory, má tento účinek kom-binovaný s alfa-mimetickým účinkem. Vzhledem k přítomnosti alfa receptorů v hladkých svalech cév, kde zprostředkovávají vasokonstrikci, působí tyto látky (adrenalin /epinefrin/, noradrenalin /norepinefrin/, dopamin) zvýšení kontraktility a SVR (systémové vaskulární rezistence).

Druhou skupinou jsou katecholaminy syntetické nebo-li inodilatátory. Jsou to látky s kombinovaným β_{1+2} účinkem a minimálním vlivem na alfa receptory. $\beta_{2,2}$ receptor se nachází rovněž v hladké svalovině cév, přičemž jeho stimulace působí vasodilataci. Účinkem inodilatátorů je tedy zvýšení kontraktility a vasodilatace (snížení SVR). Patří sem dobutamin, dopexamin, isoprenalin^{3/}. Dopamin a dopexamin disponují mimo alfa a beta-mimetické aktivity také účinkem na dopaminergní receptory (D1, D2), a tak ovlivňují splachnickou cirkulaci.

3) PDE_{III} inhibitory

Fosfodiesteráza je enzym, který reguluje intracelulární koncentraci cyklického adenosinmonofosfátu (cAMP) a cyklického guanosinmonofosfátu (cGMP), látek, které slouží jako intracelulární druzí poslové a regulují funkci proteinkinázy. V současnosti rozlišujeme pět izoenzymů fosfodiesterázy (I_{1-5}), z nichž některé mají specifický účinek pouze na jednu z výše uvedených látek. Fosfodiesteráza₁ rozkládá pouze cGMP, fosfodiesteráza_{III} štěpí selektivně cAMP. Ostatní izoenzymy mají funkci smíšenou.

Zablokováním funkce fosfodiesteráz zvýšíme koncentraci štěpené látky v buňce. Selektivní blokáda izoenzymu fosfodiesterázy_{III} vede ke zvýšení nitrobuňčné koncentrace cAMP, který je druhým poslem při stimulaci beta receptorů. To znamená, že tyto látky mají efekt podobný stimulaci β_{1+2} receptorů, avšak bez farmako-logického ovlivnění receptoru^{4/}. Z hlediska chemické struktury rozdělujeme PDE_{III} inhibitory na dvě skupiny: bipyridiny, kam patří amrinon a milrinon, a imidazoly (enoximon, piroximion). Rozdílná chemická struktura mění farmakokinetiku těchto látek. Vedle selektivních blokátorů izoenzymů fosfodiesterázy existují látky s neselektivním blokačním účinkem. Nejvýznamnější skupinu představují methylxantiny (theofylin, aminofylin) s bronchodilatačním, pozitivně inotropním a slabým diuretickým účinkem.

4) Látky s vedlejším inotropním účinkem

Do této skupiny řadíme některé hormony, které ovlivňují intracelulární hospodářství kalcia, ale tento účinek je pouze vedlejším efektem jejich hlavního působení. Vliv na buňčný obrat kalcia je u těchto látek rovněž zprostředkován pomocí cAMP.

Thyroidální hormony, především trijodthyronin (liothyronin, T₃), svou vazbou na intracelulární (nukleární) receptory ovlivňují genetickou

expresi. Mají vliv na kyselinu ribonukleovou (RNA) a syntézu proteinů, aktivitu enzymů, buněčnou diferenciaci, růst, metabolickou aktivitu, a mimo jiné i na kontraktilitu myokardu.

T_3 má mírný sympatomimetický účinek, zvyšuje počet beta-receptorů a stimuluje adenylátcyklázu. Zvyšuje tak kontraktilitu, ale i spotřebu kyslíku v myokardu. Jeho podání je spojeno se zvýšením tepového objemu (SV) a minutového srdečního výdeje (CO), a se snížením systémové vaskulární rezistence (SVR) i plicní vaskulární rezistence (PVR). Účinek je dlouhodobý, plazmatický poločas T_3 je 1-2 dny, T_4 6-7 dnů^{5,6/}.

Glukagon má především antihypoglykemický účinek, relaxuje hladké svaly a snižuje pankreatickou a gastrickou sekreci. Má však rovněž pozitivně inotropní a chronotropní účinek, který je způsobený aktivací proteinkinázy. Klinické účinky jsou podobné účinkům adrenalinu. Při poruše funkce beta-receptorů může adrenalin nahradit, protože působí přes vlastní receptorový systém. Avšak tento efekt je pouze krátkodobý (plazmatický poločas je 3-10 minut), po intravenózní aplikaci účinek přetrvává 20-25 minut^{5,6/}.

Insulin v kombinaci s glukosou a kaliem (GIK). Insulin snižuje hladinu glukosy v krvi (zvyšuje její transport přes buněčnou membránu, omezuje glykogenolýzu a zvyšuje syntézu glykogenu), omezuje produkci ketolátů (inhibuje lipolýzu, keto-genezi, stimuluje syntézu tuků) a brání rozpadu proteinů. Podání insulinu omezuje poškození myokardu volnými mastnými kyselinami, jejichž koncentrace stoupá při ischemii. GIK zvyšuje zásobu glykogenu v myokardu, zlepšuje metabolismus glukosy v buňkách a zvyšuje intracelulární koncentraci kalia. Výsledkem je zlepšení energetické bilance buňky, zvýšení zásob ATP a antiarytmický účinek^{6/}.

5) Kalciové senzitivizéry (levosimendan)

Levosimendan je nová látka vyvinutá k léčbě srdečního selhání. Má pozitivně inotropní účinek způsobený zvýšením senzitivity mezi myofilamenty a kalcium při vazbě na troponin C. To vede ke stabilizaci kalcium vyvolaných změn troponinu C, a tím i změn ve vazbě mezi aktinem a myosinem, bez zvýšení počtu cyklicky opakovaných vazeb mezi aktinem a myosinem nebo zvýšené spotřeby ATP ("central and downstream mechanism"). Tímto mechanismem účinku se levosimendan liší od klasických pozitivně inotropních látek ("upstream mechanism"). Vlastní zvýšení senzitivity je pravděpodobně způsobeno opožděním disociace kalcia od kontraktilního aparátu, vedoucí na druhé straně ke zpomalení relaxace myokardu^{7/}. Důležité je, že zvýšení kontraktility není doprovázeno zvýšením koncentrace kalcia v buňce, což je podstatné zejména v podmínkách ischemie myokardu, kde intracelulární hyperkalcémie při energetickém selhání regulace vede k arytmiím a smrti buněk. Další výhodou je snížení proarytmogenního účinku. Druhým efektem levosimendanu je periferní vasodilatace, způsobená otevřením ATP senzitivních K^+ kanálů v membráně hladkých svalů cév. Takto vzniklá hyperpolarizace buněčné membrány myocyty vede k jeho relaxaci a vasodilataci. Klinickým účinkem levosimendanu je zvýšení kontraktility a vasodilatace (tzn. inodilatace), ale zprostředkovaná zcela jiným mechanismem^{7/}. Vzhledem k tomu je kombinace s katecholaminy i PDE_{III} inhibitory možná a působí synergicky.

6) Kalcium

Podání kalcium chloridu a kalcium glukonátu zvyšuje iontový gradient kalcia na buněčné membráně a vede ke zvýšení jeho intracelulární koncentrace.

Kalcium působí zvýšení SV a kontraktility (dP/dt), a současně pokles plicního tlaku komory na konci diastoly (LVEDP) a srdeční frekvence. Hemodynamický účinek je dostatečně vyjádřen pouze při hypokalcémii, kterou hodnotíme podle koncentrace ionizovaného kalcia v krvi. Vliv na periferní vaskulární rezistenci (SVR) je variabilní. Podáváme-li kalcium při hypokalcémii, jsou změny SVR malé nebo dochází dokonce ke snížení SVR, avšak při normokalcémii vede podávání kalcia k výraznému zvýšení SVR. Všechny hemodynamické změny jsou přechodné důsledkem rychlé redistribuce vazbou na plasmatické bílkoviny a kostní tkáň.

Z hlediska elektrofyziologického má kalcium stejné účinky jako srdeční glykosidy. Působí sinusovou bradykardií (vagová reakce), zpomaluje nebo blokuje AV převod a zvyšuje dráždivost myokardu komor. Podávání kalcia u plně digitalizovaného pacienta může vyvolat závažné arytmiie^{6/}.

Volba inotropik při léčbě srdečního selhání

Kardiotonika používáme v současnosti především k léčbě poruch srdečního rytmu a pouze výjimečně k léčbě akutního srdečního selhání. Jejich význam stoupá při léčbě chronického srdečního selhání.

Hlavní nevýhodou této skupiny farmak, kam patří především srdeční glykosidy (digoxin), je pomalý nástup účinku a možnost vzniku digitální toxicity. Toxicita je způsobena zvýšením vagové aktivity se současným zvýšením koncentrace Ca^{2+} v buňkách. To vede k nárůstu komorové automaticity se současnou blokádou AV uzlu. Vzniklé arytmiie mohou být velmi variabilní (bradykardie, komorové extrasystoly - obvykle bigeminicky vázané, síňová tachykardie, AV blokády). Vedle arytmií jsou dalšími projevy toxicity příznaky z oblasti gastrointestinální (nechutenství, nauzea, zvracení, bolesti břicha) a neurologické (bolesti hlavy, únava, dezorientace, poruchy zraku)^{2,6/}.

Hypokalcémie, hypomagnezémie a hyperkalcémie zvyšují riziko vzniku digitální toxicity. Podezření na intoxikaci digoxinem lze ověřit stanovením jeho hladiny v plazmě. Terapeutická plazmatická hladina digoxinu je 1-2 ng/ml, toxická obvykle nad 3 ng/ml. Velmi závažné projevy intoxikace lze léčit v lůžkových zařízeních podáním specifické protilátky. Perorální udržovací dávka je 0,125-0,25 mg/den. Rychlou digitalizaci zahajujeme intravenózním podáním 0,5 mg a další dávku 0,25-0,5 mg podáváme za 6-12 hodin. U starších nemocných je třeba dávky redukovat. Poločas vylučování digoxinu je 1,5 dne a eliminace probíhá převážně ledvinami^{2/}.

Léčbu akutních poruch kontraktility myokardu zahajujeme obvykle receptor dependentními látkami, stejně jako by probíhala fyziologická reakce organismu. Často v této situaci mluvíme o vyčerpání endogenních zásob katecholaminů, které tak substituujeme exogenně. Vzhledem k tomu, že katecholaminy působí na více skupin receptorů v závislosti na plazmatické koncentraci, závisí jejich volba především na typu srdečního selhání a reakci oběhu, systémové vaskulární rezistenci (SVR).

Poměr receptorů β_1/β_2 v myokardu je za normálních podmínek asi 60/40 %. Při léčbě akutního srdečního selhání proto používáme především látky s převážně β_1 mimetickým účinkem. Při dlouhodobé opakované stimulaci β_1 receptorů (chronické srdeční selhání, dlouhodobá léčba β_1 -mimetiky) dochází k jejich vyčerpání a zvyšuje se podíl funkčních β_2 receptorů, které se uplatňují při zajišťování kontraktility myokardu. Proto je výhodné použít u těchto nemocných léky se smíšeným β_{1+2} účinkem. Vzhledem k tomu, že receptory β_2 se kromě myokardu vyskytují také v hladkých svaích cév, kde jejich stimulace vyvolává vasodilataci, mají látky s β_2 mimetickým působením současně i vasodilatační účinky. V situacích, kdy dojde k vyčerpání funkce všech beta receptorů (β_1 i β_2), je možno zvýšit inotropii stimulací α_1 receptorů, které se v malém množství rovněž v myokardu vyskytují. Proto použití látek se smíšeným α a β účinkem je nanejvýš vhodné u stavů spojených s vyčerpáním funkce beta-receptorů (akutní exacerbace chronického srdečního selhání)^{4/}. V případech úplného selhání receptorového přenosu můžeme využít látky, které zvyšují inotropii nezávisle na receptorovém systému. Jsou to především PDE_{III} inhibitory a levosimendan.

Inokonstriktory (přírodní katecholaminy)

Noradrenalin (norepinefrin) je fyziologický mediátor postsynaptického přenosu sympatiku. V nízkých dávkách (do 0,03 $\mu\text{g/kg/min}$) působí čistě β_1 mimeticky, ve vyšších dávkách má čistý α_1 mimetický účinek. Používá se v bolusových dávkách 10 μg opakovaně nebo v kontinuální infuzi v dávce od 0,01 $\mu\text{g/kg/min}$.

V nízkých dávkách se používá k podpoře kontraktility myokardu (jeho výhoda spočívá v malém chronotropním a dromotropním vedlejším

účinku), ve vyšších dávkách dochází ke zvýšení SVR a redistribuci srdečního výdeje k životně důležitým orgánům.

Adrenalin (epinefrin) je také fyziologický katecholamin produkovaný dřením nadledvin. Jeho účinek se liší od noradrenalinu v tom, že působí rovněž na β_2 receptory. Tím se zvyšuje jeho pozitivně inotropní účinek a objevuje se účinek bronchodilatační, ale současně také narůstají vedlejší účinky (chronotropie a dromotropie).

Používá se v bolusových dávkách 10 μg opakovaně do vyvolání účinku nebo v kontinuální infuzi v dávce od 0,01 $\mu\text{g/kg/min}$. Dávky vyšší než 0,1 $\mu\text{g/kg/min}$ není vhodné podávat, protože účinek je nerozeznatelný od noradrenalinu a je vyšší výskyt nežádoucích účinků.

V nízkých dávkách (do 0,03 $\mu\text{g/kg/min}$) adrenalin působí β mimeticky, ve vyšších dávkách převažuje α mimetický účinek. Na rozdíl od noradrenalinu je reakce oběhu na podání adrenalinu variabilnější. V nízkých dávkách se používá ke zvyšování kontraktility myokardu, jako bronchodilatans, dále při léčbě anafylaxe (stabilizuje mastocyty). Nevýhodou je sklon ke vzniku tachykardie a tachyarytmií, zvyšuje hladinu laktátu a glykémie především u diabetiků. Ve vyšších dávkách působí vasokonstrikčně stejně jako noradrenalin.

Dopamin je fyziologickým prekurzorem při syntéze noradrenalinu a adrenalinu. Jeho účinek je jednak přímý, způsobený vlivem na receptory α , β_{1+2} a D_{1+2} , jednak nepřímý, způsobený uvolňováním noradrenalinu z nervových zakončení a bloádou jeho zpětného vychytávání. Účinkem na dopamin-ergní receptory se liší od adrenalinu. Používá se v dávkách 1-20 $\mu\text{g/kg/min}$, přičemž v malých dávkách (do 3 $\mu\text{g/kg/min}$) zvyšuje především průtok v cévách vybavených dopaminergními receptory (ledviny, splachnikus), ve středních dávkách (do 7 $\mu\text{g/kg/min}$) ovlivňuje nejvíce receptory β_{1+2} . Ve vyšších dávkách má čistý α mimetický efekt stejně jako noradrenalin. Používá se ke zvýšení průtoku krve splachnickou oblastí, zvýšení glomerulární filtrace a zvýšení kontraktility myokardu. Nevýhodou je výrazný sklon ke vzniku tachykardie a tachyarytmií, již ve středních dávkách může působit vasokonstrikčně a zhoršovat tak průtok krve orgány a maskovat hypovolémii. Jeho účinnost klesá při snížení zásob endogenního noradrenalinu (nepřímý účinek).

Dlouhou dobu byly podávány nízké dávky dopaminu jako prevence poškození ledvin a splachnické mukosální cirkulace při syndromech nízkého srdečního výdeje. Tento předpokládaný účinek však nebyl v praxi nikdy prokázán. Novější studie ukazují, že tyto účinky mohou být dokonce nepříznivé. Dopamin může vyvolat renální selhání zejména u hypovolemických pacientů, snižuje také motilitu žaludku, může vyvolat centrální hypothyreózu a snižuje ventilační úsilí⁸. Z těchto důvodů není v současnosti doporučováno používat dopamin na jednotkách intenzivní péče⁹.

Všechny přírodní katecholaminy mají velmi krátký biologický poločas. Jsou okamžitě rozkládány enzymy monoaminoxidázou (MAO) a katechol-O-metyltransferázou (COMT). Dopamin je mimo to zpětně vychytáván v nervových zakončeních. Tyto léky nesmí být použity u nemocných léčených inhibitory MAO (antidepresiva), kde hrozí těžká, život ohrožující hypertenzní krize.

Inodilátory (syntetické katecholaminy)

Dobutamin je syntetický analog dopaminu. Je dodáván jako racemická směs pravotočivé a levotočivé formy isomerů. Pravotočivý isomer s účinkem na receptory β_{1+2} , levotočivý isomer s vlivem na receptory α_1 . Je metabolizován v játrech, kde vzniká aktivní metabolit s vasodilatačním účinkem. Klinickým projevem je především mohutný pozitivně inotropní efekt doprovázený vasodilatací. Používá se v dávkách 2,5-20 $\mu\text{g/kg/min}$. Je lékem volby při městnavém srdečním selhání. Nevýhodou je sklon ke vzniku tachykardie a tachyarytmií, typický pro látku se smíšeným β_{1+2} účinkem.

Dopexamin je syntetickým analogem dobutaminu. Vyznačuje se silným účinkem na β_2 receptory, dále účinkuje na β_1 receptor, dopaminergní D_1 receptor a velmi slabě na receptor α_1 . Část jeho aktivity je vyvolána nepřímo, prostřednictvím baroreflexní odpovědi na vasodilataci a inhibici

zpětného vychytávání uvolněného noradrenalinu v nervových zakončeních. Klinickým účinkem dopexaminu je především silná vasodilatace, pozitivně inotropní efekt a zvýšení průtoku krve ledvinami a splachnikem. Podporuje diastolickou relaxaci myokardu, a tím snižuje napětí stěny komory. Tento efekt, který označujeme jako pozitivně lusitropní, příznivě ovlivňuje spotřebu kyslíku v myokardu. Používá se v dávkách 0,5-5 $\mu\text{g/kg/min}$. Nevýhodou je možnost vzniku systémové hypotenze a tachykardie.

Isoprenalin (isoproterenol) je syntetický analog dopaminu, nejstarší z inodilátorů. Má velmi silný β_{1+2} mimetický účinek, bez vlivu na α receptor. Působí silnou vasodilatací a bronchodilatací, pozitivní inotropii. Metabolizuje se v játrech pomocí COMT. Používá se v dávkách 0,05-0,1 $\mu\text{g/kg/min}$. Nevýhodou je extrémně silná chronotropní a bathmotropní aktivita, limitující jeho použití. Používá se proto především ke zvýšení srdeční frekvence u bradyarytmií nereagujících na atropin, při převodních poruchách vyššího stupně, status astmaticsus, předávkování β -blokátory. Jako chronotropní látka a dilátátor plicního řečiště bývá používán u nemocných po transplantaci srdce.

Obecně můžeme říci, že inokonstriktoři (adrenalin, noradrenalin, dopamin) jsou vhodné u stavů s nízkou kontraktilitou a nízkou SVR. Inodilátory (dobutamin, dopexamin, isoprenalin) pak u stavů s nízkou kontraktilitou a zvýšenou SVR². V klinické praxi ale kombinujeme jednotlivé látky podle aktuálního stavu a potřeb cirkulace.

Dlouhodobá léčba receptor dependentními léky působí, vedle ostatních nežádoucích účinků (tachykardie, tachyarytmie, zvýšená spotřeba kyslíku v myokardu), také vznik dynamické tolerance v důsledku vyčerpání receptorů.

Dalším krokem v léčbě poruch kontraktility myokardu je použití látek na receptorech nezávislých. Jsou to především PDE_{III} inhibitory. Jejich klinické využití je podobné jako u inodilátorů, ale na rozdíl od nich mají více vyjádřenou β_2 aktivitu, to znamená více snižují SVR, ale současně i plicní vaskulární rezistenci (PVR). Tyto látky jsou využívány v pokročilých stádiích stavů vhodných k aplikaci inodilátorů, dále při pravostranném srdečním selhání a plicní hypertenzi spojené se snížením kontraktility myokardu. Výrazné snížení vaskulární rezistence vede k významnému snížení afterloadu levé i pravé komory srdeční, zmenšení tepové práce a zlepšení diastolické funkce myokardu (pozitivně lusitropní efekt). V některých případech může výrazný vliv na SVR způsobit hypotenzi. V takových případech je kombinace s inokonstriktoři (především noradrenalinem) velmi vhodná a nepřináší žádné komplikace v oblasti mikrocirkulace. Použití vasokonstriktorů v této situaci pouze normalizuje abnormálně nízkou SVR¹⁰.

Bipyridiny

Amrinon je fotolabilní chemická látka, vyvolává vasodilataci systémového i plicního řečiště, a to jak arteriálního, tak žilního¹¹. Má výrazný pozitivně inotropní efekt a také efekt pozitivně lusitropní. K dosažení účinku je třeba dosáhnout plazmatické koncentrace 2-9 $\mu\text{g/ml}$. K zajištění rychlého účinku proto podáváme bolusovou dávku 0,75 mg/kg, následovanou kontinuální infuzí 5-20 $\mu\text{g/kg/min}$. Používá se k léčbě městnavého srdečního selhání, pravostranného srdečního selhání, plicní hypertenze a poruch kontraktility samostatně nebo v kombinaci s katecholaminy. Metabolizuje se v játrech. Plazmatický poločas je 6 hodin.

Milrinon je 15x účinnější než amrinon. Obvyklá bolusová dávka je 50 $\mu\text{g/kg}$, následovaná kontinuálním podáváním v dávce 0,3-0,7 $\mu\text{g/kg/min}$. Metabolizuje se v játrech, vylučuje se močí. Biologický poločas je 2 hodiny.

Imidazoly

Enoximon má stejné účinky jako předchozí preparáty, ale má mnohem delší dobu účinku. Obvyklá bolusová dávka je 0,5 mg/kg, udržovací infuze 2,5-10 $\mu\text{g/kg/min}$. Metabolizuje se v játrech, vylučuje močí. Biologický poločas je 8 hodin.

Piroximón - není v ČR registrován.

Společným nežádoucím účinkem všech selektivních blokátorů

fosfodiesterázy_{III} je riziko vzniku trombocytopenie^{4/}. Prospektivní randomizované studie prokázaly, že dlouhodobá perorální léčba chronického srdečního selhání blokátory fosfodiesterázy_{III} (bipyridiny a imidazol) vedla k vzestupu mortality, která byla způsobena především vyšším výskytem komorových arytmií^{12/}. Z tohoto důvodu jsou dnes tyto látky používány pouze ke krátkodobé intravenózní léčbě akutního srdečního selhání nebo akutní exacerbace chronického srdečního selhání. Delší intravenózní léčba bývá někdy indikována u hemodynamicky nestabilních pacientů čekajících na transplantaci srdce.

Látky s vedlejším pozitivně inotropním účinkem se k léčbě akutních poruch kontraktility nepoužívají pro slabý inotropní efekt a dominantní primární účinek hormonů. Lze je použít k podpůrné léčbě, přípravě myokardu na operační zátěž nebo ke zlepšení energetického stavu myokardu před transplantací srdce^{13/}.

Indikací pro použití levosimendanu je především léčba akutní exacerbace chronického srdečního selhání, ale byl s úspěchem použit i při akutním srdečním selhání ischemického původu^{1/}. Zde je jeho použití výhodné vzhledem k tomu, že nezvyšuje hladinu intracelulárního kalcia. Další předností je možnost kombinace s beta-blokátory bez vlivu na kontraktilitu. Bývá používán i preventivně u vysoce rizikových nemocných jako tzv. "farmakologická kontrapulzace". Účinek nastupuje po dosažení účinné plazmatické koncentrace. Proto bývá léčba zahajována bolusovou dávkou 6-12 (24) µg/kg v infuzi trvající 10 min, následovanou kontinuální infuzí 0,1-0,2 µg/kg/min. Levosimendan je metabolizován v játrech, kde vzniká aktivní metabolit s dlouhým biologickým poločasem. Proto přetrvává farmakologický účinek levosimendanu asi jeden týden po ukončení léčby^{7/}.

Kalcium není v současnosti jako pozitivně inotropní látka příliš často používáno. Příčin je několik. Přetrvává nejistota o jeho periferním a centrálním (kardiálním) účinku, dostupné pozitivně inotropní látky jsou mnohem účinnější, a nelze opominout ani nebezpečí vzniku spazmu koronárních tepen po jeho podání.

Přesto bývá kalcium chlorid používán k léčbě některých krátkodobých poruch kontraktility, zejména v případech, které lze jednoduše řešit podáním solí kalcia. Takovými případy jsou rychlé podání většího množství citrátů ošetřených krevních derivátů u nemocných se sníženou kontraktilitou myokardu, rychlá aplikace většího množství protaminu, pokles kontraktility při ukončování mimotělního oběhu spojený s přetrvávajícím účinkem kardioplegie nebo nízkou hladinou ionizovaného kalcia, a nebo pokles kontraktility způsobený bolusovou dávkou blokátorů kalciového kanálu.

Kontroverzní otázkou zůstává účinnost a bezpečnost podávání kalcia při ischemii myokardu. Výzkumy nasvědčují tomu, že kalcium podané v těchto situacích vede k poškození mitochondrií a snížení tvorby ATP.

Bylo rovněž prokázáno, že akutní ischemie myokardu je doprovázena zvýšením intracelulární koncentrace kalcia a současným poklesem kontraktility^{6/}.

Závěr

Inotropika představují různorodou skupinu léčiv, zasahujících do regulace kontraktility myokardu různými způsoby. To umožňuje jejich vzájemnou kombinaci se synergickým účinkem. Současné ovlivnění SVR (PVR) umožňuje zmenšení zátěže pro myokard a optimalizaci distribuce srdečního výdeje. Dostatečné množství účinných látek s dobře definovanými farmakologickými účinky dovoluje vzájemnou kombinaci nejen preparátů, ale volbou vhodné dávky i selektivní ovlivnění jednotlivých skupin receptorů a intracelulárních struktur. To umožňuje poměrně cílený zásah při léčbě akutních poruch hemodynamiky. Na druhou stranu je nutné přiznat, že léčba intravenózními inotropními látkami není vždy bezpečná a existuje málo "evidence based" důkazů prokazujících, že tento způsob arbitrárních hemodynamických parametrů vede k vyššímu přežití nemocných se srdečním selháním. Nutnost dalších randomizovaných studií je zřejmá^{12/}.

Literatura:

1. Málek F, Ignaszewski A. Nové léky pro terapii pokročilého srdečního selhání, *Cor Vasa* 2004, 46(5): 221-5.
2. Suchopár J a kol. Remedia. 3. vydání. Panax 1999, 87-8.
3. Opie LH. Drugs for the Heart. W.B. Saunders Company 1991, 129-47.
4. Sladen RN. Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. Edited by J. L. Vincent. Springer 1994, 165-67.
5. Zaloga GP, MacGregor D. The Critical Care Drug Handbook. Mosby, 1997.
6. Kaplan JA. Cardiac Anesthesia. 4. vydání. W.B. Saunders Company 1999, 1150-91.
7. Figgitt DP, Gillies PS, Goa KL. Levosimendan. *Adis New Drug Profile*, Drugs 2001, 61: 613-27.
8. Holmes CL, Halley KR. Bad Medicine: Low-Dose dopamine in the ICU, *Chest* 2003, 123: 1266-75.
9. Debaveye YA, Van den Bergh GH. Is There Still a Place for Dopamine in the Modern Intensive Care Unit? *Anesth Analg* 2004, 98: 461-9.
10. Sinclair ME. Inotropic support of the Failing Heart. ESA Refresher Course Lectures. European Society of Anaesthesiologists, Vienna 2000, 215-21.
11. Mancini D, LeJemtel T, Sonnenblick E. Intravenous Use of Amrinone for the Treatment of the Failing Heart. *Am J Cardiol* 1985, 56: 8-15.
12. Thackray S, Easthang J, Freemantle N, Cleland JGF. The effectiveness and relative effectiveness of intravenous inotropic drugs acting through the adrenergic pathway in patients with heart failure - a meta-regression analysis. *The European Journal of Heart Failure* 2002, 4: 519-29.
13. Bothe W, Olschewski M, Beyersdorf F, Doenst T. Glukose-Insulin-Potassium in Cardiac Surgery: A Meta-Analysis, *Ann Thorac Surg* 2004, 78: 1650-8.

Postup, jakým jsou naše články připravovány: témata navržená redakční radou jsou zpracovávána vybranými odborníky z oboru a procházejí recenzí a event. dopracováním oponenty a redakční radou. Autor má možnost vlastního kritického pohledu, ale články reprezentují i názor redakční rady. Nadále proto nebudeme autory uvádět, v posledním čísle každého ročníku však naleznete souhrnné poděkování všem, kteří pro nás články do příslušného ročníku napsali. Podobně pracují i ostatní nezávislé lékové bulletiny (např. britský DTB), sdružené v Mezinárodní společnosti lékových bulletinů (ISDB), jejímž řádným členem jsou Farmakoterapeutické informace od roku 1996.

Farmakoterapeutické informace jsou vydávány Státním ústavem pro kontrolu léčiv s podporou Nadace prof. Skarnitzla a distribuovány jako příloha Věstníku SÚKL a časopisu ČLK zdarma nebo na objednávku za uhrazení poštovného (100,- Kč). Materiál publikovaný ve FI nemůže být používán pro žádnou formu reklamy, prodeje nebo publicity, ani nesmí být reprodukován bez svolení.

Šéfredaktor: MUDr. Marie Alušiková, CSc.

Odborní redaktori: MUDr. Jan Petráček, MUDr. Martina Kotulková

Výkonný redaktor: RNDr. Blanka Pospíšilová, CSc.

Redakční rada: Doc. MUDr. Š. Alušík, CSc., IPVZ; Doc. MUDr. J. Fanta, DrSc., FNKV; Prof. MUDr. Z. Fendrich, CSc., FaFUK; MUDr. J. Haber, CSc., VFN; MUDr. J. Lier, Sante; MUDr. B. Seifert, praktický lékař; MUDr. H. Skalická, CSc., soukromý kardiolog; MUDr. M. Šmid, CSc., SÚKL; Doc. MUDr. T. Vaněk, CSc., FNKV; MUDr. J. Zicha, DTC, Praha 4; Prof. MUDr. J. Živný, DrSc., VFN.

Poradní sbor: Doc. MUDr. A. Hahn, CSc., FNKV; Doc. MUDr. K. Hynek, CSc., VFN; MUDr. M. Jirásková, CSc., VFN; Doc. MUDr. F. Perlík, CSc., VFN; Doc. MUDr. E. Růžicková, CSc., VFN; Prof. MUDr. J. Švihovec, DrSc., 2. LF UK; Doc. MUDr. P. Vavřík, CSc., VFN; MUDr. V. Votáčka, FTN.

Náklad 52.000 výtisků

Korespondenci zasílejte na adresu: Redakce FI, Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

Na internetu naleznete FI na domovské adrese SÚKL (www.sukl.cz).



ISSN 1211 - 0647
MK ČR E 7101