

ABSTRAKT

Embryotoxický vliv změny tepové frekvence vyvolaný podáním léků s antiarytmickým účinkem u kuřecích embryí

V současné době pozorujeme rychle narůstající trend potřeby kardiovaskulární farmakologické léčby u těhotných žen, avšak chybí nám však dostatečná evidence o možném nežádoucím vlivu této léčby na vyvíjející se plod. Předpokládáme, že antiarytmickými léky navozená bradykardie je hlavním mechanismem rozvoje embryotoxicity. Na modelu kuřecího embrya jsme testovali embryotoxicitu metoprololu, carvedilolu a ivabradinu a dále akutní účinky těchto léků na embryo. Používali jsme k tomu videomikroskopii a ultrazvukového vyšetření. Signifikantní embryotoxicita byla dokumentována u carvedilolu a ivabradinu. U ED4 embryí způsobil metoprolol, carvedilol a ivabradin pokles tepové frekvence o 33%, 27% a 55% ve srovnání s kontrolní skupinou (6%). U ED8 embryí byl tento efekt vyjádřen více, došlo k poklesu o 71%, 54% a 53% ve srovnání s kontrolní skupinou (36%). Srdeční výdej poklesl ve všech testovaných skupinách, ale statistické významnosti dosáhl pouze ve skupině ED8 s metoprololem. Ačkoliv počet beta-adrenergních receptorů v průběhu embryonálního vývoje klesá, negativní chronotropní odpověď na podaná farmaka s pokročilostí vývoje stoupá a vede k výraznějšímu poklesu srdečního výdeje, který je pravděpodobně hlavním mechanismem předčasného úmrtí embrya. Metoprolol je pro plod v běžných dávkách pravděpodobně bezpečný, zatímco carvedilol a ivabradin mají na plod potenciálně negativní vliv.

Adenylát-cyklázová signalizační kaskáda kuřecího embrya v průběhu vývoje: vliv podání antiarytmických léků

Adenylát-cyklázová kaskáda hraje hlavní roli v regulaci srdeční kontraktility. Na modelu kuřecího embrya jsme analyzovali množství jejích komponent (adenylát-cykláza 5, G_{α} a $G_{i\alpha}$ protein), v různých stádiích embryonálního vývoje u kontrolní skupiny a po podání metoprololu a carvedilolu v ED4, ED8 nebo ED4+ED8. Aplikace farmak ve stádiu ED8 vedla k signifikantní down-regulaci adenylát-cyklázy 5 (o 40%) a také k poklesu G_{α} proteinu a k poklesu aktivity adenylát-cyklázy stimulované forskolinem. Zajímavé je, že aplikace farmak mladším embryím ve stádiu ED4 neměla tak výrazný efekt na expresi adenylát-cyklázy a její aktivitu a vedla jen

k signifikantnímu nárůstu exprese $G_{i\alpha}$ proteinu. Výsledky naší práce ukazují na silný vliv metoprololu a carvedilolu na adenylát-cyklázový systém u kuřecích embryí.

Pětiletá retrospektivní analýza souboru pacientů dvou center s toxickou sérovou koncentrací digoxinu

Digoxin patří k nejstarším lékům užívaným v kardiologii především pro léčbu pokročilého srdečního selhání. Cílem práce bylo popsat charakteristiku pacientů s toxickou sérovou koncentrací digoxinu a zaměřit se na možné lékové interakce v souvislosti s mortalitou. V databázi dvou fakultních nemocnic jsme v letech 2001 až 2005 identifikovali 222 (0,2% ze všech hospitalizovaných) pacientů s toxickou sérovou hladinou digoxinu $\geq 3,0$ nmol/l. Průměrný věk byl 78 let, 41% bylo mužů, 14% mělo kreatinin clearance ≥ 60 ml/min a 64% užívalo současně alespoň jeden lék se známou interakcí s digoxinem. Nemocniční mortalita byla 8%. Statisticky signifikantními prediktory mortality byly nízké hodnoty kreatinin clearance ($P=0,01$) a nitrožilní aplikace digoxinu ($P=0,02$). Hraniční statistická významnost byla zjištěna pro sníženou ejekční frakci levé komory ($P=0,05$) a pro malou tělesnou hmotnost ($P=0,08$). Současná léčba ACEI/ARB měla protektivní účinek ($P=0,01$). Toxická sérová koncentrace digoxinu je v současné době relativně vzácná, ale je spojena s vysokým rizikem mortality. Typicky se vyskytuje u jedinců pokročilého věku, s malou tělesnou hmotností, s renální insuficiencí a polypragmazií. Současná léčba ACE/ARB a BB má pravděpodobně ochranných efekt.

Ibutilidem navozená kardioverze fibrilace síní v těhotenství

Přestavujeme dva případy úspěšné medikamentózní kardioverze fibrilace síní u těhotných žen navozené nitrožilní infúzí ibutilid-fumarátu. U první pacientky byl později prokázán Wolff-Parkinson-White syndrom, který se v průběhu těhotenství na rozvoji fibrilace síní podílel. U druhé pacientky byla známá anamnéza hypertrofické kardiomyopatie bez obstrukce již v období před koncepcí. Ani v jednom případě nebyly zaznamenány nežádoucí účinky podané léčby na matku či plod v průběhu těhotenství a ani po porodu.