

Cardiologische medicatie

Sjoerd de Hoogd – AIOS Klinische Farmacie
(ziekenhuisapotheker i.o.)

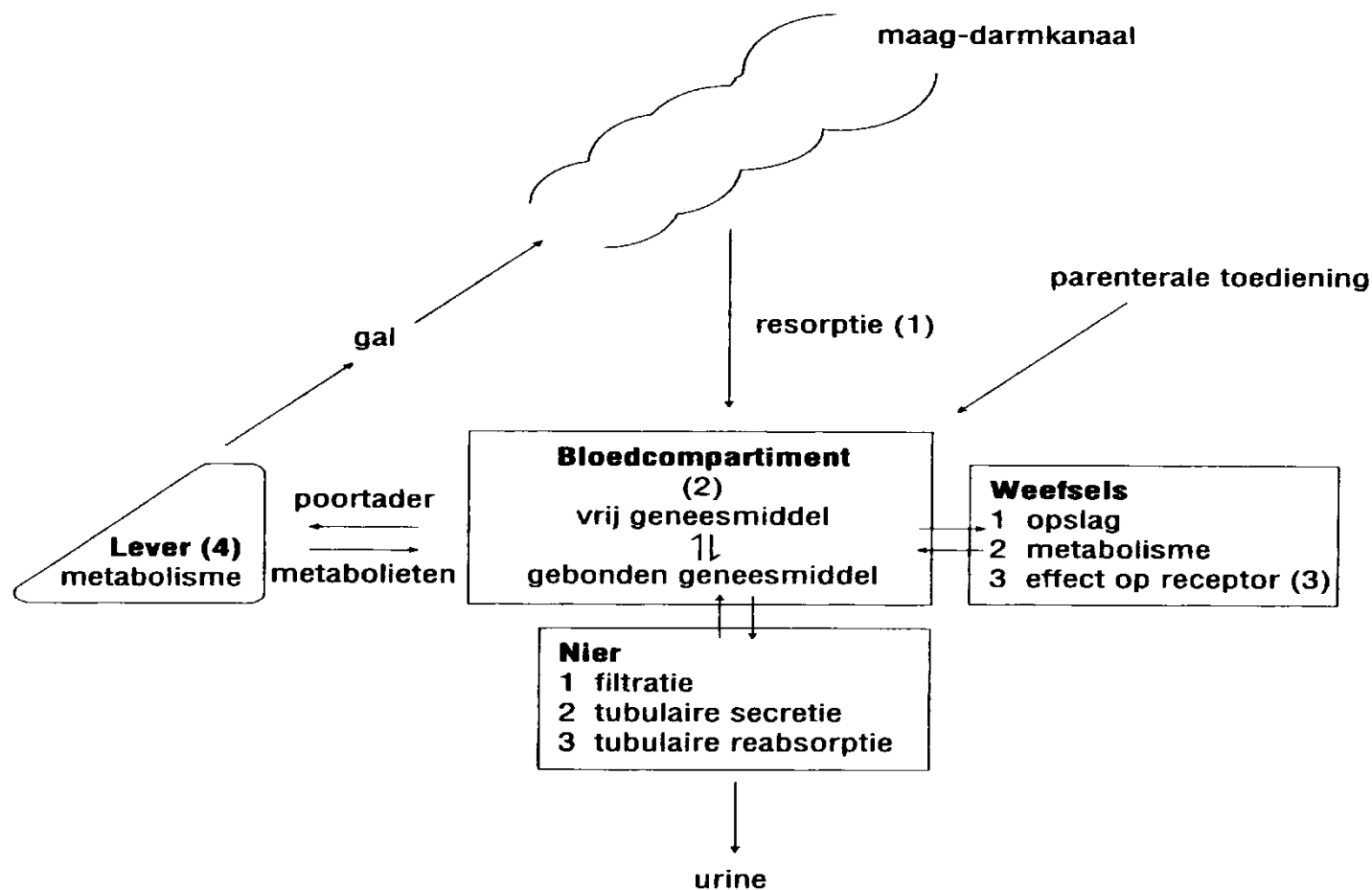


Wat gaan we doen?

- **Algemeen**
- **Bloeddrukverlagers**
 - 1. betablokkers
 - 2. ACE-remmers
 - 3. diuretica
 - 4. Ca-antagonisten
 - 5. Overigen (o.a. nitraten)
- **Anti- arrhythmica**
- **Hartglycosiden**
- **Inotropica (cathecholaminen)**
- **Statines**

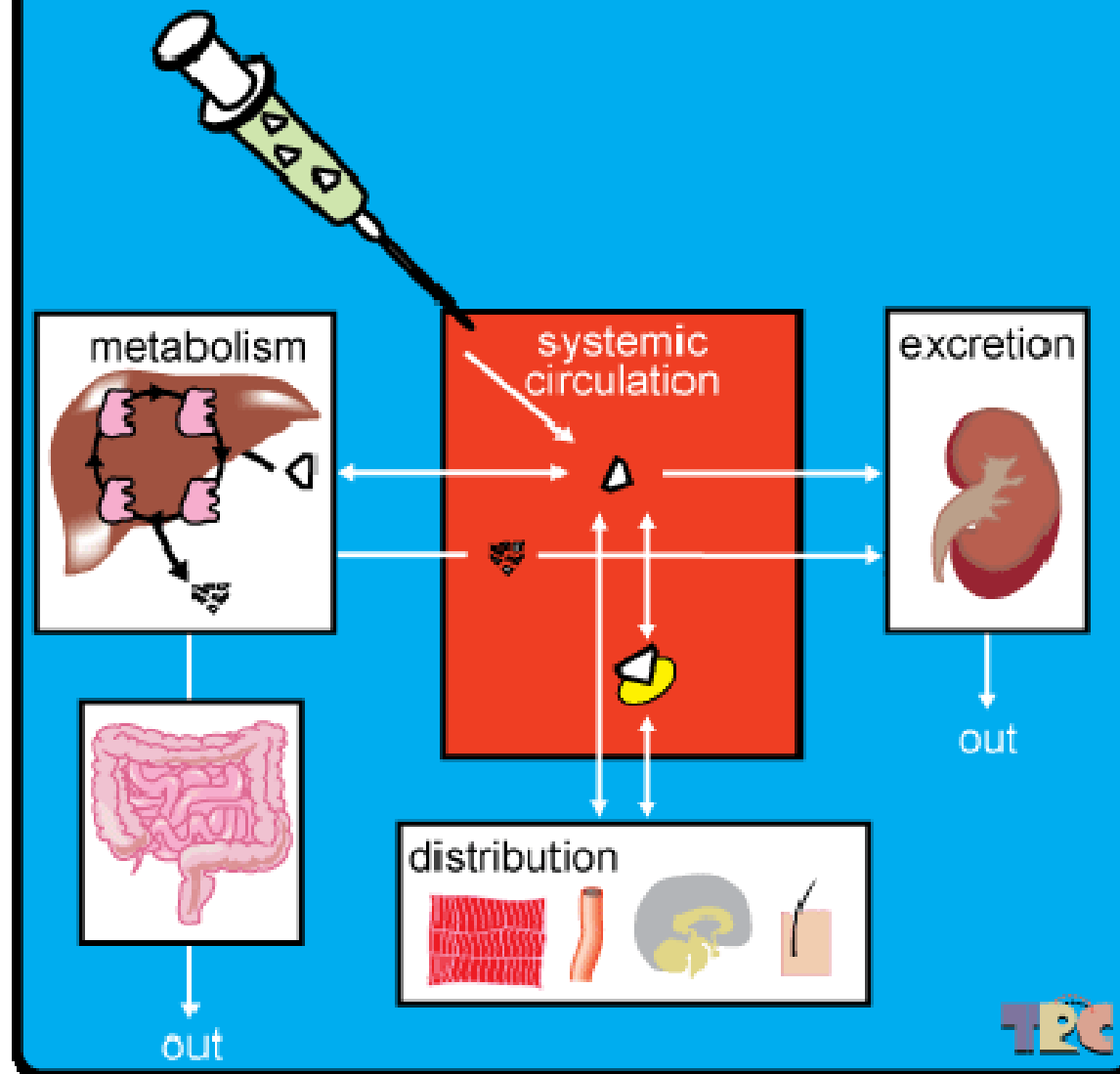


- 1 de resorptiefase;
- 2 de distributiefase;
- 3 de farmacodynamische fase;
- 4 de excretiefase.



Figuur 45.1 Het traject dat een geneesmiddel in het lichaam aflegt

intravenous administration



slide-effects.ca





Intensive Care patiënt

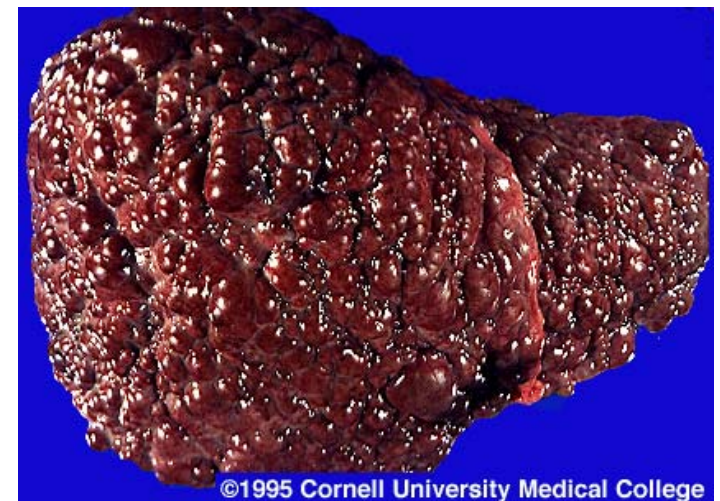
Toestand die gekenmerkt wordt door:

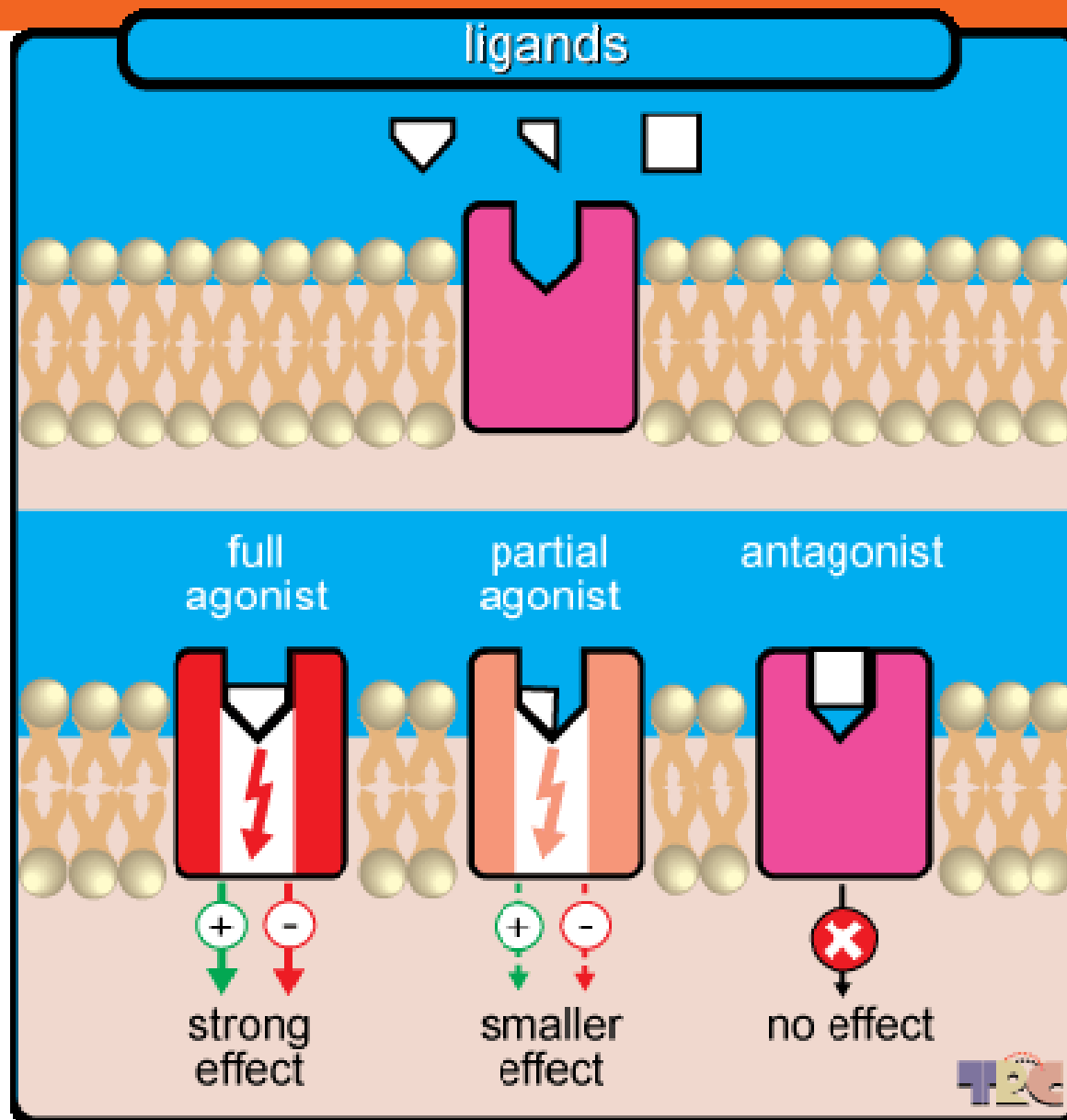
- Diverse orgaanfunctiestoornissen:
 - Longen
 - Hart
 - Nieren
 - Lever
- Infecties (luchtwegen, darmen (na OK), in het hart, iv-lijnen, bloed (!))
- Variërende neurologische toestand (bv na reanimatie, sedatie, herseninfarct)

Intensive Care patiënt

Multiorgaanfalen van invloed op geneesmiddelwerking

- Opname
 - Darmmotiliteit is verminderd
- Distributie (bv eiwitten (albumine))
- Afbraak
 - leverfalen
- Eliminatie
 - Nierfalen
 - CVVH





Receptoren

α receptor

β 1 receptor

β 2 receptor

Vaten

Hart

Longen

Agonist
(stimulatie)

Antagonist
(blokkeren)

Fight or Flight



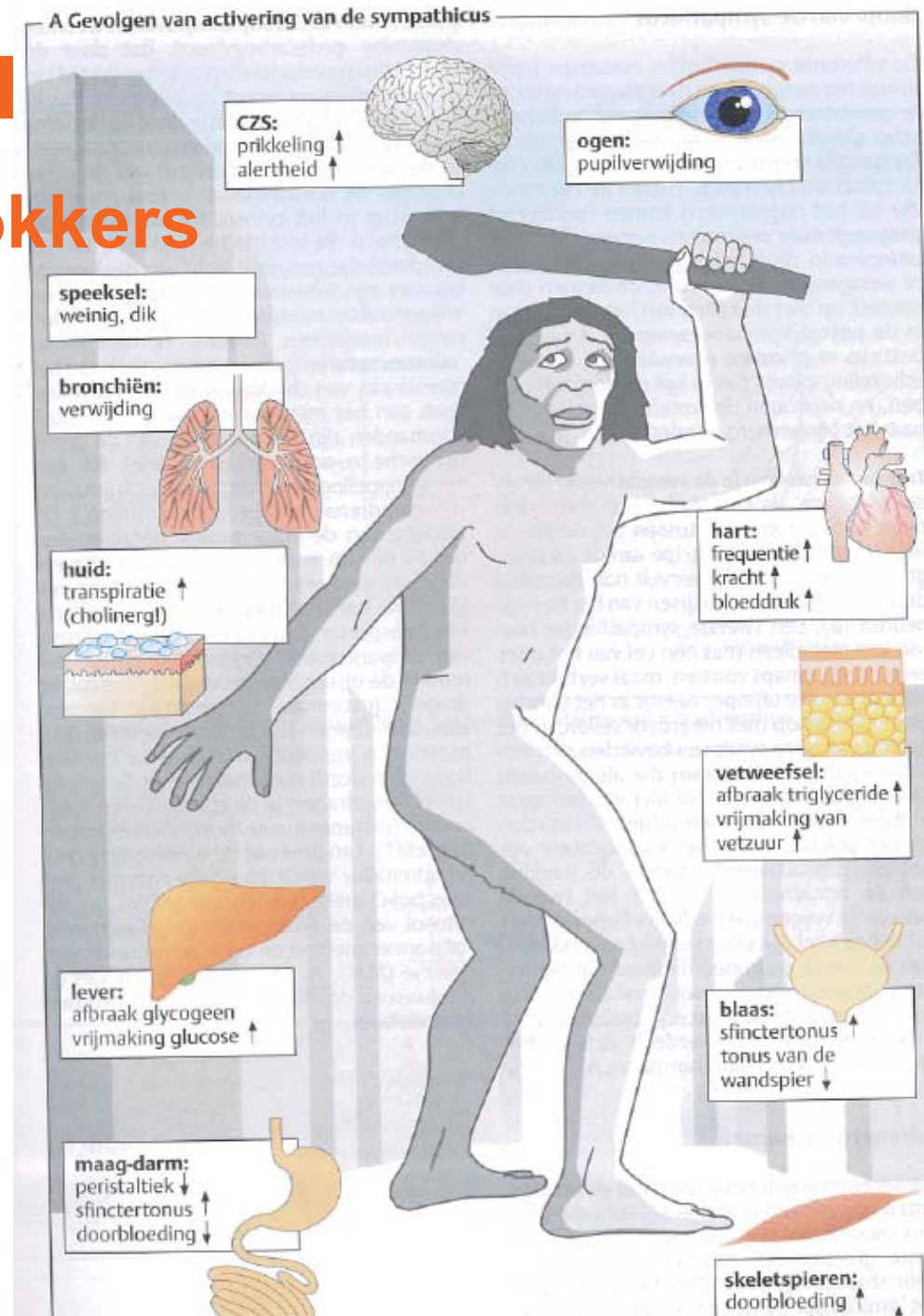
Discovery
EDUCATION

1. Beta-blokkers

Adrenaline:

- β_1 : hart
- β_2 : longen

Fight, fright, flight



Receptoren

	α receptor	β 1 receptor	β 2 receptor
	<u>Vaten</u>	<u>Hart</u>	<u>Longen</u>
Agonist (stimulatie)	Vaat vernauwend	Hartfrequentie $\uparrow$	Broncho verwijding
Antagonist (blokkeren)	Vaat verwijdend	Hartfrequentie $\downarrow$	Broncho vernauwing

Overzicht

- **Coronairen (stabiele AP, ACS (=instabiele AP), profylaxe na MI)**
 - Beta-blokkers, Ca-antagonisten, nitraten, ace-remmers, statines, trombocytaggregremmers
- **Hartfalen (pompsfunctie, remodeling, vochtretentie)**
 - Betablokkers, aceremmers, diuretica, digoxine
- **Arritmieën (AF, ventric arrhytmiën)**
 - Anti-arrytmica, beta-blokkers, ca-antagonisten, trombo aggr remmers, coumarines
- **Hypertensie (risicofactor HVZ)**
 - Betablokkers, diuretica, ace-remmers, ca-antagonisten,
- **Atherosclerose (risicofactor HVZ bijv AP)**
 - Statines
- **Vaten (TIA/CVA), veneuze trombo-embolie**
 - Trombocyt aggr remmers, coumarines

Niet medicamenteuze adviezen erg belangrijk



“What fits your busy schedule better, exercising one hour a day or being dead 24 hours a day?”

1. Beta-blokkers werking

- Blokkade beta-receptoren

β_1 : hart

- Hartfreq ↓
- Contractiliteit ↓

β_2 : longen

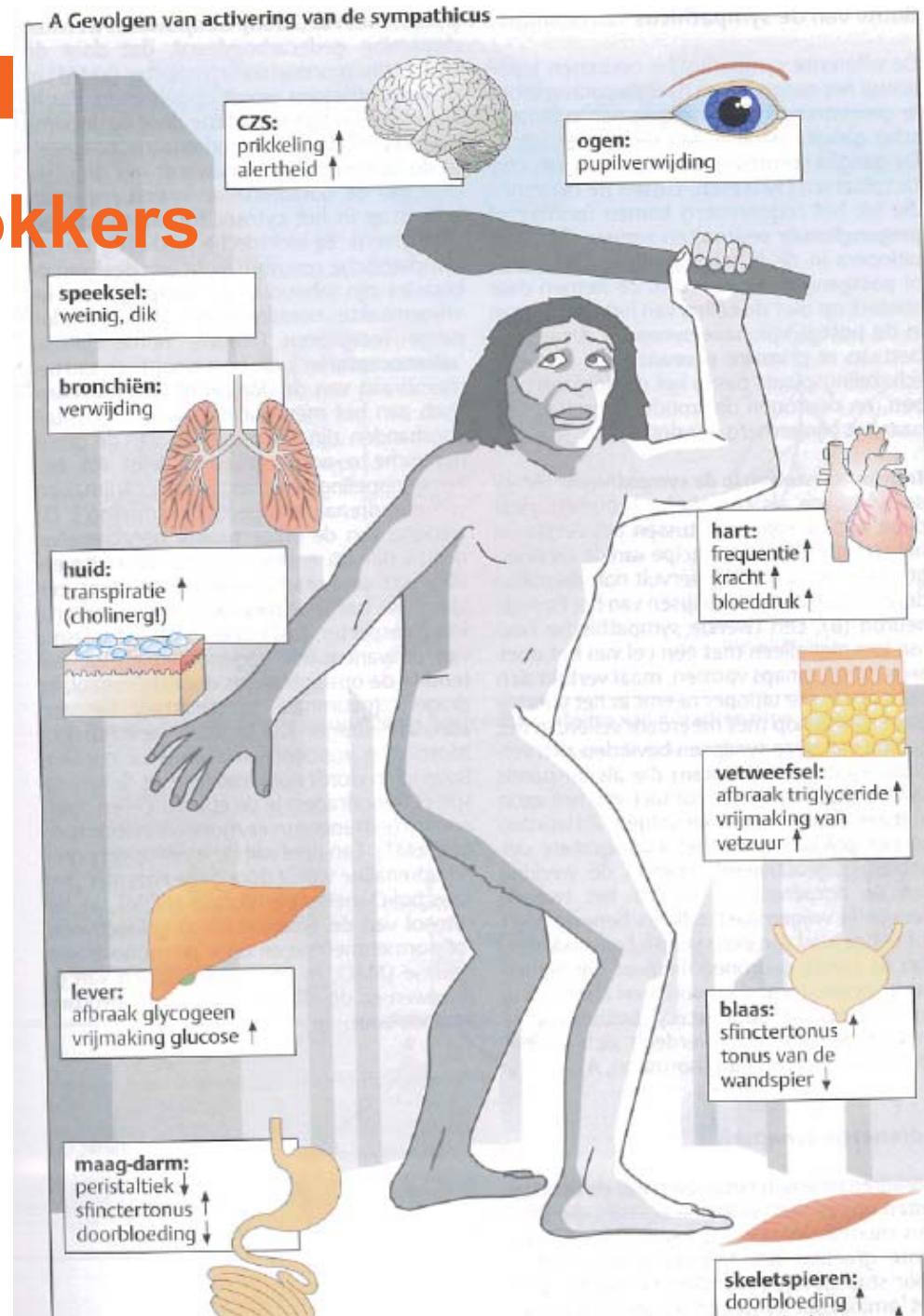
- Vernauwing bronchieën

1. Beta-blokkers

Adrenaline:

- β_1 : hart
- β_2 : longen

Fight, fright, flight



1. Beta-blokkers indeling

Selectieve beta-blokkers:

β_1 -selectief: bisoprolol, metoprolol, atenolol

Niet-selectieve beta-blokkers:

$\beta_1 + \beta_2$ werking: carvedilol, labetalol, propranolol

1. Beta-blokkers

Toepassing

- **Coronair lijden; stabiele AP**
- **Hypertensie**
- **Aritmieën**

O₂ behoefte ↓ doordat Hartfrequentie ↓.

hartminuutvolume ↓

Spontane vuursnelheid in sinusknop ↓, geleiding in AV knop vertraagt, is klasse II antiarr.

- **Hartfalen**

hartfreq ↓, ejectiefractie van linkerventrikel ↑, remodeling van linker ventrikel ↓ alleen door cardioloog, icm ACE-remmer en diureticum

- **Na MI: secundaire preventie**

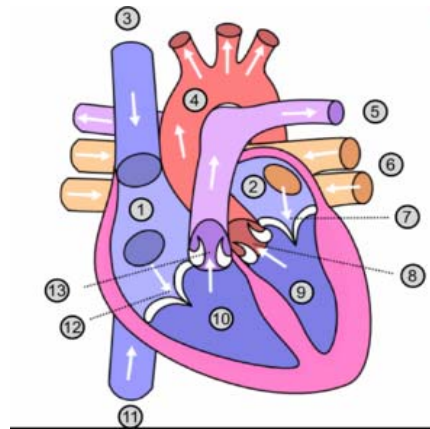
verminderde O₂ behoefte (want hart doet rustiger aan), door neg inotroop en chronotroop effect.

1. Beta-blokkers

Bijw

β_1 : hart

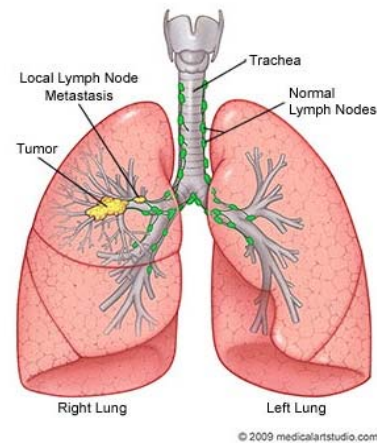
- AVgeleidings vertraging
- Bradycardie, hypotensie
- Koude handen/voeten
- vermoeidheid
- libido ↓ en erectiele dysf



β_2 : longen

- broncho-constrictie
- hypoglycemie

Overig: md stoornissen, dromen



1. Beta-blokkers

Contra-indicaties

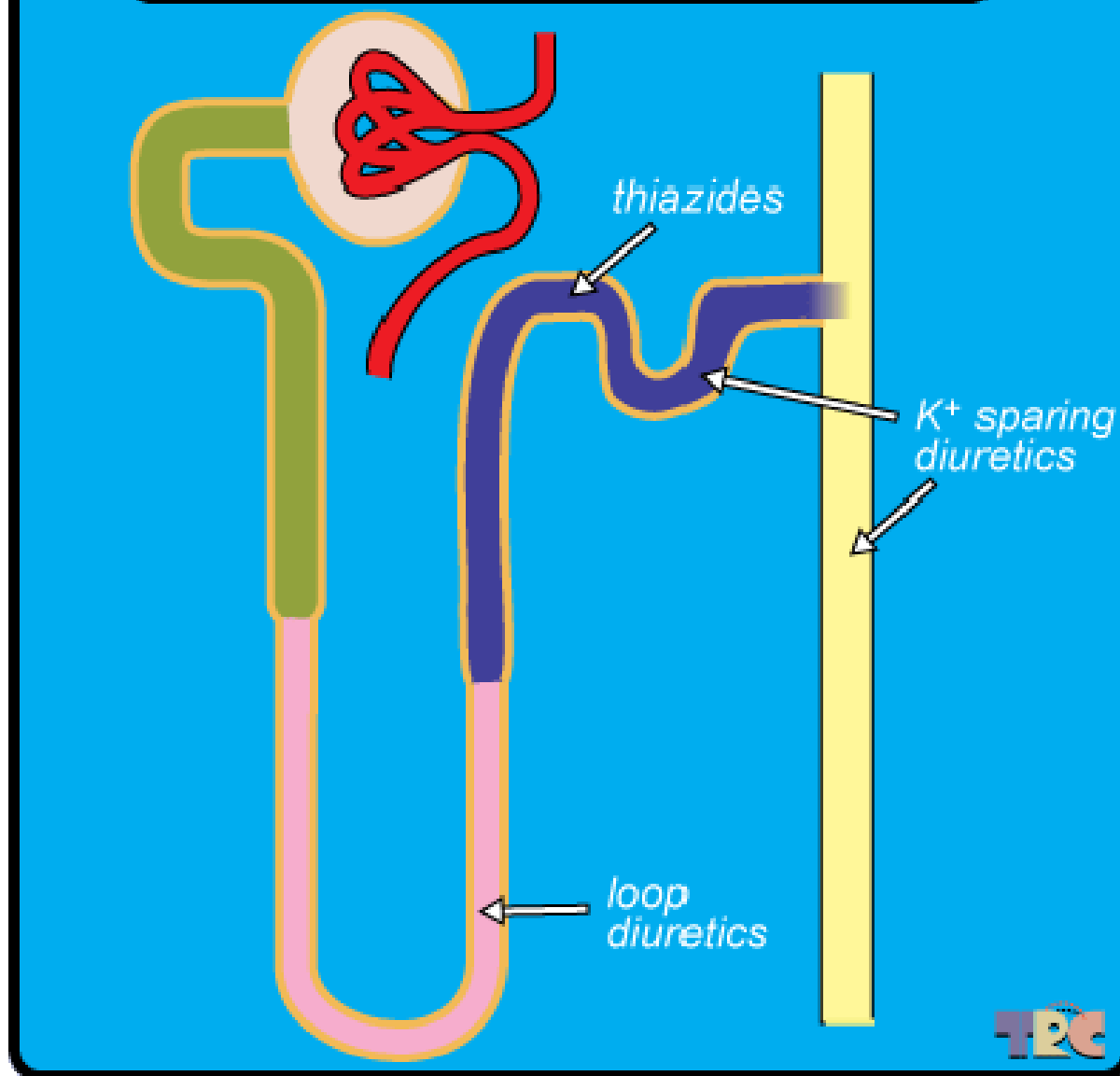
- **Absoluut:**
 - ernstige hartinsufficiëntie
 - bradycardie
 - 2e of 3e graads AV-block
- **Relatief:**
 - perifere circulatiestoornissen
 - DM type 1
 - astma/COPD

2. Diuretica

Werking:

- Uitscheiding van H₂O via nieren ↑
- Uitscheiding van elektrolyten, bijv K⁺ / Na⁺ via nieren ↑
- => totale volume extracellulair ↓

diuretics in cardiology



2. Diuretica Indeling

Thiazide-diuretica:

- Hydrochloorthiazide

Lisdiuretica:

- Furosemide, bumetanide

Kalium-sparende diuretica:

- Spironolacton

2. Diuretica Toepassing

- **Hypertensie** Extracellulair volume ↓
- **Hartfalen** Vochtretentie ↓ (longen/oedeem)

2. Diuretica Bijw

- **Elektrolyt-stoornissen**
 - Hypokaliemie
 - Hyponatriemie
 - Hyperurikemie
- **Hoofdpijn, droge mond**
- **Orthostatische hypotensie**

(uitstapje over interacties)

Definitie en indeling Interacties

Een interactie is een wisselwerking tussen geneesmiddelen, waarbij de werking van één of beide geneesmiddelen verandert

Interacties kunnen als volgt worden ingedeeld:

Farmaceutische interacties

Farmacokinetische interacties

Farmacodynamische interacties



Definitie en indeling

Een interactie is een wisselwerking tussen geneesmiddelen, waarbij de werking van één of beide geneesmiddelen verandert

Interacties kunnen als volgt worden ingedeeld:

Farmaceutische interacties

- Onverenigbaarheid van twee of meer middelen in een oplossing. Er ontstaat een neerslag of één van de middelen ontleedt

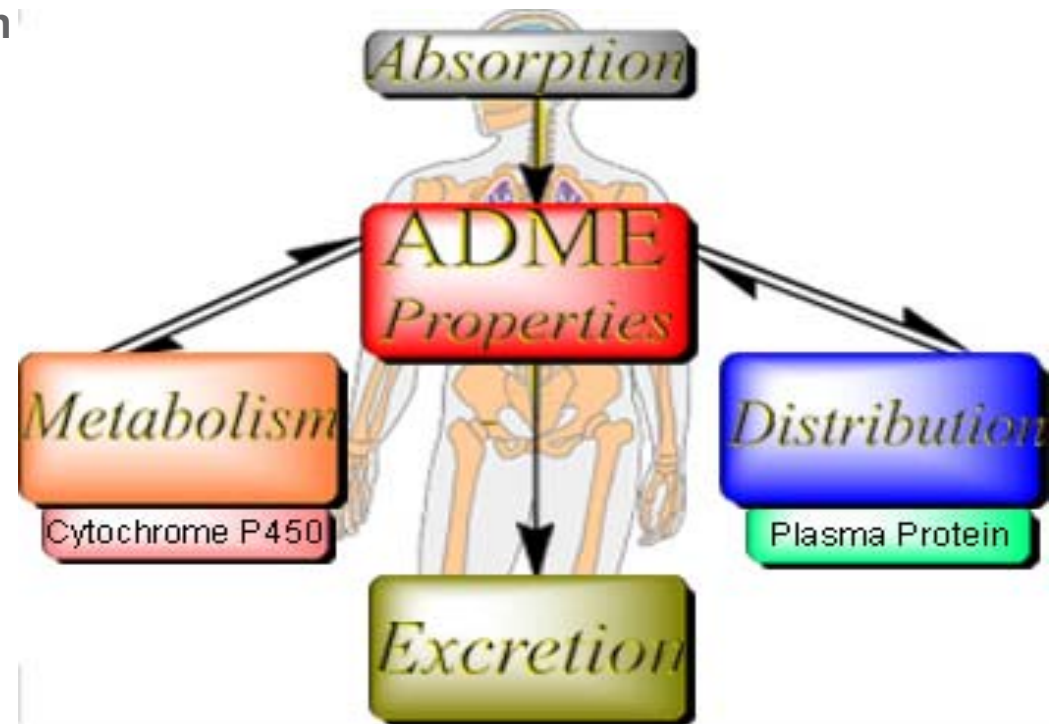
Farmacokinetische interacties

Farmacodynamische interacties

Niveau's Farmacokinetische interacties

Beïnvloeding van het concentratieverloop van geneesmiddel in het lichaam door een ander geneesmiddel

Absorption	→ Opname (*)
Distribution	→ Verdeling
Metabolism	→ Afbraak (*)
Excretion	→ Uitscheiding



Absorptie

Binding van het geneesmiddel aan een ander geneesmiddel of voeding remt of blokkeert de opname

Combinatie met zuivel en kalkbevattende preparaten

- Bisfosfonaten
- IJzerpreparaten
- Levothyroxine

Combinatie met antacida

- Ciprofloxacin, isoniazide, doxycycline
- pH-afhankelijke gecoate capsules en tabletten

CIPROFLOXACINE – ANTACIDA INTERACTIE

- ≥ 2 uur vóór
- 4-6 uur na

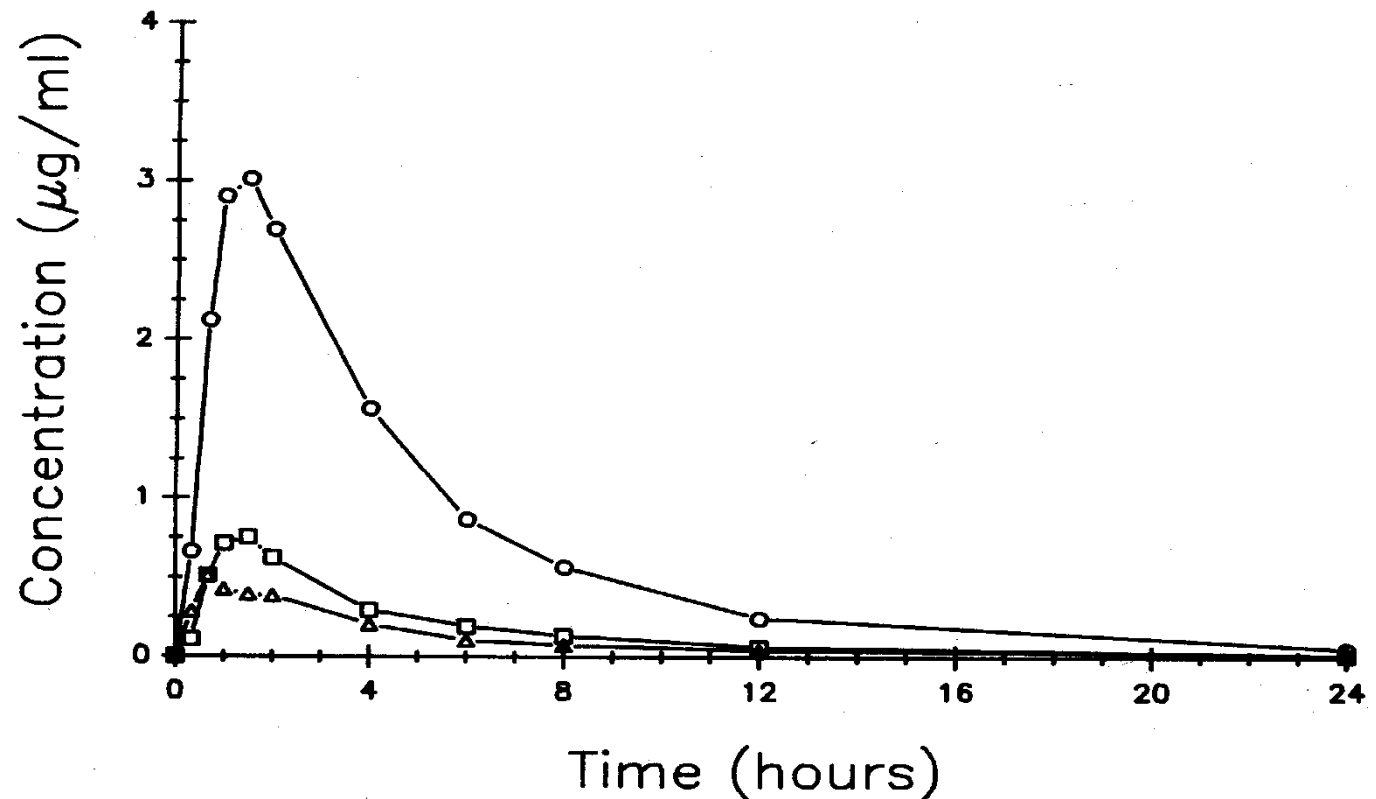


Fig. 1. Ciprofloxacin concentration-versus-time profiles for 750 mg of ciprofloxacin administered alone (circles), 5 to 10 minutes after 30 ml antacid (triangles), and 2 hours after 30 ml antacid (squares).

Afhandeling interactie

Bij invoer in computer krijgt apothekersassistente signaal van de interactie.

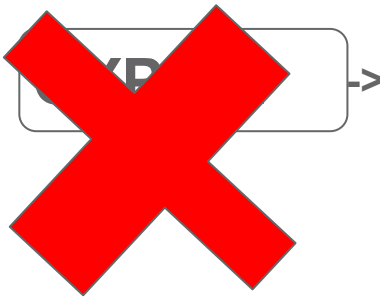
Zij splitsen de deeltijden van de betreffende geneesmiddelen en de juiste deeltijden komen op de MOV-lijst te staan.

Apothekers controleren alle signalen.

Metabolisme

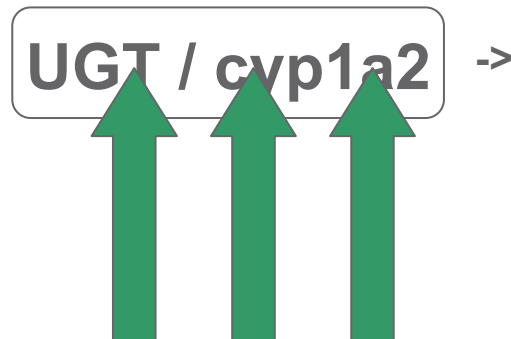
Het ene middel beïnvloedt de omzetting van het andere middel:

Simvastatine ->



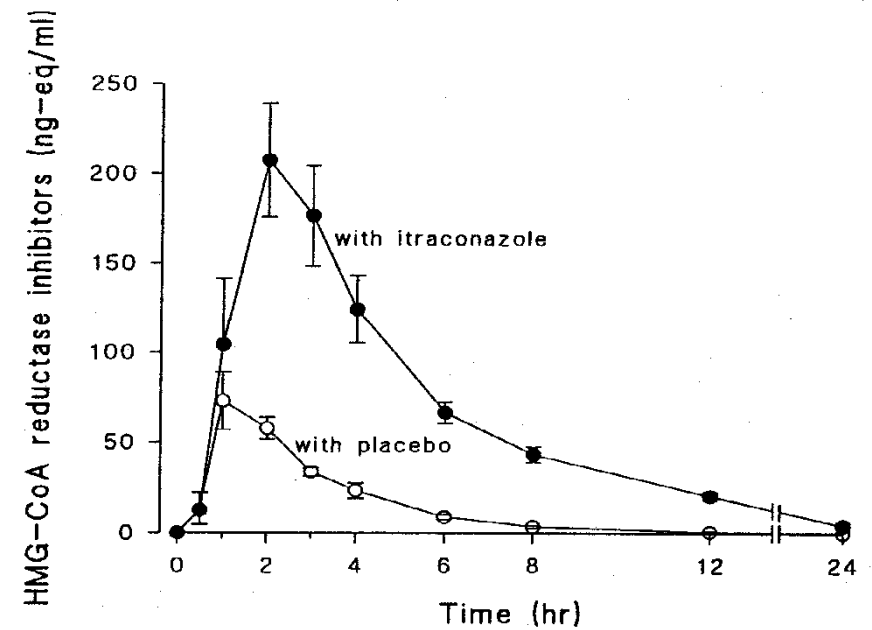
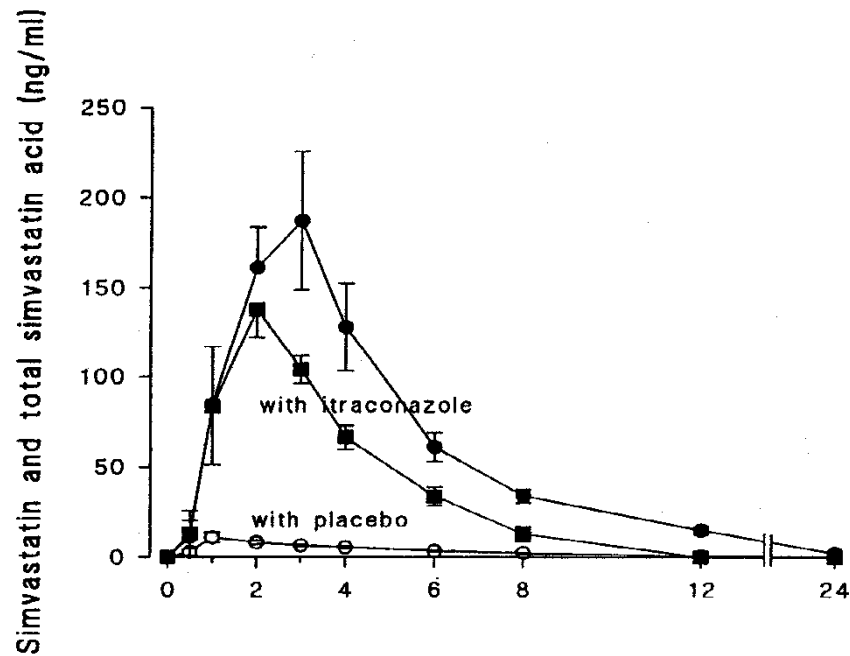
afgebroken

Olanzapine ->



afgebroken

SIMVASTATINE-ITRACONAZOL INTERACTIE



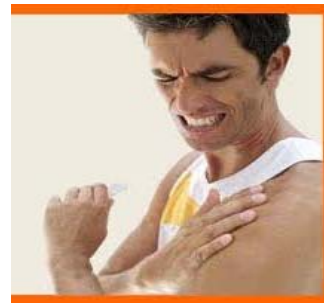
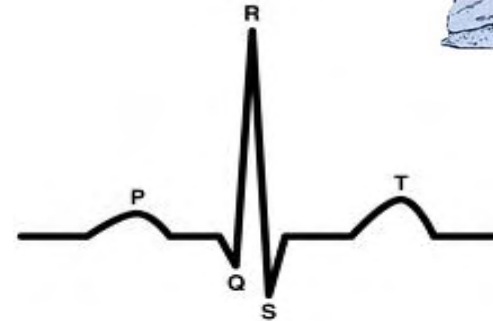
Neuvonen et al., Clin Pharmacol Ther 63:332-341, 1998

Farmacodynamische interacties

bijv: Parkinson medicatie + haloperidol

Bijv: haloperidol + amiodaron =>

Bijv: colchicine + statine =>



2. Diuretica Interacties

Vermindering van de uitscheiding van lithium

Smalle therapeutische breedte

Ook NSAID's en ACE-remmers verminderen de uitscheiding van lithium.

Lithiumbloedspiegels

Therapeutische range:

0.6 – 1.2 mmol/l

Toxisch:

1.5 – 2 mmol/l: misselijkheid, braken, diarree, grove tremoren, dysartrie, duizeligheid

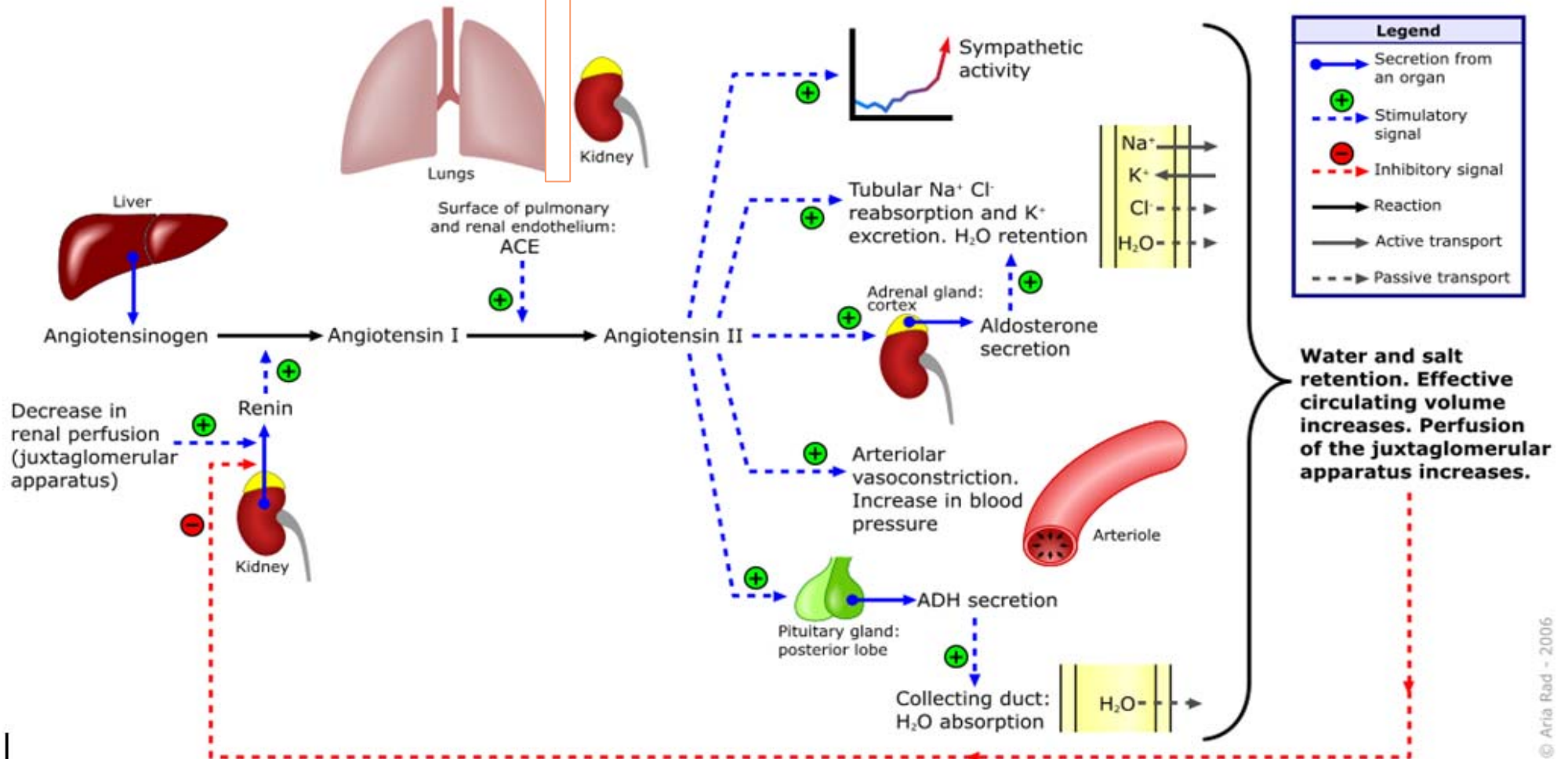
>3 – 4 mmol/l: convulsie, coma, cardiovasculaire bijwerkingen

Behandeling intoxicatie:

Zoutinfuus, hemodialyse afhankelijk van lithium bloedspiegel en klinisch beeld

Bradykinine = vaatverwijder + hoest!

Renin-angiotensin-aldosterone system



© Aria Rad - 2006

3. RAAS-remmers Indeling

ACE-remmers

- Enalapril, lisinopril, captopril

ATII-antagonisten

- Losartan, valsartan

Renine-antagonisten

- Aliskiren

3. RAAS-remmers Toepassing

- | | |
|------------------------------------|--|
| • Hypertensie | Waterretentie ↓ = diuretisch + Vasodilatatie |
| • Hartfalen | Idem + linkerventrikel remodeling |
| • Seculaire preventie na MI | Idem |
| • Nefropathie bij DM | ‘Nierbeschermd effect’ ; vasodilatatie |

3. RAAS-remmers Bijw

- Orthostat hypotensie
- Hyperkaliemie
- Prikkelhoest: 5 – 20%
 - => ATII-antagonist
- Angio-oedeem: 0,1- 0,5%
 - Ernstig, dus niet => ATII-antagonist

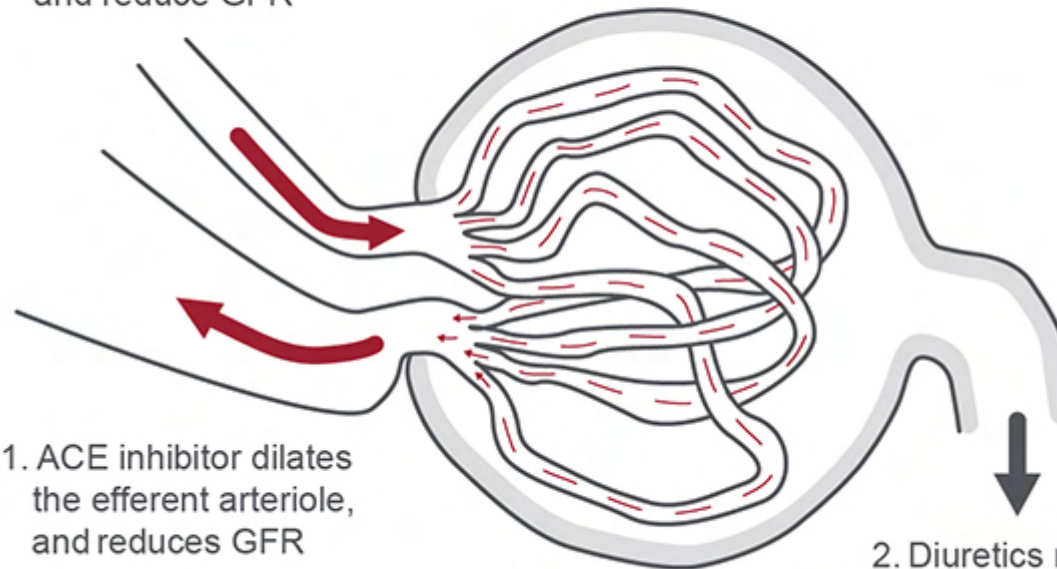


3. RAAS-remmers Interacties

- Met diureticum: hypotensie eerste gift
- NSAIDs: verminderen werking
- Lithium

3. NSAIDs constrict blood flow into the glomerulus via the afferent arteriole and reduce GFR

1. ACE inhibitor dilates the efferent arteriole, and reduces GFR



2. Diuretics reduce plasma volume and GFR

4. Calcium-antagonisten werking

Remming calciuminstroom in cel

Myocardcel: Impulsgeneratie ↓ contractiliteit ↓

Glad spierweefsel: vasodilatatie

Hart:

- vertraging prikkelgeleiding sinusknop en AV-geleiding
- Negatief inotroop

Perifere vasodilatatie:

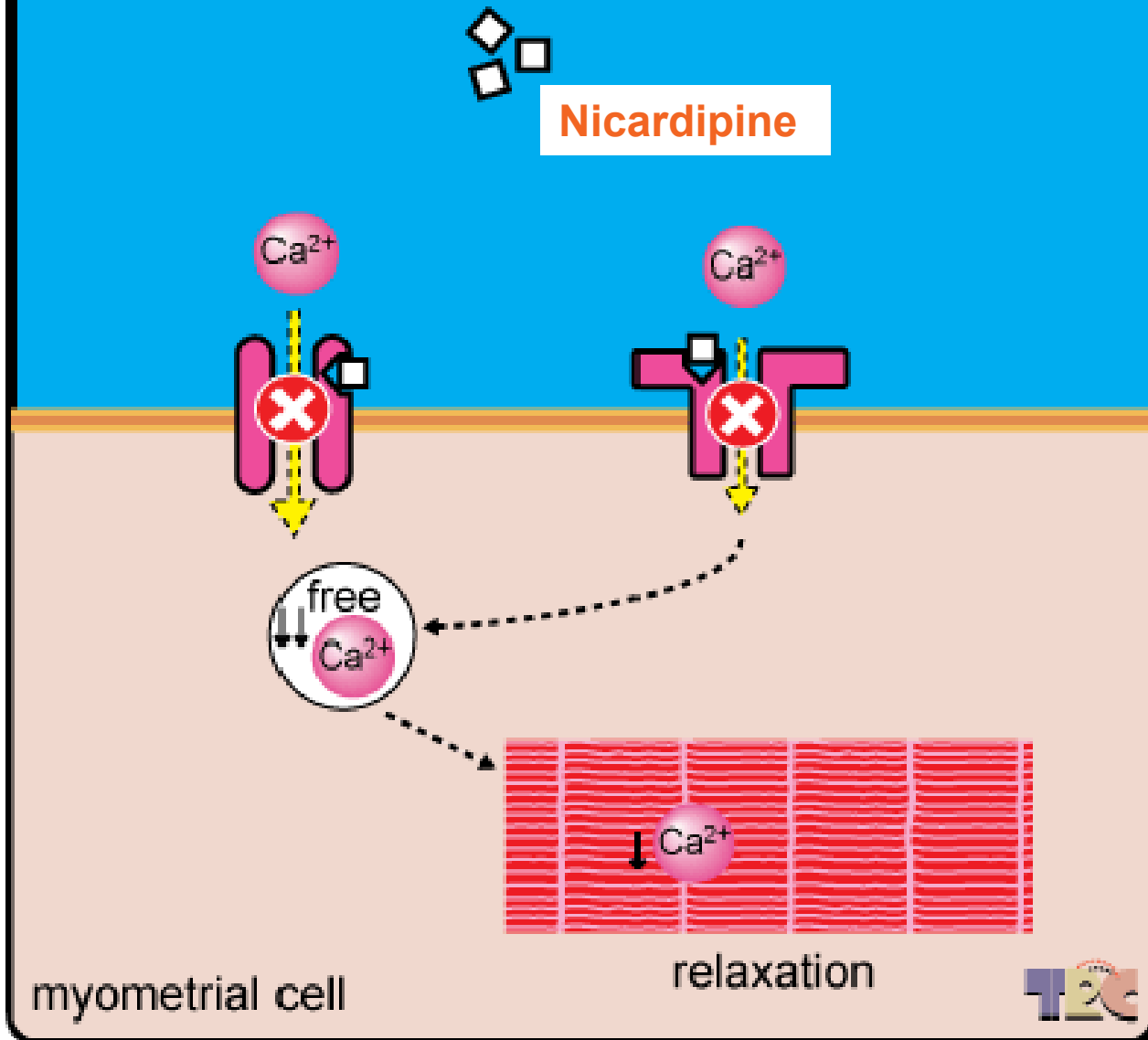
- Arteriële bloeddruk ↓ (afterload)
- Myocardoerbloeding ↑
- O₂ voorziening hart ↑

Nicardipine



slide-effects.ca

Nicardipine



100
JAAR

ZIEKENHUIS
ST ANTONIUS

4. Calcium-antagonisten indeling

- **Verapamil**

- Hart: HF ↓
- Hart: contractiliteit ↓
- Hart: AV-geleiding ↓

- **Diltiazem**

- Hart: HF ↓
- Hart: AV-geleiding ↓

- **Dihydropyridines (o.a. nifedipine)**

- Vaatstelsel: Perifere vasodilatatie:

Arteriele bloeddruk ↓ (afterload)

Myocarddoorbloeding ↑

O₂ voorziening hart ↑

4. Calcium-antagonisten Toepassing

- **Stabiele AP**
 - O₂ behoefte ↓ (hart)
 - O₂ toevoer ↑ (vaatstelsel)
- **Hypertensie**
 - Vaatstelsel: perifere vasodilatatie

4. Calcium-antagonisten Bijw

Perifere vaatverwijding: hoofdpijn, flushing, duizeligheid en (enkel)oedeem

Hart: bradycardieën, AV-geleidingsstoornissen, hypotensie

Overig: md stoornissen

4. Calcium-antagonisten Interacties

Diltiazem en verapamil zijn CYP3A4 remmers; remt de afbraak van andere geneesmiddelen en hierdoor stijgt de spiegel van:

theofylline: smalle therapeutische breedte

simvastatine en atorvastatine: grotere kans op spierpijn, rhabdomyolyse (interactie geldt niet voor pravastatine, rosuvastatine)

midazolam, alprazolam

metoprolol (ook remmen beide geneesmiddelen de AV geleiding en de contractiekracht)

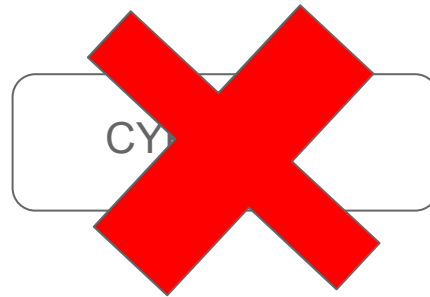
erytromycine: cave QTc verlenging

digoxine

Metabolisme

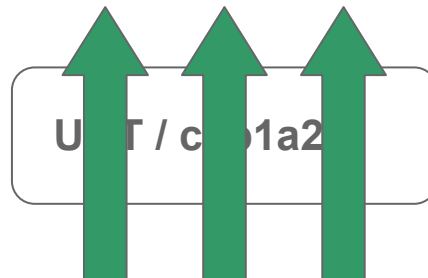
Het ene middel beïnvloedt de omzetting van het andere middel:

Simvastatine ->



-> afgebroken

Olanzapine ->



-> afgebroken

5. Overige anti-hypertensiva

Nitraten

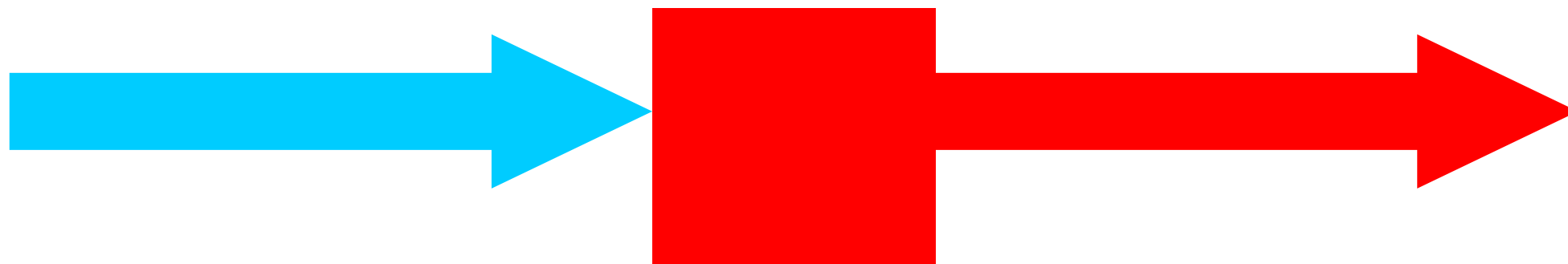
- Vaatverwijder mn veneus (beetje arterieel)
- Gladde spieren: vasodilatatie
- Dilatatie veneuze aanvoer: centraal veneuze druk ↓, preload ↓
 - Dus O2 behoefte/verbruik ↓
- Dilatatie arterieel: perifere weerstand ↓, afterload ↓

5. Nitraten



preload

afterload



5. Nitraten Indeling

- **Kortwerkend**
 - Isosorbidedinitraat (sublinguaal)
 - Nitroglycerine (sublinguaal)
- **Langwerkend**
 - Isosorbidemononitraat (oraal)
 - Isosorbidedinitraat (oraal)
 - Nitroglycerine (transdermaal)

5. Nitraten toepassing

- **Stabiele AP**

Want O₂ verbruik/behoefte van het hart ↓

- **ACS**

Direct vaatverwijdend effect coronairen

5. Nitraten bijw

- **Door vaatverwijding:**
 - Hoofdpijn, duizeligheid
 - blozen



5. Nitraten Interacties

- **Met sildenafil**
 - Vaatverwijdend effect ↑↑ plotseling, langdurig

5. Nitraten bijzonderheden

- Tolerantie
- Daarom 8-12 uur nitraat vrije periode



5. Overige Antihypertensiva

Nitroprusside:	vasodilatatie via NO
Clonidine:	centraal stimulerend α 2 receptor
Labetalol:	α 1 en β blokker
Nicardipine:	calciumantagonist
Ketanserine:	serotonine-2 antagonist
Doxazosine:	selectieve α 1 blokker

Wat gaan we doen?

- **Algemeen**
- **Bloeddrukverlagers**
 - 1. betablokkers
 - 2. ACE-remmers
 - 3. diuretica
 - 4. Ca-antagonisten
 - 5. Overigen (o.a. nitraten)
- **Anti- arrytmica**
- **Hartglycosiden**
- **Inotropica (cathecolaminen)**
- **Statines**



SA-knoop

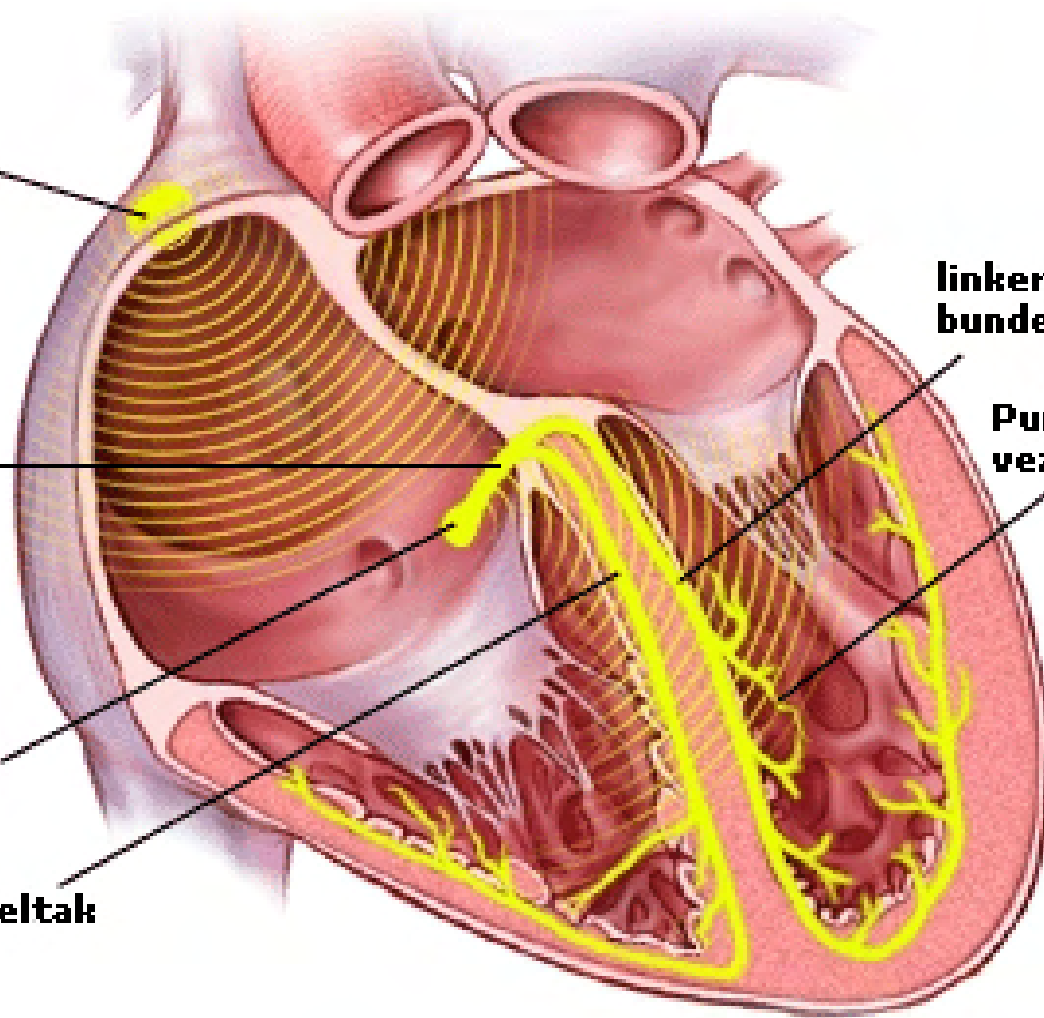
**bundel
van His**

AV-knoop

rechterbundeltak

**linker-
bundeltak**

**Purkinje-
vezels**

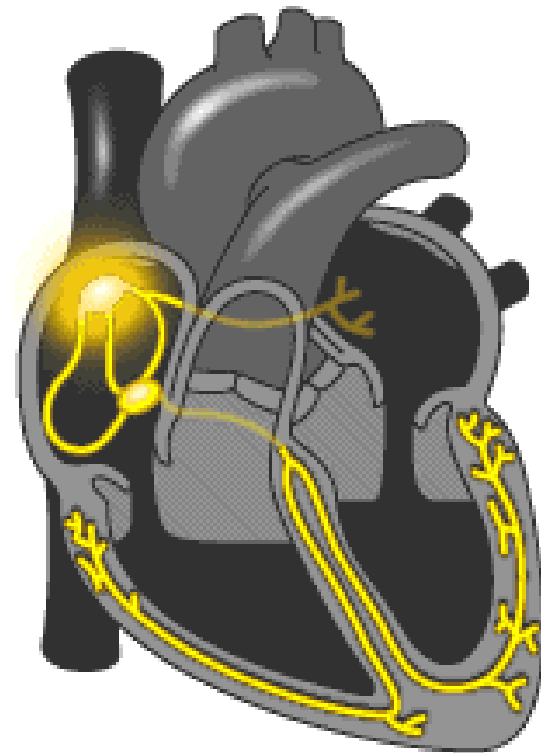


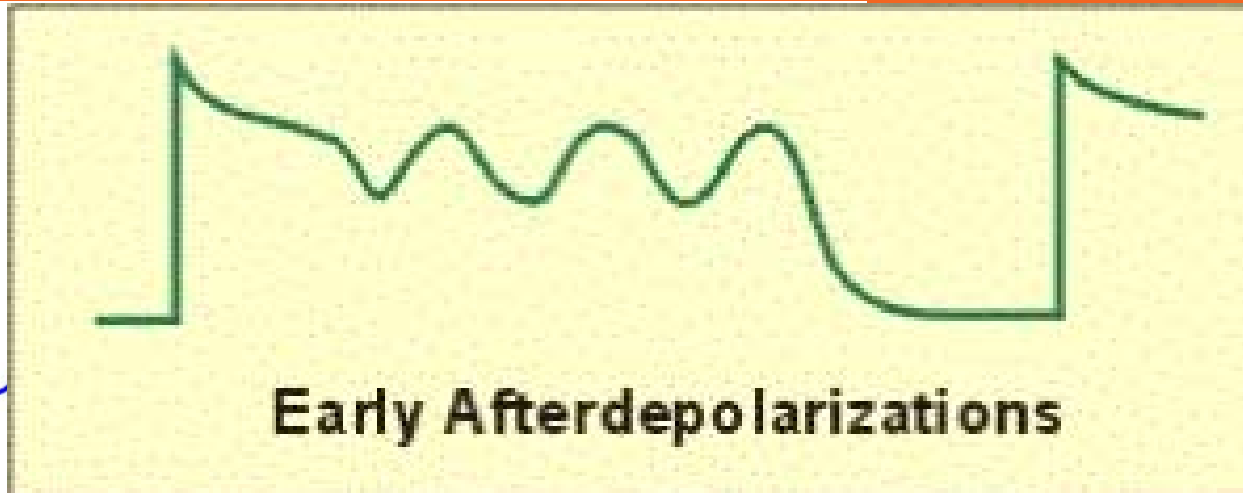
Geleiding met behulp van ionen:

Natrium = Na^+ → Extracellulair

Calcium = Ca^{2+} → Extracellulair

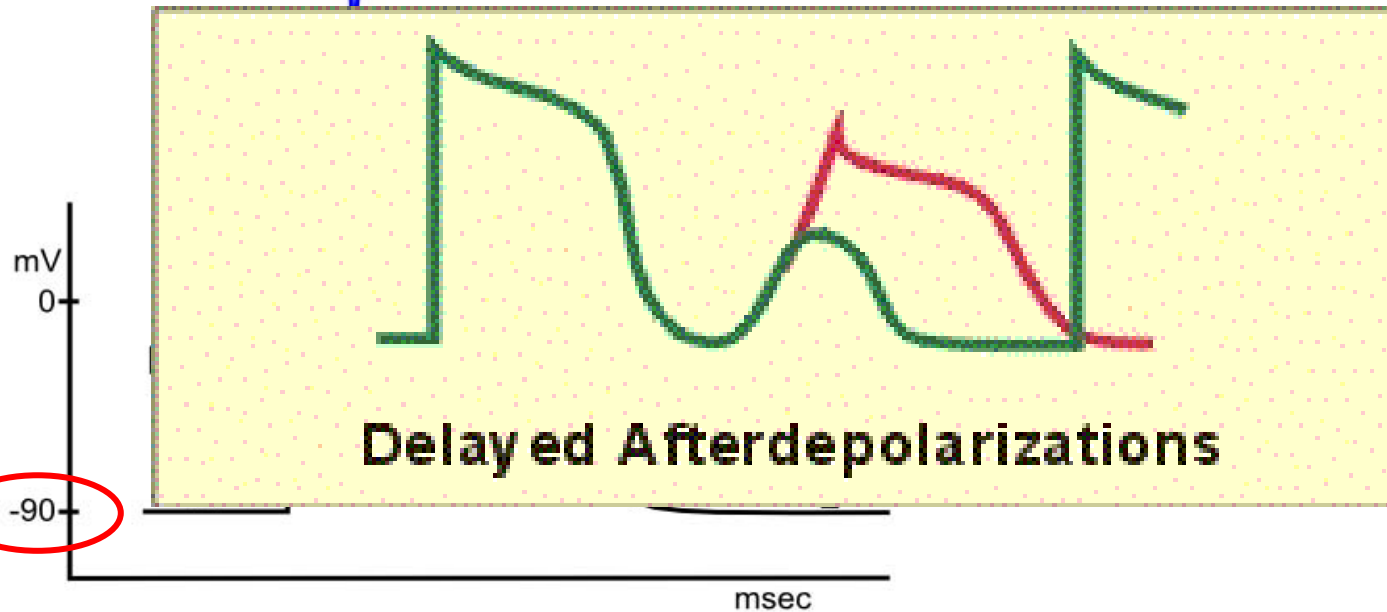
Kalium = K^+ → Intracellulair





= depolarisatie

: weer naar 0



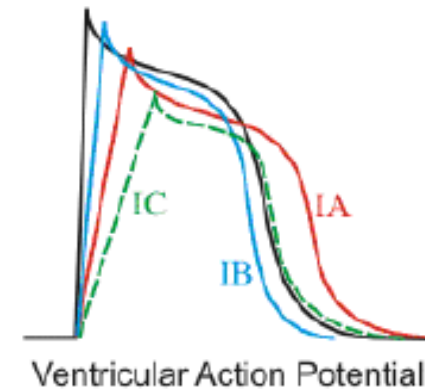
Ca²⁺ cel in

>> Ca²⁺ cel in

Anti-arrhythmica

Klasse I: blokkeren Na^+ kanaal

bijv flecaïnide

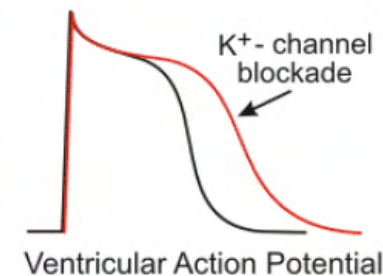


Klasse II: beta-blokkers: spontane vuursnelheid sinusknoop ↓ en AV geleiding ↓

Klasse III: blokkeren K^+ kanaal, verlenging repolarisatie

Bijv. amiodaron, sotalol

Delayed Repolarization by
Potassium-Channel Blockade



Klasse IV: calcium-antagonisten; Ca^{2+} influx blokkade: AV-geleiding ↓, verlenging repolarisatie

Bijv. verapamil, diltiazem

Anti-arrhythmica Toepassing

- Profylaxe (supra) ventric tachycardiën
- Atriumfibrilleren



Behandeling atriumfibrilleren - Medicatie

Ritme vs. Rate

Twee strategieën:

verlagen hartfrequentie: digoxine, diltiazem, verapamil, beta-blokker

behoud zoveel mogelijk van sinusritme: sotalol, amiodaron

Sotalol:

beta-blokker met een bepaalde (klasse III) anti-aritmische werking

uitscheiding bij nierfunctiestoornissen verminderd

beoordeling QTc op ECG

Cardioversie

Chemische cardioversie:

- Indien patiënten hemodynamisch stabiel: Flecainide 2 mg/kg iv. (max. 150 mg)
- Uitzonderingen: verminderde LVEF, coronarialijden, verbreed QRS complex, Brugada syndroom, of gebruik van andere anti-aritmica (AD)
- Nabewaking van 2 uur

Elektrische cardioversie:

- < 48 uur → Ontstolling niet nodig
- > 48 uur → patiënt dient minstens 3 weken adequaat ontstold te zijn alvorens CV te mogen ondergaan

Behandeling atriumfibrilleren - cardioversie

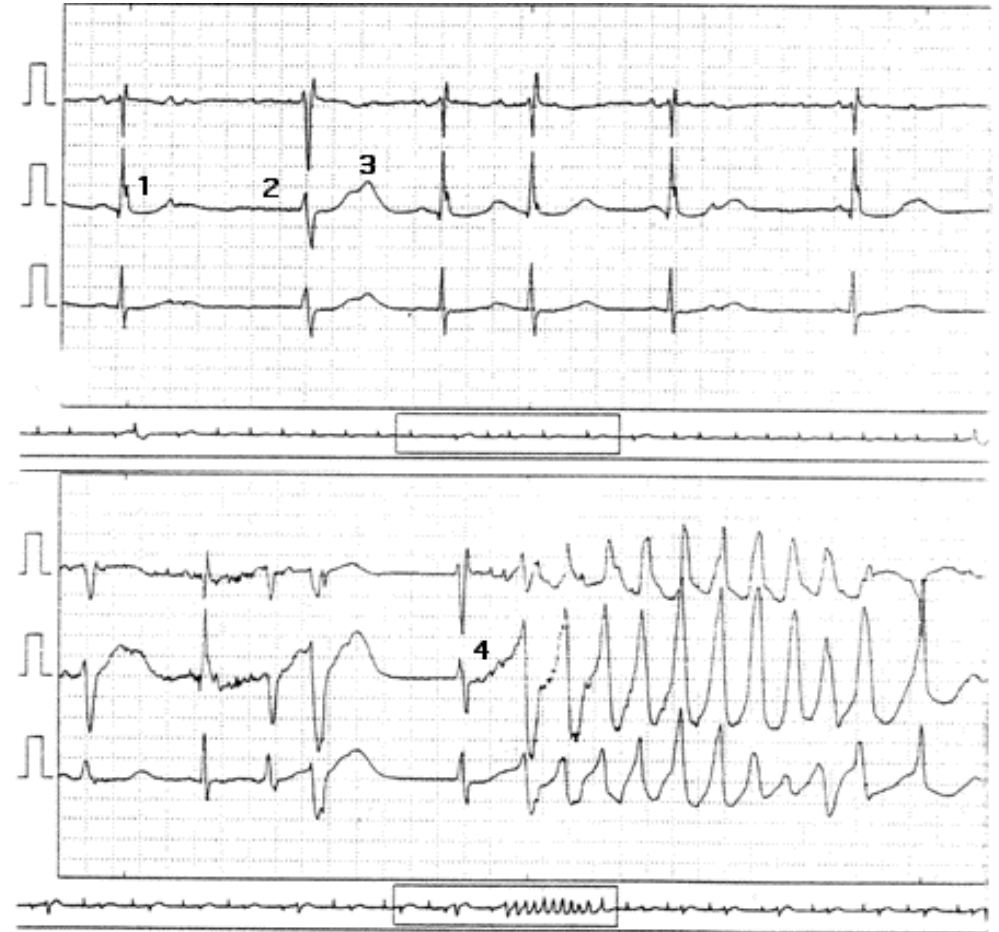
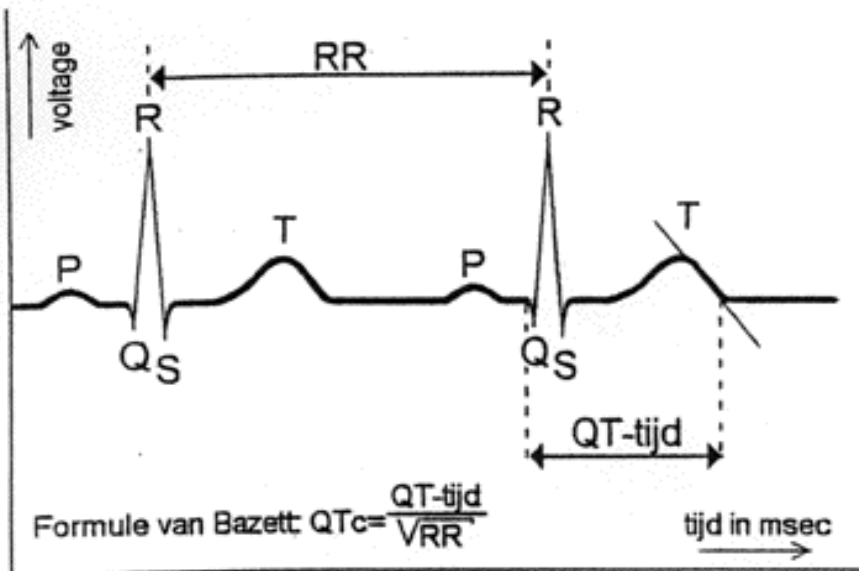
Amiodaron (klasse III)

- anti-aritmische werking
- veel bijwerkingen: schildklierfunctiestoornissen, longtoxiciteit, blauw-grijze verkleuring van huid, leverfunctiestoornissen, neerslagen in cornea en visusstoornissen
- werkt zeer lang, zeer lange halfwaardetijd
- geneesmiddel heeft nog steeds een grote plaats in de behandeling van atriumfibrilleren en andere hartritmestoornissen aangezien het “**veilig**” is bij patiënten met onderliggende hartziekten.

Bijwerkingen anti-aritmica

Kinidine	: misselijkheid, braken, diarree
Disopyramide	: droge mond, obstipatie, visusstoornissen, urineretentie
Flecainide	: visusstoornissen, paresthesieën, voorzichtig bij hartfalen en andere cardiale ziekten, fietstest voor inschatting pro-aritmische effecten
Amiodaron	: schildklierfunctiestoornissen, longtoxiciteit, blauw-grijze verkleuring van huid, leverfunctiestoornissen, neerslagen in cornea en visusstoornissen, werkt zeer lang, opladen
Sotalol	: bijwerkingen van bètablokker, voorzichtig doseren bij nierfunctiestoornissen.

QTc en Torsades de Pointes



WWW.torsades.org: TdP

Amiodaron

Astemizol

Chloroquine

Chloorpromazine

Clarithromycine

Disopyramide

Domperidon

Droperidol

Erythromycine

Halofantrine

Haloperidol

Methadon

Pimozide

Procainamide

Kinidine

Sotalol

Terfenadine

Thioridazine

Risicofactoren TdP

Erfelijk lang QT syndroom

Laag kalium

Laag magnesium

Onderliggende hartziekte

Linker ventrikelhypertrofie

Atriumfibrilleren

Combinatie van twee geneesmiddelen, ook niet cardiale geneesmiddelen, die de QTc tijd verlengen, bv haloperidol, erythromycine, domperidon.

Maak een ECG en beoordeel QTc; kleiner dan 480 msec

Hartglycosiden; Digoxine

- Remming Na/K-pomp: meer Ca^{2+} cel in
= positief inotroop effect
- Direct op CZS (n.vagus)
 - HF ↓
 - AV-geleiding ↓



Digoxine Toepassing

- **AF**

Want HF ↓

En AV geleiding ↓

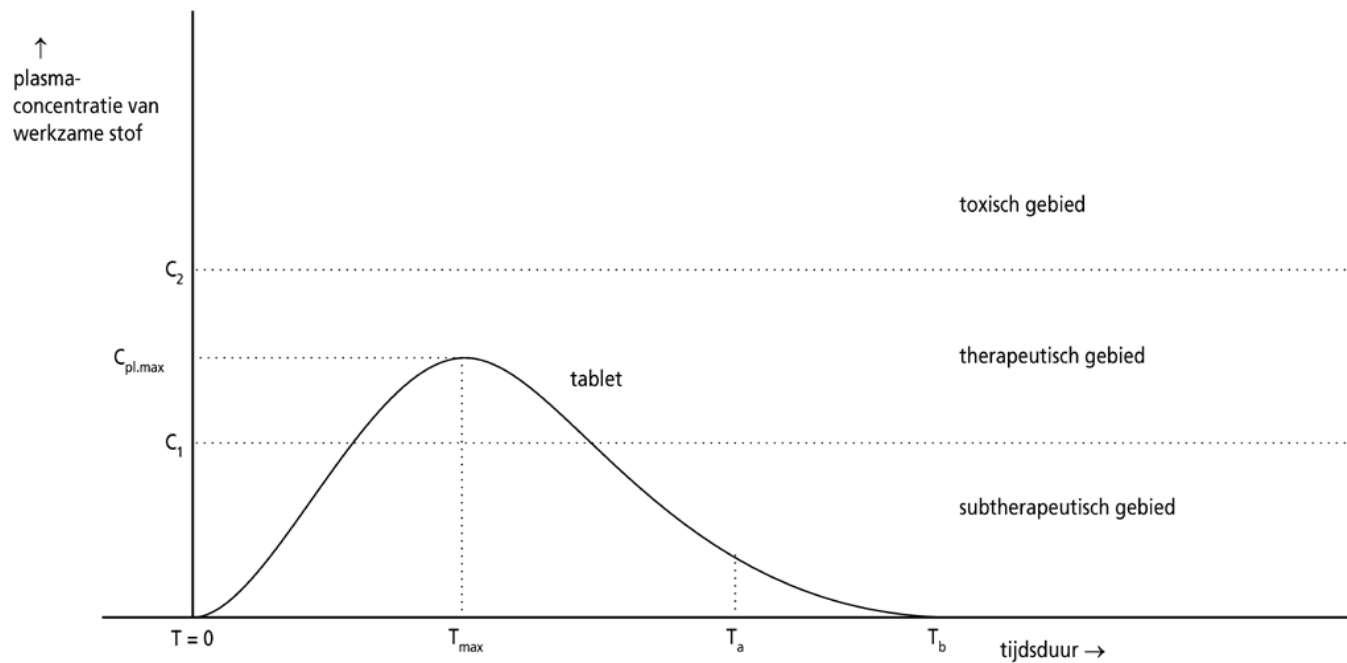
= neg chronotroop en dromotroop effect

- **Hartfalen**

Positief inotroop effect (contractie kracht ↑)

Digoxine bijw

- Nauw ther. Venster



$T = 0$: eenmalige orale inname van het geneesmiddel
 $T_0 \rightarrow T_{max}$: resorptie groter dan eliminatie
 $T_{max} \rightarrow T_b$: eliminatie groter dan resorptie

T_{max} : op T_{max} plateaufase: resorptie = eliminatie
 $T_a \rightarrow T_b$: eliminatiefase
 $C_{pl,max}$: max. plasmaspiegel (piekplasmawaarde)
 $C_1 - C_2$: therapeutische breedte

Digoxine

Bijw

- 1^e graads AVblok
- Supraventr ar.
- Misselijkheid/braken
- Wazig zien/ andere kleuren (groen/geel)

Digoxine Interacties

- absorptie daalt door antacida (MgOx)
- Digoxine ↑ door itraconazol, amiodaron, erytromycine
- Additief: verapamil: AVgeleiding dus daarom allebei bij AF
- Nierfunctie!!

Overzicht

- **Coronairen (stabiele AP, ACS (=instabiele AP), profylaxe na MI)**
 - Beta-blokkers, Ca-antagonisten, nitraten, ace-remmers, statines, trombocyt-aggr-remmers
- **Hartfalen (pompfunctie, remodeling, vochtretentie)**
 - Betablokkers, aceremmers, diuretica, digoxine
- **Arritmieën (AF, ventric arrhytmieën)**
 - Anti-arrhythmica, beta-blokkers, ca-antagonisten, trombo aggr remmers, coumarines
- **Hypertensie (risicofactor HVZ)**
 - Betablokkers, diuretica, ace-remmers, ca-antagonisten,
- **Atherosclerose (risicofactor HVZ bijv AP)**
 - Statines
- **Vaten (TIA/CVA), veneuze trombo-embolie**
 - Trombocyt aggr remmers, coumarines

Receptoren

α receptor

β 1 receptor

β 2 receptor

Vaten

Hart

Longen

Agonist
(stimulatie)

Antagonist
(blokkeren)

Receptoren

	α receptor	β 1 receptor	β 2 receptor
	<u>Vaten</u>	<u>Hart</u>	<u>Longen</u>
Agonist (stimulatie)	Vaat vernauwend	Hartfrequentie $\uparrow$	Broncho verwijding
Antagonist (blokkeren)	Vaat verwijdend	Hartfrequentie $\downarrow$	Broncho vernauwing

Wat gaan we doen?

- **Algemeen**
- **Bloeddrukverlagers**
 - 1. betablokkers
 - 2. ACE-remmers
 - 3. diuretica
 - 4. Ca-antagonisten
 - 5. Overigen (o.a. nitraten)
- **Anti- arritmica**
- **Hartglycosiden**
- **Inotropica (cathecolaminen)**
- **Statines**



Inotropica

Waarvoor?

Hemodynamisch falen

Dobutamine

Dopamine

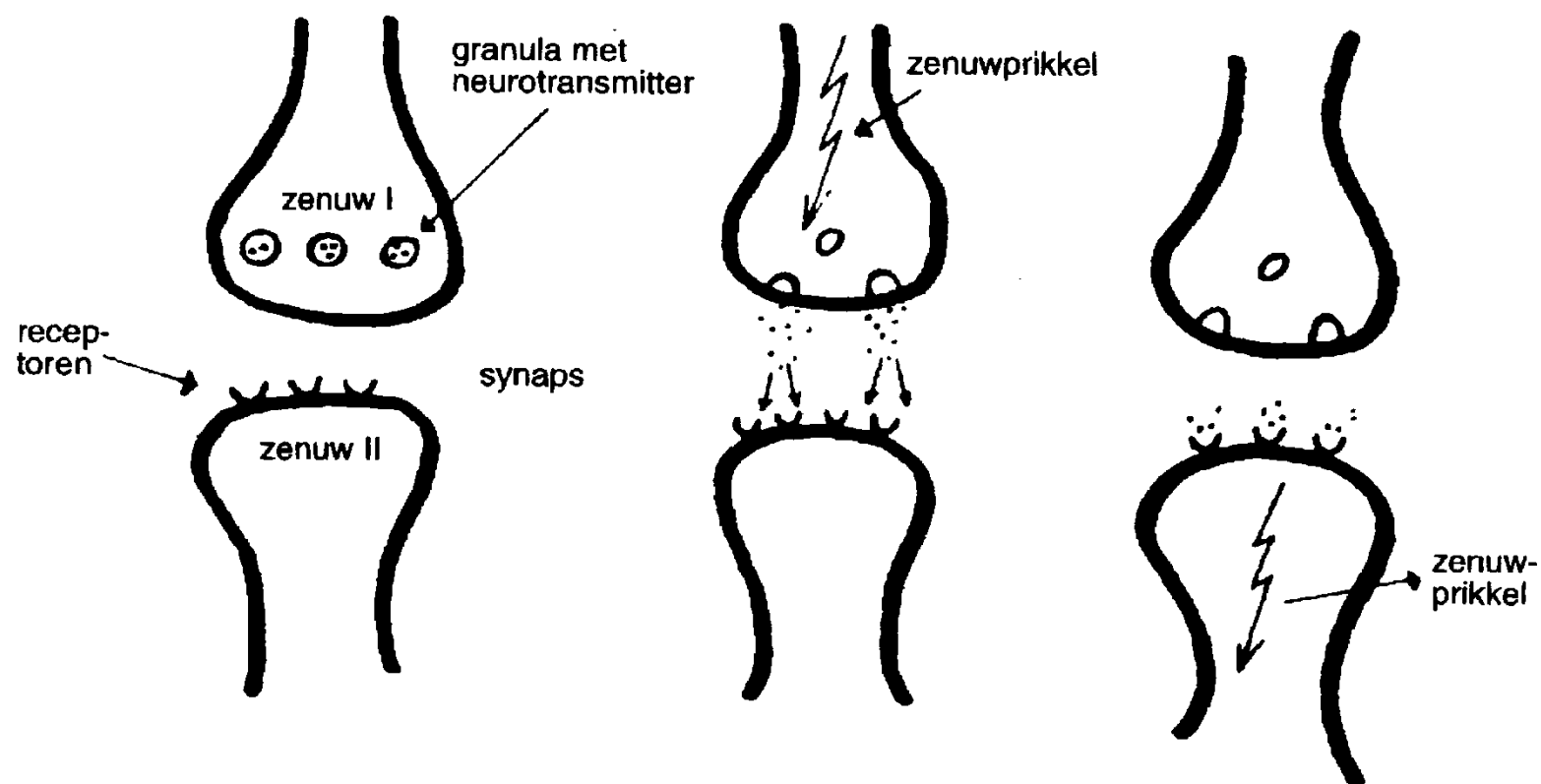
Adrenaline = epinefrine

Noradrenaline = norepinefrine

Enoximon

→ **Contractiliteit hart en cardiac output omhoog**

(zuurstof behoefte hart stijgt ook)



Figuur 24.1 Overdracht van zenuwprikkels door middel van neurotransmitters

Dobutamine

Dopamine

Adrenaline = epinefrine

Noradrenaline = norepinefrine

Enoximon

Catecholamine receptorstimulatie

	alpha -1	alpha-2	beta-1	beta-2	DA
Dopamine					
0-2 µg/kg/min	0	+	0	0	+++
2-10 µg/kg/min	+	+	+++	++	++
> 10 µg/kg/min	+++	+	++	+	+
Dobutamine	++	0	+++	++	0
Epinefrine	+++	+++	++	+	0
Norepinefrine	++	++	+++	+++	0

Hemodynamische activiteit

	CO	Heart rate	Stroke volume	Blood pressure
Dopaminerge/adrenerge werking				
Dopamine				
2-10 µg/kg/min	↑	↑	↑	↑
> 10 µg/kg/min	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑
Adrenerge werking				
Dobutamine	↑↑	↑	↑↑	⇌/↑
Norepinefrine	↑↑↑	↑/↑↑	↑↑	↑↑
Epinefrine	↑↑	↑↑↑	↑↑	↑↑
Fosfodiësterase-inhibitoren				
Enoximone	↑↑	↑	↑↑	⇌/↓
Milrinone	↑↑	↑	↑↑	⇌/↓↓



Dopamine

Shock/hartfalen/hypotensie (zonder ondervulling)

Werkt op DA1, DA2, alfa en beta = dosisafh

- Verwijding niervaten
 - 1-2 $\mu\text{g/kg/min}$
- Stimulering contractie van het hart (positief inotroop)
 - 2-10 $\mu\text{g/kg/min}$
- Perifere vaatvernauwing bij hogere dosis
 - 10-20 $\mu\text{g/kg/min}$

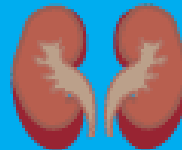
Werkt direct, $t_{1/2}=2\text{min}$

dopamine in shock

low dose

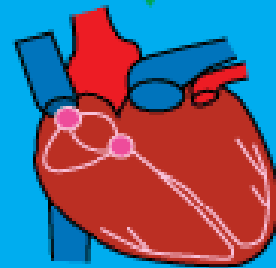


vasodilation
of arterioles



kidneys

intermediate dose



↑ heart rate
↑ contractility

high dose



vasoconstriction
of arterioles

$$\begin{aligned}\uparrow \text{CO} &= \uparrow \text{HR} \times \uparrow \text{SV} \\ \uparrow \text{BP} &= \uparrow \text{CO} \times \uparrow \text{SVR}\end{aligned}$$





Dopamine

Dosering afbouwen (ivm hypotensie)

Bijwerkingen: ventriculaire ritmestoornissen, pijn op de borst, misselijkheid, braken, hoge bloeddruk, weefselnecrose bij extravasatie, lichtstijve pupillen (**meer dan norepinefrine**)

Via centrale lijn toedienen, tot 3 mg/kg per uur

Onverenigbaar met basische vloeistoffen (bv. bicarbonaat)

Bij extravasatie fentolamine

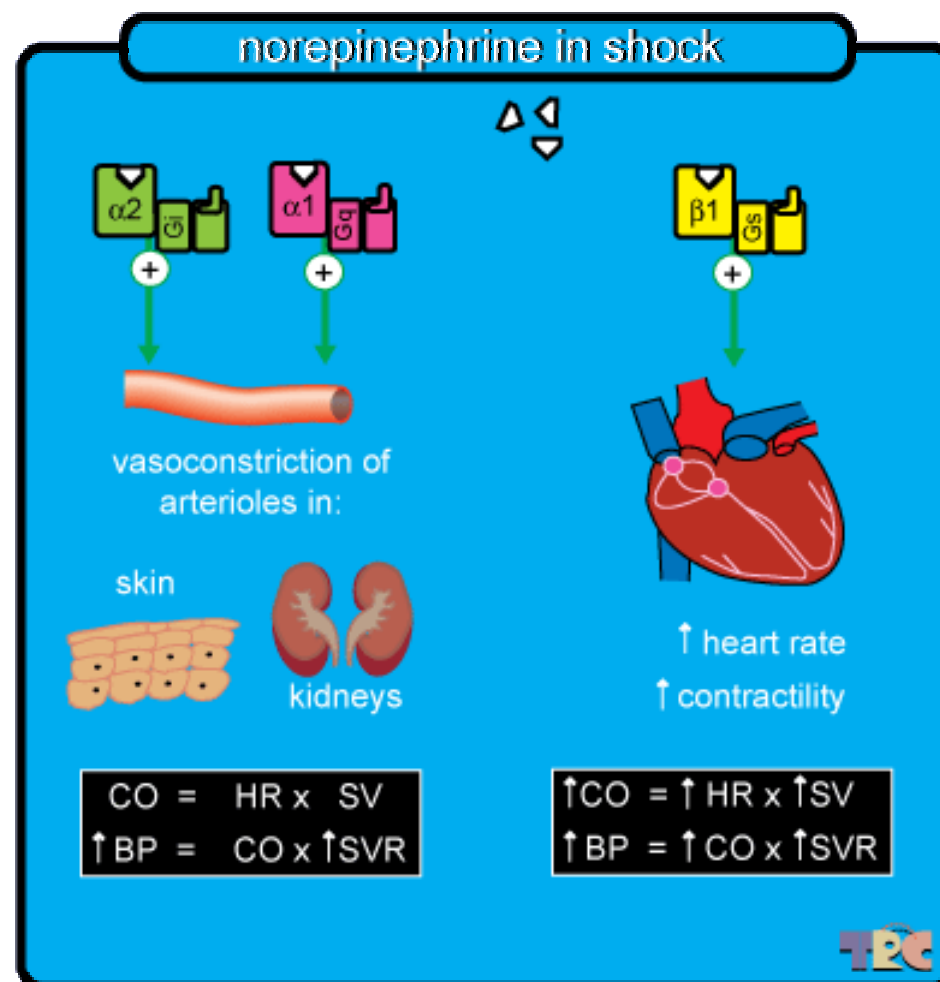


Epinefrine, Norepinefrine

Epinefrine = adrenaline

Werkt op α en β_1

- Vaatvernauwing -> bloeddruk stijgt, vooral norepi
- Toename contractiekracht
- HF daling bij norepi door sterke vasoconstrictie
- Dosering afbouwen





Dobutamine

Bij acuut hartfalen/shock (zonder ondervulling)

Snelle werking, $t_{1/2} = 2$ min (afbouwen)

Selectieve β_1 agonist (zwak β_2 en α_1)

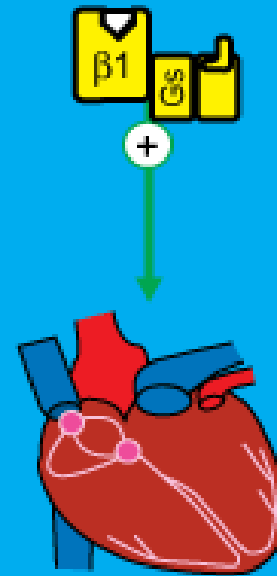
Verhoogde hartfrequentie, contractiliteit

- HMV neemt toe

Bijwerkingen: hypertensie, tachycardie, ritmestoornissen, atriumfibrilleren, hoofdpijn, misselijkheid, kortademigheid, overgevoeligheid

Minder tachycardie dan bij dopamine

dobutamine in shock



↑ heart rate
↑ contractility

$$\begin{aligned}\uparrow \text{CO} &= \uparrow \text{HR} \times \uparrow \text{SV} \\ \uparrow \text{BP} &= \uparrow \text{CO} \times \uparrow \text{SVR}\end{aligned}$$





Dobutamine

- i.v. toediening via pomp, 2,5-10 micro/kg per min (tot 40 micro/kg per min)
- ampul 250 mg = 20 ml
- Toediening onder controle van bloeddruk, ECG
- Niet combineren met β -blokker
- Onverenigbaar met basische vloeistoffen
- Tolerantie na langdurige toediening



Epinefrine, Norepinefrine

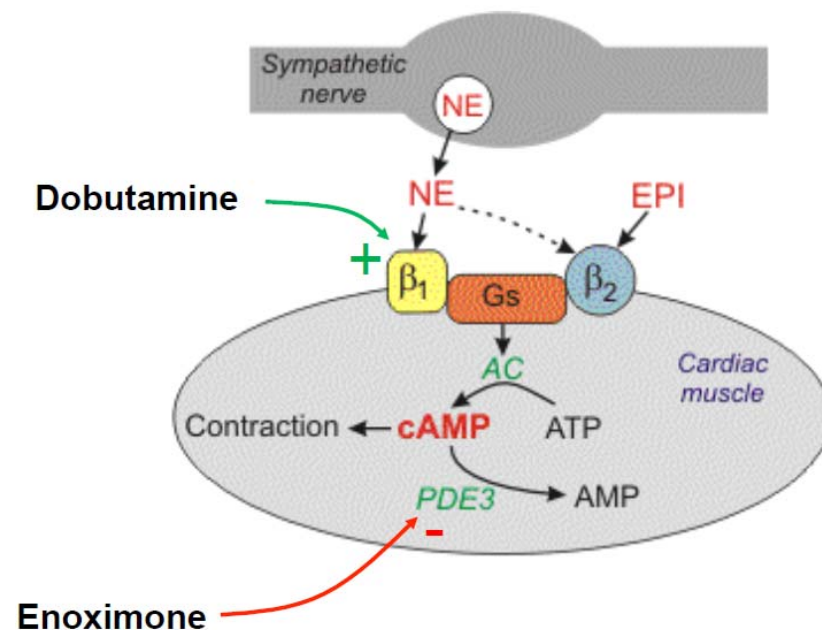
Bij acute hypotensie bij shock, asystolie

Bijwerkingen

- Ritmestoornissen (tachycardie) (minder dan bij dopamine bv), weefselnecrose
- Niet langdurig gebruiken ivm oedemen/necrose, hypertensie

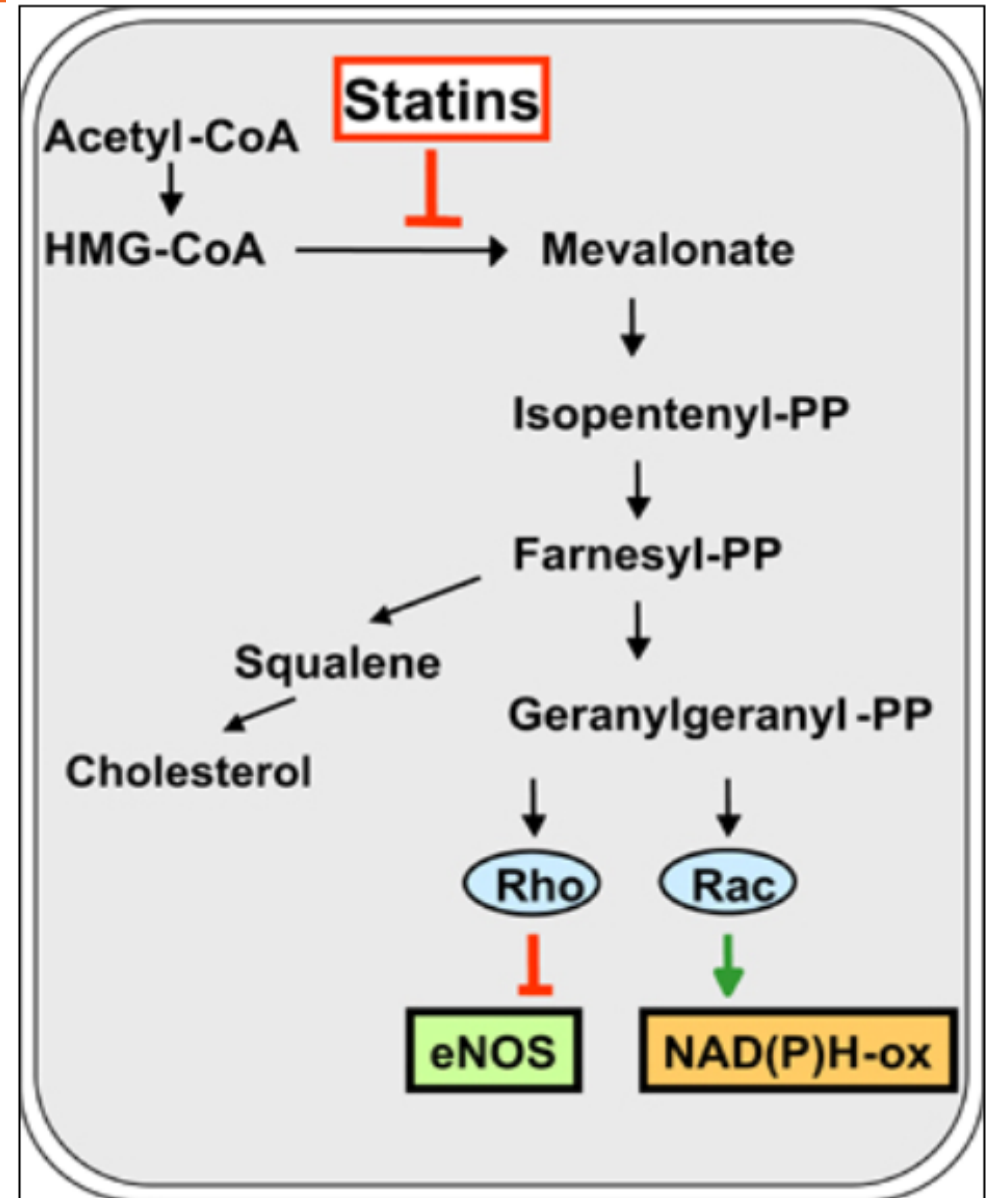
Enoximon (perfan)

- Fosfodiesterase remmer
- Positief inotroop en vaatverwijdend (pre en afterload verminderen)



10. Cholesterol verlagers

- LDL-cholesterol ↓
- Andere effecten?



10. Cholesterol verlagere

Profylaxe atherosclerose

Tabel 3. Risicotabel: 10-jaarsrisico op ziekte of sterfte door HVZ voor patiënten zonder HVZ

SBD	Vrouwen										Leeftijd	Mannen									
	Niet-rookster					Rookster						Niet-roker					Roker				
180	35	38	41	43	44	47	50	>50	>50	>50	70	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50
160	28	31	33	35	36	38	41	44	46	48		45	48	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50
140	22	24	26	28	29	31	33	36	38	39		37	40	42	44	46	49	>50	>50	>50	>50
120	18	19	21	22	23	25	27	29	30	32		30	32	34	36	38	40	43	45	48	50
180	14	17	20	24	30	27	32	37	45	>50	65	25	30	36	44	>50	45	>50	>50	>50	>50
160	10	12	14	17	21	19	22	27	32	39		18	21	26	32	40	33	39	47	>50	>50
140	7	8	10	12	15	14	16	19	23	28		12	15	18	23	29	23	28	34	42	>50
120	5	6	7	9	11	10	11	14	17	20		9	11	13	16	21	17	20	24	30	38
180	10	12	15	18	23	20	23	28	34	42	60	22	26	32	40	50	40	48	>50	>50	>50
160	7	8	11	13	16	14	17	20	24	30		15	19	23	29	36	29	35	42	>50	>50
140	5	6	7	9	12	10	12	14	17	21		11	13	16	20	26	20	25	30	38	47
120	4	4	5	7	8	7	8	10	12	15		8	9	12	15	19	14	18	22	27	34
180	5	6	8	10	12	10	12	15	18	22	55	13	16	20	26	32	25	31	38	47	>50
160	4	4	5	7	9	7	8	10	13	16		10	12	15	18	23	18	22	27	34	43
140	3	3	4	5	6	5	6	7	9	11		7	8	10	13	17	13	16	19	24	31
120	2	2	3	3	4	4	4	5	6	8		5	6	7	9	12	9	11	14	17	22
180	2	3	4	5	6	5	6	7	9	11	50	8	10	12	15	20	15	18	23	28	36
160	2	3	3	3	4	3	4	5	6	8		6	7	9	11	14	11	13	16	20	26
140	1	1	2	2	3	2	3	3	4	6		4	5	6	8	10	7	9	12	15	19
120	1	1	1	2	2	2	2	2	3	4		3	3	4	6	7	5	7	8	10	13
180	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	40	3	3	4	6	7	5	6	8	10	13
160	<1	<1	1	1	1	1	1	1	1	2		2	2	3	4	5	4	4	6	7	9
140	<1	<1	<1	1	1	<1	<1	1	1	1		1	2	2	3	4	3	3	4	5	7
120	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	1	1	1		1	1	2	2	3	2	2	3	4	5
	4	5	6	7	8	4	5	6	7	8		4	5	6	7	8	4	5	6	7	8
	Ratio totaal cholesterol/HDL											Ratio totaal cholesterol/HDL									

Gebaseerd op gegevens van MORGENT (RNM) en ERGO-cohort (Erasmus MC) en Van Dis & Kromhout 2010.

HDL = high-density-lipoproteïne; SBD = systolische bloeddruk.

<10% risico op ziekte of sterfte door HVZ: leefstijladviezen indien daar aanleiding voor is, zelden medicamenteuze behandeling.

10% tot 20% risico op ziekte of sterfte door HVZ: leefstijladviezen, medicamenteuze behandeling alleen bij risicoverhogende factoren en SBD > 140 mmHg en/of LDL > 2,5 mmol/l.

≥20% risico op ziekte of sterfte door HVZ: leefstijladviezen, medicamenteuze behandeling als SBD > 140 mmHg en/of LDL > 2,5 mmol/l.

Het risico bij patiënten met DM of RA kan worden geschat door bij de actuele leeftijd van de patiënt 15 jaar op te tellen.

10. Cholesterolverlagers Bijw

- Md stoornissen
- Hoofdpijn, vermoeidheid
- Spierpijn (1,5 – 13%)

10. Cholesterolverlagers

Interacties

- Simva/ator → CYP3a4 → afgebroken
- Cyp3a4 remmers: itraconazol, erytromycine, diltiazem

Take home



- **Receptoren**
 - Waar + wat doen ze??
 - Agonist vs antagonist
- **Zie voor meer info: www.fk.cvz.nl**
 - (farmaceutisch kompas)
- **Handboek Parenteralia**
- **Meer vragen?? => eigen ziekenhuisapotheek☺ !**