

**Antihypertenziva, léčiva používaná
při srdečním selhání, léčiva
používaná při ICHS, antiarytmika,
hypolipidemika**

Antihypertenziva

Klasifikace hypertenze podle WHO a Mezinárodní společnosti pro hypertenzi (pro dospělé)

	STK mm Hg		DTK mm Hg
Optimální	< 120	a	< 80
Normální	< 130	a	< 85
Vyšší normální tlak	130 - 139	nebo	85 - 89
Mírná hypertenze	140 - 159	nebo	90 - 99
Středně těžká hypertenze	160 - 179	nebo	100 - 109
Těžká hypertenze	> 180	a	> 110
Izolovaná systolická hypertenze	† 160	a	< 90

Klasifikace arteriální hypertenze podle etiologie

- **Primární (esenciální)** – asi 95 % všech nemocných s hypertenzí; multifaktoriální choroba bez známé organické příčiny.
- **Sekundární** – onemocnění se zjistitelnou organickou příčinou, jejímž důsledkem je zvýšení krevního tlaku.
 - nefrogenní – nejčastější, provází onemocnění ledvin
 - renovaskulární – vyvolaná zúžením ledvinné tepny
 - endokrinní – onemocnění kůry či dřeně nadledvin, štítné žlázy, ...
 - léková hypertenze – dlouhodobé podávání kortikoidů, NSA, hormonální antikoncepce....
 - hypertenze v těhotenství

Terapie arteriální hypertenze

- Cíl: dosažení hodnot TK pod 140/90 mm Hg u pac. s vysokým KVS rizikem nebo DM pod 130/85 mm Hg

Nefarmakologické přístupy:

Změna životního stylu- omezení příjmu Na, kouření, alkoholu, NSAIDs, kortikoidů

Aerobní zátěž, vyloučení izometrické zátěže

↑ nenasycených MK ve stravě, K^+ , Ca^{++}

↓ hmotnosti

Farmakoterapie hypertenze

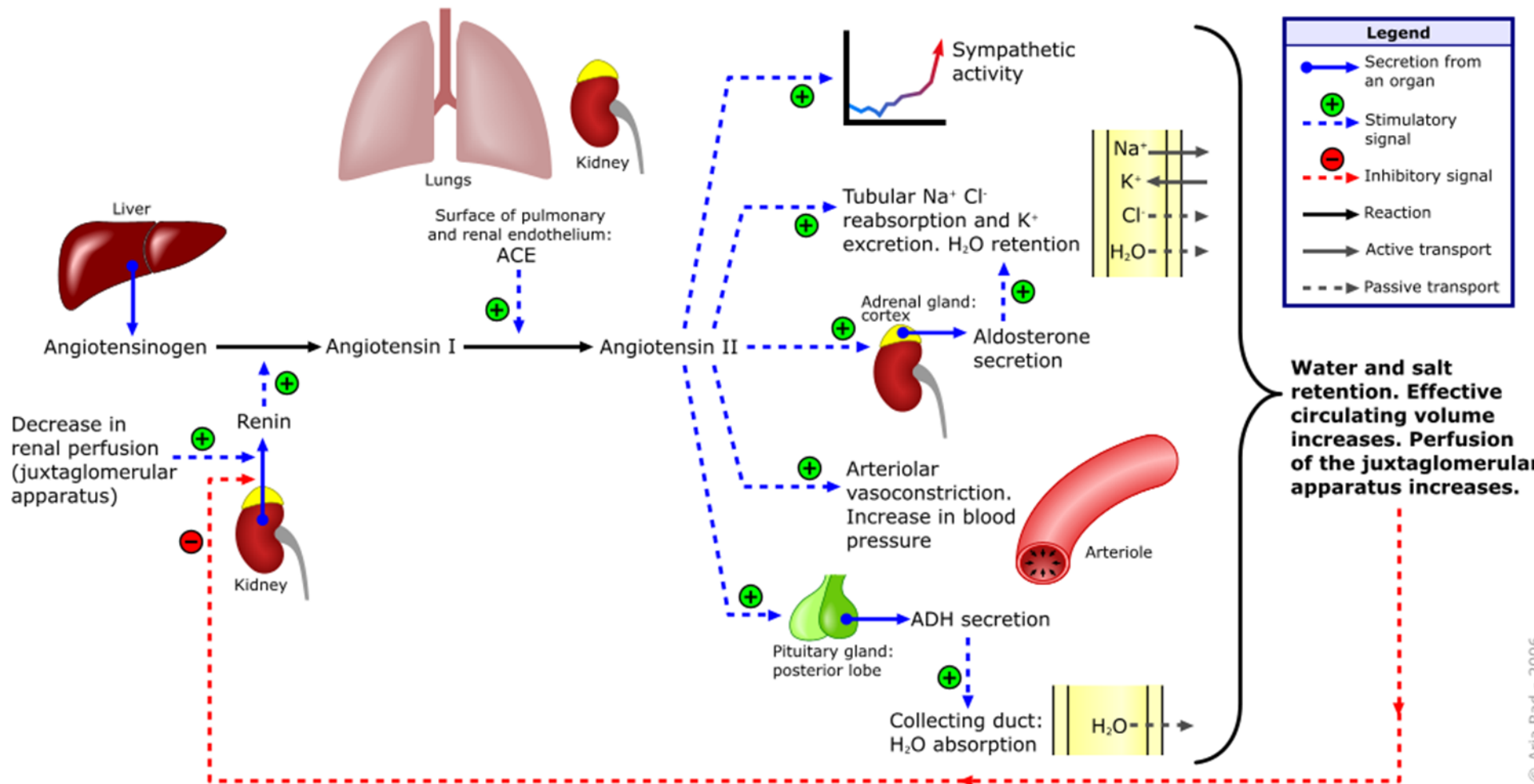
1. ACE-inhibitory (ACE-I)
 2. Blokátory receptorů angiotenzinu II
 3. Inhibitory reninu
 4. Blokátory Ca⁺⁺ kanálů
 5. Diuretika
 6. Betablokátory
 7. Látky působící centrálně
-
8. Alfa-blokátory
 9. Látky s přímým vazodilatačním působením
 10. Ganglioplegika
 11. Látky blokující adrenergní neurony



1. ACEi

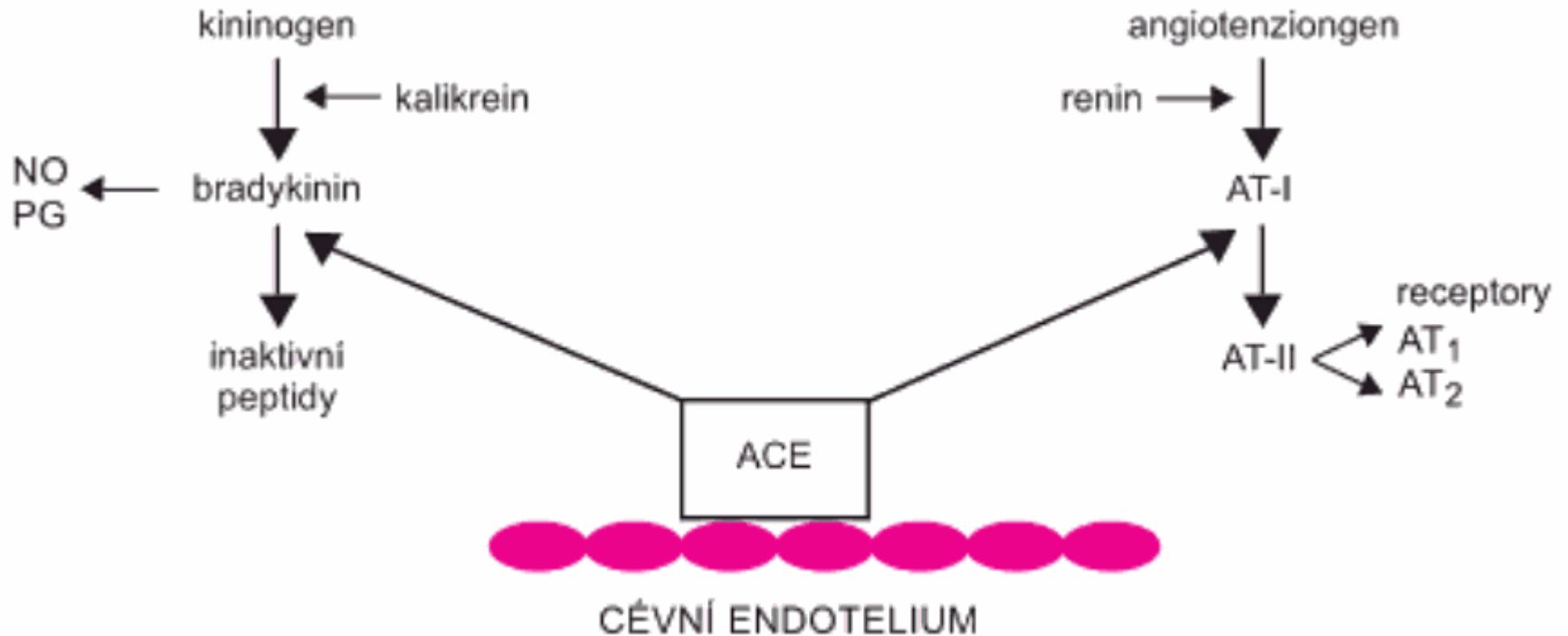
Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu

Renin-angiotensin-aldosterone system



1. ACEi

Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu



1. ACEi

Léčiva 1. volby v terapii hypertenze

Mechanismus účinku:

- 1) reverzibilní inhibice ACE
podoba struktury s C-terminálním koncem angiotenzinu
= falešný substrát pro ACE
- 2) blok degradace bradykininu

Rozsah poklesu TK závisí na aktivitě RAA systému
před zásahem (množství Na, objem plasmy, podání diuretik)

1. ACEi

Účinky:

Pokles TK – snížení periferní cévní rezistence
- mírný venodilatační účinek

↓ aldosteronu

pravděpod. ↓ citlivosti baroreceptorů

Indikace:

remodelace srdce, cév-hypertrofie LK,
DM, hyperlipoproteinémie

(nezhoršují metabolické poměry)

hypertenze

Srdeční nedostatečnost, srdeční selhání,
po AIM, CMP

Významné snížení mortality u AIM, CMP

1. ACEi

Zástupci

Dávkování

Captopril	3x	12,5 - 50 mg
Enalapril	2x	5 - 20 mg
Perindopril	1x	4 - 8 mg
Quinapril	1 -2x	5 - 20 mg
Lisinopril	1x	20 - 80 mg
Spirapril	1x	6 mg
Trandolapril	1x	2 - 4 mg
Ramipril	1x	2,5 - 10 mg

1. ACEi

Kinetika: transportéry pro malé peptidy

jaterní mikrosomální metabolismus (enalapril = proDrug)

VARIABILNÍ POLOČAS

NÚ: hypotenze

suchý dráždivý kašel

- zpomalení degradace neuropeptidů, kt. mohou
vyvolat kašlací reflex

KI: těhotenství, kojení

stenóza renálních arterií

primární hyperaldosteronismus

2. Inhibitory rcp. pro angiotenzin II „Sartany“

Mechanismus účinku:

Kompetitivní antagonismus ATII na receptorech AT₁

Neovlivňují rozklad bradykininu – nevyvolávají kašel 😊

Účinky:

mírná vasodilatace

snížená hladina aldosteronu

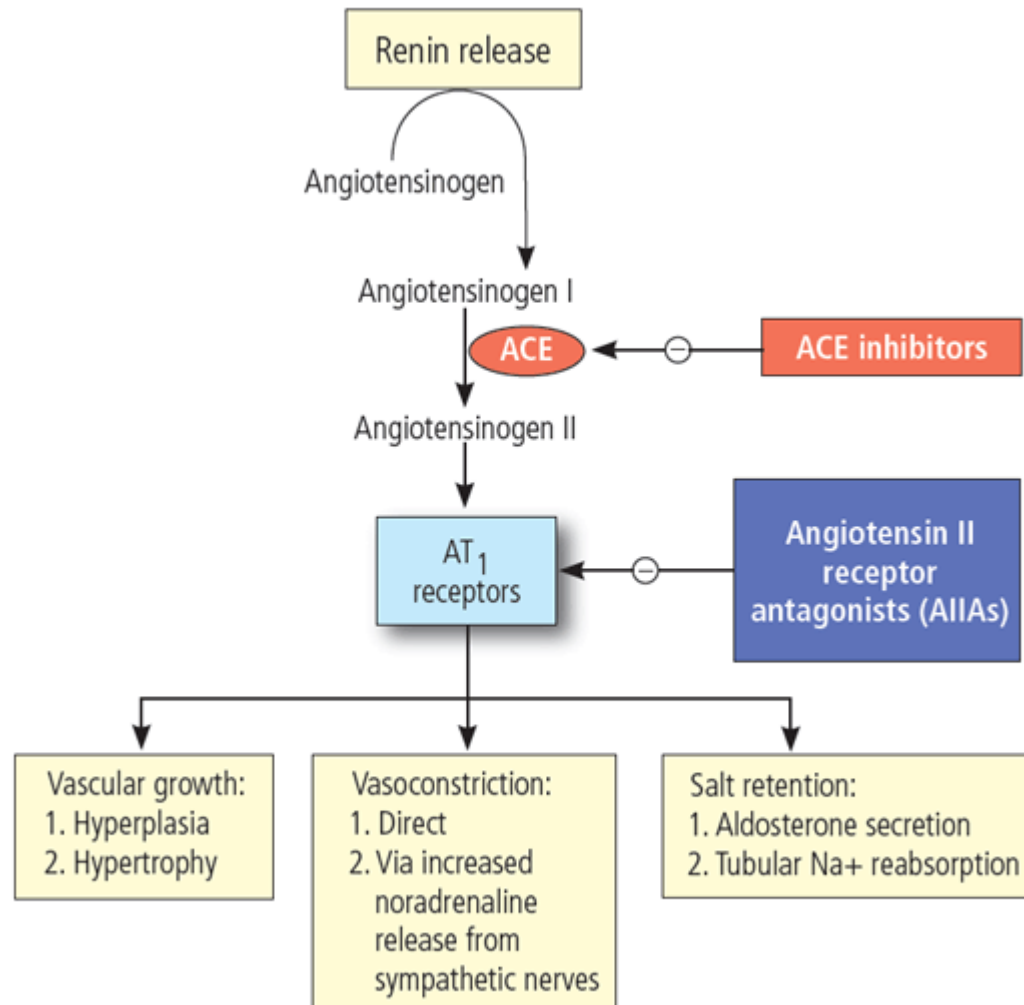
zvýšená aktivita plasmat. reninu

zvýšená hladina AT II. v plasmě

inhibice periferní sympatické aktivity

pokles periferní rezistence, pokles TK

2. Inhibitory rcp. pro angiotenzin II



2. Inhibitory rcp. pro angiotenzin II „Sartany“

Losartan

Valsartan

Irbesartan

Kandesartan

Indikace:

hypertenze

srdeční nedostatečnost

AIM

Protektivní účinek na ledviny při mikroalbuminurii

2. Inhibitory rcp. pro angiotenzin II

Kinetika: dobrá dostupnost bez ohledu na jídlo
aktivní metabolity (většinou stačí 1x denně)

NÚ: hypotenze

KI: těhotenství, kojení
stenóza renálních arterií
primární hyperaldosteronismus
ženy ve fertilním věku bez antikoncepce (?)

3. Antagonisté reninu

Mechanismus účinku:

Protilátky- peptidová neodštěpitelná analoga N-terminálního konce angiotensinogenu, tzv.“renin inhibující peptid“

Kombinuje se nejčastěji s hydrochlorothiazidem nebo i AT II

NÚ: průjem, angioedém

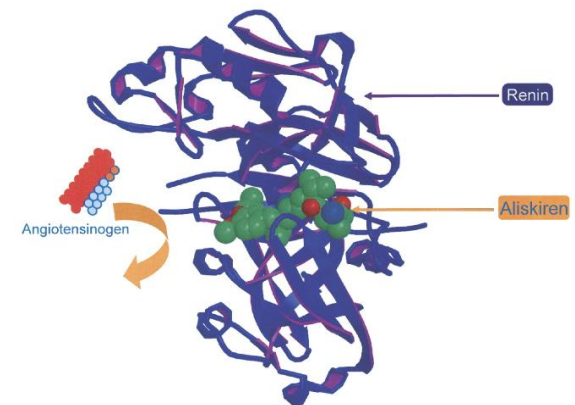
Zástupci

Aliskiren

Enalkiren

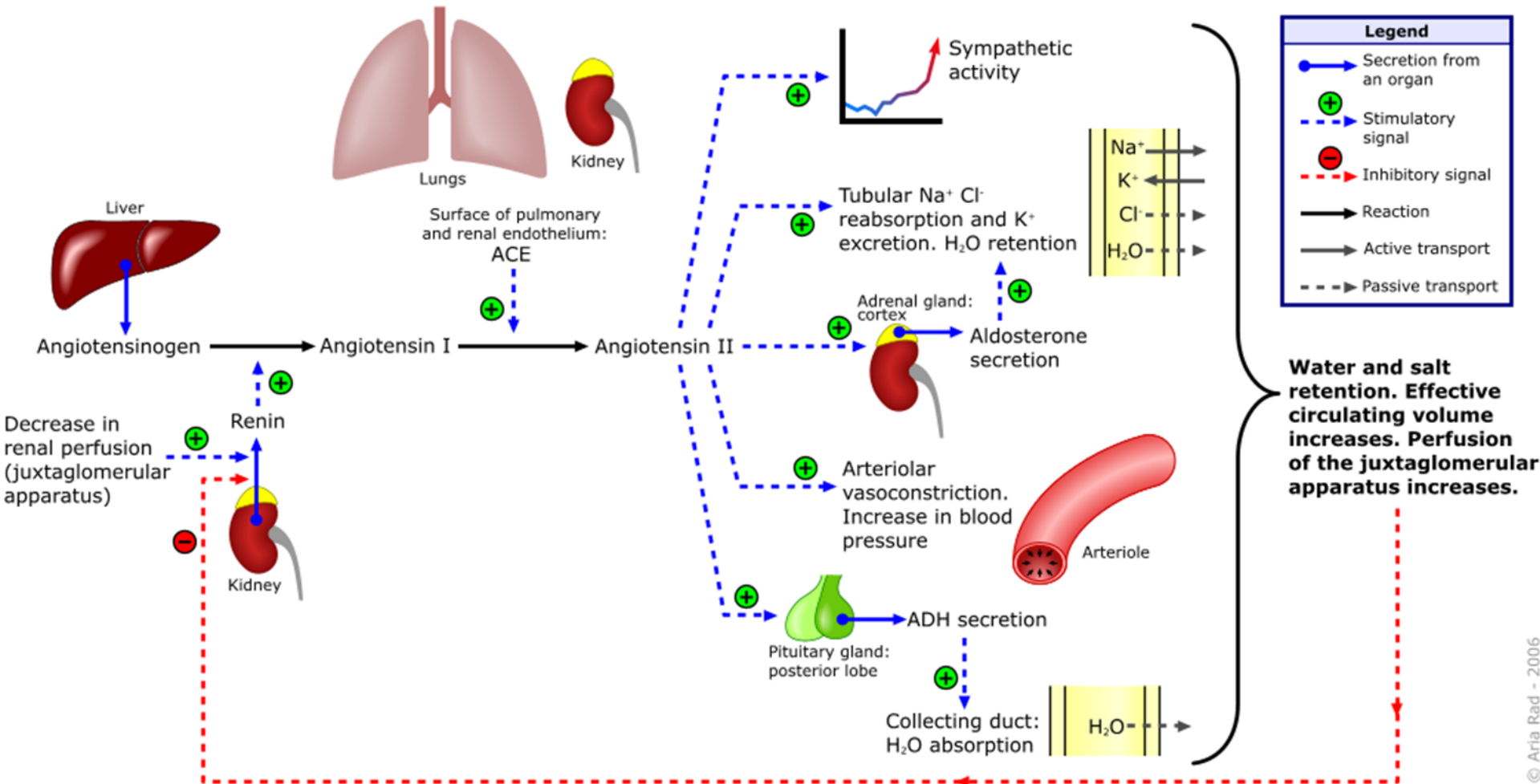
Remikiren

Zankiren



3. Antagonisté reninu

Renin-angiotensin-aldosterone system



4. Blokátory vápníkových kanálů

Mechanismus účinku:

Blokují L-kanály srdečních a cévních svalových buněk, T-kanály nejsou ovlivněny

Inhibice vstupu Ca^{++} do buněk \longrightarrow relaxace sval. stahu
 \longrightarrow periferní vazodilatace, snížení perif. cévní rezistence, TK

Metabolicky neutrální

NÚ: hypotenze, bolest hlavy, reflex. tachykardie (DH pyridiny)
bradykardie (Non-DH pyridiny)
obstipace

KI: AV blok, srdeční selhání (verapamil, diltiazem)
tachykardie (DH pyridiny)

4. Blokátory vápníkových kanálů - zástupci

Dihydropyridiny -

1. Generace - **nifedipin**-nižší vasoselektivita, kratší účinek

2. Generace - vysoká vasoselektivita, delší účinek

-**felodipin, isradipin, nisoldipin, nitrendipin, nilvadipin, nimodipin**

3. Generace - antiaterogenní působení, pomalý nástup,

dlouhé trvání účinku

amlodipin, lacidipin, lerkanidipin, manidipin, barnidipin, benidipin

Non-dihydropyridiny

diltiazem

verapamil

5. Diuretika

Mechanismus antihypertenzního účinku:

pokles plasmatického objemu
pokles periferní cévní rezistence
vasodilatace

působí několika mechanismy přímo v ledvinách na různých místech nefronu

Nejdůležitější místa zásahu:

- proximální tubulus
- vzestupné raménko Henleho kličky
- distální tubulus
- sběrné kanálky

d) Homeostáza vody a iontů = DIURETIKA

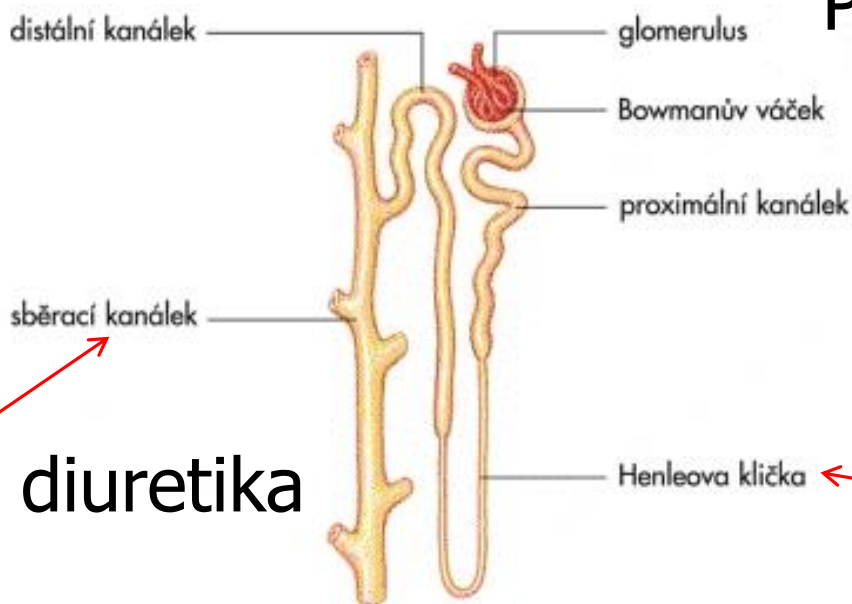
Dle místa účinku
dělíme diuretika na:

Distální diuretika

Proximální diuretika

K⁺-šetřící diuretika

Kličková diuretika



V terapii hypertenze: především **distální a K⁺-šetřící diuretika**

5. Diuretika

Thiazidy - i- resorpce Na^+ a Cl^- v distálním tubulu

hydrochlorothiazid

chlorthalidon (analog thiazidů)

indapamid	}	méně saluretické
metipamid		

Indikace: HT (esenciální), v kombinacích
srdeční selhání,
hyperkalciurie

Diuréza přetrvává až 12 h,
hypotenzivní účinek s latencí 3-4 dnů, při vysazení opět latence.

5. Diuretika

Kličková

velmi silné, krátké působení
vazodilatační účinek
ztráty Na, Cl, K, Ca, Mg

Indikace:

HT

plicní edém

městnavé srdeční selhání

hyperkalcémie

Zástupci:

furosemid

torasemid

k. etakrynová

5. Diuretika

Kalium šetřící

slabší diuréza, menší ztráty K^+
brání reabsorbci Na^+

- triamteren, amilorid

- antagonist aldosteronu - spironolakton

Indikace: kombinovaná terapie HT

5. Diuretika

NÚ:

deplece kalia (krom K^+ šetřících)

hyperurikémie (thiazidy, kličková)

slabost, nauzea

poruchy glycidového + lipidového metabolismu (thiazidy)

hypovolémie, hypotenze (furosemid)

hyperkalemie (amilorid, spironolakton)

KI:

dna (především thiazidy)

renální selhání, hyperkalémie (K^+ šetřící)

Relativní: těhotenství, metabolický syndrom

6. Antagonisté beta adrenergických rcp.

= „betablokátory“

Mechanismy anti-HT účinku není zcela objasněn

– **teorie:**

- tlumí aktivitu sympatiku centrálně i periferně
- potlačení výdeje reninu
- zmenšení srdečního výdeje i venózního návratu
- nastavení baroreceptorů
- stimul tvorby vasodilatačních prostaglandinů
- ↑ANF
- blokáda presynaptických β receptorů ↓ uvolňování NA
- ↓presorické odpovědi na katecholaminy při stresu a námaze

6. Antagonisté beta adrenergních rcp. = „betablokátory“

Farmakologický účinek:

- zpomalení srdeční akce, ↓ srdečního výdeje
- ↓ TK je dosaženo až za cca 14 dní
- míra ↓ TK koreluje s poklesem cévní rezistence
- míra ↓ TK klesá s věkem

6. Antagonisté beta adrenergických rcp. = „betablokátory“

Kardioprotektivní účinky:

- antiischemický- snížení srdeční práce = snížení spotřeby O_2
- antiarytmický- zvýšením fibrilačního prahu
- vlivem bradykardie se prodlužuje diastola a zlepší se koronární průtok

6. Antagonisté beta adrenergických rcp.

= „betablokátory“

Klasifikace betablokátorů

1. Neselektivní - na $\beta_1 + \beta_2$ -receptor

metipranolol, propranolol, timolol, nadolol, sotalolol

2. Kardioselektivní (β_1)

metoprolol, atenolol, bisoprolol, betaxolol, esmolol

3. Neselektivní s ISA-

pindolol, bopindolol, oxprenolol, **carteolol** (glaukom, lok.)

4. Kardioselektivní s ISA- **acebutolol, celiprolol**

5. Ostatní- $\beta_1, \alpha_1, \alpha_2$, vasodilatace (β_2 ISA) = **celiprolol**

$\beta_1, \beta_2, \alpha_1$ -labetalol, **carvedilol**

6. Antagonisté beta adrenergických rcp. = „betablokátory“

I:	HT	KI:	astma,
	AP		AV blok
	arytmie		CHOPN
	chronické srdeční selhání		ICHDK
	(cave!)		sportovci
	glaukom		bradykardie
	ostatní		DM

7. Centrálně působící antihypetenziva

Agonisté imidazolinových receptorů

imidazolinový receptor odlišný od α rcp. v prodl. míše
 I_1, I_2 -receptory, I_1 v CNS a ledvinách

- ↓ stimulace srdce + cév sympatikem
- ↓ sekrece reninu
- ↓ stimulace ledvin sympatikem
- ↓ sekrece vasopresinu

moxonidin

rilmenidin

7. Centrálně působící antihypetenziva

Centrální α_2 agonisté

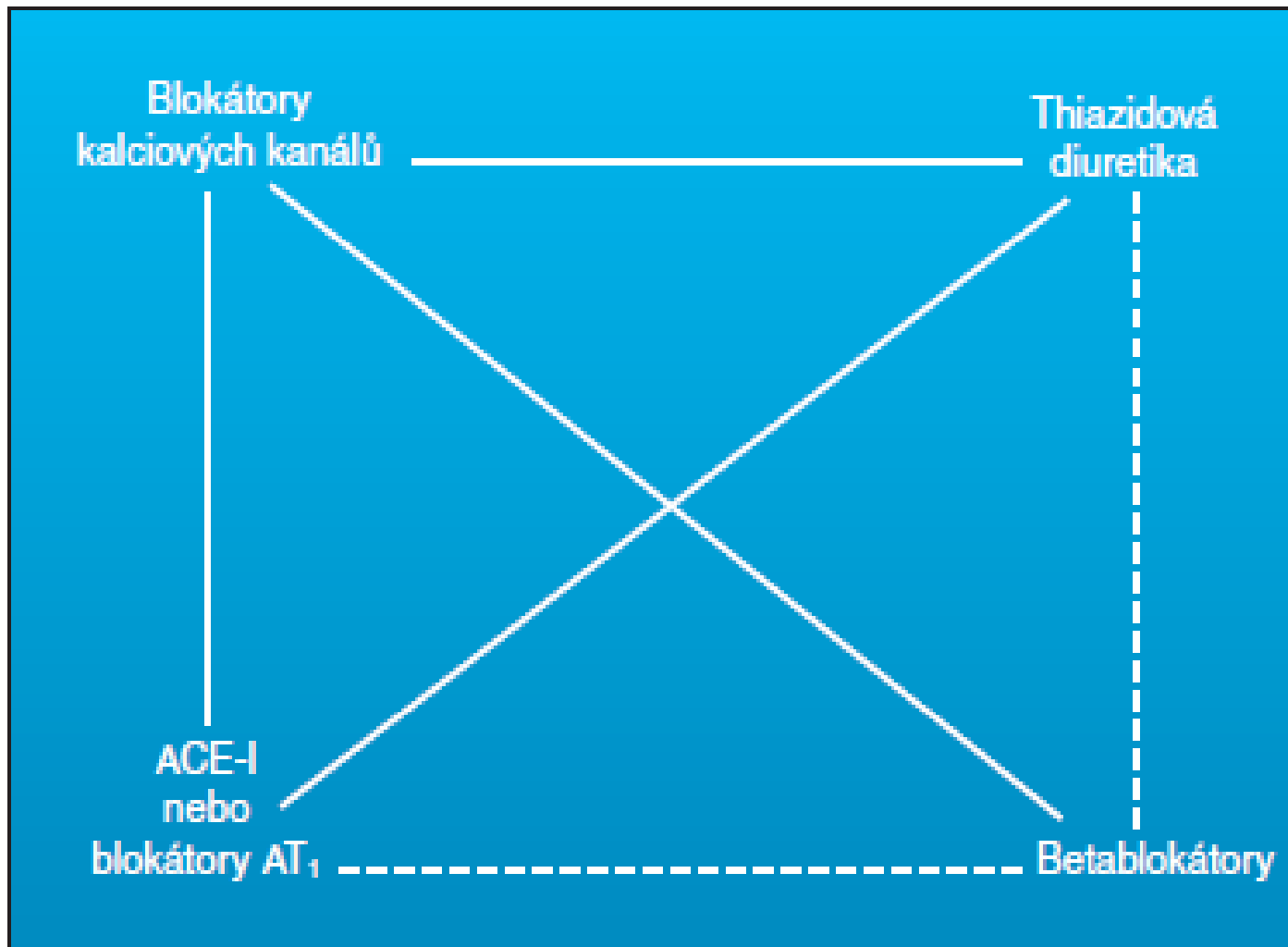
α -metyldopa – falešný prekurzor NA / stimulace α_2
neovlivňuje glomerul. filtraci

klonidin - stimulace α_2
-rebound fenomén

Centrální + periferní α_2 agonisté

urapidil

Kombinace antihypertenziv (vhodné a nejčastější)



SRDEČNÍ SELHÁNÍ

- Selhání srdce jako pumpy
- Srdce není schopné zajistit adekvátní perfuzi klíčových tkání a orgánů
- Adaptační odpověď
 - ↑ Endodiastolický objem (EDV ,Frank-Starling), ↑ tonus sympatiku a RAAS
 - adaptační → maladaptální
- Srdeční selhání klasifikace
 - Akutní & chronické
 - Levostanné & pravostranné
 - Systolické & diastolické
 - Skóre dle symptomu NYHA I-IV
- Cíl: ovlivnit symptomy, prognózu
- Různé cíle – akutní vs. chronické SS
 - Akutní SS s nízkým SV a hypotenzí & akutní dekompenzace chronické SS
 - Podpořit a udržet adekvátní perfuzi orgánů (imperativ)
 - Chronické SS
 - Antagonizovat chronickou nadměrnou stimulaci sympatiku and RAAS, které jsou kontraproduktivní
 - Snížit: preload, afterload, srdeční remodelaci

Léčiva užívaná u chronického SS

- **ACE inhibitory/AT₁-blokátory**
 - redukuje preload i afterload, působí proti remodelaci
- **β-blokátory**
 - Blokáda účinků patologické hyperaktivace sympatiku na srdce
 - Inhibice sekrece reninu
- **Diuretika**
 - Sníží preload a působí proti edému
- **Antagonisté aldosteronových receptorů**
 - eplerenon, spironolakton (brání patol. remodelaci)
- **Vasodilatancia:** hydralazin + nitráty
 - Pokles preloadu a afterloadu
- **Léčiva s pozitivně inotropním účinkem**

Léčiva při akutním SS

- Diuretika – furosemid
- Vasodilatancia – nitráty (při výskytu hypertenze)
- Morfin – zklidnění, útlum resp. centra (brání hyperventilaci), pokles preloadu
- **Léčiva s pozitivně inotropním účinkem**
 - zvýšení síly stahu

Léčiva s pozitivním inotropním účinkem (kardiotonika)

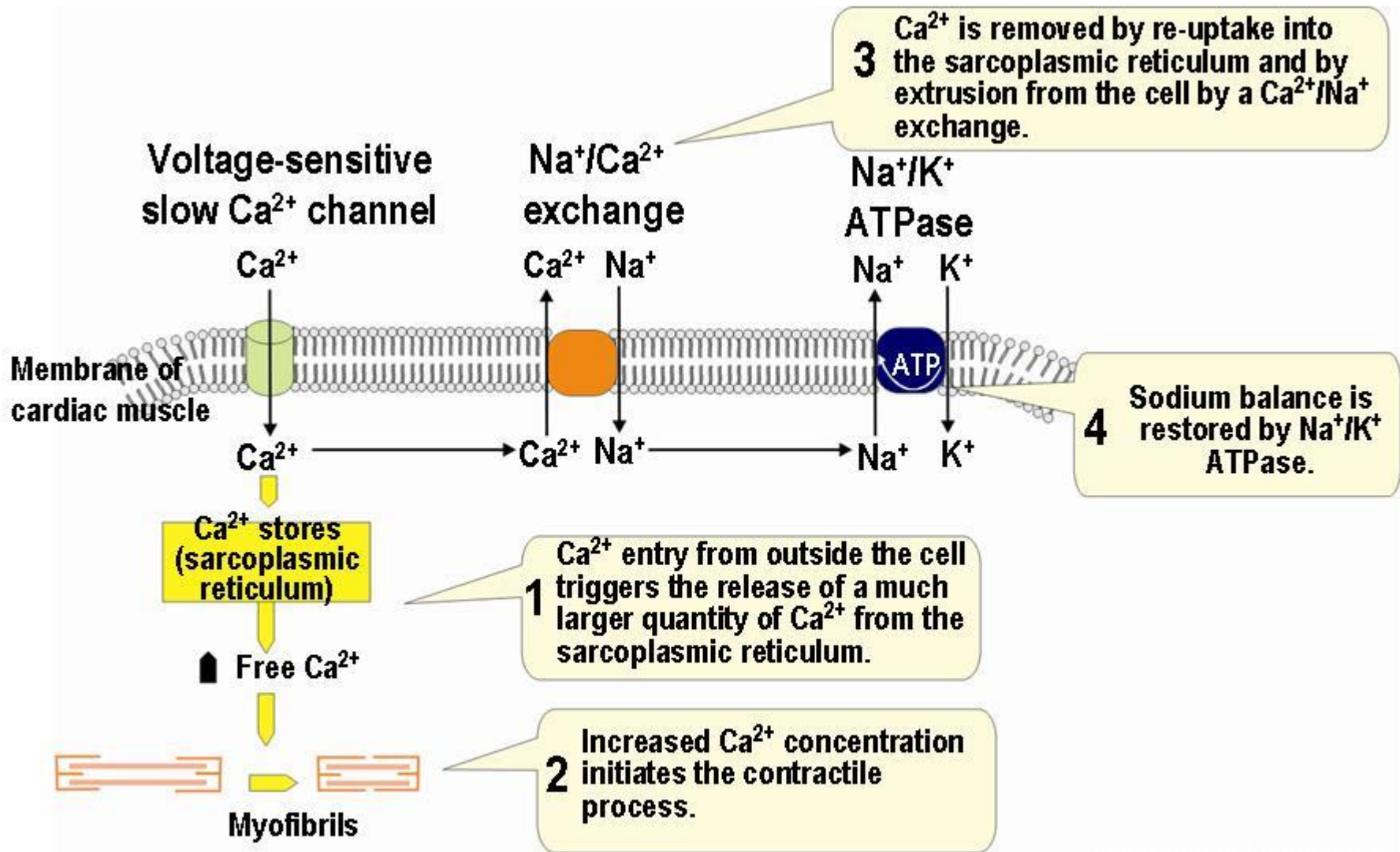
- Zvyšují kontraktilitu → ↑ TO → MSV → zlepšují perfuzi tkání
- Léčiva
 - **Kardioglykosidy**
 - **Inhibitory fosfodiesterasy III**
 - **Sympatomimetika**
 - **„Calcium sensitizers“**

KARDIOGLYKOSIDY

- Syn. srdeční glykosidy, kardioaktivní glykosidy, digitalisové glykosidy
- Zdroj: léčivé rostliny
 - **Digitalis purpurea a D. lanata**
 - v medicíně téměř 3000 let
 - Dále: Konvalinka vonná (*Convalaria majalis*), Oleander, Mořská cibule (*Scilla maritima*), Hlaváček jarní (*Adonis vernalis*), Čemeřice (*Helleborus*)
- Klinicky významné aktivní látky
 - **Digoxin** – dnes již jediný užívaný
 - Digitoxin
 - Oubain

Výměna iontů při kontrakci myokardu

ATPase = adenosine triphosphatáza



KARDIOGLYKOSIDY

Farmakodynamika - účinky na srdce

A. Inhibice Na⁺/K⁺-ATPasy

1. Pozitivně inotropní účinek - ↑ kontraktilita

⇒ ↑ intracelulární Na⁺ → ↑ intracelulární Ca²⁺ → vyšší uvolnění kalcia z sarkoplasmatického retikula

2. Pozitivně bathmotropní účinek - ↑ dráždivost

- *Klidový membránový potenciál je méně negativní* (↑ Na⁺, Ca²⁺), zvláště ve vyšší dávkách
- *Zkrácení trvání AP (zvl. plateau)* – ↑ draslíková konduktance (↑ intracelulární kalcium), **trvání ERP!**
- *„delayed afterdepolarization“* (DAD) - ↑ intracelulární Ca²⁺ - může dosáhnout prahu pro vznik předčasného AP – extrasystoly (předčasné komorové stahy) - „*ectopic beats*“

KARDIOGLYKOSIDY

Farmakodynamika - účinky na srdce

3. Účinky zprostředkované VNS

= **centrální stimulace vagu**

- Snížená pacemakerová aktivita SA uzlu
- Snížené AV vedení

→ snížená SF a AV vedení !!!

Pozn. Při intoxikaci může být někdy i paradoxně zvýšený tonus sympatiku

DIGOXIN

Farmakokinetika

- o BAV po p.o. podání: **65-80 %**, parenteralní podání (inj. pro) akutní případy
- o **Široká distribuce do tkání (včetně CNS)**
- o Exkrece:
 - **80 % léčiva – nezměněno močí** – hlavně GF
 - individualizace dávky při **renálním selhání** (dle kreatinu)
 - Menší množství aktivním transportem – sekrece v renálních tubulech a na žlučových kapilárách – interakce; důležitější při renálním selhání

	Digoxin
Poločas eliminace	40 h
Terapeutické okno	0.5 - 2 ng/mL
Toxické koncentrace	> 2 ng/mL
Denní dávka (normální)	0.125 - 0.5 mg
Rychlá digitalisace	0.5 - 0.75 mg (3x denně – po 8 h)

KARDIOGLYKOSIDY

Indikace

- **Městnavé srdeční selhání**

- Při současné fibrilaci/flutteru síní (jasná indikace)

- **Arytmie**

- SV arytmie (FS) s možností rychlé odpovědi komor (zvl. jsou-li přítomny při symptomy SS)

KARDIOGLYKOSIDY

Nežádoucí a tox. účinky

Cílové orgány: srdce, CNS, GIT

Mechanismus: inhibice Na^+/K^+ -ATPasy + vagomimetický úč. s

- **Srdce**
 - a) bradykardie, AV-blokády
 - b) SV tachykardie s AV blokádou
 - c) Předčasné komorové stahy (extrasystoly), bigeminie (komplex 1 sinusový + 1 ektopický), fibrilace komor
- **GIT:** anorexie, nausea, zvracení (*nausea etc. mohou být první varování u intoxikace !!!*)
- **CNS:** bolesti hlavy, únava, zmatenost, agitace, poruchy visu, změna barevného vidění
- Gynekomastie u mužů při chronické léčbě

KARDIOGLYKOSIDY

Faktory predisponující k NÚ a tox. uč.

Elektrolytové změny

Hypokalémie !!!

- **K⁺ kompetuje s digoxinem o vazbu na Na⁺/K⁺-ATPasu** → hypokalemie usnadňuje vazbu digoxinu na Na⁺/K⁺-ATPase inhibition, hyperkalemie = opak
- Hypokalemie obecně zvyšuje citlivost myokardu k arytmiím
- **SIGNIFIKANTNÍ RIZIKO**
 - Těžké a opakované zvracení, GIT infekce s těžkými průjmy
 - Pacienti s diuretickou léčbou (furosemid/thiazidy), vliv dávky
- **PREVENCE**
 - Kalium šetřící diuretika k diuretické terapii
 - Suplementace KCl, sušené meruňky....

Hyperkalcémie !!! – *zvýšená dostupnost Ca pro kardiomyocyty*

Hypomagnesemie – opak kalcemie

KARDIOGLYKOSIDY

Faktory predisponující k NÚ a tox. úč.

Léčiva - zvyšující plasmatické koncentrace a AUC

- **Verapamil** - inhibice renální a/nebo extrarenální clearance
- **Amiodaron** - Pgp (inhibice extrarenální) a částečně i renální clearance
- **Spironolakton** – inhibice tubulární sekrece v dist. tubulu
- **Tetracykliny** – možná inhibice inaktivace střevní mikroflórou
- **Erytromycin** – zvýšená BAV (inhibice střevního CYP450)
- **Diuretika, kortikoidy**

Onemocnění

- Hypothyroidismus, hypoxie/ischémie, renální selhání, myokarditis

TDM pro individualizaci terapie

KARDIOGLYKOSIDY

Léčba akutní intoxikace

- Korekce hypokalemie – KCl
- Komorové extrasystoly
 - Trimekain (*Mesocain*, i.v.), popř. fenytoin
- Bradykardie
 - Atropin
 - Dočasná stimulace při vážných blokáдах (SAB, AVB)
- Fab-fragmenty protilátek proti digoxinu – výrazně zvyšují renální exkreci (antidotum)
 - Digitalis-AntidotR[®] nebo DigidotR[®]

Další KARDIOTONIKA

Vzhledem k mechanismům účinku užití jen u:

- Akutního SS s nízkým MSV a hypotenzí
 - po operaci, po infarktu myokardu, kardiogenní šok,
- Těžké akutní dekompenzace chronického SS s hypoperfuzí tkání

A. BETA₁-mimetika

B. Inhibitory fosfodiesterasy III

C. „Calcium sensitizers“

BETA₁-mimetika

Dobutamin , dopamin

- o **Zlepšují srdeční minutového srdečního výdeje**
 - o hl. na základě pozitivně inotropního účinku (např. dobutamin ovlivňuje SF relativně málo)
- o Zvyšují **intracelulární cAMP** ⇒ vyšší intracelulární **Ca²⁺** ⇒ **zvýšení kontrakility**
- o Lze je použít pro překonání vážných hemodynamických komplikací při akutním SS s hypotenzí a hypoperfuzí orgánů
- o Snížení odpovědi na léčbu po dlouhotrvajících infuzích a je možné celkové zhoršení po vysazení

Ibopamin (pro-drug, - beta₁, beta₂, D₁ and D₂ účinky, neovlivňuje SF)

Inhibitory fosfodiesterázy III

Amrinon a **milrinon**

Inhibují isoformu III PDE (specifická pro srdce)

- Inhibují rozklad cAMP v kardiomyocytech \Rightarrow zvyšuje intracelulární Ca^{2+} , a proto zvyšují srdeční kontraktilitu

Amrinon

- Dnes jen i.v. - hlavně pro krátkodobé zvládnutí akutního SS - kardiochirurgie, akutní dekompenzace chronického SS
- p.o. lékové formy staženy
- Může navodit reversibilní trombocytopenii (milrinon nemá vliv na destičky)

Chronické srdeční selhání

- o PDE inhibitory zlepšují hemodynamiku, ale zhoršují přežití
- o V ČR minimálně

CALCIUM SENSITIZERS

Levosimendan

- Nezvyšuje intracelulární Ca^{2+} - na rozdíl od všech předchozích
 - **zcitlivuje troponin C na Ca^{2+}**
 - **není zhoršená relaxace myokardu**
 - **vasodilatace** (také trochu antiischemické účinky)
 - nemá významný proarytmogenní účinek

= zvýšená kontraktilita bez negativního vlivu na intracelulární Ca^{2+} homeostázu a nároky na O_2
- Indikace:
 - i.v. pro léčbu akutních dekompenzací chronického SS -
pozitivní účinek i u pacientů na β -blokátorech!!!, bohužel nezlepšuje dlouhodobou prognózu (přežití) pacientů
 - v kardiologii
- NÚ: hypotenze (pozor u bolusového podání), bolesti hlavy
- ↑ vyšší cena !!!

Farmakoterapie ICHS

ICHS

- nejčastější příčina mortality a závažné morbidity
- onemocnění charakterizované poruchou prokrvení myokardu při postižení koronárních tepen

- **Stabilní ICHS**
- **Akutní koronární syndromy:**
 - nestabilní AP
 - AIM bez elevace ST-segmentu (NSTEMI)
 - AIM s elevací ST-segmentu (STEMI)

Rizikové faktory ICHS

Ovlivnitelné :

- Hyperlipidémie
- Nadváha
- Hypertenzní choroba
- Diabetes mellitus
- Nikotinismus
- Nedostatek fyzické aktivity
- Stres

Neovlivnitelné:

- Věk (muž nad 45, žena nad 55 let)
- Pohlaví
- Genetické faktory
- Osobní anamnéze



Farmakoterapie stabilní ICI



Zdravé lumen cévy



Tepna postižená aterosklerózou: se zvětšováním plátu se zužuje cévní lumen a omezuje se dodávka krve do myokardu.



Příznaky onemocnění se objevují při zúžení tepny o 70 - 80% normálního průsvitu.

Farmakoterapie stabilní ICHS

- **Cíl léčby:**
 - ovlivnění symptomů (odstranění AP)
 - ovlivnění prognózy (prevence vzniku kardiovaskulární příhody)
- Omezení progresu aterosklerotického plátu
- Stabilizace plátu, redukce zánětu
- Prevence trombózy nasedající na prasklý aterosklerotický plát

Farmakoterapie stabilní ICHS

- **Antiischemická léčba:**
 - Nitráty
 - Betablokátory
 - Blokátory kalciového kanálu

- **Antiagregační léčba:**
 - ASA
 - Inhibitory receptoru P2Y12

- **Léčba hyperlipidémie:**
 - Statiny

- **ACE - inhibitory**

Farmakoterapie stabilní ICHS

Nitráty

- Redukují ischemii arteriolární a žilní vasodilatací

Krátkodobě účinkující:

- **nitroglycerin** - sublingválně 0,3 - 0,6mg á 5minut
- **izosorbiddinitrát** - 5mg sublingválně - účinkuje pomaleji (za 3-4minuty, ale dlouhodoběji - 1hodinu)

Dlouhodobě účinkující:

- prevence vzniku AP, riziko vzniku tolerance - 8 - 10hodin interval mezi dávkami
 - **izosorbiddinitrát** - per os
 - **mononitráty** - per os
- NÚ: bolest hlavy, hypotenze

Farmakoterapie stabilní ICHS

Nitráty

Indikace:

- Angina pectoris - stabilní, nestabilní
- Preventivně před námahovou činností u pacientů s AP
- Plicní edém způsobený levostranným selháváním
- Hypertenzní krize

Kontraindikace:

- Šok s hypovolémií
- Výrazná hypotenze
- Hypotenze
- Tamponáda srdeční

Nežádoucí účinky:

bolesti hlavy
palpitace
tachykardie
tolerance

Farmakoterapie stabilní ICHS

Betablokátory

- Snižují srdeční frekvenci, kontraktilitu, ektopickou aktivitu srdce a prodlužují AV vedení
- Zlepšují perfúzi ischemických segmentů prodloužením diastoly a zvýšením vaskulární rezistence v neischemických oblastech myokardu
- Účinný antiischemický lék

Farmakoterapie stabilní ICHS

Blokátory kalciového kanálu

- Vazodilatace
- Redukce periferní rezistence

Dihydropyridiny

Verapamil : antihypertenzní účinek, snižuje tepovou frekvenci, antiarytmický účinek, účinný u vazospastické formy AP

KI: bradykardie, AV blokády, srdeční selhání, v kombinaci s BB

Diltiazem : podobně jako verapamil, menší negativně inotropní a bradykardizující efekt

Farmakoterapie stabilní ICHS

Antiagregační léčba

- Prevence vytváření intrakoronárního trombu
- **Kyselina acetylsalicylová** - ireverzibilní inhibice destičkové cyklooxygenázy 1, dávka: 75 - 150mg/den
- **Inhibitory receptoru P2Y12** - thienopyridinové preparáty - antagonisté receptoru pro adenzindifosfát - inhibují vazbu ADP na destičkový receptor P2Y12
clopidogrel , prasugrel, ticagrelor

Farmakoterapie stabilní ICHS

Léčba hyperlipidémie:

- Statiny , fibráty, pryskyřice, ezetimib

Farmakoterapie stabilní ICHS

- **Molsidomin** - přímý donor oxidu dusnatého s podobným efektem jako izosorbiddinitrát
- **ACE-inhibitory**: indikovány u pacientů s hypertenzní chorobou, s dysfunkcí LK (EF LK pod 40%), s DM, s renálním onemocněním

Farmakoterapie při PCI

- Výkon za účinné **antikoagulace** :
nefrakcionovaným heparin v dávce 50 - 100 IU/Kg

- **Duální antiagregační léčba:**

ASA

(100mg/den per os, u nepředléčených pacientů bolusová dávka 500mg i.v.) doživotně

+ clopidogrel (75 mg/den per os, u nepředléčených pacientů 600mg per os ihned po výkonu), u kovových stentů 1 měsíc, u lékových stentů 6 - 12 měsíců

Akutní koronární syndromy

- Nejobávanější komplikace aterosklerózy
- Vznikají v důsledku ischemie (**nestabilní AP**) nebo ischemií vyvolané nekrózy myokardu (**infarkt myokardu**)
- Komplex příznaků s identickou příčinou a substrátem - vulnerabilní aterosklerotický plát s nasedající trombózou
- Charakterizovány rychlým vznikem ischemických symptomů

Akutní koronární syndromy

Vznik AKS

- Ruptura plátu
- Obnažení lipidového jádra
- Vznik destičkového trombu
- Spasmus
- Uzávěr tepny



Terapie AKS



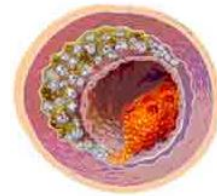
- Cíl: zprůchodnění uzavřené koronární arterie co nejdříve (time is muscle)



Předhospitalizační léčba

- Kyslík
- Analgetika - opiáty i.v.
- **Benzodiazepiny**
- **Nitráty** - izosorbiddinitrát sublingválně,
i.v. (cave - hypotenze)

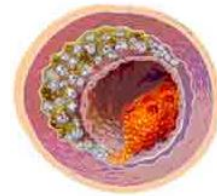
Nemocniční fáze



- Betablokátory - ke snížení TK a TF, brát ohled na KI
- **Antitrombotická terapie:** duální - ke snížení agregability trombocytů :
kyselina acetylsalicylová 500mg i.v.
+ clopidogrel (Plavix) 300 - 600 mg per os/tikagrelor
(Brilique) 180mg per os/prasugrel (Effient) 60mg p.os
- **Antikoagulační terapie:** heparin 5 000 - 10 000 IU i.v.
nebo nízkomolekulární heparin (enoxaparin)

Riziko krvácení

Nemocniční fáze



- **Antiagregační léčba při PCI:**

antagonisté IIb/IIIa receptorů - inhibice vazby fibrinogenu na receptor IIb/IIIa

abciximab (ReoPro) - bolus 0,25 miligramů na kg, dále 0,125 mikrogramů na kg/min do maxima 10 mikrogramů /minutu, i.v., i.a., i.c.

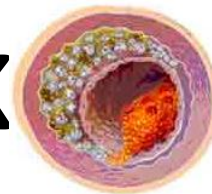
eptifibatid (Integrilin), **tirofiban** (Aggrastat)

Farmakoterapie po AKS

= sekundárně preventivní terapie k redukci rizika rekurence IM či ischemie

- **Antiagregační léčba**
- **Betablokátory**
- **ACE - inhibitory**
- **Statiny**
- dle randomizovaných studií prokázán významný pozitivní prognostický efekt (u všech pacientů, u nichž nejsou kontraindikovány)

Farmakoterapie po AK



- **Antiagregační léčba:**

kyselina acetylsalicylová 100mg denně doživotně

clopidogrel 75mg nebo prasugrel 10mg nebo tikagrelor 90mg 2xd. po dobu 1 roku

- **Betablokátory:**

1 - 3 roky po AKS, riziková pac. s reziduální ischemií, s dysfunkcí LK, s tendencí k tachykardii

- **ACE - inhibitory:**

pac. s přetrvávající dysfunkcí LK nebo klinickými známkami srdečního selhání

- **Statiny:**

atorvastatin 40 - 80mg nebo rosuvastatin 20 - 40mg

Léčba akutních koronárních syndromů je
ovlivňována stále více **léky s antiagregační,
antitrombotickou a fibrinolytickou** aktivitou

Čím je pacient rizikovější, tím rychleji je nutné
podat mimo běžné léčby i antitrombotika a
odeslat ho na **katetrizační sál**

Antiarytmika

- Porucha tvorby vzruchu
- Porucha vedení vzruchu
- Kombinace obou předchozích poruch

Poruchy srdečního rytmu poruchy vedení impulsu

- AV-blokáda-**I.stupeň**-jen prodloužení převodu,
II.stupeň-ne všechny vzruchy se převedou(periodicita-Wenkebach,Mobitz),
III.stupeň-žádný vzruch se nepřevéde
- SA-blokáda
- raménkové blokády- pravé,levé,hemiblok
- **prodloužený Q-T**...arytmie torsade-de-pointes,synkopa

Stupně AV-blokády



Léčiva a některé okolnosti ovlivňující Q-T interval

- chinidin ,dizopyramid,amiodaron,sotalol
- ampicilin,erytromycin,doxorubicin
- tricyklická antidepresiva,thioridazin
- cisaprid, ketokonazol,astemizol,terfenadin.....

- hypokalémie, mentální anorexie,nízkokalorické diety,nitrolební krvácení,vrozené(i s hluchotou)

Další dělení arytmií

- 1.dle lokalizace-
ventrikulární, supraventrikulární
- 2.dle frekvence-tachy-a brady-arytmie
 - Tachyarytmie – frekvence přesahuje 100/min
 - Bradyarytmie – frekvence je nižší než 60/min

Rozdělení antiarytmik dle Vaughana-Williamsové

- Třída I.- blokátory sodíkového kanálu
- Třída II.- betablokátory
- Třída III.- blokátory draslíkového
kanálu
- Třída IV.- blokátory kalciového
kanálu
- Ostatní

Antiarytmika-Třída Ia

- zpomalují vstup Na do buňky
- prodlužují trvání akčního potenciálu
- zpomalují rychlost vedení vzruchu
- nepřímý parasimpatolytický účinek
- negativně inotropní účinek
- Chinidin (QT prod.)
- prokainamid
- disopyramid
- Ajmalin (cholestáza!)
- prajmalin
- detajmin

Antiarytmika-třída Ib

- minimální deprese fáze 0
- méně zpomalují vedení než Ia
- zkracují trvání akčního potenciálu
- nemají negativně inotropní efekt
- lidocain, trimecain
- mexiletin
- Fenytoin
- Flecainid

Trimecain, lidocain-indikace

- i.v.podání
- komorové tachykardie, arytmie navozené digitalisem
- dříve-lék volby pro potlačení komorových extrasystol a tachykardií při AIM
- NÚL-somnolence, závrať, poruchy řeči, agitovanost, křeče, hypotenze

Antiarytmika-třída Ic

- výrazná deprese fáze 0
- výrazné zpomalení vedení impulsu
- bez vlivu na trvání akčního potenciálu
- Propafenon (beta lytická složka)
- lorkainid
- flekainid
- enkainid

II. BETABLOKÁTOR

- betablokátor metoprolol, pindolol, esmolol

III. Amiodaron

- blokáda kaliových kanálů IKr (prodl. repolar.)
- komplexní efekt všech tříd (zejm. též betablok.)
- pomaluje vedení, prodlužuje refrakt. periodu
- výrazně lipofilní, akumulace v tkáních, dlouhý poločas kolem 50 dnů, nutnost saturace
- indikace: SV tachyarytmie (léčba a profylaxe f. síní)
- komor. tachyarytmie (profylaxe i léčba arytmií u ICHSS či po IM)
- jediné antiarytmikum s prokázaným příznivým efektem na prognózu nemocných

III. Amiodaron

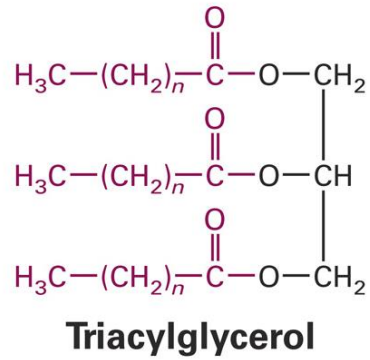
- Nežádoucí účinky
 - ⇒ poruchy vedení vzruchu, bradykardie
 - ⇒ plicní fibróza 0,01%
 - ⇒ dysfunkce štítné žlázy \uparrow i \downarrow ,
 - ⇒ kožní deposita mikrokrytalů způsobují fotosenzitivitu kůže vystavené slunečnímu záření (u $> 1/3$ léčených) a namodralou barvu exponované kůže.
 - ⇒ depozita mikrokrytalů vznikají i v rohovce.
Většina nežádoucích účinků je reverzibilní

IV. Ca BLOKÁTORY

- blokáda Ca kanálu verapamil

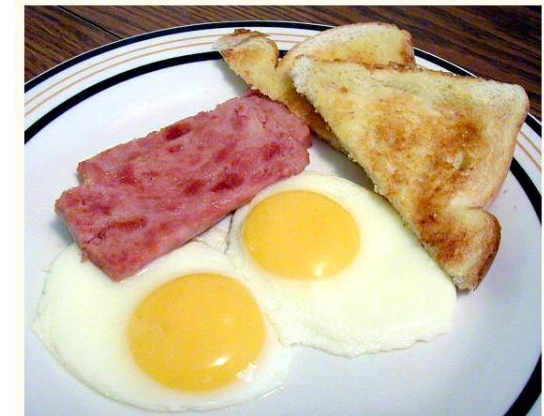
VII. ostatní

- digoxin, adenosin, MgSO₄



Hypolipidemika

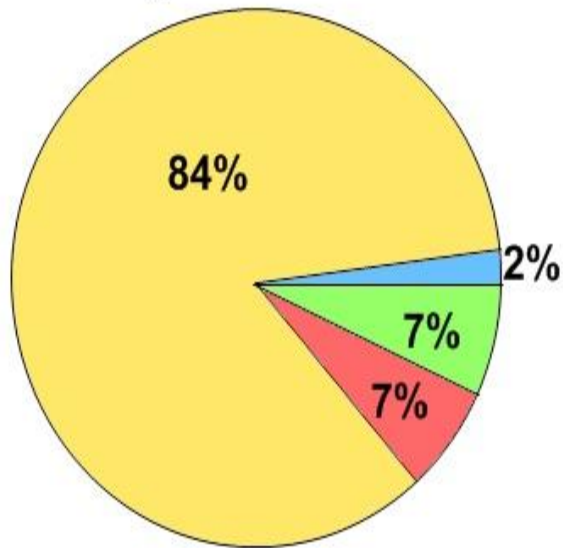
Terapie dyslipidemií



Ham and Eggs

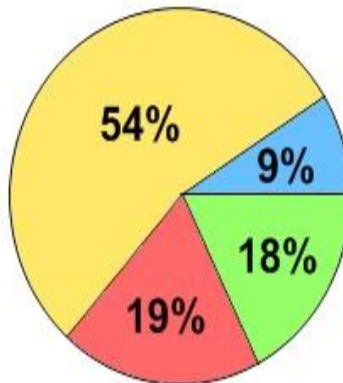
Složení lipoproteinů

Chylomikron



100-1000nm

VLDL



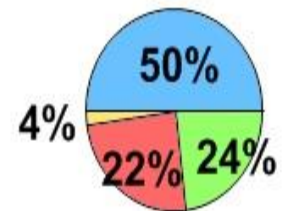
30-90nm

LDL




20-75nm

HDL



5-12nm

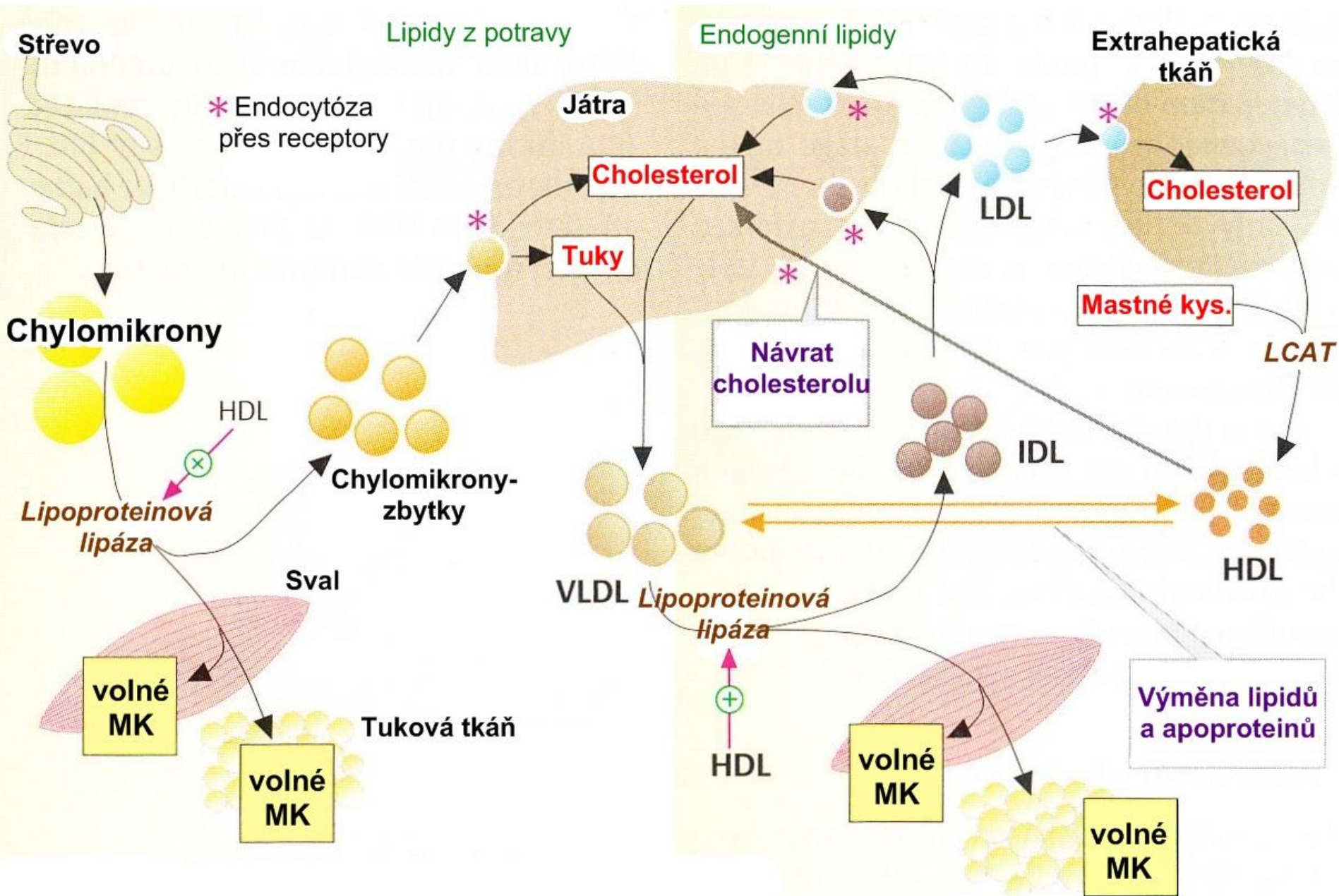
 Triacylglyceroly

 Cholesterol

 Fosfolipidy

 Proteiny

Metabolismus lipoproteinů



Tabulka SCORE

Ženy

Muži

Ženy

Muži

Systolický krevní tlak (mmHg)	Ženy		Věk	Muži	
	Nekuřačky	Kuřačky		Nekuřáci	Kuřáci
180	10 12 14 16 19	19 23 27 31 36	65	18 22 25 29 34	34 39 45 51 57
160	7 8 10 12 14	14 16 19 22 26		13 15 18 21 25	25 29 34 39 44
140	5 6 7 8 10	10 12 14 16 19		9 11 13 15 18	18 21 25 29 33
120	3 4 5 6 7	7 8 10 11 13		6 8 9 11 13	13 15 18 21 24
180	5 6 7 9 10	10 12 15 17 20	60	11 13 15 18 21	21 25 29 34 39
160	4 4 5 6 7	7 9 10 12 14		8 9 11 13 15	15 18 21 25 29
140	3 3 4 4 5	5 6 7 9 10		5 6 8 9 11	11 13 15 18 21
120	2 2 2 3 4	4 4 5 6 7		4 4 5 6 8	8 9 11 13 15
180	3 3 4 4 5	5 6 7 9 10	55	6 8 9 11 13	13 15 18 21 24
160	2 2 3 3 4	4 4 5 6 7		5 5 6 8 9	9 11 13 15 18
140	1 1 2 2 3	3 3 4 4 5		3 4 4 5 6	6 8 9 11 12
120	1 1 1 1 2	2 2 3 3 4		2 3 3 4 4	4 5 6 7 9
180	1 2 2 2 3	3 3 4 5 6	50	4 5 5 6 8	8 9 11 13 15
160	1 1 1 2 2	2 2 3 3 4		3 3 4 5 5	5 6 8 9 11
140	1 1 1 1 1	1 2 2 2 3		2 2 3 3 4	4 4 5 6 8
120	0 1 1 1 1	1 1 1 2 2		1 2 2 2 3	3 3 4 4 5
180	0 1 1 1 1	1 1 1 2 2	40	1 2 2 2 3	3 3 4 5 6
160	0 0 0 1 1	1 1 1 1 1		1 1 1 2 2	2 2 3 3 4
140	0 0 0 0 0	0 1 1 1 1		1 1 1 1 1	1 2 2 2 3
120	0 0 0 0 0	0 0 0 1 1		0 1 1 1 1	1 1 1 2 2

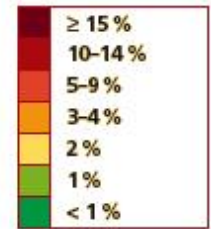
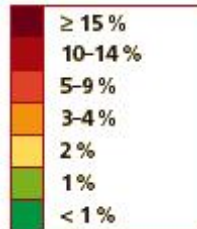
Systolický krevní tlak (mmHg)	Ženy		Věk	Muži	
	Nekuřačky	Kuřačky		Nekuřáci	Kuřáci
180	11 13 16 19 21	19 24 29 33 37	65	17 22 26 29 33	31 38 44 49 54
160	8 10 12 14 15	14 18 21 24 27		13 16 19 22 25	23 28 33 38 42
140	5 7 8 10 11	10 13 16 18 20		9 11 14 16 18	17 21 25 29 32
120	4 5 6 7 8	7 9 10 11 13		6 8 10 12 13	12 15 18 21 24
180	6 7 9 10 12	11 13 16 19 21	60	10 13 16 18 21	19 24 28 32 36
160	4 5 6 7 8	8 10 12 14 15		7 9 11 13 15	14 17 21 24 27
140	3 4 4 5 6	5 7 8 10 11		5 7 8 10 11	10 13 15 18 20
120	2 3 3 4 4	4 5 6 7 8		4 5 6 7 8	7 9 11 13 15
180	3 4 4 5 6	5 7 8 10 11	55	6 8 9 11 12	11 15 17 20 23
160	2 3 3 4 4	4 5 6 7 8		4 6 7 8 9	8 10 13 15 17
140	1 2 2 3 3	3 3 4 5 6		3 4 5 6 6	6 8 9 11 12
120	1 1 2 2 2	2 2 3 4 4		2 3 3 4 5	4 5 7 8 9
180	1 2 2 3 3	3 4 4 5 6	50	4 5 6 7 8	7 9 11 12 14
160	1 1 2 2 2	2 3 3 4 4		3 3 4 5 5	5 6 8 9 10
140	1 1 1 1 2	1 2 2 3 3		2 2 3 3 4	4 5 5 6 7
120	1 1 1 1 1	1 1 2 2 2		1 2 2 2 3	3 3 4 5 5
180	0 1 1 1 1	1 1 1 2 2	40	1 2 2 2 3	2 3 4 5 5
160	0 0 1 1 1	1 1 1 1 1		1 1 1 2 2	2 2 3 3 4
140	0 0 0 0 1	0 1 1 1 1		1 1 1 1 1	1 2 2 2 3
120	0 0 0 0 0	0 0 1 1 1		0 1 1 1 1	1 1 1 2 2

Celkový cholesterol (mmol)

Poměr celkového a HDL-cholesterolu

Desetileté riziko fatálního kardiovaskulárního onemocnění v ČR podle pohlaví, věku, systolického TK, celkového cholesterolu a kuřáckých návyků

Desetileté riziko fatálního kardiovaskulárního onemocnění v ČR podle pohlaví, věku, systolického TK, poměru celkového a HDL-cholesterolu a kuřáckých návyků.



Cílové hodnoty terapie DLP

	běžná populace	DM	KVO
TCH	< 5	< 4,5	< 4 [mmol/l]
LDL	< 3	< 2,5	< 2 [mmol/l]
Non-HDL	< 3,8	< 3,3	< 2,8 [mmol/l]
Apo-B	< 1	< 0,9	< 0,8 [g/l]

Optimální hodnoty:

HDL	muž > 1,0	žena > 1,2	[mmol/l]
TAG	obě pohlaví < 1,7		[mmol/l]

Dyslipidémie

Primární – vrozené poruchy rec., apolipoproteinů, enzymů

Sekundární

- Nedostatečně kompenzovaný **DM**, **hypothyreóza**, **Cushing sy** = **endokrinní onemocnění**
- Nefrotický sy, chronické renální selhání a dialýza = **nemoci ledvin**
- Cholestasis, hepatocelulární poškození = **nemoci jater**
- Abúzus **alkoholu**, **obezita** a mtb. sy = **výživa**
- **Gravidita** = fyziologická hyperlipidémie
- **NÚ léčiv!**

= **Glukokortikoidy, Cyklosporin A, thiazidová diuretika, neselektivní β -blokátory, estrogeny, gestageny, androgeny**



Režimová opatření

- Změna životního stylu musí vycházet z přesvědčení nemocného



- Vždy doprovází farmakoterapii!
- Zákaz kouření, změna stravovacích návyků, pravidelný pohyb, snížení obezity, prevence a kompenzace stresu
- HDL: ↓ kouření, abúzus alkoholu, ↑ pohyb
- Fytosteroly a fytostanoly (2 g/d), polynenasycené MK
- Intenzita a charakter pohybu podle možností a komorbidit pacienta

Léčiva dyslipidemií

1. LČ snižující plazmatický cholesterol:

a) snižující intestinální (re)absorpci žlučových kyselin/CH

IONTOMĚNIČE, EZETIMIB

b) inhibující jaterní syntézu cholesterolu a VLDL

STATINY, KYS. NIKOTINOVÁ

2. LČ snižující plazmatické TAG:

a) ovlivňující jaterní syntézu VLDL

KYS. NIKOTINOVÁ

b) ovlivňující konverzi plazmatických lipoproteinů

FIBRÁTY

Iontoměniče, pryskyřice

MÚ: ve střevním lumen **vyvazují žlučové kyseliny** a blokují tak jejich enterohepatální oběh

- 1 g pryskyřice naváže 100 mg ŽK
- **snížený návrat ŽK do jater**
- **zvýšená syntéza ŽK z cholesterolu** (aktivace 7- α -hydroxylázy)
- **zvýšené vychytávání LDL játry** (up-regulace LDL-receptoru)
- mobilizace cholesterolu z tkání a odstranění z krve
- kombinace se statiny, fibráty, kys. nikotinovou
- **kolestyramin, kolestipol, kolesevelam**

Iontoměniče

FK: nevstřebávají se (10^6 Da), nemetabolizují se

→ léčba dětí a žen ve fertilním věku

NÚ: časté, komplikují léčbu, snižují compliance

- **zácpa, nadýmání** (až 50 % pacientů); suchá, olupující se kůže
- malabsorbce vit. K, ↑ TAG, ALP, jaterních transamináz
- kolesevelam má nejnižší NÚ

INT: se současně podanými léčivy

- ↓ **biologické dostupnosti** = léčiva podávat 1 hod před nebo 4 hod po iontoměničích

HVLP: Vasosan P, Cholestagel

Ezetimib

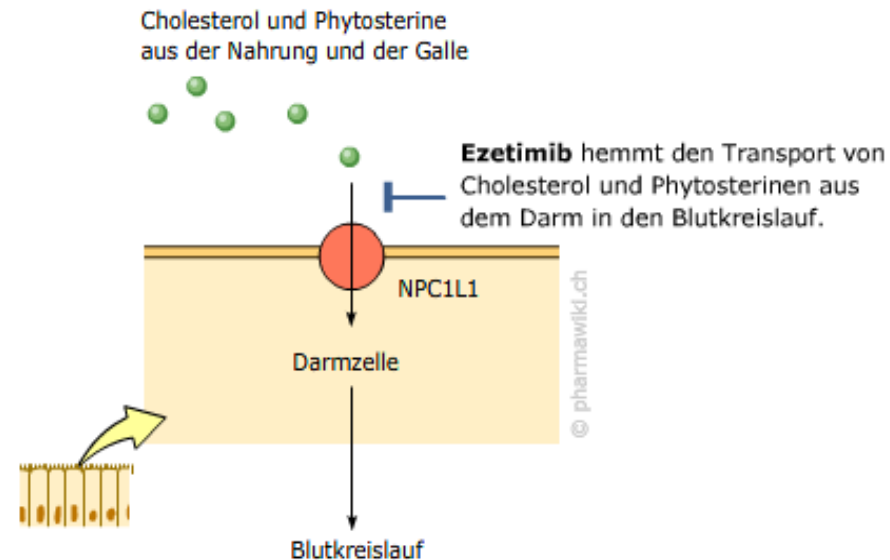
MÚ: inhibitor střevní absorpce sterolů = **blokátor transportního proteinu** → snížený přísun cholesterolu ze střeva do jater

- základní účinek: snížení LDL
- synergie se statiny (redukce LDL až o 25 %)
- **enterohepatální cirkulace** – dlouhý $T_{1/2}$ (22 hod)
z 80 % vylučován žlučí

NÚ: bolesti hlavy, GIT obtíže
nelze komb. s iontoměníči

HVLP: Ezetrol

Inegy (ezetimib + simvastatin)

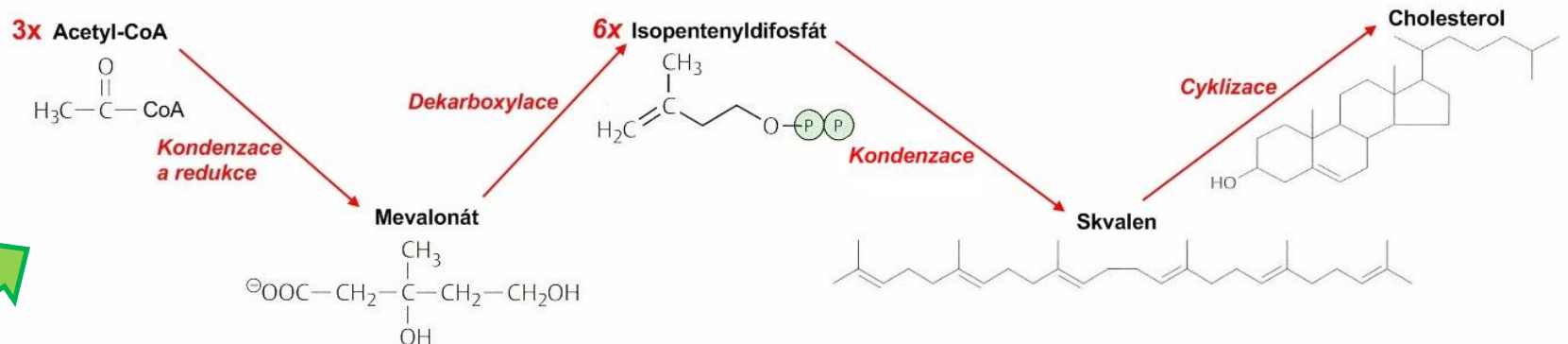


Statiny

- simvastatin, lovastatin, fluvastatin, pravastatin
- atorvastatin, rosuvastatin

MÚ: kompetitivní inhibitory HMG-CoA-reduktázy

- ↓ syntézy cholesterolu *de novo* v hepatocytech
- ↑ syntéza LDL-receptorů v játrech i dalších tkáních (up-regulace LDL-receptorů) = ↑ vychytávání cholesterolu



Statiny

FK: Biologická dostupnost různá (12-90 %)

- Výrazný **first-pass efekt** = zacílení účinku na játra
- Metabolizovány hlavně **CYP3A4** a **2C9** (novější)
- Simvastatin metabolizován pouze CYP3A4
- Exkrece většinou žlučí, někdy ledvinami (pravastatin)

INT: inhibitory CYP3A4 (azolová antimykotika, makrolidy, gemfibrozil...) → kumulace statinů → toxicita!

Statiny

NÚ: častější u seniorů, při kombinované léčbě, abúzu alkoholu

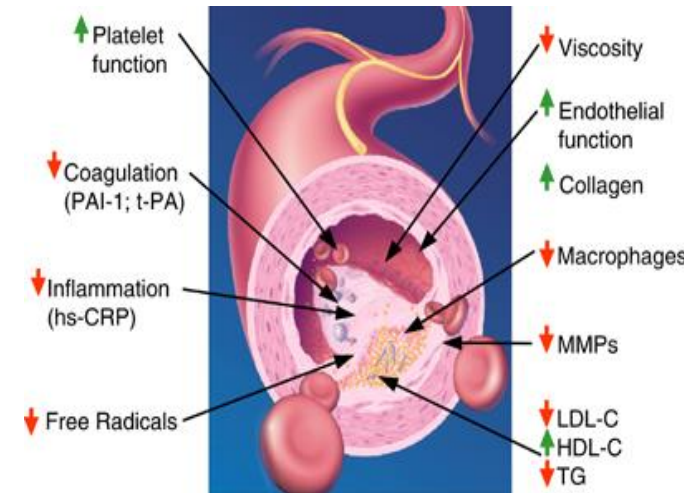
- ↑ aktivity jaterních transaminas
- ↑ kreatinkinasy (nutno monitorovat!)
- Myozitidy kosterních svalů
- **Rhabdomyolýza (rozpad svalů)** → selhání ledvin (ucpání myoglobinem), arytmie (hyperkalemie)
- Projevy toxicity většinou z důvodu **interakce na CYP450**

Statiny

IND: hypercholesterolémie ↑ LDL

- pleiotropní (extralipidové) účinky:

- antiagregační působení
- blokáda proliferace buněk hladkého svalstva endotelu
- zlepšení endoteliální dysfunkce (↑ produkce NO)



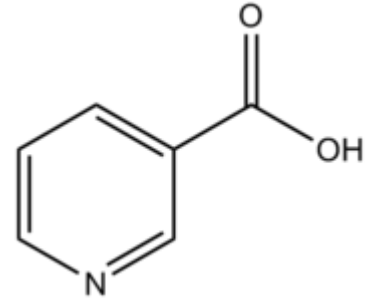
KI: gravidita, laktace, děti (omezené zkušenosti)
jaterní onemocnění

Statiny

- **simvastatin** – Apo-simva, Coralip, Corsim, Egilipid, Gensi, Inegy, Simgal, Simvacard, Simvax, Vasilip, Zocor...
- **lovastatin** – Medostatin
- **fluvastatin** – Lescol, Fluvastatin Actavis, Fluvastatin Mylan
- **atorvastatin** – Apo-atorvastatin, Atorgamma, Atoris, Atraven, Caduet, Larus, Sortis, Spatizalex, Torvacard, Triglyx, Tulip...
- **rosuvastatin** – Crestor, Mertenil, Rosucard, Rosumop, Zahron...

Kyselina nikotinová (niacin)

+ deriváty: **acipimox**, **xanthinol nikotinát**



MÚ: není zcela jasný

snížení syntézy TAG → ↓ VLDL (játra) → ↓ LDL

nutné **vysoké dávky** (≠ suplementace vitamínu)

FK: p.o. dobrá absorpce, mtb. v játrech, exkrece ledvinami

I: všechny dyslipidemie, také do kombinací

snižuje hladinu TAG až o 60 % a TCH o 15-30 %

Kyselina nikotinová

uvolnění PGs

NÚ: typicky flush

- kožní zarudnutí
- pruritus
- hyperurikémie (KI dna), hyperglykémie (R-KI DM)
- ↑ jaterních transaminas (KI nemoci jater, abúzus alkoholu); GIT obtíže

HVLP Tredaptive = kombinace s laropiprantem (antagonista PGD₂ receptorů)



Fibráty

- fenofibrát, ciprofibrát, bezafibrát, (gemfibrozil, klofibrát)

MÚ: agonisté jaderných PPAR- α receptorů* → snížení produkce

VLDL játry, \uparrow aktivity LPL, \uparrow lipolýzy a β -oxidace

- \downarrow VLDL (TAG) o 35% → \downarrow TCH a LDL; mírně \uparrow HDL

- Antioxidanty, antitrombotický účinek, protizánětlivý účinek

I: všechny dyslipidemie, nejčastěji diabetická (\uparrow TAG)

ne fam. hypertriglyceridémie (typ I – deficiencie LPL)

FK: dobrá absorpce ze střeva, \uparrow vazba na proteiny plazmy, **enterohepatální cirkulace**, exkrece hlavně ledvinami, **dlouhé poločasy** – fenofibrát 20 hod, ciprofibrát 80 hod!

*peroxisome proliferator-activated receptors

Fibráty

NÚ: běžné GIT obtíže

- riziko vzniku žluč. kamenů (↑ CH ve žluči)
- ↑ jaterních transaminas
- myalgie, svalová únava → **myozitidy** → riziko **rhabdomyolýzy**, arytmii, selhání ledvin (INTERAKCE!)
- klofibrát – starší zástupce, chronická toxicita = cholelithiáza

KI: jaterní a renální onemocnění, nemoci žlučníku, gravidita, laktace

HVLP: Duolip, Fenofix, Lipanthyl, Lipirex, Lipohexal, Suprelip, Lipanor

Inhibitor PCSK9 proteázy

- **Inhibitory PCSK9 proteázy**

- PCSK9 proteáza (protein-convertase subtilisin/kexin typ 9) se účastní intra a extracelulární regulace exprese LDL receptoru
- zabraňují degradaci LDL receptorů zprostředkované PCSK9
- v ČR registrována látka ***evolocumab*** – NÚ: imunosuprese, artralgie

