

MUNI  
MED

# Ateroskleróza a ICHS

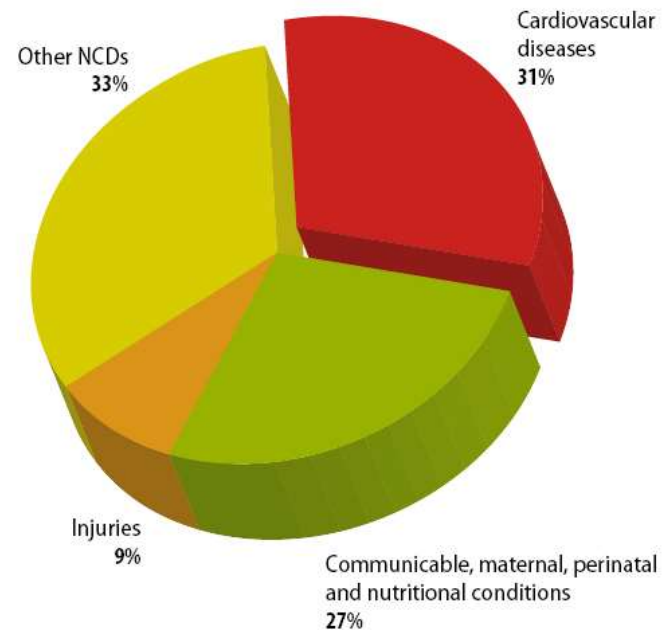
# Ateroskleróza - definice

- Athera – kaše, sclerosis – ztvrdnutí
- Jedná se o zánětlivé onemocnění cévní stěny (zejm. tepenné) charakterizované akumulací lipidů v přeměněných makrofázích – pěnových buňkách
- Vzniká tak aterosklerotický plát, který v závislosti na své stabilitě může způsobit akutní či chronickou okluzi

# Ateroskleróza - epidemiologie

- Kardiovaskulární choroby tvoří celosvětově asi 1/3 všech úmrtí (nejčastější příčina)
- V ČR a Evropě je podíl cca 1/2
- Z toho asi 80% připadá na nemoci spojené s aterosklerózou, zejména srdce a mozku
- Jedná se také o nejrozšířenější příčinu morbidity a invalidity.
- U žen nastupuje v průměru cca o 10 let později než u mužů, v celkovém součtu je incidence i úmrtnost podobná

Distribution of major causes of death including CVDs (1).



# ICHS a COM – mortalita (WHO 2011)

Figure 27 World map showing Ischemic heart disease mortality rates (age standardized, per 100 000) (7).

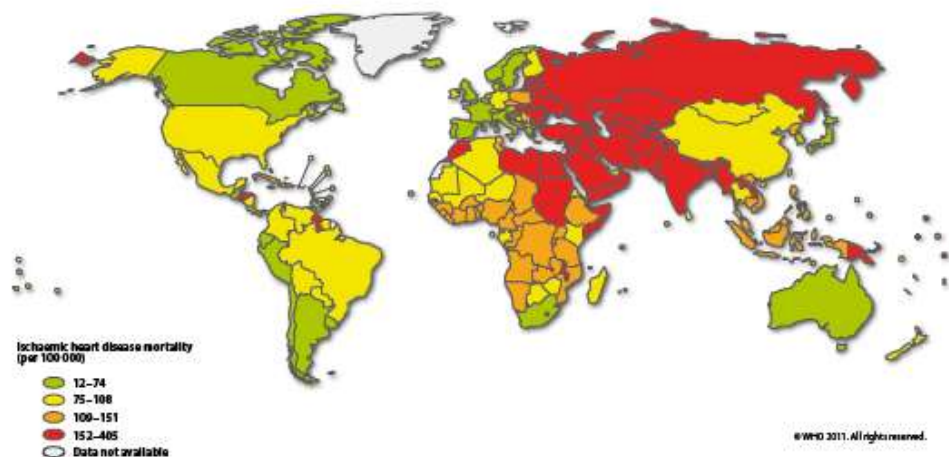
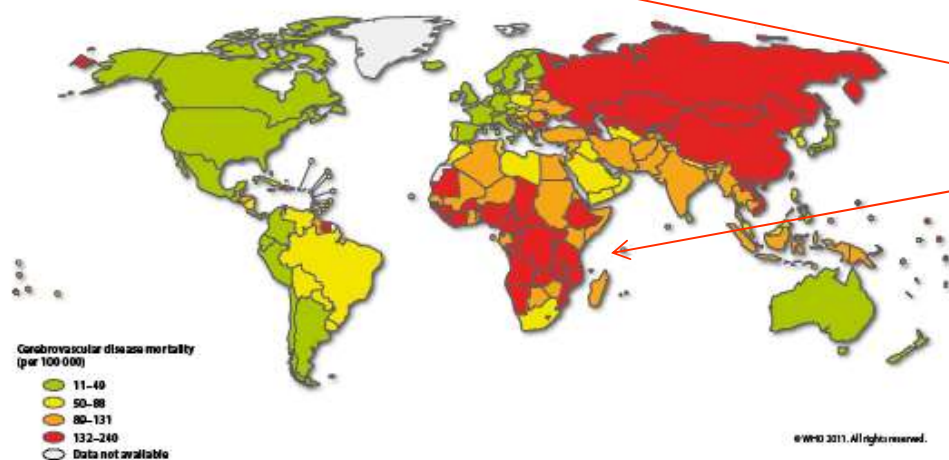
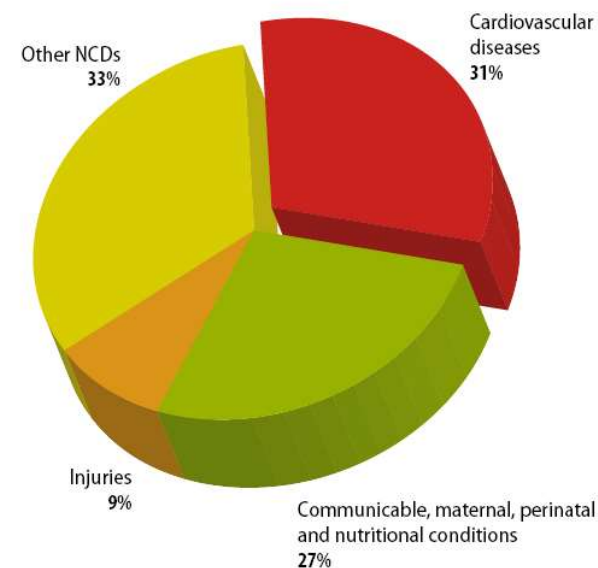


Figure 28 World map showing cerebrovascular disease mortality rates (age standardized, per 100,000) (7).



Distribution of major causes of death including CVDs (7).



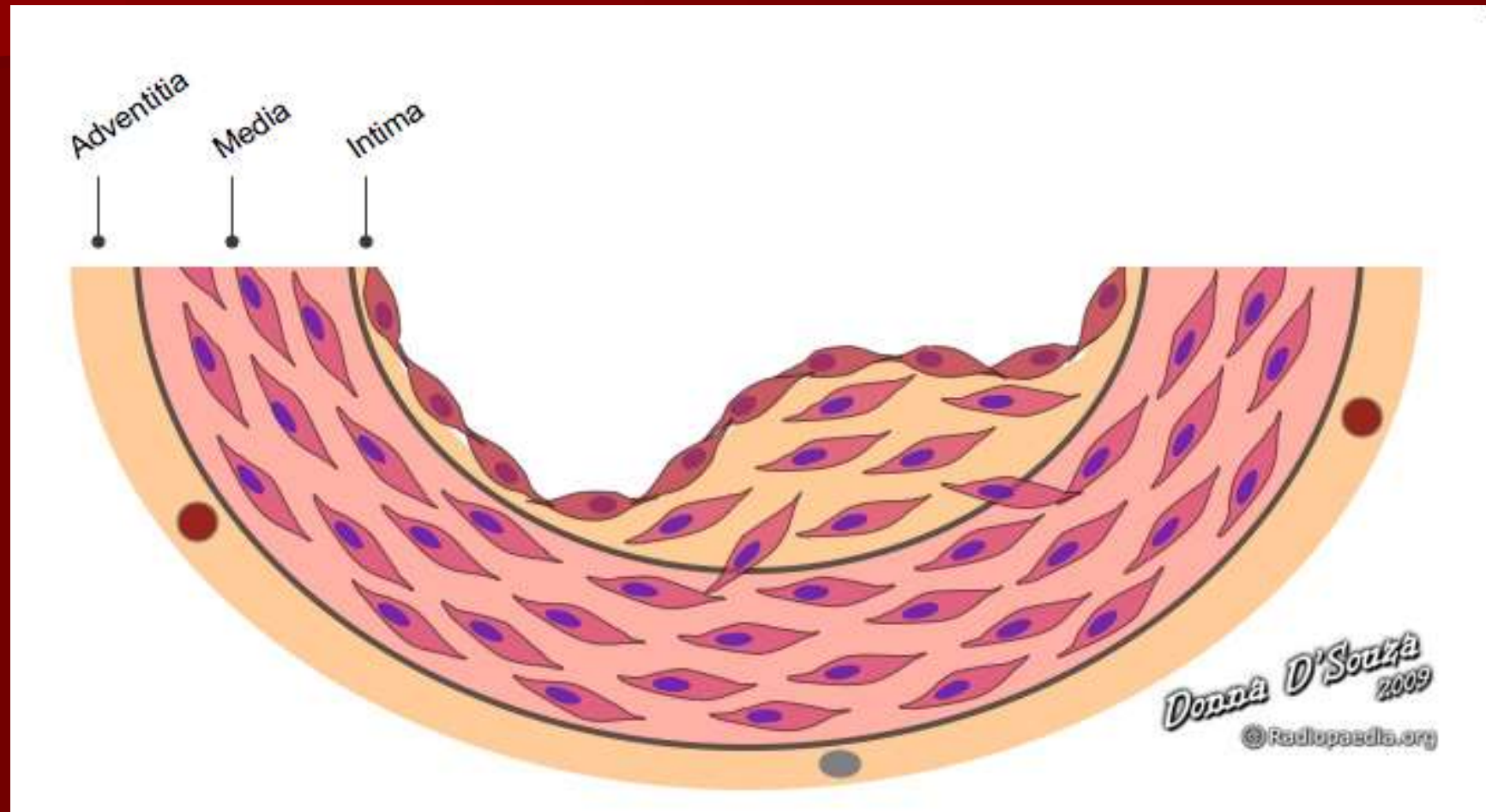
Včetně hemorrhagické CMP

WHO (2011), 'World Health Organization - Global atlas on CVD prevention and control, URL: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241564373\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241564373_eng.pdf).

# Patogeneze – teorie

- V patogenezi aterosklerózy se uplatňuje více mechanismů
  - Je tedy možné zaujmout více úhlů pohledu na aterosklerózu
- 1) „endoteliální teorie“ („response to injury“ – ateroskleróza jako následek poškození endotelu a následné zánětlivé reakce) – Russell Ross, 1973
  - 2) „autoimunitní teorie“ (buněčný typ autoimunity - infiltrace subendoteliálního prostoru leukocyty, zejm. T-lymfocyty a makrofágy, převaha zánětlivých molekul a cytokinů, vychytávání oxidovaných lipoproteinů makrofágy a jejich přeměna v pěnové buňky, migrace hladkých svalových buněk) – Rudolf Virchow, 1856
  - 3) „nádorová teorie“ (proliferace a klonální selekce zejm. u SMC) - Benditt & Benditt, 1973
  - 4) „lipidová teorie“ (poškození endotelu tepen oxidovanými lipoproteinovými částicemi, zejm. LDL a remnanty VLDL či chylomikronů, propagace aterosklerózy v důsledku jejich retence a receptorových vazeb) – Nikolaj Aničkov (Anitschkow), 1913

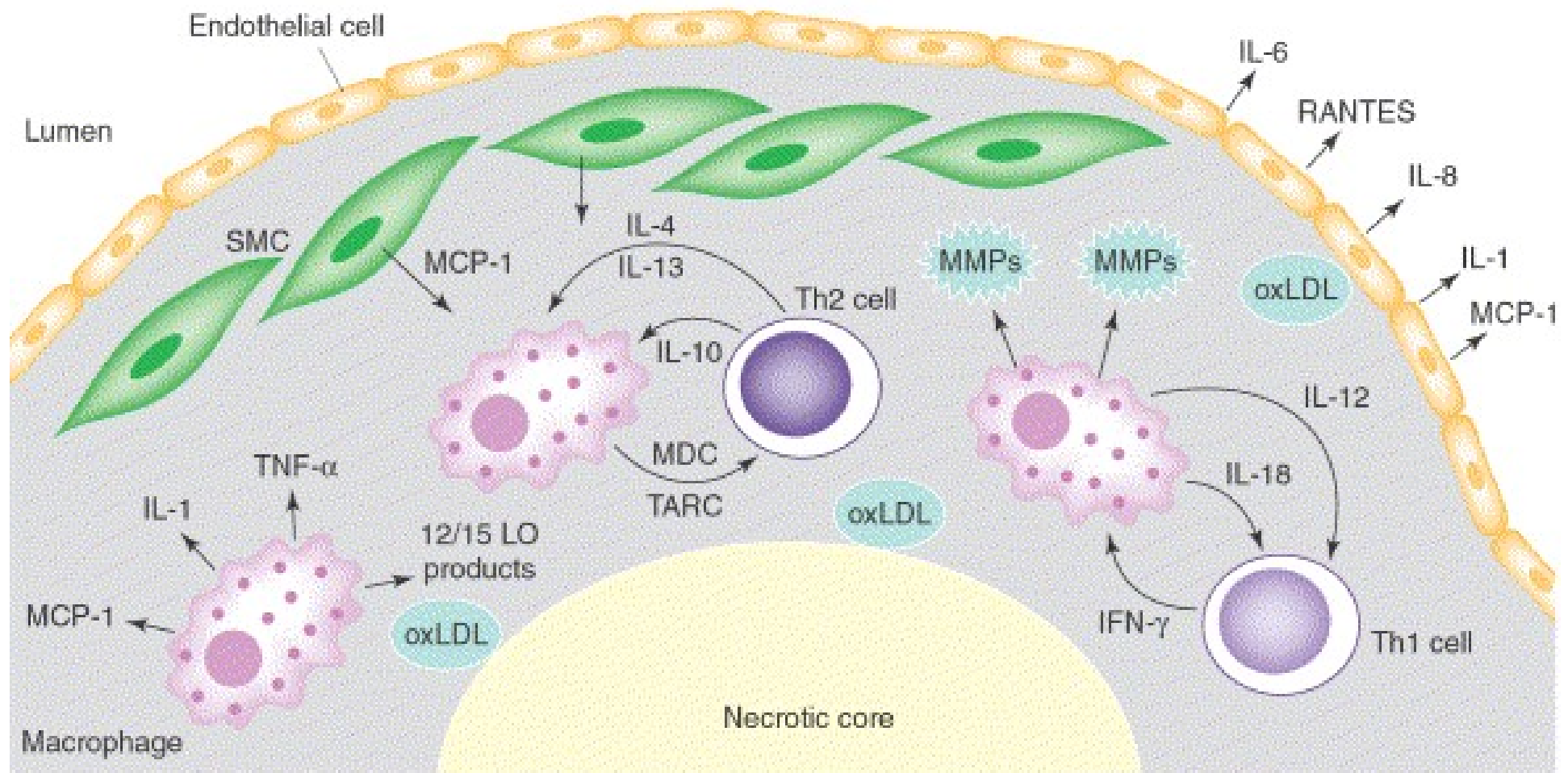
# Cévní stěna



# Endoteliální poškození a dysfunkce

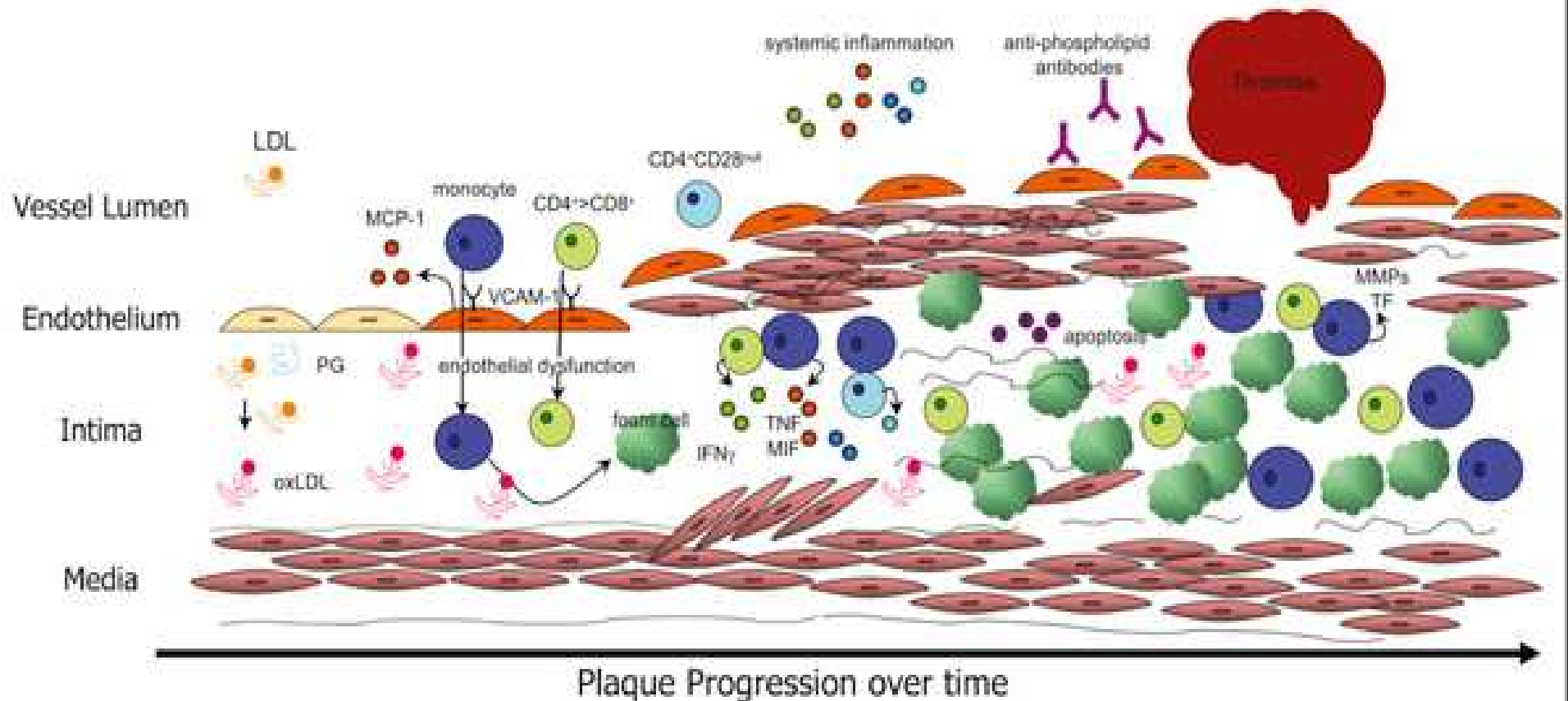
- Endoteliální dysfunkce časově předchází rozvoji aterosklerózy
- Projevuje se zejména sníženou syntézou NO → vasokonstrikce, sníženou syntézou antikoagulačních faktorů (TFPI, trombomodulin)
- Dále: zvýšená exprese cytokinů a adhezivních molekul (ICAM, VCAM), zvýšená propustnost – „prosakování“ částic (zejm. lipoproteinů) z krve do subendoteliálního prostoru
- K poškození endotelu dochází působením následujících mechanismů:
  - 1) Mechanické namáhání při hypertenzi
  - 2) Nízké nebo proměnlivé „střížné napětí“ (shear stress) cévní stěny – určuje predilekční lokality
  - 3) Neenzymová glykace proteinů endotelu při hyperglykémii
  - 4) Složky cigaretového kouře (zejm. dehet) – zvyšují riziko aterosklerózy 3-6x, nejsilnější rizikový faktor aterosklerózy tepen dolních končetin
  - 5) Zánět o nízké intenzitě (low grade inflammation)
  - 6) Lipotoxicita – poškození oxidovanými lipoproteiny, zejm. LDL – ty pak dále pronikají do subendoteliálního prostoru

# Úloha zánětu v ateroskleróze





# Endoteliální dysfunkce, oxLDL a záněť



Full, L. E., Ruisanchez, C., Monaco, C. (2009), 'The inextricable link between atherosclerosis and prototypical inflammatory diseases rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus', *Arthritis Res Ther*, 11 (2), 217.

# Zánět cévní stěny

- Makrofágy v cévní stěně vychytávají poškozené (oxidované) lipoproteiny (zejm. LDL) pomocí svých „scavengerových“ (čistících) receptorů
- Tak vznikají pěnové buňky, produkující řadu zánětlivých mediátorů
- Dalším autoantigenem mohou být heat shock proteiny (Hsp 60)
- Pěnové buňky podporují migraci dalších leukocytárních populací
- Navíc dochází k migraci buněk hladké svaloviny z medie do intimy a jejich proliferaci – může vést až k okluzi cévního lumen
- Hladké svalové buňky v aterosklerotické lézi jsou oligoklonální, část pochází z cirkulujících prekurzorů
- V patogenezi se uplatňují také T-lymfocyty – zejména typ Th1, Th17 – jejich cytokiny podporují migraci monocytů
- Naopak frakce Treg (CD25+) je antiaterogenní
- V rozvinutém aterosklerotickém plátu jsou i neutrofily

# Infekční agens asociovaná s rozvojem aterosklerózy

Chlamydia (možná kauzální úloha v cévní zánětlivé reakci – „infekční hypotéza“ – Pekka Saiku, 1992)

HIV

CMV (Cytomegalovirus)

Staphylococcus

Salmonella

Pneumococcus

Proteus

Herpes Simplex

Klebsiella

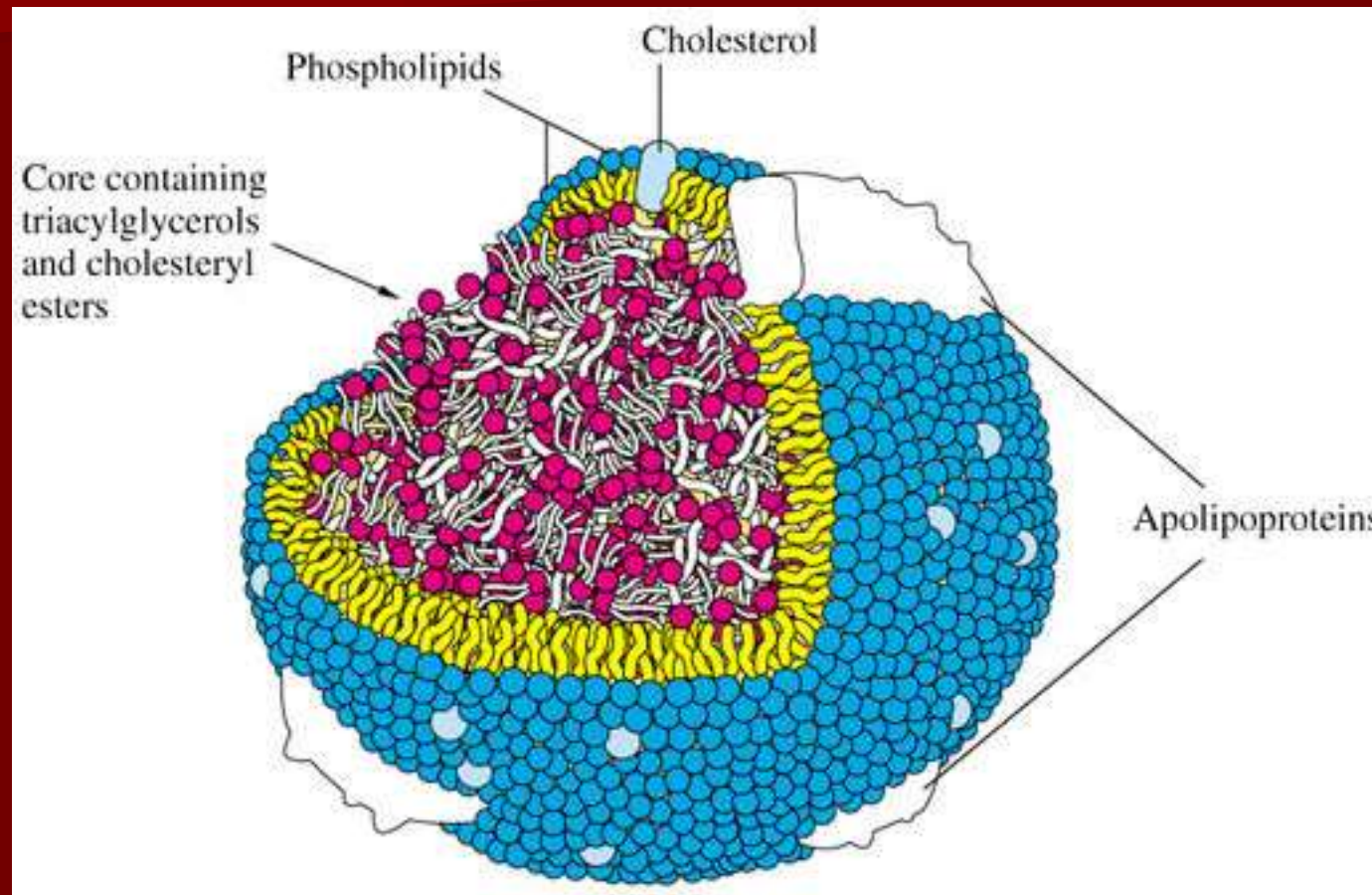
Meningococcus

Helicobacter Pylori

Hepatitis- C

Mycobacterium TB

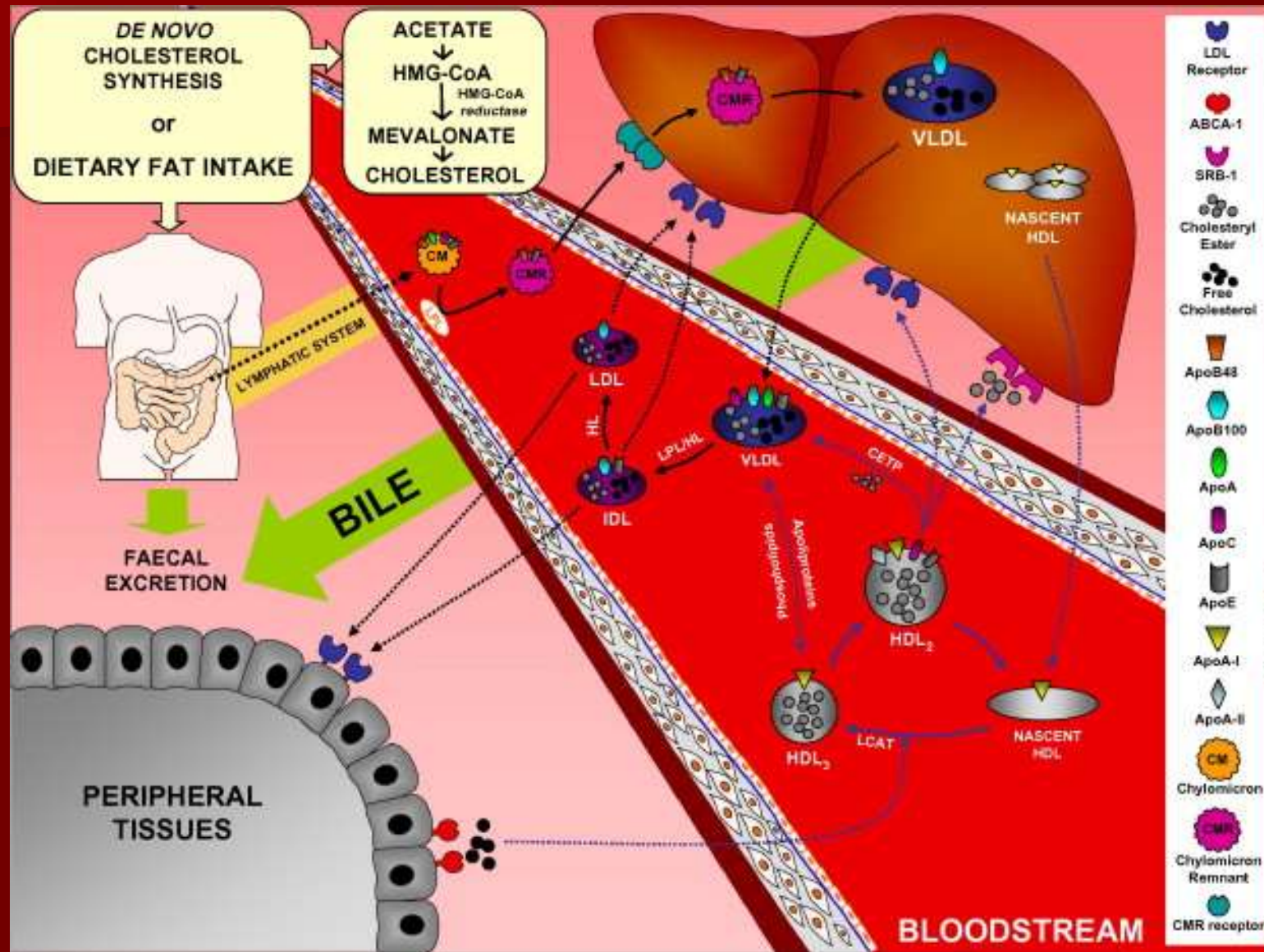
# Lipidy a ateroskleróza



# Frakce lipoproteinů

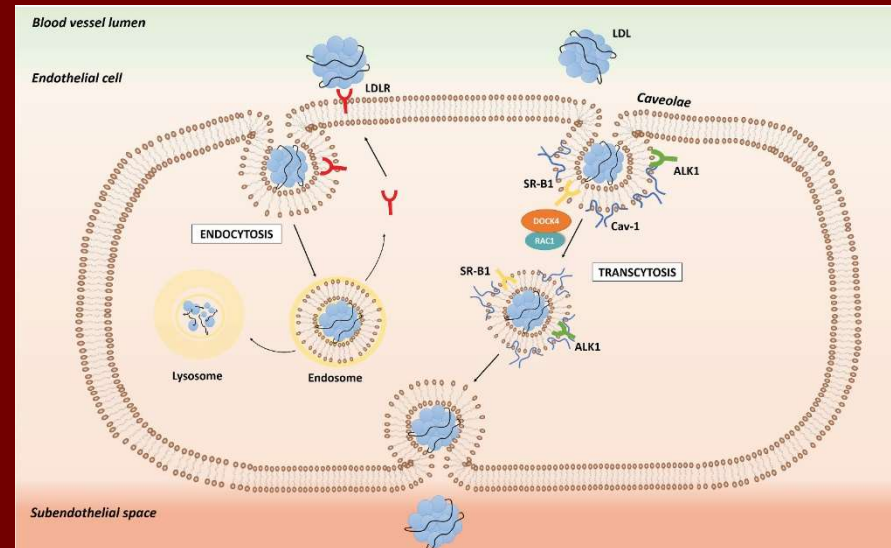
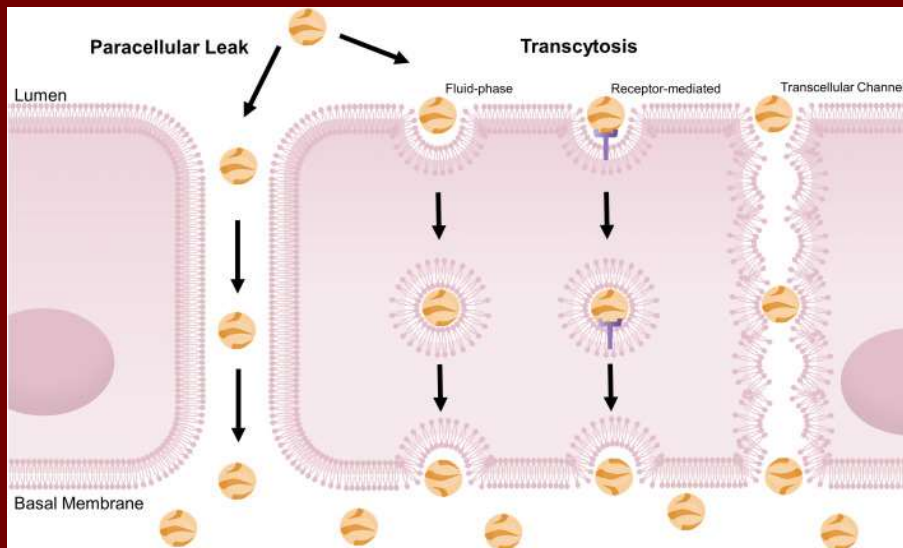
- Aterogenní: LDL, remnanta chylomikronů a IDL, Lp (a)
- Aterogenní modifikace (oxidace, glykace, agregace)
  - v cirkulaci
  - v subendoteliálním prostoru
- Antiaterogenní: HDL
- Mutace v apolipoproteinech, jejich receptorech a funkčně svázaných enzymech mohou zapříčinit monogenní formy aterosklerózy

# Metabolism lipoproteinů



# Průnik aterogenních lipoproteinů

- Musí být dostatečně malé (tj. ne chylomikrony a čerstvé VLDL)
- V endotelu transcelulární transport (vezikuly) a paracelulární transport („leaky junctions“)
- V transcelulárním transportu se podílejí scavengerové receptory SR-B (naopak vazba na LDL-receptor podporuje internalizaci lipoproteinu – role předchozích aterogenních modifikací)



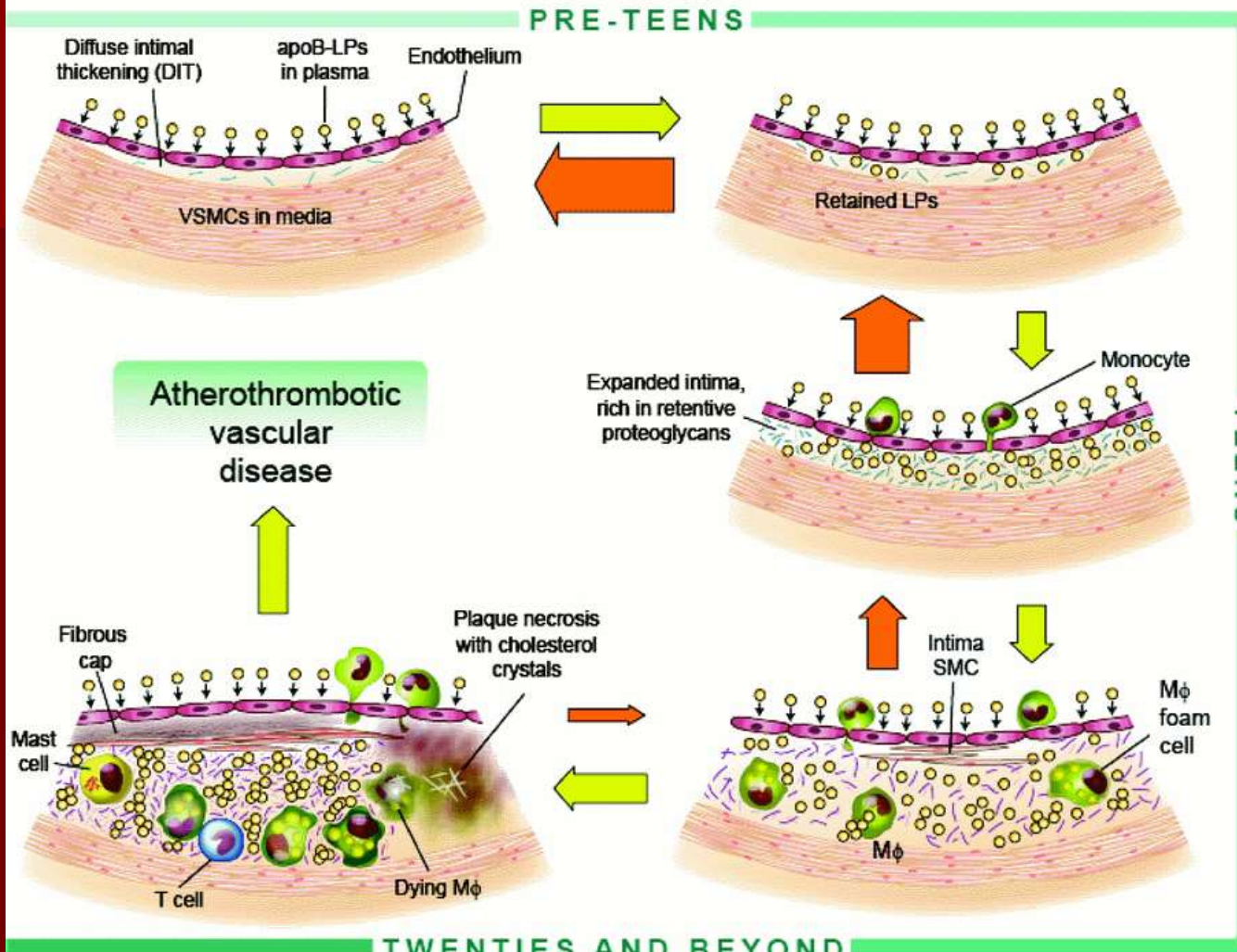
# Retence v subendoteliálním prostoru

- Vezikulární transport endoteliemi probíhá oběma směry
  - tj. rychlé odstraňování volných lipoproteinů ze subendoteliálního prostoru
- Vazba na subendoteliální glykosaminoglykany → retence
- Další modifikace (oxidace / glykace / agregace...) → vazba na scavengerové receptory makrofágů („toxické lipoproteiny“)



- Pre-lesional susceptible area of the arterial wall with diffuse intimal thickening (DIT)
- Lowering plasma apoB LPs and decreasing risk factors will prevent future vascular disease

- Early lipoprotein retention
- Lowering plasma apoB LPs and decreasing risk factors will readily promote removal of atherogenic components and prevent maladaptive responses and future disease



- Early responses to LP retention, e.g., monocyte entry

- Lowering plasma apoB LPs and decreasing risk factors will readily promote removal of atherogenic components and prevent further responses and future disease

- Future strategies to prevent LP retention are likely to be most feasible up to this stage

- Advanced responses to LP retention, including maladaptive inflammation, Mφ death, and plaque necrosis
- LP retention continues to accelerate
- Lowering plasma apoB LPs and reducing risk factors can promote removal of atherogenic components and promote regression, but reversal is more difficult and prolonged, and vascular disease may still develop

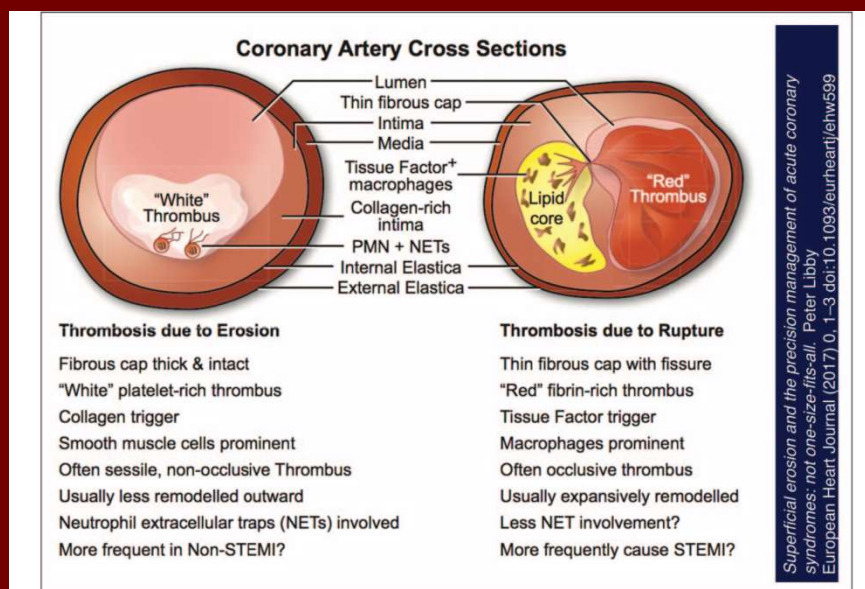
- Continued responses to LP retention, e.g., Mφ foam cell formation and SMC migration
- LP retention starts to accelerate
- Lowering plasma apoB LPs and other risk factors can still promote removal of atherogenic components, promote regression, and prevent further responses and future disease

# rozvoj aterosklerózy

- iniciace
- zánět
- remodelace cévní stěny
- tvorba fibrózní čepičky
- ztenčení/destabilizace čepičky
- ruptura plátu
- trombóza
- u stabilního plátu – chronická okluze

# Trombóza

- Patologická aktivace hemostázy v cévním řečišti nebo v srdečních dutinách
- V arteriích obvykle následek poškození cévní stěny. výrazná role aktivace destiček
- Ulcerace nebo prasknutí fibrózní čepičky



**FIGURE 1.** Distinct mechanisms can trigger coronary thrombosis because of superficial erosion versus fibrous cap rupture. This figure portrays cross-sections of coronary arteries. The image on the left represents thrombosis because of erosion as a 'white' mural thrombus overlying a lesion rich in extracellular matrix. Endothelial cell death and desquamation can uncover basement membrane collagen that might promote platelet-rich thrombi. Recruited polymorphonuclear leucocytes (PMN) could contribute

# Virchowova trias

## ■ Stavy vedoucí ke vzniku trombu

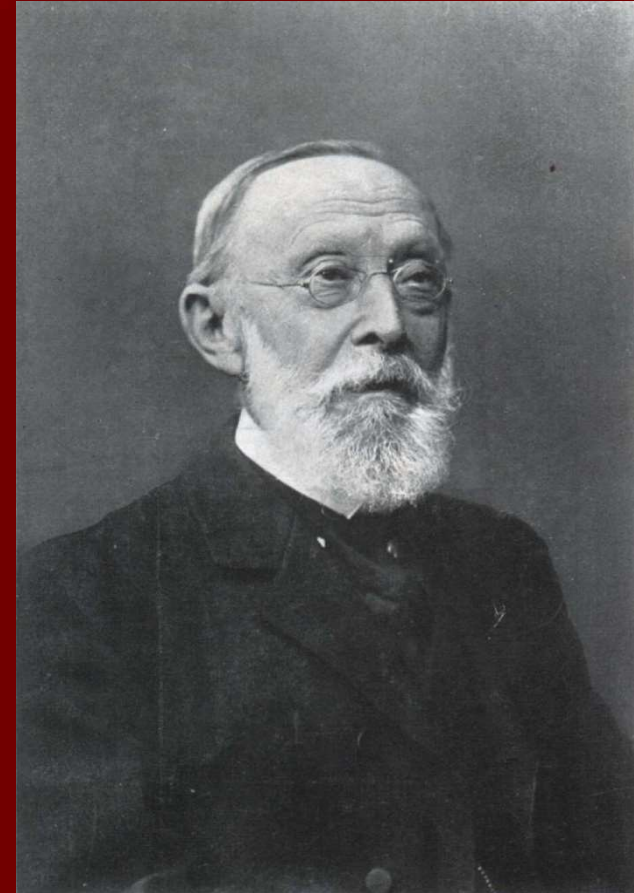
### 1) porucha toku krve

- např. stagnace při imobilizaci, fibrilace síní, srdeční selhání

### 2) porucha cévní výstelky

- např. ruptura aterosklerotického plátu, umělé povrchy, poškození endotelu - ↓trombomodulin

### 3) trombofilní stavy

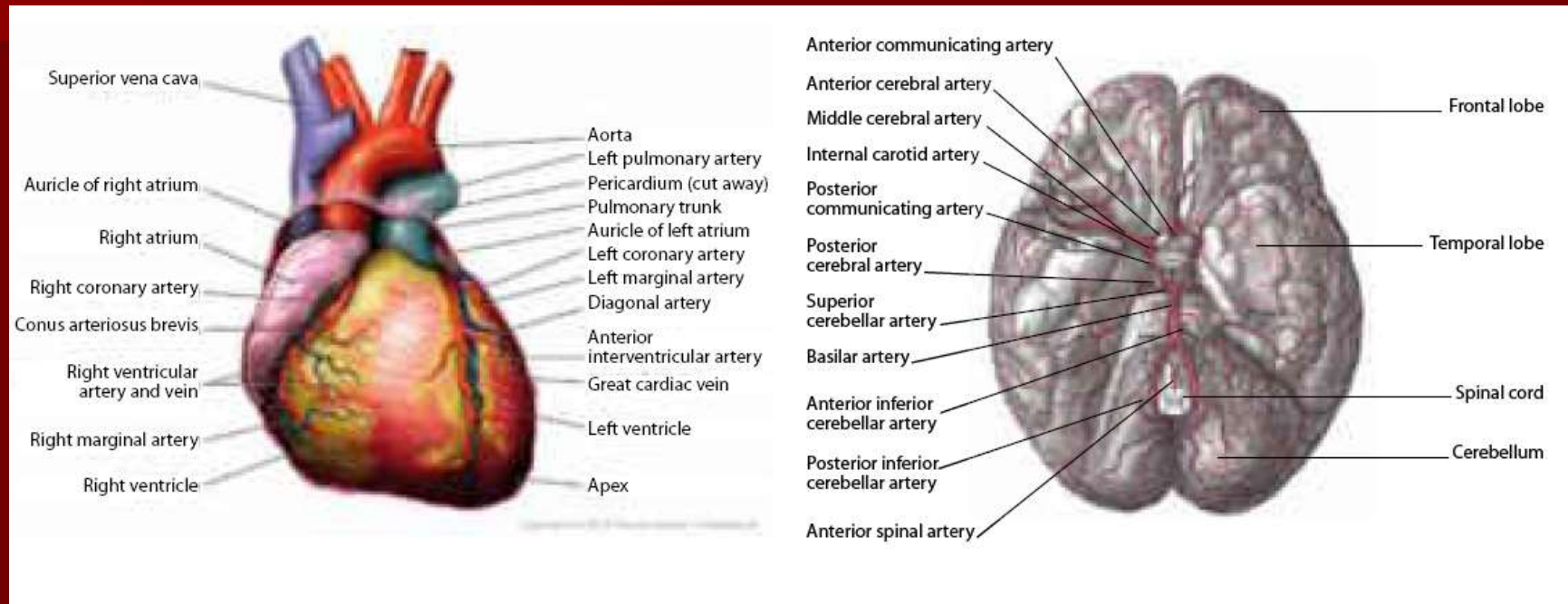


Rudolf Virchow (1821-1902),  
německý patolog a politik

# Genetika aterosklerózy

- Celková heritabilita koronární nemoci srdeční a cerebrovaskulární aterosklerózy je asi 50%
- U aterosklerózy periferních tepen méně (20-30%)
- Polygenní determinace (s výjimkou těžkých vrozených poruch lipidového metabolismu a vaskulopatií na čistě imunitním podkladě)
- „Thrifty genotype hypothesis“ – primární nastavení lidského organismu je obezitogenní a prozánětlivé (pochází z „věku moru a hladu“)
- Asi 300 kandidátních genů, běžné varianty mají malé efekty
- Genetické studie (vč. celogenomových) vysvětlují jen cca 25% z celkové heritability – obdobně u jiných komplexních chorob – co se zbytkem?

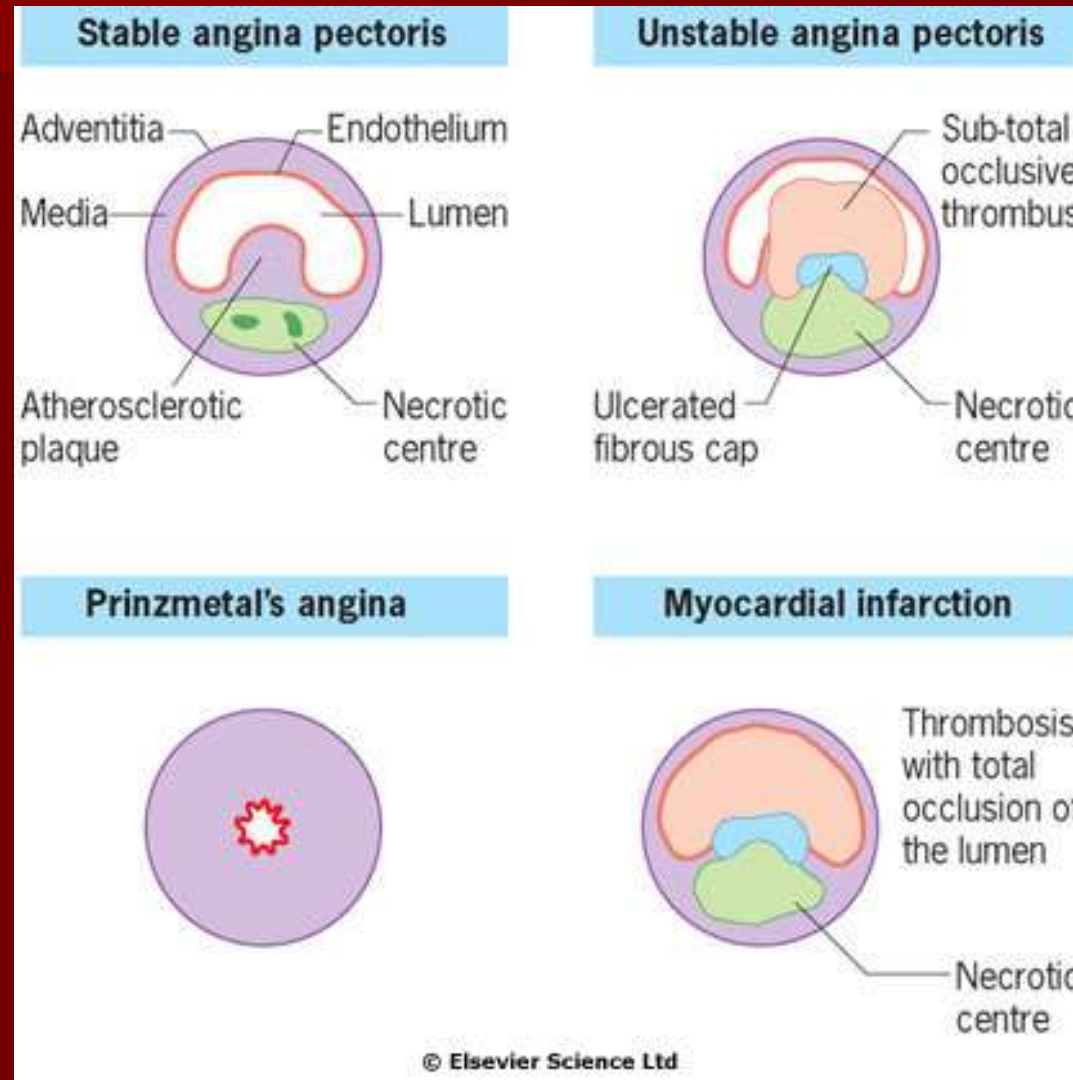
# Onemocnění spojená s aterosklerózou



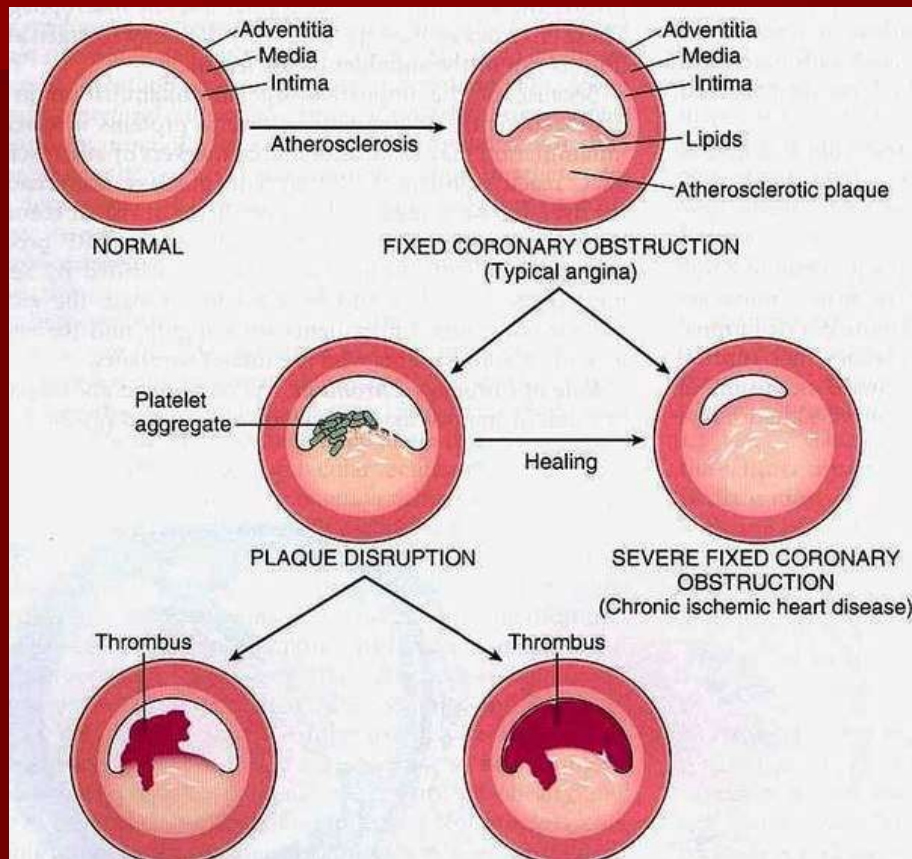
Infarkt myokardu  
Ischemická choroba srdeční (s  
anginou pectoris)  
Srdeční selhání

Ischemická cévní mozková  
příhoda  
Vaskulární demence

# Formy koronární aterosklerózy:

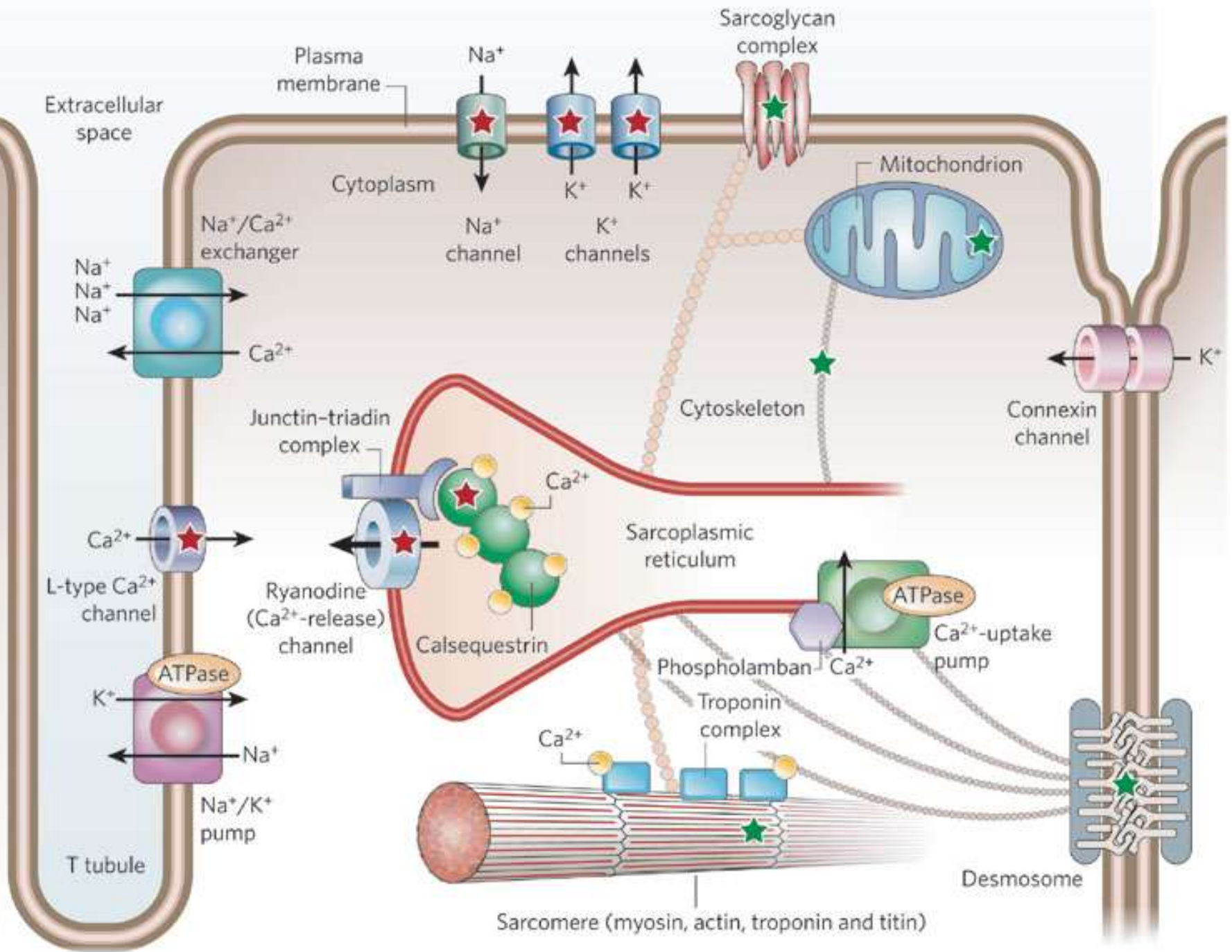


# Stabilní a nestabilní plát u ICHS



- **Stabilní angina pectoris**
  - bolest při námaze
- **Nestabilní angina pectoris**
  - akcelerovaná AP, nebo bolest i v klidu, snížená reakce na vazodilatancia
  - Forma akutního koronárního syndromu
- **Minimální myokardiální léze**
  - Bolest na hrudi + laboratorní markery IM
  - Bez nálezu na EKG nebo poruchy kontraktility dle zobrazovacích metod
- **Non-STEMI**
  - teoreticky ~ non-QIM ~ subendokardiální IM)
- **STEMI**
  - teoreticky ~ QIM ~ transmurní IM)





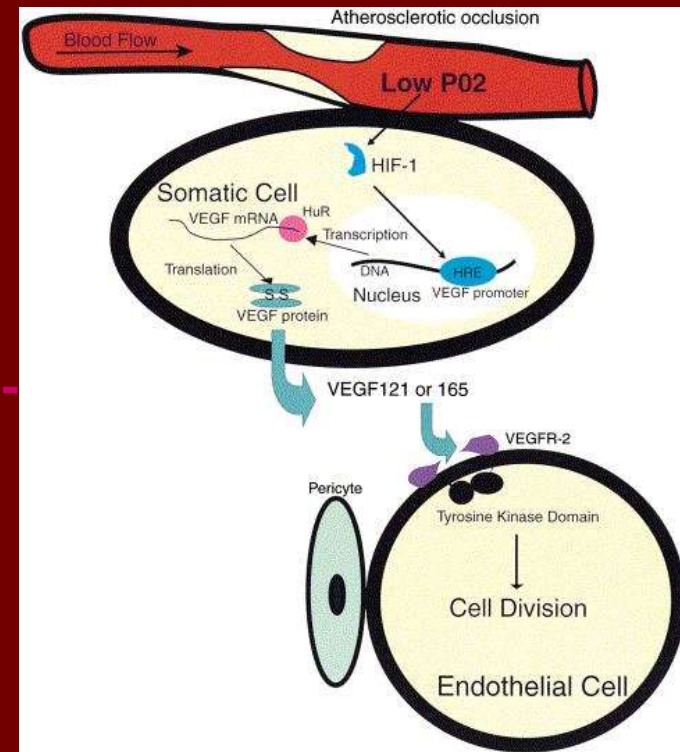
# Extrakce O<sub>2</sub> různými tkáněmi /orgány

Tkáň / orgán	CaO <sub>2</sub> - CvO <sub>2</sub> (vol %)	% extrakce
srdce	10 - 12	<b>65 - 70</b>
kosterní sval (v klidu)	2 - 5	13 - 30
ledvina	2 - 3	13 - 20
střevo	4 - 6	25 - 40
kůže	1 - 2	7 - 13
celý organismus		20 - 30 %

- teoreticky maximální množství kyslíku, které může být v dané tkáni extrahováno (CaO<sub>2</sub> - CvO<sub>2</sub>) je asi 20 vol % (při CaO<sub>2</sub> = 200 ml O<sub>2</sub>/l = 20 vol %)
- ve skutečnosti je však maximální extrakce kyslíků asi 15 - 16 vol % vzhledem ke povaze disociační křivky hemoglobinu
- z tohoto pohledu již zdravé srdce extrahuje už v klidu dvě třetiny veškerého fyziologicky dostupného kyslíku (10 - 12%)
- při zátěži je nutno zvýšit průtok krve myokardem (**koronární rezerva**), zvýšení extrakce již není možné (např. posunem disociační křivky Hb)

# Koronární průtok – kvantitativní aspekty

- množství kyslíku přiváděné koronární krví ( $VO_2$ ):
  - $\sim 45$  ml  $O_2$ /min
  - $VO_2 = Q_m \times CaO_2$ 
    - průtok myokardem ( $Q_m$ ) = 210 – 240 ml/min v klidu
    - ale 1000 – 1200 ml/min během zátěže
    - koncentrace kyslíku v arteriální krvi ( $CaO_2$ ) = 200 ml  $O_2$ /l
      - pro  $PaO_2 = 13.3$  kPa a  $c[Hb] = 150$  g/l
- **spotřeba v klidovém stavu:  $\sim 30$  ml  $O_2$ /min, tj.  $\sim 65 - 70\%$  dostupného  $O_2$ )**
  - velmi vysoká extrakce  $O_2$  (A -  $VO_2$  difference) ve srovnání s jinými orgány
- při takovéto extrakci je jediným mechanismem, který dovede zvýšit přívod kyslíku do myokardu **zvýšení krevního přítoku**
  - zvýšení extrakce z hemoglobinu acidózou, teplotou aj. (tj. posun doprava v disociační křivce) zde již není účinné
  - Při konstantním tlaku v aortě tohoto lze docílit jedině **vazodilatací v koronárním řečišti = koronární rezerva** (norma cca 5 – 6x)



# Biochemické změny u srdeční ischemie

- Tkáňová hypoxie
- Útlum energetického metabolismu (↓ATP a kreatin fosfát)
- Snížená utilizace mastných kyselin, později i glukózy
- ↑ROS
- ↓pH
- ↑Ca<sup>2+</sup> v cytosolu
  - Zvyšuje energetickou spotřebu – bludný kruh

# Remodelace srdce na buněčné úrovni

- Do přetížených kardiomyocytů se dostávají proliferační faktory (katecholaminy, angiotensin II, endothelin-1)
- Exprese fetálních genů (protoonkogeny) → fetální fenotyp
- Hypertrofie kardiomyocytů
  - ↑ spotřeba  $O_2$
  - komprese mikrovaskulatury } hypoxie
  - hypoxie mění tvar akčních potenciálů některých buněk → ↑ riziko arytmií
  - apoptóza → náhrada myokardu vazivem → porucha inotropie i lusitropie (bludný kruh) – viz níže
- Hypertrofie hladkých svalových buněk → ↑ rezistence (včetně koronárních cév)

# Srdeční hypertrofie

- Primárně kompenzační proces za účelem pokrytí potřeb oběhového systému u:
  - a) selhávající srdeční funkce (např. ICHS)
  - b) zvýšení pracovní zátěže
    - objemové přetížení
    - tlakové přetížení
- Řízená proliferačními faktory (endotelin-1, angiotensin II, mineralokortikoidy...)
- Zvyšuje riziko arytmií, ischemického poškození (např. u infarktu myokardu), ↓ lusitropie (diastolická dysfunkce)

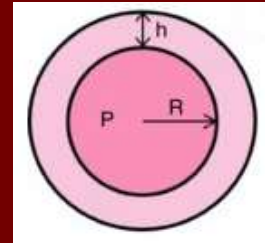
# Preload a afterload u srdce

- Laplaceův zákon pro napětí ve stěně koule:  $\sigma = \frac{P \times r}{2h}$ ,  
kde:

P....tlak uvnitř koule

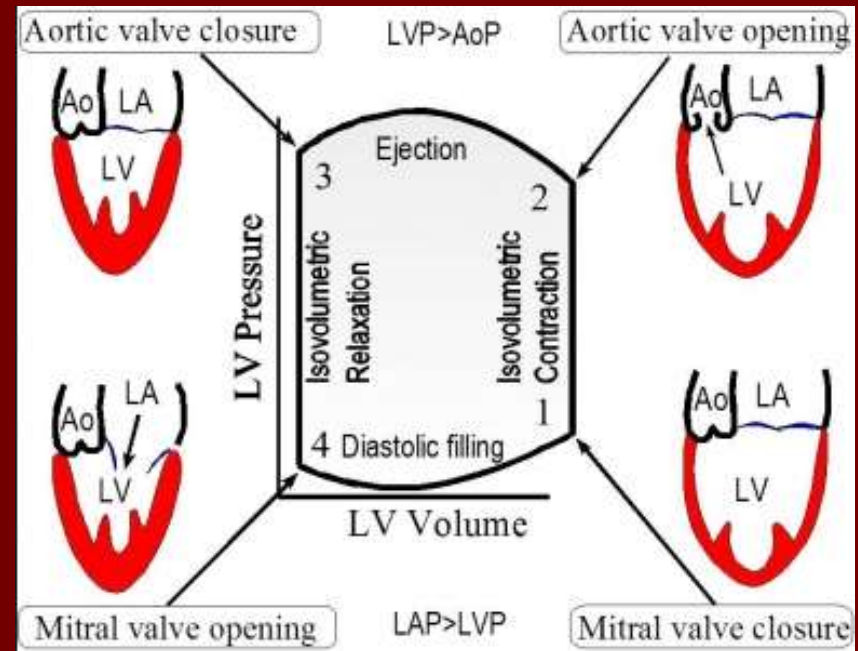
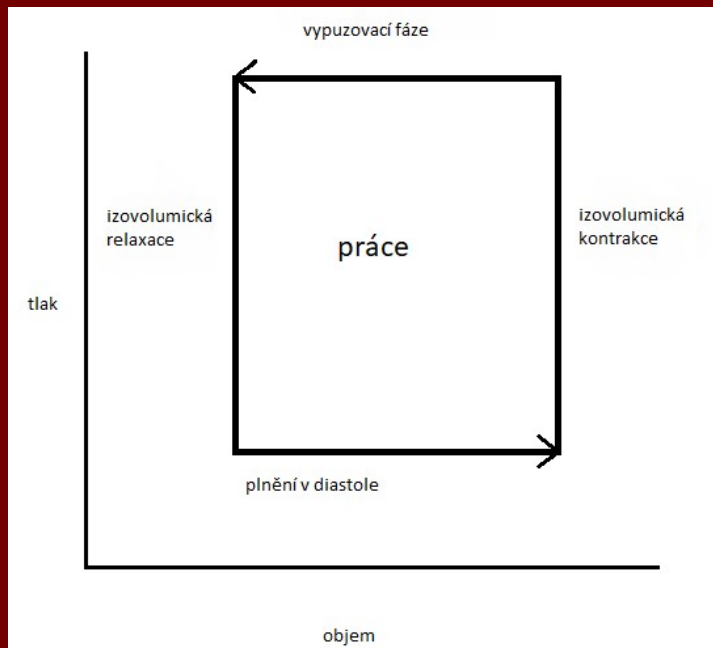
r....poloměr vnitřku koule

h....tloušťka stěny koule



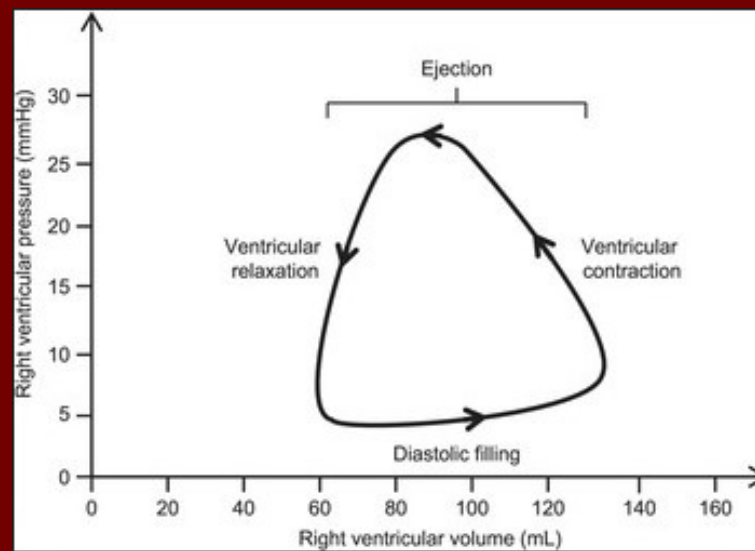
- Preload – napětí ve stěně ( $\text{N.m}^{-2} = \text{Pa}$  – síla na plochu) před začátkem systoly
  - Hlavním faktorem žilní návrat → náplň srdečních komor
- Afterload – nárůst napětí ve stěně během systoly
  - Hlavním faktorem periferní odpor, u pravé komory odpor plicního řečiště
- Preload je vyšší u pravé komory, afterload u levé

# Svalová práce srdce – P-V diagram:



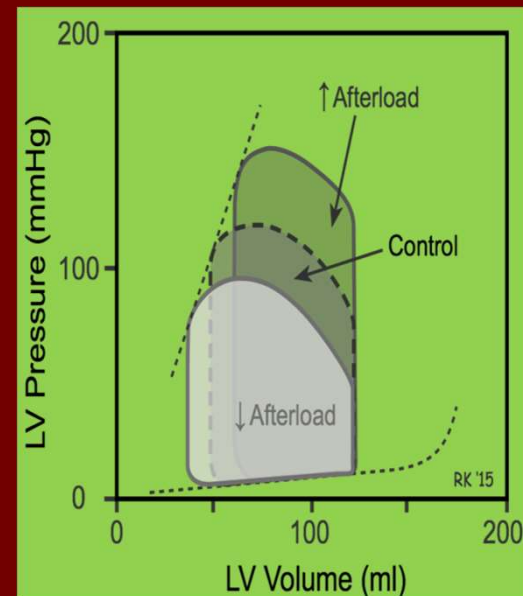
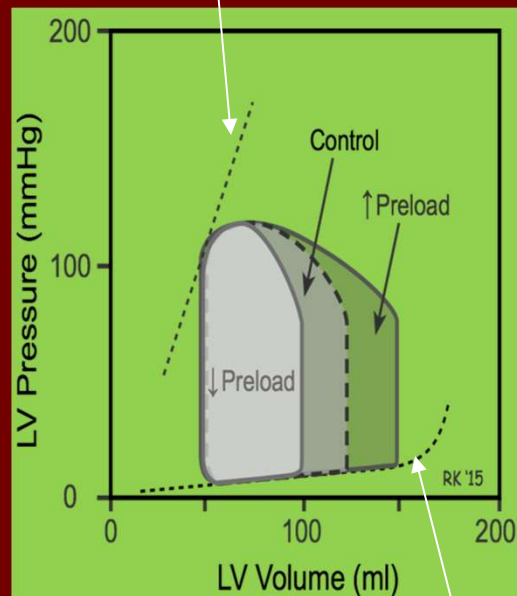


# P-V diagram u pravé komory



# P-V diagram v závislosti na preloadu a afterloadu

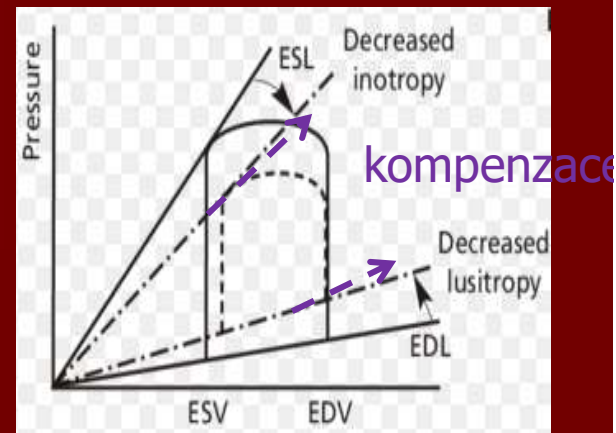
Endsystolická P-V křivka



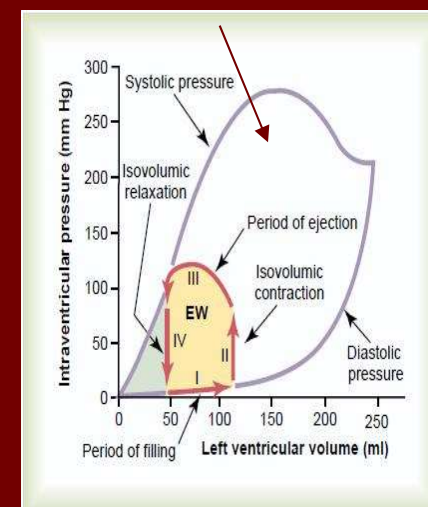
Enddiastolická P-V křivka

# Inotropie a lusitropie

- ↑ inotropie („stažlivost“) srdce – posouvá endsystolickou P-V křivku nahoru
- ↑ lusitropie („roztažitelnost“) srdce – posouvá enddiastolickou P-V křivku dolů
  - i relaxace je ATP-dependentní – odčerpání cytosolového  $\text{Ca}^{2+}$
- ↓ inotropie či lusitropie zmenšuje plochu P-V diagramu (tj. snižuje se srdeční práce – následuje kompenzace RAAS a sympatikem spojená se zvýšením preloadu a afterloadu)
- ↑ preload a ↑ afterload ovšem podporují hypertrofii



Limit Frank-Starlingova mechanismu (klesá aktivní síla stahu)



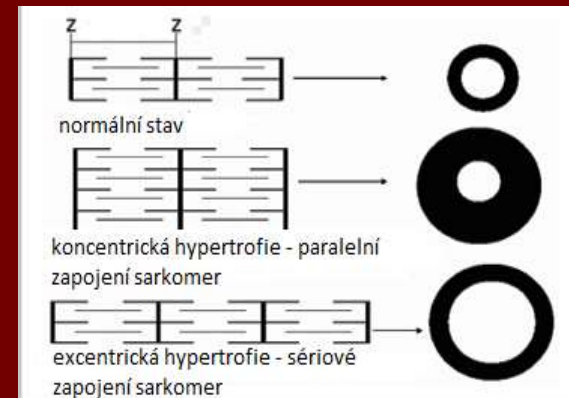
Pasivní kontrakce elastickými vlákny – klesá schopnost relaxace

# „Zájmy“ srdce a perfundovaných tkání

- Z hlediska srdce jsou ↓ preload a ↓ afterload výhodné, z hlediska dodávky energie klíčovým orgánům mohou být spojeny s oběhovým selháním (kompenzační mechanismy preload a afterload zvyšují)
- Srdeční příčiny oběhového selhání
  - ↓ inotropie
  - ↓ lusitropie
  - ↓ TF

# Remodelace srdce při $\uparrow$ preloadu a $\uparrow$ afterloadu

- Objemové přetížení –  
excentrická hypertrofie  
(např. regurgitační vady)
  - napětí ve stěně je vysoké  
(Laplaceův zákon), ale  
roste lusitropie
- Tlakové přetížení –  
koncentrická hypertrofie  
(např. stenotické vady,  
hypertenze)
  - klesá napětí ve stěně -  $\downarrow$   
spotřeba  $O_2$ , nízká  
lusitropie



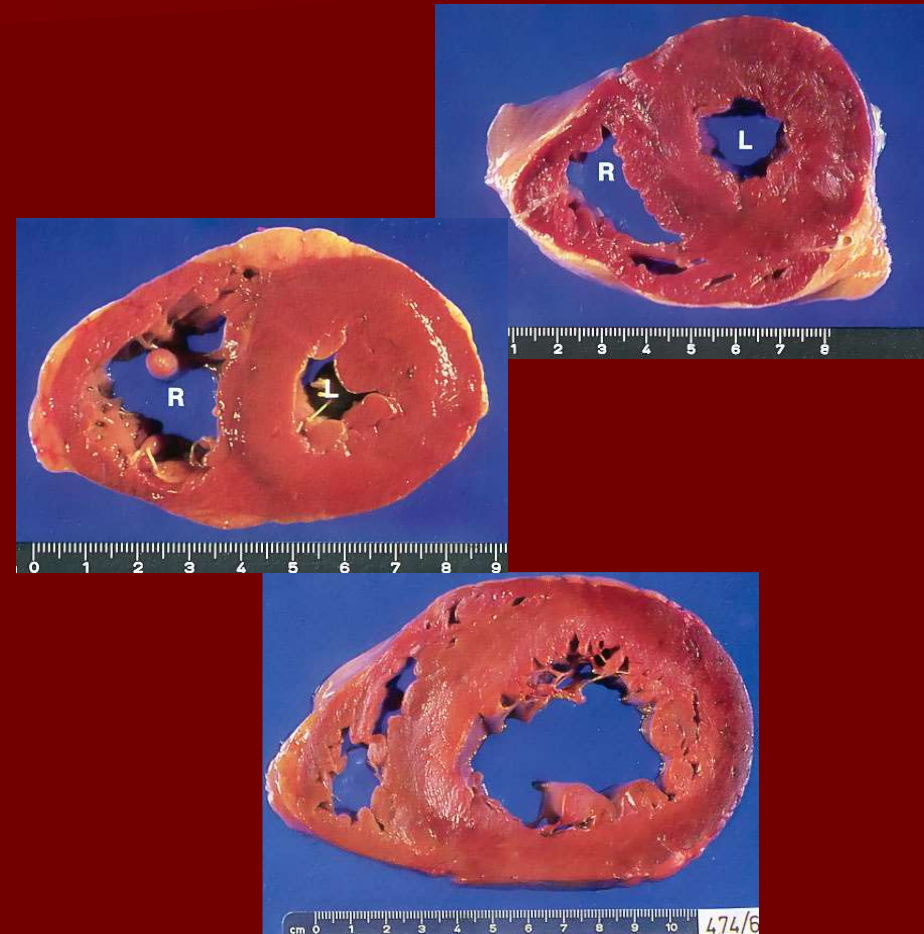
- Poměr  $h/r$  fyziologicky 0,3 – 0,4, vyšší při zátěži
- Nad 1,5 nebo pod 0,2 klesá CO

# Další příčiny srdeční hypertrofie

- Excentrická: dilatační nebo zánětlivé kardiomyopatie
- Koncentrická: hypertrofická kardiomyopatie
- Smíšená: ICHS, reaktivní hypertrofie po infarktu myokardu (excentrická v ischemické oblasti, koncentrická v nepostižené části srdce – tj. kombinace systolické a diastolické dysfunkce)
- Vrcholový sport: excentrická u vytrvalostních disciplin, koncentrická u silových (CAVE anabolika) – obvykle reverzibilní
  - velká koronární rezerva

# Proč hypertrofie nakonec nesnižuje spotřebu O<sub>2</sub> myokardem

- $\sigma = P \times r / 2h$
- když napětí ve stěně (tj. potřeba generovat větší tlak bránící rozpětí svaloviny při přetížení) a tím i MVO<sub>2</sub> vzroste, hypertrofie iniciálně kompenzuje a snižuje MVO<sub>2</sub>
- ale jak se dále celková masa myokardu zvětšuje, MVO<sub>2</sub> dále rovněž roste
  - patologická hypertrofie není provázena adekvátním "zhuštěním" koronárního řečiště



# Další onemocnění spojená s aterosklerózou

- Ischemická choroba dolních končetin (ICHDKK)
- Renovaskulární hypertenze (unilaterální/bilaterální stenóza – Goldblattův model)
- Steal syndromy
- Infarkt střeva, ledviny, abdominální angina...



# Léčba aterosklerózy

- Léčba rizikových faktorů (úprava životosprávy, antihypertenziva, antidiabetika)
- Systémová
  - Léčba poruch lipidového metabolismu
    - Statiny (blokují syntézu cholesterolu)
    - Ezetimib (blokuje absorpci cholesterolu)
    - Inhibitory PCSK9 (zvyšují množství LDL-R)
    - Fibráty (snižují produkci VLDL)
    - Genová terapie u monogenní dyslipidémie
  - Léčba zánětlivé odpovědi
    - Blokátory IL-1

# Léčba 2

## ■ Lokální

### – PTA – Perkutánní transluminální angioplastika

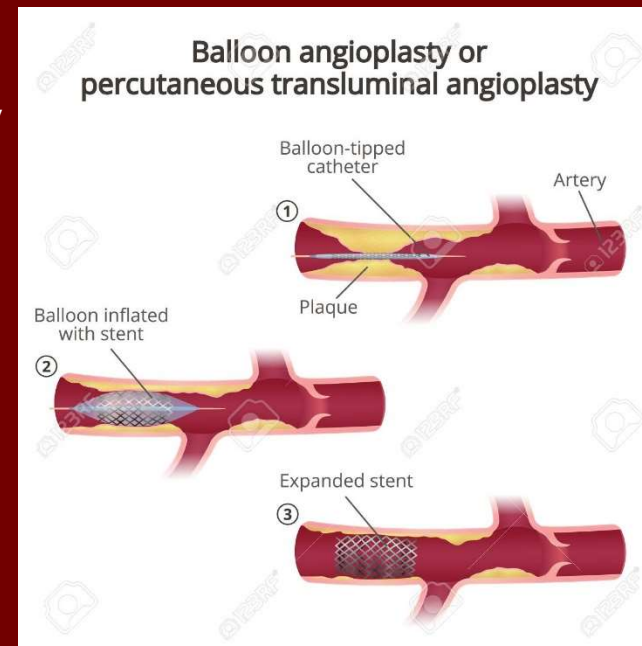
- POBA: plain old balloon angioplasty
- BMS: bare metal stent
- DES: drug-eluted stent

– potažený **cytostatikem** k  
zabránění hyperplázie neointimy  
a restenóze

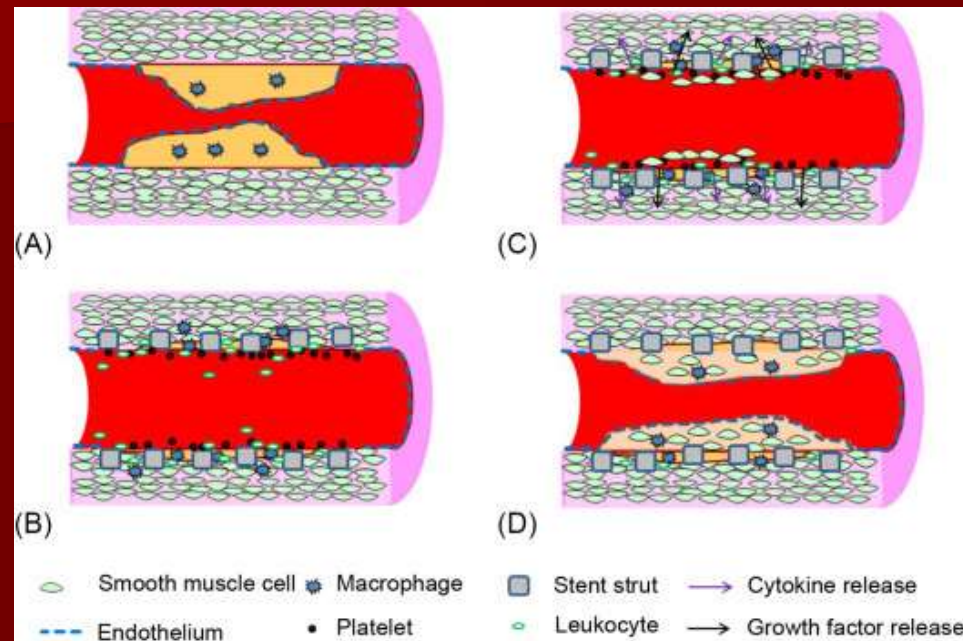
- BVS: bio-vascular scaffold
- rozložitelný, menší zánětlivá  
odpověď a riziko trombózy

### – Bypass

- Arteriální
- Žilní štěp



# Restenóza ve stentu



- Důsledek proliferace hladkých svalových buněk
- Jistá proliferace je ale nutná k překrytí stentu a stabilizaci subendoteliálního prostoru, jinak hrozí riziko trombózy
- ↓ rizika restenózy u DES je tedy v časně fázi vykoupeno ↑ rizikem trombózy, lokální cytostatika se výrazně vyplácí až v řádu let

Děkuji za pozornost