



11. 10. 2017

METABOLISMUS MYOKARDU ISCHEMICKÁ CHOROBA SRDEČNÍ

METABOLISMUS SRDCE

- × Srdce konzumuje všechny substráty, jejichž hladina v krvi je dostatečně vysoká.
- × **Novorozenci** – preferují aerobní glykolýzu, protože volníé mastné kyseliny s dlouhým řetězcem (vysoký obsah v mateřském mléce) potřebují na myelinizaci NS
- × **Zdraví dospělí** preferují lipidy jako zdroj energie (nejvyšší energetická výtěžnost)
- × **Dospělí s ischemickou chorobou srdeční** – možná je pouze anaerobní glykolýza s tkáňovou podporou mašinérie HIF (↓ATP)
- × **Dospělí s DM** – převaha lipidů, nedostatek cukrů, také ketony;; v případě postižení koronárních cév opět jen anaerobní glykolýza
- × **Pacienty se srdečním selháním** – toxické efekty metabolismu cukrů i tuků

EPIKARDIÁLNÍ TUKOVÁ TKÁŇ (EAT)

Epikardiální část – mezi vnitřním povrchem viscerálního listu pleury a vlastním povrchem myokardu (bez fascie-sdílená mikrocirkulace) - původ-splanchnopleurický mezoderm – zásoben difúzí z koronárních arterií. Podobný hnědému tuku (vysoká exprese UCP-1 aj.)

Výskyt: volná plocha PK, část LK, síní a okolo cév

EPIKARDIÁLNÍ TUKOVÁ TKÁŇ

Epikardiální část

Funkce

- Tukový depot pro zátěžové situace
- Pufrační systém pro liperlipidemické situace, které kardiomyocyty špatně tolerují
- Udržování tepla v myokardu při změnách teploty tělového jádra (vlastnosti hnědého tuku)
- „Polštář“ pro cévy při rázech pulsové vlny
- Remodelace cév (pozitivní)

EPIKARDIÁLNÍ TUKOVÁ TKÁŇ

- × Perikardiální složka (parakardiální) – tuk mezi vnějším povrchem parientální listu pleury a stěnou hrudníku – původ-primitivní hrudní mezenchym–zásobení z a. mammae int.

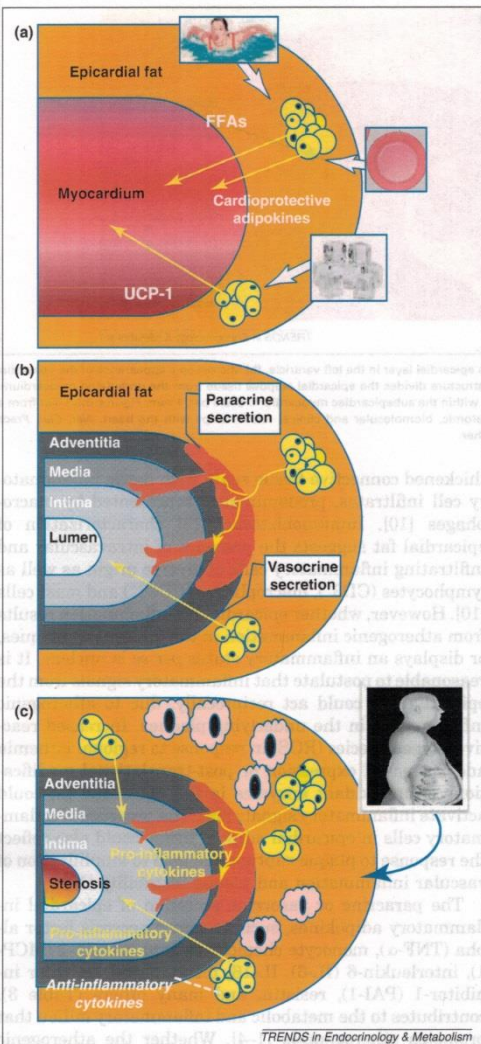


Figure 2. Potential physiological, pathophysiological mechanisms and vasocrine/paracrine pathways of epicardial fat. **(a)** Possible physiological roles attributed to the epicardial fat: release of FFAs as energy to the myocardium in condition of high metabolic demand; expression of the thermogenic protein UCP-1 in response of cold exposure; expression and secretion of cardioprotective factors in conditions of normal coronary and local circulation. **(b)** Putative mechanisms by which adipokines might reach the coronary artery lumen from the epicardial fat. Adipokines from periaortic epicardial fat could traverse the coronary wall by diffusion from outside to inside, via a paracrine mechanism. Adipokines might also be released from epicardial tissue directly into the vasa vasorum and be transported downstream into the arterial wall via a vasocrine mechanism. **(c)** Putative pathophysiological role of epicardial fat in CAD: proinflammatory cytokines are highly expressed and secreted into the coronary lumen; anti-inflammatory adipokines are thought to be downregulated. In high-risk subjects, as well as those with metabolic syndrome and excessive visceral fat accumulation, epicardial fat increases in size and cellularity, exhibiting an elevated number of macrophages.

Table 3. Epicardial adipose tissue bioactive molecules

Proinflammatory, proatherogenic	Anti-inflammatory, anti-atherogenic
TNF- α MCP-1 IL1, IL1 β , IL-1Ra, IL6, IL8, IL10 CRP PAI-1 Prostaglandin D(2), haptoglobin, α 1-glycoprotein, JNK sPLA2-IIA, fatty-acid-binding protein 4 RANTES ICAM	Adiponectin, Adrenomedullin
Insulin-mimetic, markers of visceral fat	Thermogenic
Resistin Visfatin Omentin	UCP 1
Growth factors	Brown fat differentiation transcription factors
NGF FLT1	PRDM16 PGC-1 α
Vascular remodeling, blood pressure control, myocardial hypertrophy, adipogenesis	
Angiotensin, Angiotensinogen Leptin	
Receptors	
Angiotensin II type 1 receptor TLRs PPAR γ GLUT-4	

Abbreviations: CRP, C-reactive protein; FLT1, soluble vascular endothelial growth factor receptor; GLUT-4, glucose transporter-4; ICAM, soluble intercellular adhesion molecule; IL, interleukin; IL-1Ra, interleukin-1 receptor antagonist; JNK, c-Jun N-terminal kinase; MCP-1, monocyte chemoattractant protein-1; NGF, nerve growth factor; PAI-1, plasminogen activator inhibitor-1; PGC-1 α , PPAR- γ coactivator-1 α ; sPLA2-IIA, secretory type II phospholipase A2; PPAR- γ , peroxisome-proliferator-activated receptor γ ; PRDM16, brown adipocyte differentiation transcription factor PR-domain-missing16; RANTES, regulated upon activation normal T cell and secreted; TLRs, toll-like receptors; TNF- α , tumor necrosis factor- α ; UCP1, uncoupling protein-1.

PERIVENTRIKULÁRNÍ EAT A DIASTOLICKÁ FUNKCE

- ✘ Obezita je rizikový faktor pro diastolickou dysfunkci levé komory a je považována za prediktor rozvoje srdečního selhání.
- ✘ Zvýšený periventrikulární objem EAT je jedním z nejdůležitějších příčin diastolické dysfunkce, což může být spojeno se snížením koronární funkční rezervy (CFR).
- ✘ Periventrikulární EAT může ovlivňovat relaxaci, ale ne compliance levé komory.

EAT A MIKROCIRKULACE KORONÁRNÍHO ŘEČIŠTĚ

- × EAT je ektopický viscerální tuk, který je v přímém kontaktu s myokardem a koronárními cévami. Jeho akumulace a zejména distribuce je asociována s **aterosklerózou koronárních arterií** jako další, relativně nezávislý rizikový faktor.
- × **CFR (funkční koronární rezerva)** závisí na kombinaci efektů epikardiální koronární rezervy a mikrovaskulární dysfunkce koronárního řečiště. Předpokládá se možnost parakrinního účinku peroventrikulárního EAT na koronární mikrocirkulaci.

ZÁNĚT A PLAKY

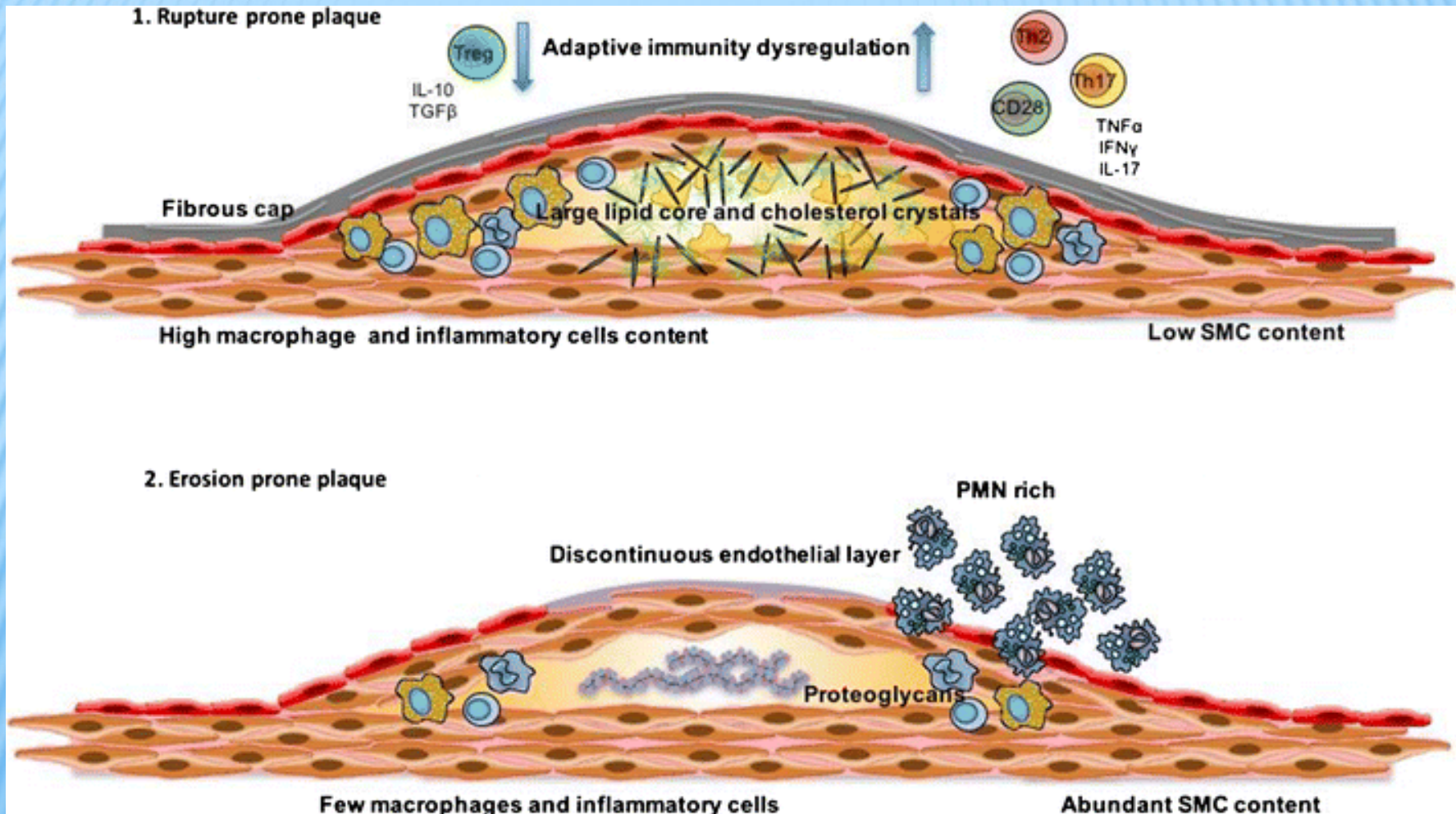
V plakách byl prokázán vyšší obsah Th1 buněk a také vyšší exprese příslušných cytokinů jako IFN- γ . Uvolněním IFN- γ Th1 buňky

- ❑ zvyšují fragilitu fibrózní čepičky.
- ❑ zvyšují také trombogenní potenciál plaku
- ❑ povolávají a aktivují makrofágy
- ❑ redukují syntézu kolagenu
- ❑ zvyšují obsah matrix metaloproteináz

Prozánětlivé signály jako γ -interferon (Th1 buňky) zhoršují schopnost hladkých svalových buněk (SMC) syntetizovat nový kolagen, který je potřeba pro opravu a udržování extracelulární matrix fibrózní čepičky.

Matrix metaloproteinázy, významně regulované prozánětlivými mediátory, silně přispívají k likvidaci intersticiálního kolagenu, což oslabuje fibrózní čepičku a zvyšuje pravděpodobnost její ruptury.

Ruptura a eroze plaku u akutního srdečního selhání



ZÁNĚT A PLAKY

Zánět se patogeneticky účastní při rozvoji akutního koronárního syndromu (ACS).

Dva hlavní mechanismy při rozvoji ACS

- ❑ **ruptura fibrózní čepičky plaku**, která způsobuje fatální IM (vyšší stupeň zánětu), a
- ❑ **povrchová eroze intimy** (nižší stupeň zánětu)

Tloušťka fibrózní čepičky \approx 60 to 70 μm .

ZÁNĚT A PLAKY

Hlavním rysem ACS je dysregulace získané imunity

- × **Abnormality subpopulací CD4⁺helper T-buněk** jsou asi u poloviny pacientů s ACS asociovány se zhoršenou prognózou, zejména u pacientů s diabetes mellitus.
- × **Subpopulace CD4⁺CD28^{null} T-buněk má**
 - ▣ Zvýšenou odolnost vůči apoptóze
 - ▣ Prozánětlivé vlastnosti (zvýšená produkce IFN- γ a TNF- α), silně asociované s ACS;
 - ▣ CD4⁺CD28^{null} T-buňky jsou přítomny zejména u nálezů nestabilní anginy pectoris s rupturou

Nerovnováha v imunitních mechanismech může přispívat k destabilizaci plaku jako jeden z nejdůležitějších faktorů

ZÁNĚT A PLAKY

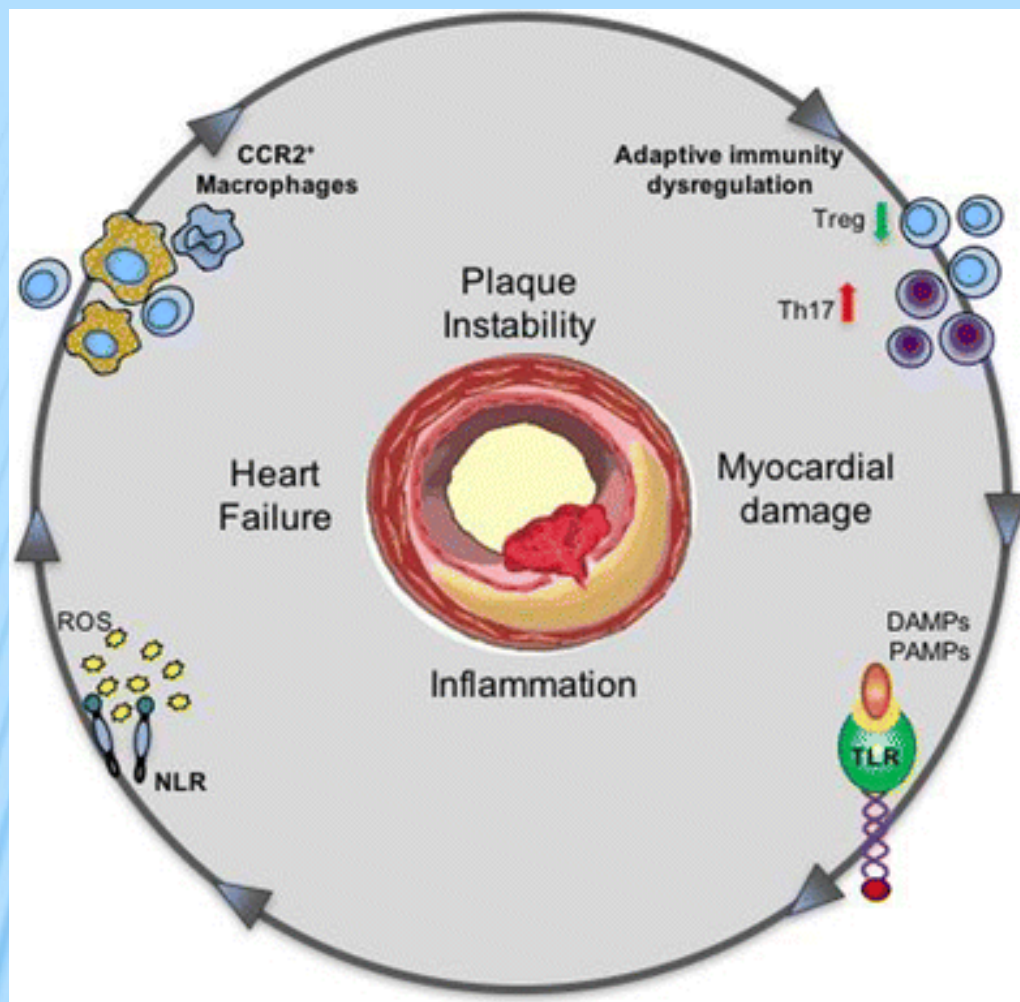
- × **Th17** buňky jsou charakterizovány expresí rozdílného transkripčního faktoru (retinoid-related orphan receptor, ROR- γ t) a produkcí cytokinu IL-17.
- × IL-17 je zřejmě proaterogenní. Zvýšení počtu buněk Th17 a zvýšená exprese asociovaných cytokinů (**IL-17**, **IL-21** a **IL-23**) byly popsány v aterosklerotických lezích karotických arterií a opět byly asociovány s progresí lézí a vulnerabilitou plaků.

ZÁNĚT A PLAKY

- × Th17 buňky mají rysy, které se překrývají s inducibilními Tregs (T buňky produkující IL-17/IL-10) a s Th1 (T – buňky produkující IL-17/IFN γ)
- × Role Treg v patogeneze aterosklerózy je dobře známá. Tato subpopulace T-buněk **inhibuje rozvoj i progresi aterosklerózy supresí efektorové odpovědi T-buněk.**

ACS patienti mají

- × **nízké hladiny cirkulujících Treg,**
- × **redukovanou supresivní funkci Treg a**
- × **zvýšenou vnímavost Treg k apoptóze.**



Role zánětu při rozvoji srdečního selhání a nestability plaku

ZÁNĚT A SRDEČNÍ SELHÁNÍ

- × Dysregulace autofagie a následná akumulace volných kyslíkových radikálů (ROS), což vede k aktivaci signálních cest Toll-like receptorů (TLR-s).
- × Zvláště porucha autofagie u dysfunkčních mitochondrií (**mitophagie**) může vést k uvolnění **DAMPs**, důležitých podporovatelů zánětu

ZÁNĚT A SRDEČNÍ SELHÁNÍ

- × Mitochondriální DNA (mtDNA) se může z postižených buněk uvolnit do cirkulace (sekundární proces problému s mitofagií) a může být rozpoznána TLR9 neutrofilů, což povede k následné produkci prozánětlivých cytokinů (**TNF- α , IL-1 β a IL-6**).
- × Oxidovaná mtDNA může aktivovat **NLRP3 inflammasom**, klíčový prvek v zánětlivé odpovědi u akutního koronárního syndromu a akutního srdečního selhání.

DAMPS, PAMPS A AKTIVACE TLR-4 SIGNÁLNÍ CESTY

- ✘ Toll-like receptor 4 (TLR4) hraje zásadní roli v rozvoji aterosklerózy prostřednictvím aktivace kinázy asociované s interleukin-1 receptorem a aktivací transkripce nuclear factor- κ B (NF- κ B), což vede k expresi prozánětlivých genů. TLR-4 signalizace vede také ke zvýšené tvorbě pěnových buněk a aktivaci matrix metaloproteináz s následnou destabilizací plaku.
- ✘ Podobnou roli hraje TLR-4 i v progresi chronického srdečního selhání.

DAMPS, PAMPS A AKTIVACE TLR-4 SIGNÁLNÍ CESTY

- × TLRs rozpoznávají specifické ligandy, **damage-associated molecular patterns (DAMPs)** a **pathogen-associated molecular patterns (PAMPs)** pocházející z poškozených buněk a z patogenů. Během srdečního stresu (ischémie, hypertenze, metabolický syndrom) dochází k uvolnění DAMPs z kardiomyocytů - **high-mobility group box 1 (HMGB1)** and **heat shock protein 60 (HSP 60)**.
- × **PAMPs také mohou stimulovat aktivaci TLRs signalizace, což se děje při rozvoji srdečního selhání z virové myokarditidy.**
- × Vysoké hladiny doses LPS indukují produkci prozánětlivých cytokinů v makrofázích prostřednictvím aktivace TLR-4, nuclear factor κB, a **NOD-like receptor family pyrin domain-containing protein 3 (NLRP3)** inflammasome, což může vést k dysfunkci levé komory.

RŮZNÉ LINIE MAKROFÁGŮ JAKO PROTAGONISTŮ PROBÍHAJÍCÍHO ZÁNĚTU U SRDEČNÍHO SELHÁNÍ A ÚČAST NLRP-3 INFLAMASOMU

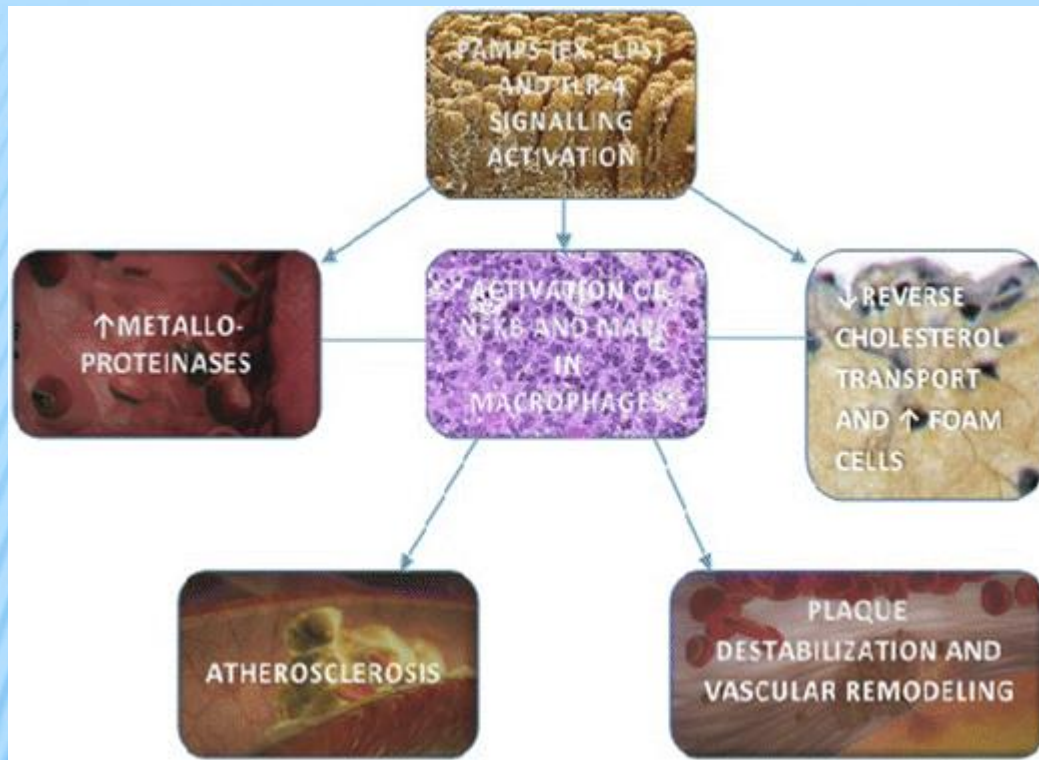
- × Celkový počet makrofágů u srdečního selhání roste dvěma cestami
- × **Povolávání monocytů pomocí C-C chemokinového receptoru 2 (CCR2)**
- × **Místní proliferací rezidentních makrofágů** . Rezidentní makrofágy zvýšeně exprimují reparativní geny; CCR2+ makrofágy zvýšeně exprimují prozánětlivé geny v **NOD-like receptor family pyrin domain-containing protein 3 (NLRP3) inflammasome pathway**. Tento aktivovaný inflammasom je mocným mediátorem imunitní odpovědi aktivací **IL-1 β a IL-18 kaspázou -1**. NLRP3 inflammasom může prostřednictvím kaspázy -1 indukovat také **pyroptózu, což vede** ke ztrátě kardiomyocytů a k redukci kontraktilní rezervy srdce, a tedy k progresi srdečního selhání.
- × **Pyroptóza je vysoce zánětlivá forma programované buněčné smrti, která se objevuje při infekcích intracelulárními patogeny a je zřejmě součástí antimikrobiální odpovědi organismu.**

RŮZNÉ LINIE MAKROFÁGŮ JAKO PROTAGONISTŮ PROBÍHAJÍCÍHO ZÁNĚTU U SRDEČNÍHO SELHÁNÍ A ÚČAST NLRP-3 INFLAMASOMU

- × Inicivace pyroptózy v makrofázích může být způsobena rozpoznáním PAMPs prostřednictvím NOD-like receptors (NLRs) např. při virové myokarditidě nebo prostřednictvím lipopolysacharidů (LPS) uvolněných střevní mikroflórou u metabolického syndromu při rozvoji srdečního selhání.
- × U diabetické kardiomyopatie závisí aktivace inflamasomu na produkci ROS v důsledku mitochondriální dysfunkce, což vede ke zvýšené vnímavosti vůči rozvoji aterosklerózy, dyslipidémie, hypertenze a protrombotického stavu.
- × Finally, another contribution to the establishment of heart failure comes from the profibrotic pathways elicited by recruited cardiac macrophages, which play a pivotal role in the transdifferentiation of fibroblasts to myofibroblasts through expression of transforming growth factor (TGF)- β . Also in this setting, NLRP3 was found to represent a key element through regulation of mitochondrial ROS (mROS) production and Smad signaling, ultimately leading to profibrotic gene expression.

[Current Cardiology Reports](#)

September 2017, 19:84



Role PAMPs v prozánětlivém aterosklerotickém programu

ISCHEMICKÁ CHOROBA SRDEČNÍ

- × Je onemocnění způsobené nerovnováhou mezi krevním zásobením myokardu (průtokem) a jeho energetickými požadavky. Redukce koronárního průtoku je ve vztahu k progresivní ateroskleróze se stupňující se okluzí koronárních arterií. Koronární průtok dále klesá v důsledku vazospazmu, trombózy nebo cirkulačních změn vedoucích k hypoperfúzi.

KORONÁRNÍ PRŮTOK

- ✘ Závisí na tlakovém rozdílu mezi aortálním diastolickým tlakem a tlakem v levé síni. Během systoly je koronární průtok redukován, především pro Venturiho efekty na koronárních vstupech a pro kompresi intramuskulárních arterií během kontrakce srdečních komor.

FAKTORY REDUKUJÍCÍ KORONÁRNÍ PRŮTOK

- × Snížený diastolický tlak v aortě
- × Zvýšený intraventrikulární tlak a kontrakce myokardu
- × Stenóza koronárních arterií (fixovaná koronární stenóza, akutní změna plaky-ruptura, hemoragie), trombóza, vazokonstrikce)
- × Stenóza a regurgitace aortální chlopně
- × Zvýšený tlak v pravé síni

ROZVOJ ATEROSKLERÓZY

- × Iniclace
- × Zánět
- × Tvorba fibrózní čepičky
- × Ruptura plaku
- × Thrombóza

FUNKČNÍ ENDOTEL

- × *Konstantní převaha vazodilatace*
- × *Antiadhezivní stav* (NO, PGI₂)
- × *Konstantní lokální antikoagulační a fibrinolytický stav* (nárůst AT III, proteinu C, proteinu S, tPA, PAI-1)

PŘÍČINY ENDIOTELIÁLNÍ DYSFUNKCE

- ✘ *Modifikace LDL (oxidace, glykace, tvorba imunních komplexů)*
- ✘ *Exprese adhezivních molekul*
- ✘ *Uvolnění cytokinů (atrakce a migrace prozánětlivých buněk do subendoteliálního prostoru)*
- ✘ *Protrombotický fenotyp dysfunkčního endotelu*

„RESPONSE-TO-RETENTION“ MODEL ATEROGENEZE

- × **Aterogeneza** je iniciována **fokální retencí ApoB** na molekulách subendoteliální matrix, zvláště na proteoglykanech.
- × Adherované lipoproteiny jsou **modifikovány** (zvláště agregací a oxidací), což vede k maladativní zánětlivé odpovědi. Do subendoteliálního prostoru vstupují **monocyty**, **diferencují se na makrofágy** a **fagocytují** adherované a modifikované **lipoproteiny**. Stávají se **pěnovými buňkami**. Vytvářejí **tukové proužky** a společně s T-lymfocyty, mastocyty a dalšími buňkami udržují **zánětlivou reakci**. Proces se akceleruje dalšími lipoproteiny, které vstupují do cévní stěny.
- × Do intimy podle vlivem prozánětlivého milieu (cytokiny) **migrují hladké svalové buňky** a produkují **fibrózní čepičku** (kolagen), což je zřejmě **maladativní remodelující odpověď** cévní stěny na **poškození**.

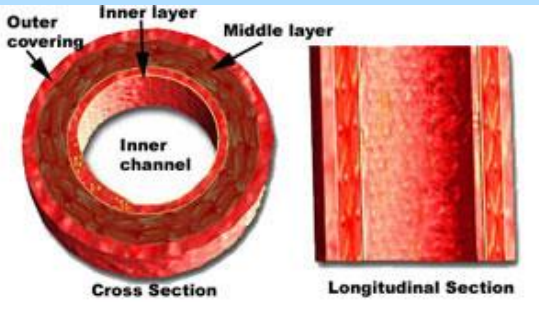
„RESPONSE-TO-RETENTION“ MODEL OF ATHEROGENESIS

- × Uvolnění cytokinů (**platelet-derived growth factor a transforming growth factor- β (TGF- β)**) z monocytů, makrofágů a poškozených endoteliálních buněk podporuje další akumulaci makrofágů a migraci a proliferaci hladkých svalových buněk.
- × Během progresu procesu se objevují **lokální nekrotické léze** s mrtvými makrofágy. V těchto lezích se akumuluje extracelulární debris, krystaly cholesterolu, proteázy a protrombogenní materiál. To vede **k ztenčení fibrózní čepičky, její erozi, ruptuře plaku a rozvoji akutní cévní příhody** (MI, cévní mozková příhoda).

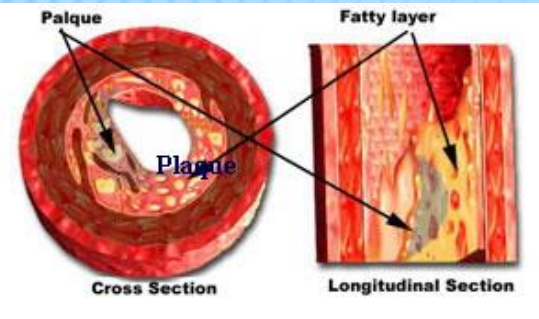
Snížený krevní průtok



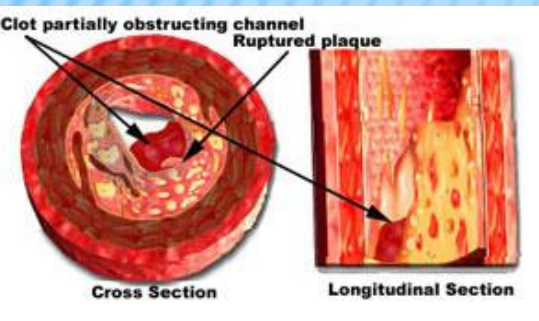
Průřez normální cévoul



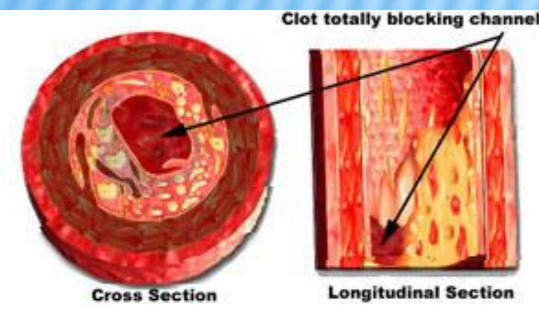
Stabilní angina pectoris

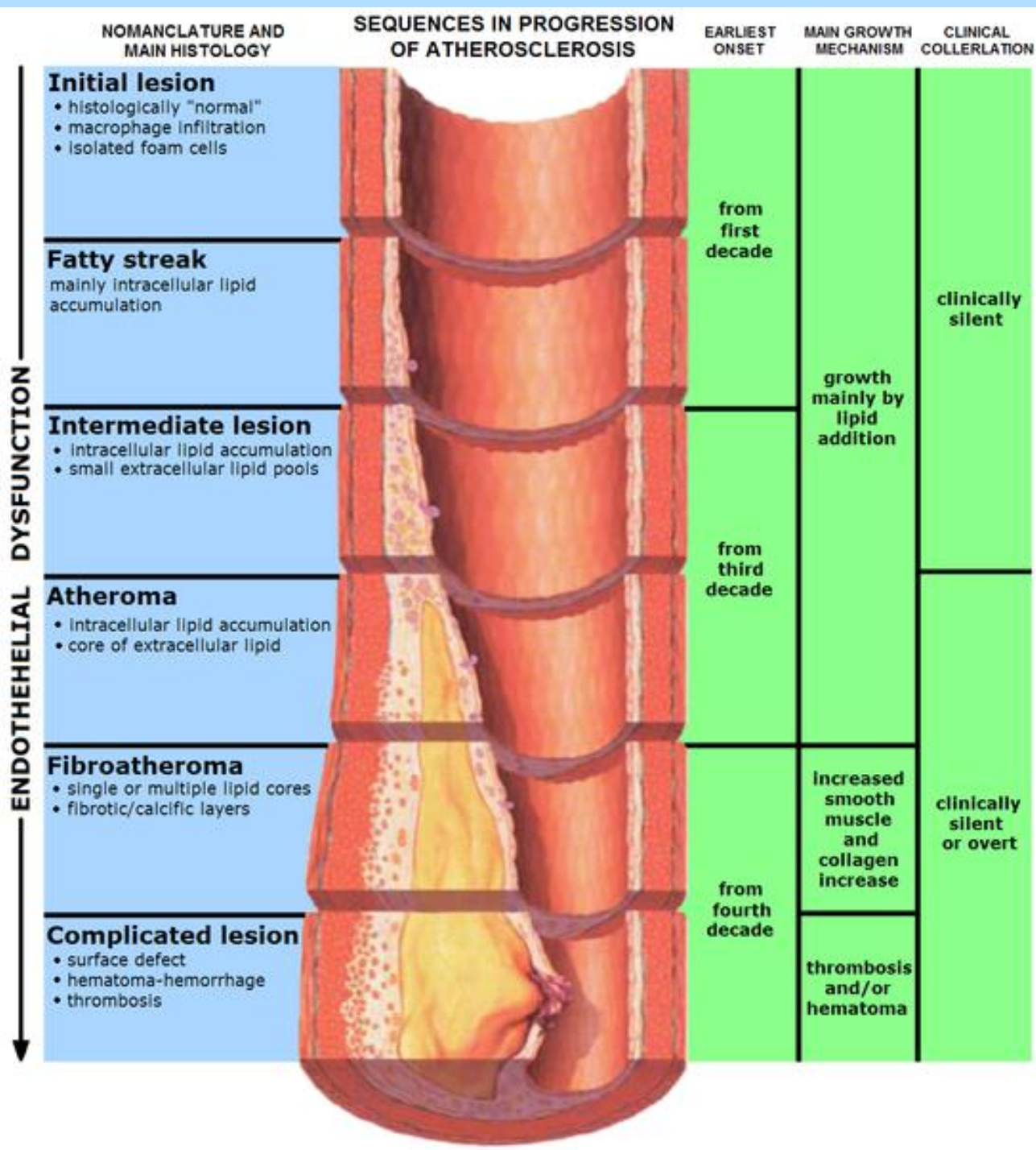


Nestabilní angina pectoris



Infarkt myokardu





ISCHÉMIE MYOKARDU

- × **Deplece adenosin trifosfátu (ATP)** a jiných vysoce energetických fosfátů v důsledku přepojení metabolismu na anaerobní glykolýzu. Kontraktilita postižena během 60 s.
- × Deplece ATP vede ke: snížené relaxaci myofilament, depleci glykogenu, poruchám iontové rovnováhy a otoku buněk.

Ischemia



↑ **AMP**

↑ **Glycogen
Breakdown**

↑ **Glycolysis**



↑ **AMPK activity**



Stress response orchestra

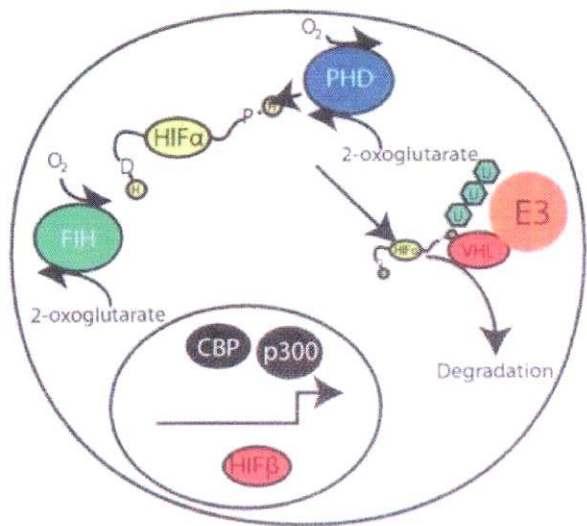
MYOCARDIAL ISCHEMIA

- ✘ Nevertheless, these effects can be reversed and normal myocyte contractile function restored if the duration of ischemia is sufficiently brief (generally considered to be less than 20 min of severe ischemia).
- ✘ If the ischemia is prolonged, irreversible injury will develop, which is characterized by damage and/or disruption of the myocyte sarcolemmal membrane.
- ✘ Plasma membrane damage leads to loss of osmotic balance and the leakage of cellular metabolites into the extracellular space.
- ✘ Damage to the mitochondrial membranes compromises the cell's ability to generate ATP upon reperfusion, as well as results in release of mitochondrial proteins that can directly stimulate the apoptotic cell death pathway.
- ✘ Disruption of lysosomal membranes is especially dire, as this can lead to the release of degradative enzymes capable of digesting essentially all cellular constituents, invariably leading to cellular necrosis.

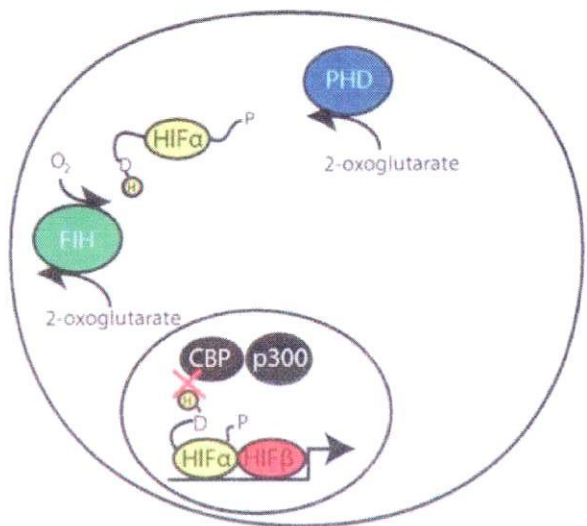
AKUTNÍ ISCHÉMIE MYOKARDU

- × Indukuje rychlý nárůst (10 min) cirkulující glukózy, laktátu, glutaminu, glycinu, glycerolu, fenylalaninu tyrosinu a fosfoetanolaminu; pokles látek obsahujících cholin a triacylglycerolů, změny podílu celkových, esterifikovaných a neesterifikovaných mastných kyselin. Kreatin se zvyšuje za dvě hodiny od začátku ischemie.

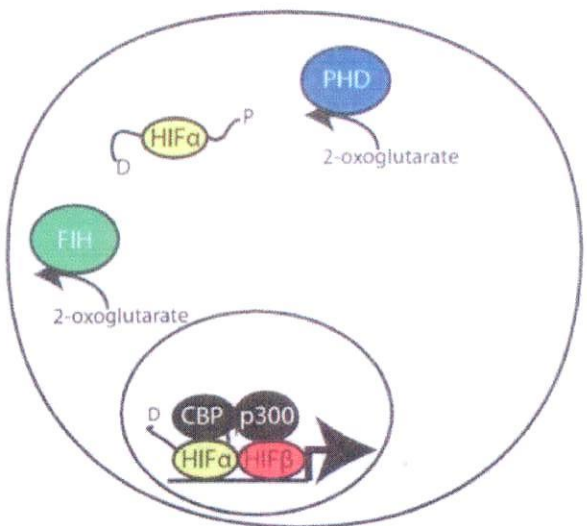
Normoxia



Intermediate hypoxia



Severe hypoxia












-  Hydroxyl Group
-  Prolyl hydroxylase domain proteins
-  Factor Inhibiting HIF
-  Hypoxia Inducible Factor α
-  Ubiquitin
-  von Hippel-Lindau protein
-  Hypoxia Inducible Factor β
-  E3 Ubiquitin Ligase Complex
-  p300/CBP co-activator complex

Figure 1. Mechanism of HIF activity. Under normoxic conditions, HIF α subunits are hydroxylated on proline residues. Hydroxylated prolines are recognised by the von Hippel-Lindau protein, ubiquitinated by the E3 ubiquitin ligase, and targeted for proteosomal degradation. As oxygen levels fall, HIF α is stabilised and enters the nucleus to form a transcriptional complex with HIF β subunits. FIH activity is maintained at lower oxygen levels than PHDs and remains active, hydroxylating asparagines. Hydroxylation of asparagines by FIH prevents association of the CBP/p300 coactivator complex with the HIF α /HIF β transcriptional dimer. Under very low oxygen conditions, FIH becomes inactive and maximal HIF transcriptional activity is promoted.

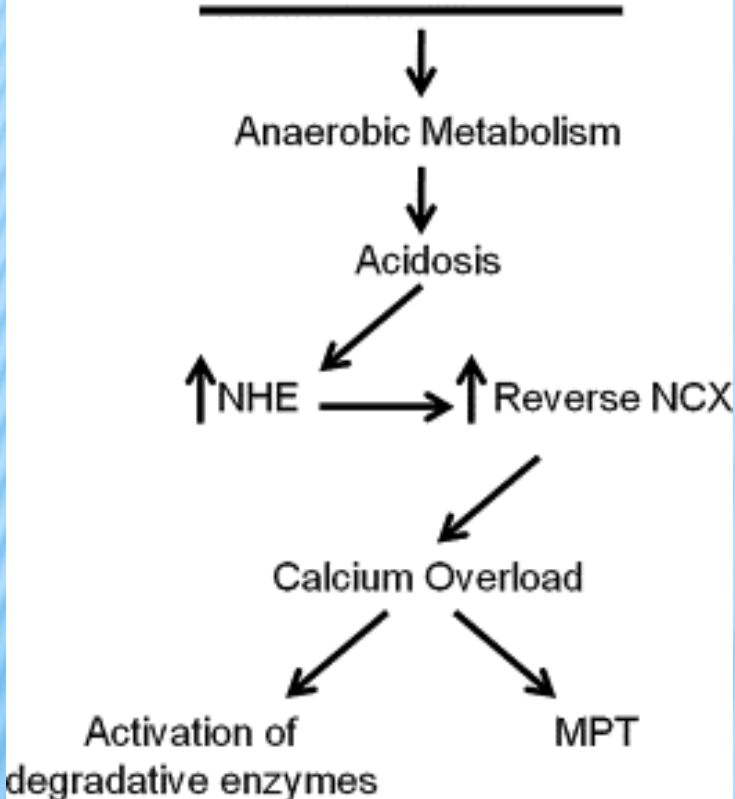
BUNĚČNÁ SMRT INDUKOVANÁ ISCHÉMIÍ/ REPERFÚZÍ

- × Počet kardiomyocytů se během ischemie snižuje nekrotózou i apoptózou.
- × Nedávno byla definována i tzv. **nekroptóza** jako “programovaná nekróza během ischemie/ reperfúze”.

HOMEOSTÁZA KALCIA V MYOCYTECH

- × **Ztráta** myocytární kalciové homeostázy má za následek buněčné změny, které predisponují myocyt k irreverzibilnímu poškození.
- × **Přetížení mitochondrií kalcíem vede ke změně mitochondriální permeability (MPT)**, což je stresová odpověď, kdy dochází k otevření pórů s vysokou vodivostí na vnitřní mitochondriální membráně. To povede k **aktivaci apoptózy** a **aktivaci četných intracelulárních degradačních enzymů**, schopných poškodit buněčné struktury a navodit buněčnou smrt (fosfolipázy, proteázy a endonukleázy). Aktivace fosfolipáz povede k poškození buněčných membrán, porušení osmotických rovnováh mezi extra - a intracelulárním prostředím včetně nerovnováhy iontové a k uvolnění lysosomálních enzymů do cytoplasmy.

Ionic Imbalances: Ischemia



Příčiny a konsekvence iontové nerovnováhy během ischemie.

Ischémie má za následek přerušení aerobní glykolýzy a přepnutí na anaerobní metabolismus, což vede k buněčné i tkáňové acidóze (laktát). Akumulace intracelulárního H^+ stimuluje NHE s následnou akumulací intracelulárního Na^+ . Ta stimuluje reverzní aktivitu NCX, což vede k akumulaci intracelulárního Ca^{2+} . Pokud je ischemie dlouhodobější, vytváří se intracelulární přetížení Ca^{2+} , což vede k aktivaci degradačních enzymů (tj. proteáz, fosfolipáz a endonukleáz) a ke zvýšení mitochondriální permeability (MPT) a ke smrti kardiomyocytu. NHE, Na^+/H^+ exchanger; NCX, Na^+/Ca^{2+} exchanger; MPT, mitochondrial permeability transition.

Adam J. Perricone , Richard S. Vander Heide

Novel therapeutic strategies for ischemic heart disease

[Pharmacol Res.](#) 2014 Nov;89:36-45.

METABOLISM SRDCE V ISCHEMICKÝCH PODMÍNKÁCH

Pokles β -oxidace MK

Nárůst anaerobní glykolýzy

Nárůst laktátu

Pokles zásob glykogenu

NEMOC KORONÁRNÍCH ARTERIÍ (CAD)

- × Multifaktoriální etiologie, časté rizikové faktory
- × **Neovlivnitelné:** genetika, epigenetika, věk, pohlaví, rasa, rodinná anamnéza, nízký socioekonomický status (?)
- × **Ovlivnitelné:** celkový cholesterol, kouření, diabetes mellitus, hypertenze, životní styl
- × Existují ale i pacienti s CAD bez těchto rizikových faktorů.

Table 13.25

Risk factors for coronary disease

Fixed

Age

Male sex

Positive family history

Deletion polymorphism in the ACE gene (DD)

Potentially changeable with treatment

Hyperlipidaemia

Cigarette smoking

Hypertension

Diabetes mellitus

Lack of exercise

Blood coagulation factors – high fibrinogen, factor VII

C-reactive protein

Homocysteinaemia

Personality

Obesity

Gout

Soft water

Contraceptive pill

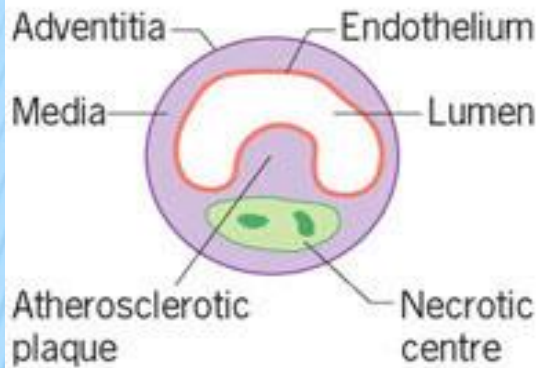
Heavy alcohol consumption

ACE, angiotensin-converting enzyme

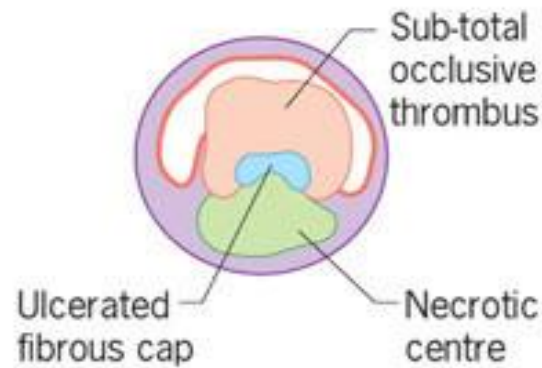
AKUTNÍ A CHRONICKÁ ISCHEMICKÁ CHOROBA SRDEČNÍ

- × **Akutní koronární syndrom** – obecně se vztahuje k nestabilní angině pectoris s rizikem rozvoje IM
- × **Stabilní angina pectoris** – bolest na hrudníku během fyzické aktivity
- × **Nestabilní angina pectoris** – bolest na hrudníku v klidových podmínkách
- × **Prinzmetalova angina pectoris** – bolest na hrudníku vyvolaná spasmy koronárních arterií (ateroskleroticky postižených)

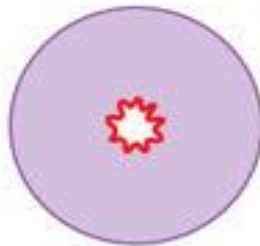
Stable angina pectoris



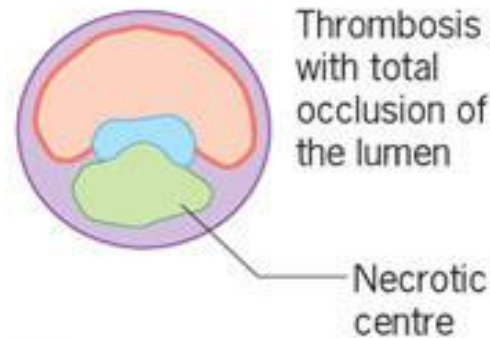
Unstable angina pectoris



Prinzmetal's angina



Myocardial infarction



© Elsevier Science Ltd

Vztahy mezi stavem koronárních arterií a klinickým syndromem

ISCHEMICKÁ KARDIOMYOPATIE

- × Onemocnění vzniká na základě vážné koronární aterosklerózy, která postihuje všechny velké koronární cévy. Cévní zásobení myocytů je tak neadekvátní, že vede ke ztráze myocytů, které jsou více či méně nahrazovány vazivem (srdeční fibróza). Někdy se rozvíjí excentrická hypertrofie. Srdce se stává zvýšeně poddajné (diastolická dysfunkce), což vede až k jeho dilataci (2-3x větší). Vysoká úmrtnost na srdeční selhání.

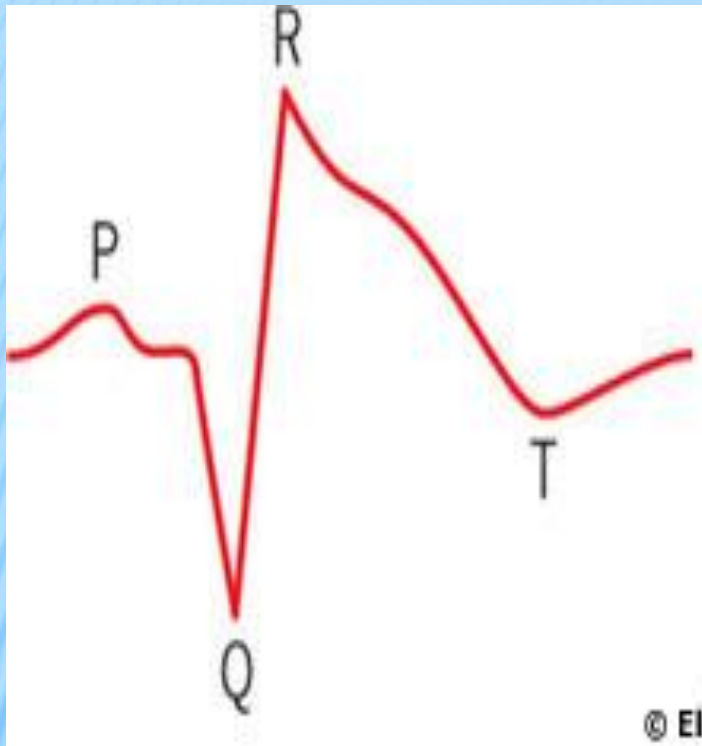
INFARKT MYOKARDU

- × Klinické příznaky:
- × **Bolest**, anginózní po cvičení. Rychlý nástup v klidových podmínkách, několik hodin. Intenzita bolesti osciluje, ve 20% nepřítomna („tichý“ IM, zejména u diabetiků a starších jedinců)
- × **Aktivace vegetativního NS**: pocení, nausea, zvracení, únava, neklid,
- × Pacienti jsou bledí, šedí, zpocení
- × **Sinusová tachykardie** (= aktivace sympatiku)
- × **Lehká horečka** (do 38°C) během prvních 5 dnů

DIAGNOSTIKA IM

Alespoň dva příznaky přítomny:

- × Typická bolest na hrudníku
- × Odpovídající změny na EKG
- × Nárůst srdečních biomarkerů



$Q \geq 1 \text{ mm wide (0.04 s)}$
and/or
 $Q \geq 2 \text{ mm deep (0.2 mV)}$

© Elsevier Science Ltd

MI Signs on ECG
Q wave, ST elevation, T wave inversion

Infarkt myokardu na EKG

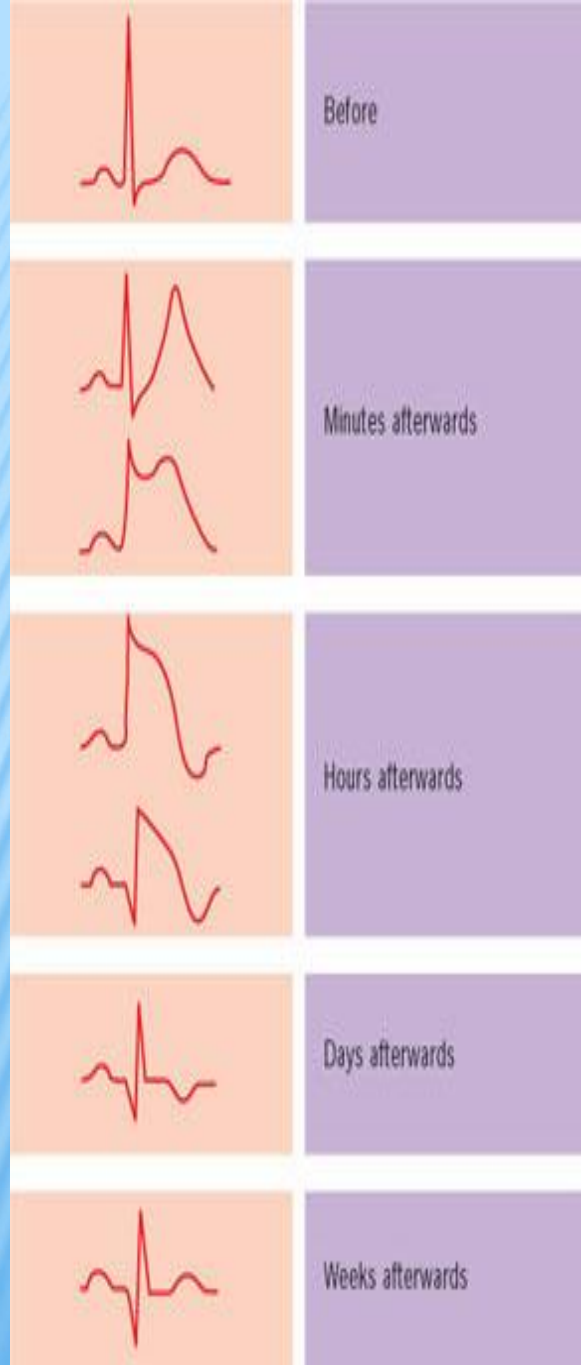
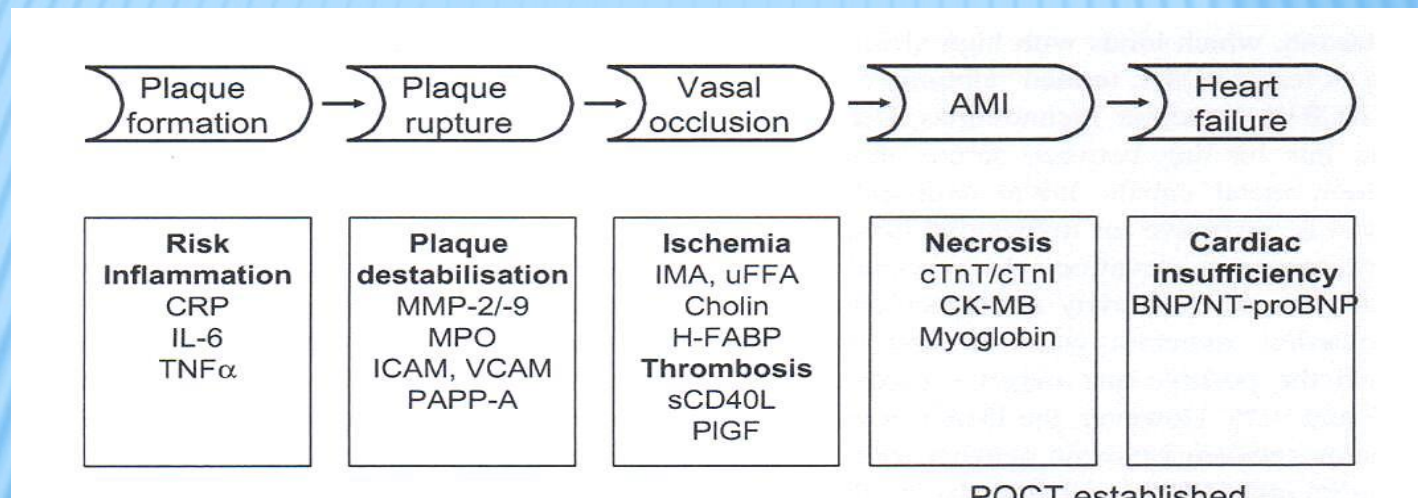


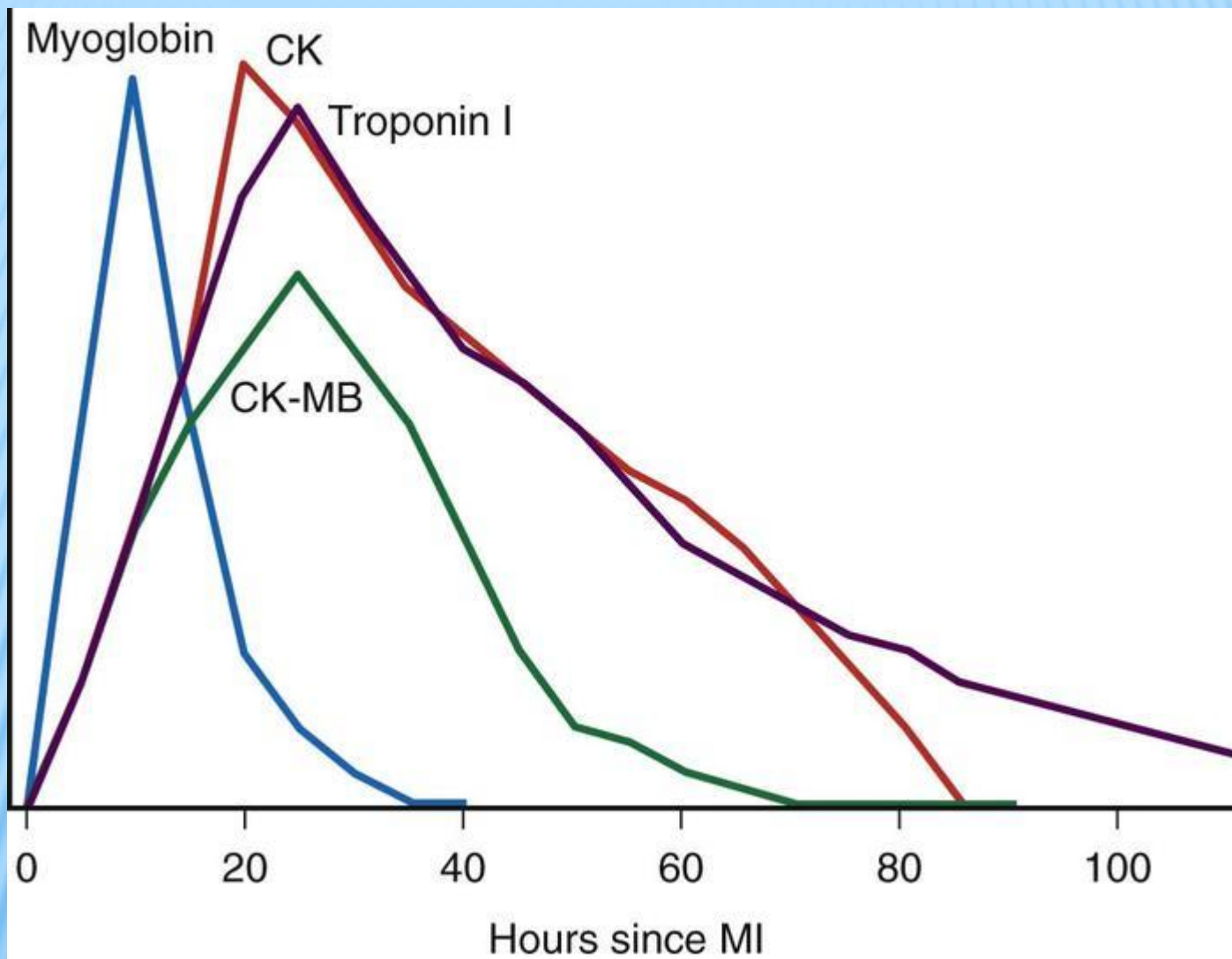
Table 13.29

Typical ECG changes in myocardial infarction

Infarct site	Leads showing main changes
Anterior	
Small	V_3-V_4
Extensive	V_2-V_5
Anteroseptal	V_1-V_3
Anterolateral	V_4-V_6, I, AVL
Lateral	I, II, AVL
Inferior	II, III, AVF
Posterior	V_1, V_2 (reciprocal)
Subendocardial	Any lead
Right ventricle	VR_4

SRDEČNÍ BIOMARKERY





Jiné markery akutního koronárního syndromu

sensitive markers would be particularly useful if they were N-terminus of albumin, as well as the release of copper

Table 3 Additional biomarkers of acute coronary syndrome (ACS) and AMI currently under evaluation

hs-CRP	Elevated hs-CRP at admission and at hospital discharge indicates worse short- and long-term prognosis in patients with NSTEMI, whereas it has no predictive value in STEMI (reviewed in [2, 27, 32])
MMP-2, MMP-9	Increased MMPs in patients with ACS compared with patients with stable angina or with controls [43, 44]
MPO	Elevated plasma MPO in patients with ACS is associated with increased frequency of AMI or cardiovascular death independently of cardiac troponin or sCD40L levels [45]
PAPP-A	In ACS an elevated level of serum PAPP-A identifies patients at high risk for AMI or cardiovascular death independently of the levels of cardiac troponins [50]
sCD40L	In patients with ACS elevated plasma sCD40L levels reflect a prothrombotic state [46] and indicate an increased risk for future cardiovascular events and recurrent AMI [47, 48]
IMA	Early marker of myocardial ischemia; predictor of subsequent troponin level elevation in AMI [35, 36]; poor discriminator of AMI and other tissue ischemia
Cholin	Predictor of high-risk unstable angina and of AMI in the follow-up phase [40]
uFFA	Early marker of myocardial ischemia [37, 38]
H-FABP	Exclusion of AMI by a negative result; early indicator of myocardial ischemia [41, 58]
NT-pro-BNP/ BNP	Elevated serum levels are associated with risk of new or recurrent AMI and with higher cardiovascular and overall mortality [51–56]

hs-CRP high-sensitivity C-reactive protein, *NSTEMI* non-ST-segment-elevation myocardial infarction, *STEMI* ST-segment-elevation myocardial infarction, *MMP* metalloproteinase, *MPO* myeloperoxidase, *sCD40L* soluble CD40 ligand, *PAPP-A* pregnancy-associated plasma protein A, *IMA* ischemia-modified albumin, *uFFA* unbound free fatty acids, *H-FABP* heart-type-isoform fatty acid binding protein, *NT-pro-BNP* N-terminal pro-B-type natriuretic peptide fragment, *BNP* B-type natriuretic peptide

PŘÍZNAKY IM

Akutní IM má unikátní individuální průběh. Příznaky od žádných až po náhlou srdeční smrt. Bezpříznakoví pacienti častěji diabetici

- × Bolest na hrudníku se popisuje jako pocit tlaku nebo plnosti nebo zvukových fenoménů ve střední části hrudníku
 - × Iradiace bolesti do zubů, ramene, paže nebo zad
 - × Dyspnoe nebo pocit krácení dechu
 - × Diskomfort v oblasti nadbřívku s nauzeou nebo zvracením
 - × Pocení
 - × Synkopa
 - × Postižení kognitivních funkcí bez jiné příčiny
- Objevuje se kdykoli během dne dle typu (sova, skřivan)

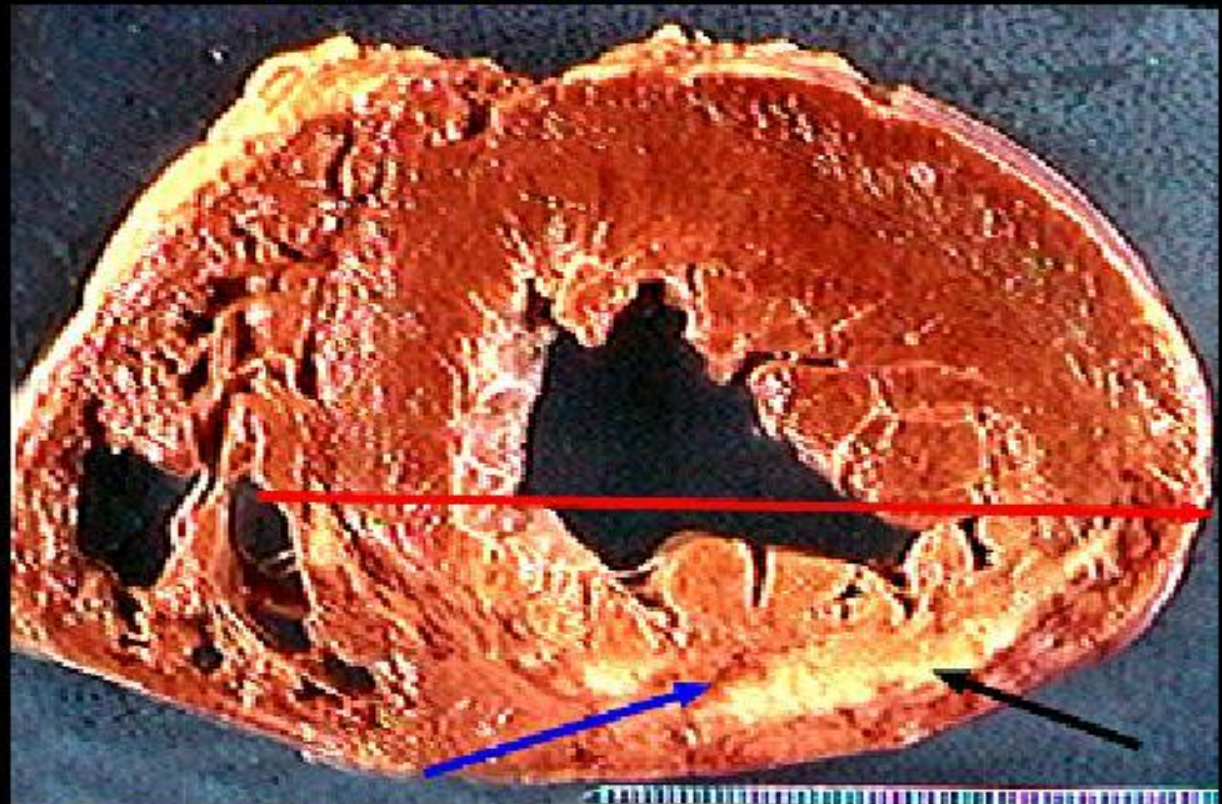
INFARKT MYOKARDU

- × Patogeneza:
- × **Okluzivní intrakoronární trombus** – v 90% transmurálních infarktů
- × **Vazospazmus** – na podkladě koronární aterosklerózy nebo bez ní, možné asociace s agregací destiček
- × **Embolizace** – z levostranné nástěnné trombózy, vegetativní endokarditidy nebo paradoxními emboly z pravé strany srdce při persistujícím foramen ovale.

INFARKT MYOKARDU - TYPY

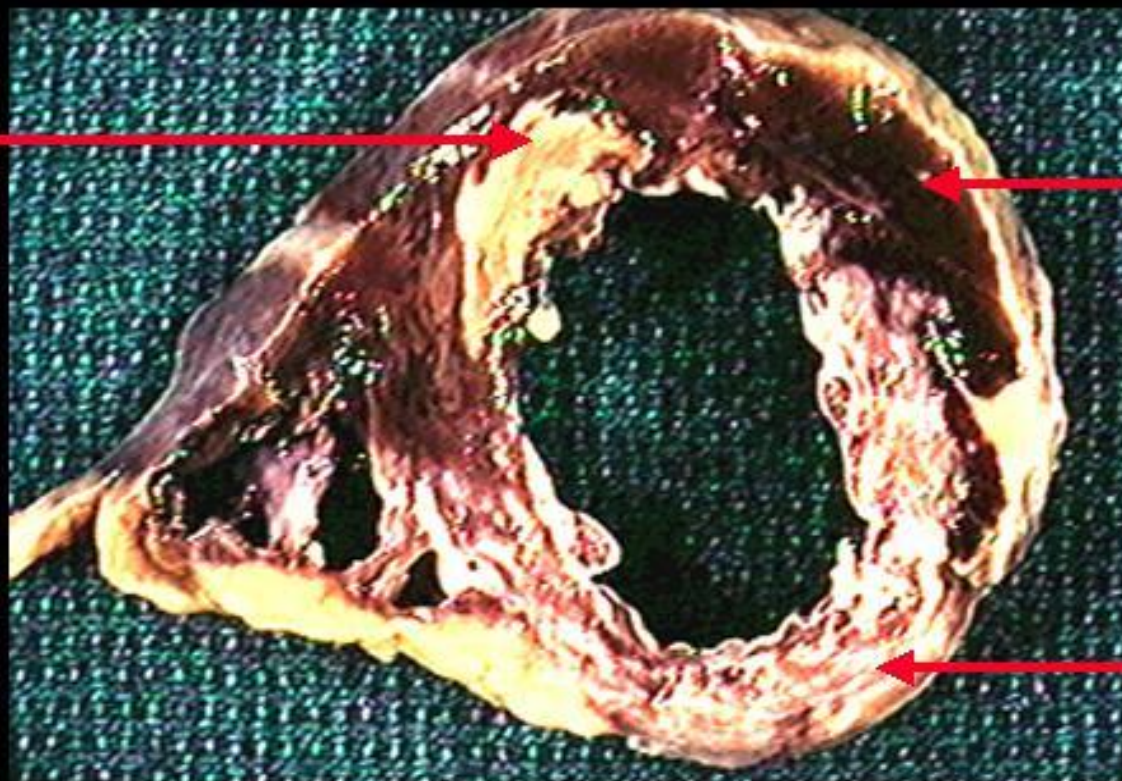
- × **Transmurální infarkt** – postihuje celou tloušťku levé komory od endokardu k epikardu, obvykle na přední a zadní stěně a v septu, s extenzí do pravé komory v 15-30% případů. Izolované infarkty pravé komory a pravé síně jsou extrémně vzácné.
- × **Subendokardiální infarkt** – multifokální oblasti nekrózy do 1/3 až poloviny tloušťky stěny zevnitř (subendokardiálně). Nevede ke stejným projevům jako transmurální infarkt.

MYOCARDIAL INFARCT — RECENT



ACUTE & REMOTE INFARCTS

recent
MI



normal

old
scar

PATOFYZIOLOGIE IM

- × Závažnost záleží na třech faktorech
- × Poloha okluze v koronární arterii,
- × Trvání okluze
- × Přítomnost či nepřítomnost otevřeného kolaterálního řečiště.

Čím je okluze bližší aortě, tím větší masa myokardu je ohrožena ischemií až nekrózou. Čím je větší rozsah poškození, tím je větší riziko smrti, protože srdce je ohroženo selháním jako pumpy. Čas podporuje rozvoj irreverzibilních změn distálně od okluze.

STEMI (= „MI with ST elevation“) je obvykle výsledkem kompletní koronární okluze po prasknutí plaky. Nejčastěji navazuje na rupturu plaky, která uzavírala více než 50% průsvitu cévy.

NSTEMI (= „MI without ST-elevation“) je obvykle asociována s rupturou plaky, která uzavírala méně než 50% průsvitu cévy. Vyšší časná mortalita u STEMI, mortalita po roce už vyrovnaná.

DÍKY ZA POZORNOST

