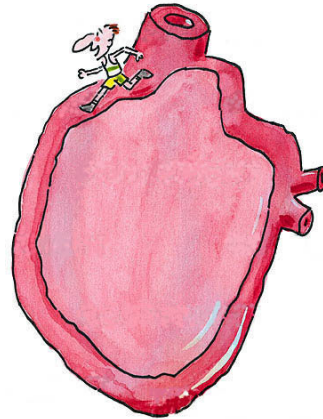


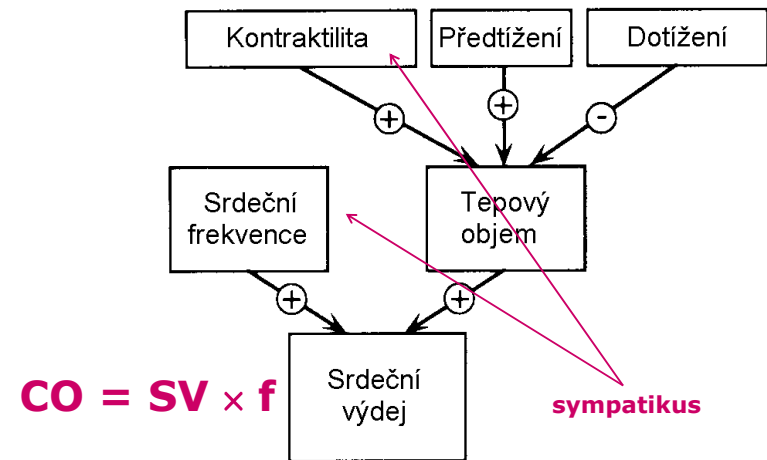
Ateroskleróza a ischemická choroba srdeční

Metabolismus myokardu
 Koronární řečiště
 Rizikové faktory a patogeneze AS
 Klinické formy ICHS



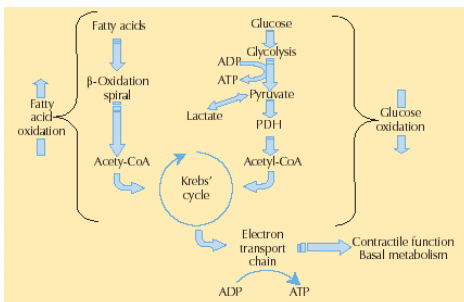
1

K tomu aby srdce dělalo co se po něm chce potřebuje energii !!!!



2

Metabolismus myokardu



srdce je **pumpa**, která musí kontinuálně zajišťovat 2 procesy:

- **automacie** (tvorba akčního potenciálu)
- **kontrakce**

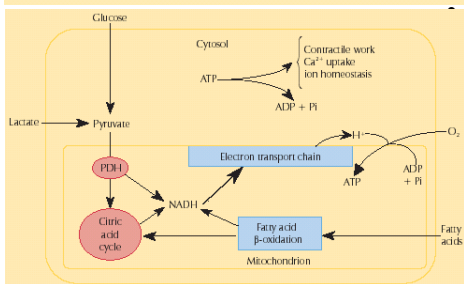
myokard má tudíž velmi vysoké nároky na dodávku **ATP**

- pro kontrakci
 - aktin/myosin – ATP
 - manipulace s Ca^{2+} (Ca^{2+} ATPáza)
- pro repolarizaci
 - Na^+/K^+ ATPáza

ATP je produkováno oxidací substrátů

- FFA
- glukóza (glykogen)
- ketolátky, AK, laktát

myokard tedy vyžaduje **značné množství O_2** a musí být tudíž dobře perfundován !!!



Extrakce O_2 různými tkáněmi /orgány

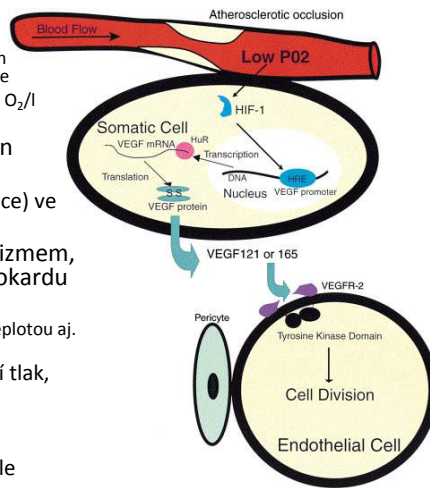
Tkáň / orgán	$CaO_2 - CvO_2$ (vol %)	% extrakce
srdce	10 - 12	65 - 70
kosterní sval (v klidu)	2 - 5	13 - 30
ledvina	2 - 3	13 - 20
střevo	4 - 6	25 - 40
kůže	1 - 2	7 - 13
celý organismus		20 - 30 %

- teoreticky maximální množství kyslíku, které může být v dané tkáni extrahováno ($CaO_2 - CvO_2$) je asi 20 vol % (při $CaO_2 = 200$ ml O_2/l)
- 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

4

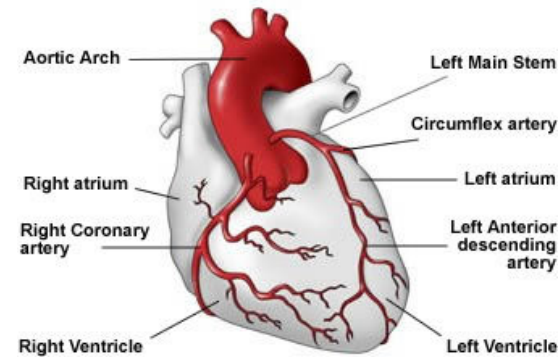
Koronární průtok – kvantitativní aspekty

- množství kyslíku přiváděné koronární krví (VO_2): $\sim 45 \text{ ml O}_2/\text{min}$
 - $VO_2 = Q_m \times CaO_2$
 - průtok myokardem (Q_m) = 210 – 240 ml/min v klidu ale 1000 – 1200 ml/min během zátěže
 - koncentrace v arteriální krvi (CaO_2) = 200 ml O_2/l
 - pro $PaO_2 = 13.3 \text{ kPa}$ a $c[Hb] = 150 \text{ g/l}$
- spotřeba v klidovém stavu: $\sim 30 \text{ ml O}_2/\text{min}$ ($\sim 65 - 70\%$ 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 průtoku**
 - zvýšení extrakce z hemoglobinu acidózou, teplotou aj. již není účinné
 - vzhledem k tomu, že aorta má konstantní tlak, tohoto lze docílit jedine **vazodilací v koronárním řečišti = koronární rezerva**
 - určitý stupeň neovaskularizace (HIF1 \rightarrow angiogeneze) je rovněž možný, ale obvykle nestačí



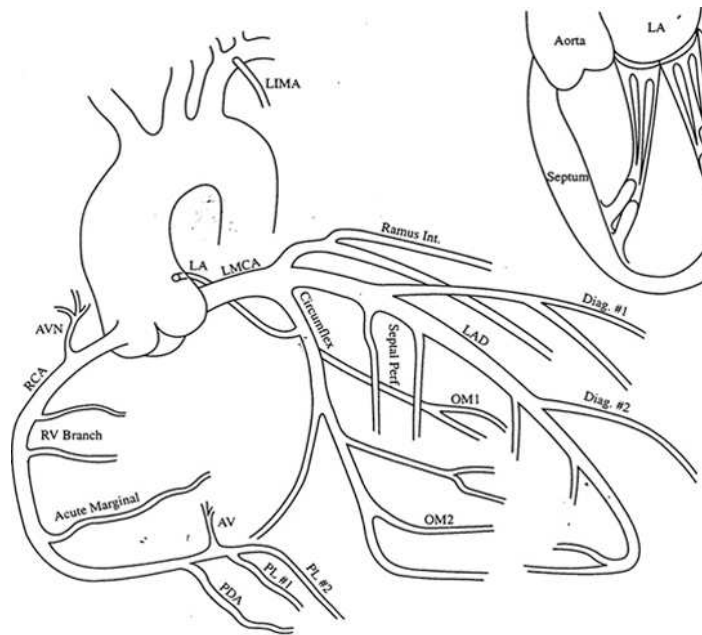
5

Krevní zásobenění srdce



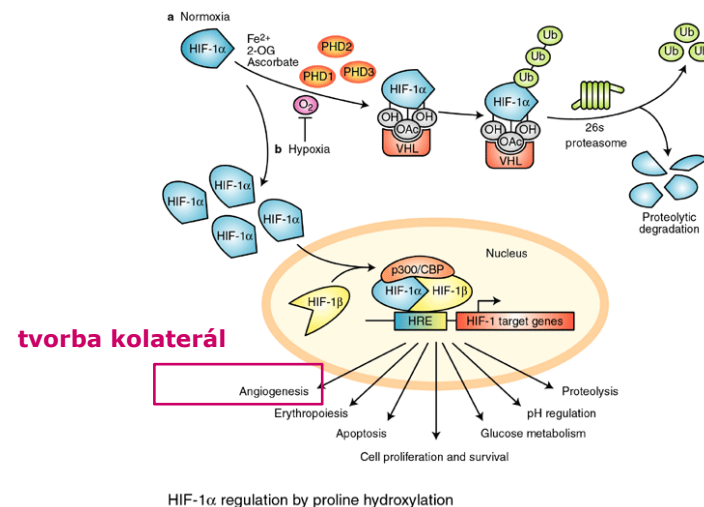
- dodávka O_2 je zajišťována cévním zásobením – **koronární (věčtité) arterie** – větve vzestupné aorty
 - (1) levá koronární arterie
 - (a) levá přední sestupná větev
 - přední část LK a PK a přední část septa
 - (b) ramus circumflexus
 - levá a zadní část LK
 - (2) pravá koronární arterie
 - zásobuje PK

6



7

Reakce buněk na hypoxii



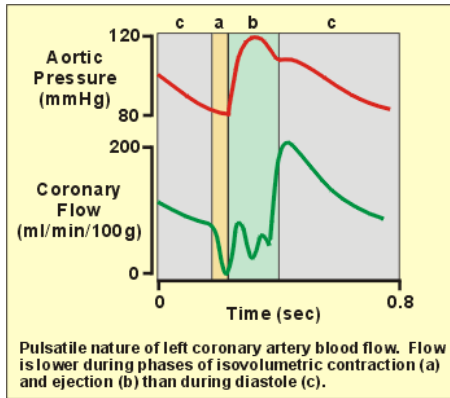
tvorba kolaterál

HIF-1 α regulation by proline hydroxylation

8

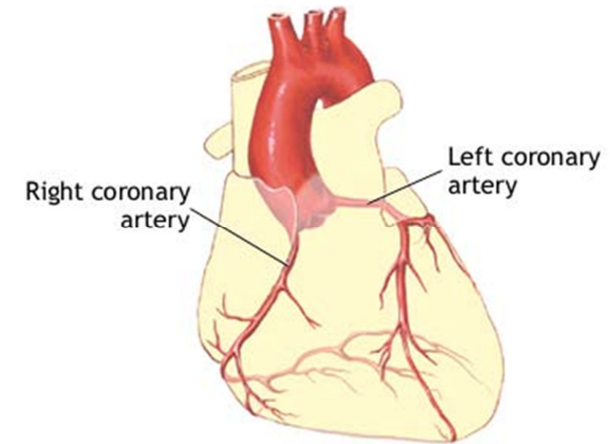
Koronární průtok – časové aspekty

- průtok je **omezen během systoly** protože:
 - (1) dochází k dočasné blokádě ústí koronárních tepen otevřenou aortální chlopní
 - (2) rychlý průtok během systoly "vysává" krev do hl. toku (tzv. "Venturiho efekt")
 - (3) komprese cév během systolické kontrakce
- většina průtoku se realizuje během diastoly
 - **tachykardie** zkracuje diastolu a tím průtok
- koronární arterie procházejí myokardem ve směru od povrchu (epikardu) do nitra (k endokardu)
 - oblasti blíže **endokardu** jsou tudíž přirozeně více náchylné k ischemii, zejm. při
 - ↓ **perfuzního tlaku** (např. ateroskleróza)
 - nebo ↑ **intrakardiálního tlaku** (např. srdeční selhání)



9

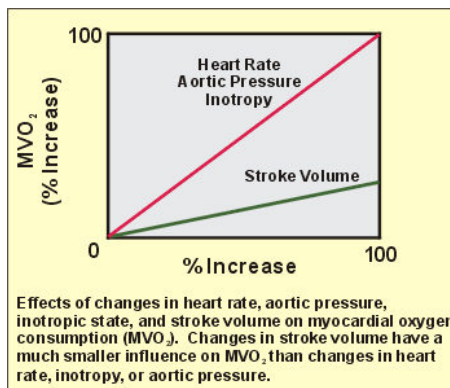
(Problematický) odstup koronárních tepen těsně za chlopní



10

Faktory ovlivňující spotřebu O₂ myokardem

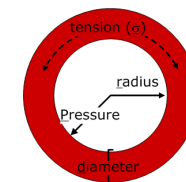
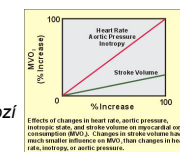
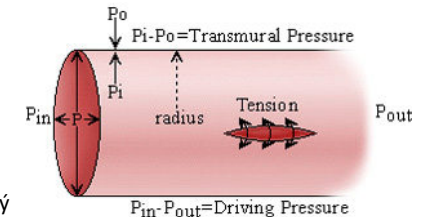
- (1) napětí ve stěně
 - to je důvodem proč spotřeba O₂ (MVO₂) roste při tlakovém nebo objemovém přetížení
 - ale rozdílně !!
- (2) kontraktilita
 - efekt sympatiku zvyšuje MVO₂, nevýhodné zejména u dlouhodobé hyperaktivity
- (3) srdeční frekvence
 - opět sympatikus, zvláště dlouhodobá aktivace
- (4) objem svaloviny myokardu
 - proto MVO₂ roste u srdeční hypertrofie, zvláště maladaptivní
- hrubým odhadem energetických nároků srdce je **tension - time index (TTI)**



11 – STK x frekvence

Napětí ve stěně x tlakové a objemové přetížení x spotřeba O₂

- **napětí ve stěně (σ)** = tenze generovaná myocyty, která má za výsledek určitý intraventrikulární tlak při daném průměru komory
- tlakové a volumové přetížení mají velmi rozdílný efekt na MVO₂
 - ↑ afterload = ↑ **tlak**
 - ↑ preload = ↑ **volum** (plnění ~ end-diastolický objem)
- $V = 4/3\pi \times r^3$
- $r = \sqrt[3]{V}$
- $\sigma = P \times \sqrt[3]{V} / d$ viz předchozí slide



La Place law:

$$\sigma = P \times r / d$$

- 100% zvýšení objemu komory (V) zvýší napětí ve stěně (σ) jen o 26%
- zatímco zvýšení tlaku v komoře (P) o 100% zvýší napětí ve stěně (σ) o 100%!

12

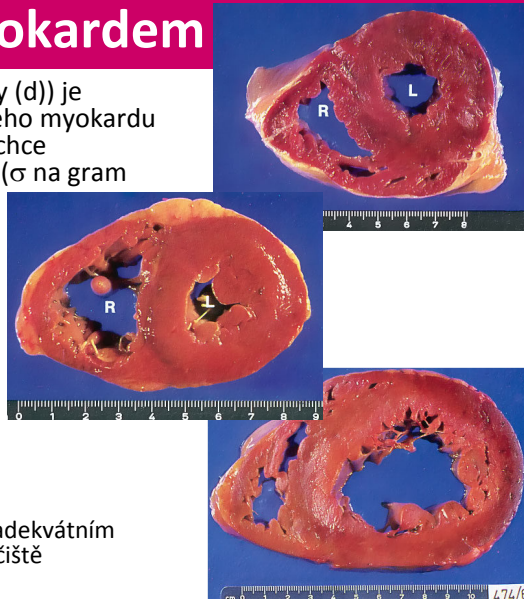
Proč hypertrofie nakonec nesnižuje spotřebu O₂ myokardem

- hypertrofie (= ↑ tloušťky stěny (d)) je kompenzační reakcí přetíženého myokardu (**tlakově** či **objemově**), která chce normalizovat napětí ve stěně (σ na gram svaloviny)

$$\sigma = P \times r / d$$

- když napětí ve stěně (tj. potřeba generovat větší tlak bránící rozpětí svaloviny při přetížení) a tím i MVO₂ vzroste, hypertrofie iniciálně kompenzuje a snižuje MVO₂

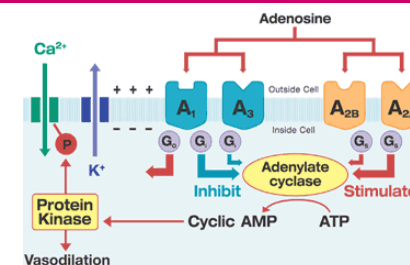
- ale jak se dále celková masa myokardu zvětšuje, MVO₂ dále rovněž roste
 - hypertrofie není provázána adekvátním "zhuštěním" koronárního řečiště



13

Koronární průtok - autoregulace

- autoregulace je těsně spojena se spotřebou kyslíku
 - mezi 60 až 200 mmHg perfúzního tlaku (tj. systémový tlak) zajišťuje normální koronární průtok za situace měnícího se aortálního tlaku
 - během zátěže lze dosáhnout maxima zvýšení průtoku (koronární rezerva)
- mediátory:

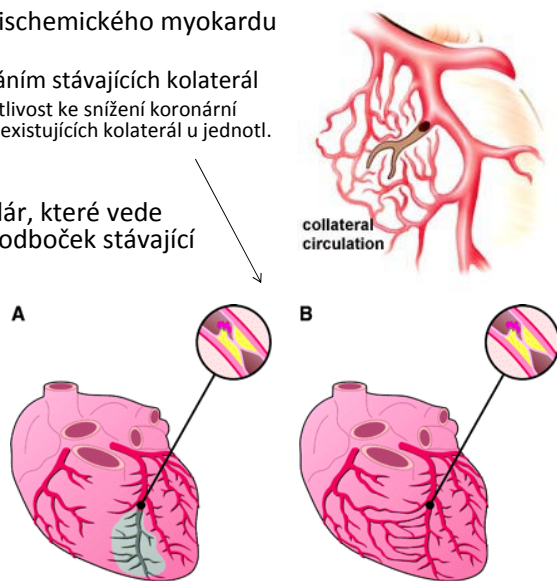


- (1) **adenosin**
 - nej důležitější mediátor aktivní hyperemie v srdci
 - metabolický "propojovač" mezi spotřebou kyslíku a koronárním průtokem = je tvořen z AMP účinkem 5'-nukleotidázy
 - AMP je produktem hydrolyzy intracelulárního ATP a ADP
- (2) **oxid dusnatý (NO)**
 - velmi důležitý regulátor koronárního průtoku, produkován endoteliálními bb. (syntetázou oxidu dusnatého)
- (3) **sympatická aktivace**
 - aktivace **β1-receptoru** (více než α1-receptoru) vede ke koronární vazodilataci (ale také zvýšení frekvence a kontraktility)

14

Koronární kolaterály & angiogeneze

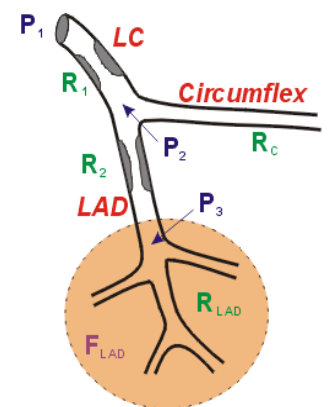
- zvýšení krevního zásobení ischemického myokardu může být dosaženo
 - (1) využitím a přeměrováním stávajících kolaterál
 - zodpovídá za rozdílnou citlivost ke snížení koronární rezervy různá denzita preexistujících kolaterál u jednotlivců v populaci?
 - (2) de novo angiogeneze
- angiogeneze = pučení kapilár, které vede k vytvoření nových cév, tj. odboček stávající vaskulatury
 - v důsledku hypoxie
 - cesta HIF-1/VEGF
- doprovodná angiogeneze bohužel selhává při hypertrofii myokardu
 - není úměrná nárůstu objemu kardiomyocytů a dalších struktur



15

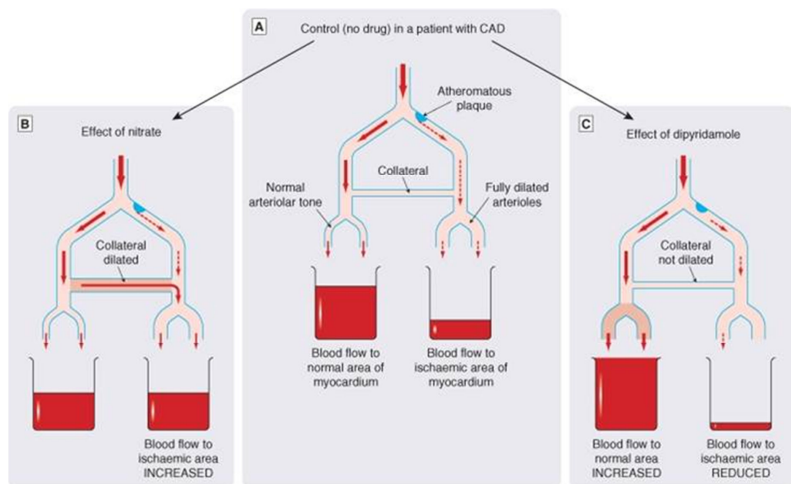
Důsledky O₂/ATP deplece

- systolická dysfunkce** = ↓ kontraktility
 - ↓ EF (ejekční frakce), ↓ SV (stroke volume, tepový objem)
- diastolická dysfunkce** = ↓ diastolické relaxace
 - ↑ EDP (end-diastolic pressure)
- v obou případech je důsledkem srdeční selhání, definované jako ↓ CO (cardiac output, **srdeční výdej**)
 - v nejtěžší možné formě = kardiogenní šok
- srdce musí zapojit kompenzační mechanismy, které vždy znamenají zvýšení nároků na dostupnost kyslíku
 - nutno zapojit mediátory zvyšující koronární průtok
- ale pozor! při autoregulačních a systémových reakcích vedoucích k vazodilataci je odezva vždy vydatnější ve zdravé/intaktní části koronárního řečiště - **vaskulární "steal"**
 - stenotické arterie nereagují na stimulaci a zdravé/reaktivní tedy "kradou" průtok již tak ischemickým oblastem
- akumulace K⁺, laktátu, serotoninu a ADP způsobuje **ischemickou bolest** (angina)
- v méně pokročilém stadiu se bolest objevuje pouze při zátěži, později rovněž v klidu



16

Nitráty napravují vaskulární „steal“ dilatací kolaterál



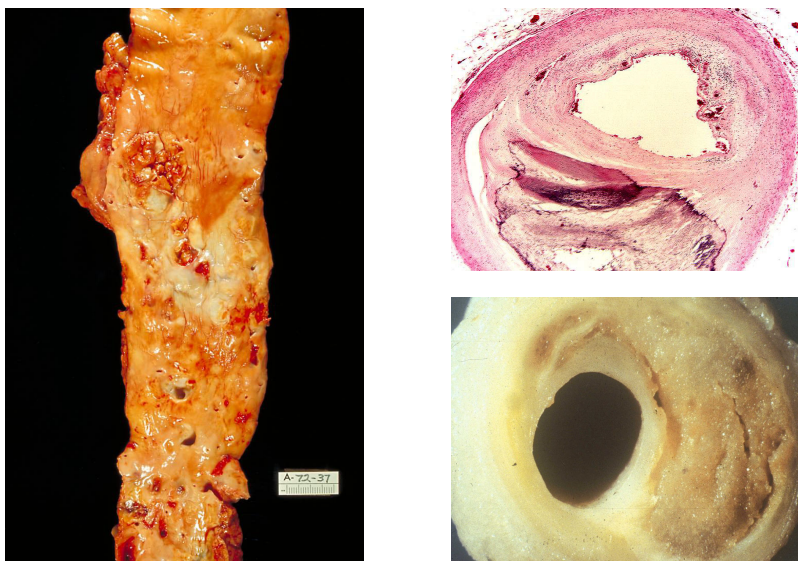
17

Příčiny myokardiální ischemie

- myokardiální ischemie = nerovnováha mezi zásobení kyslíkem (a zásadními nutrienty) a nároky kladenými na myokard (zatížením)
- příčiny:
 - (1) redukce koronární perfúze v důsledku fixní mechanické obstrukce
 - (a) koronární ateroskleróza (s či bez nasedající trombotizace) = ischemická choroba srdeční (IČHS)
 - (b) trombembolismus (ze vzdáleného místa)
 - (2) dynamická obstrukce v důsledku vaskulárního spasmu
 - (3) “nemoc malých tepen”
 - diabetická mikroangiopatie
 - polyarteritis nodosa
 - systémový lupus erythematosus
 - (4) porucha oxygenace krve nebo porucha nosiče kyslíku
 - hypoxická či anemická hypoxie
 - (5) neúměrně zvýšená spotřeba kyslíku
 - $\uparrow\uparrow\uparrow$ CO (např. thyreotoxikóza)
 - hypertrofie myokardu jako následek objemového nebo tlakového přetížení
- (1) a (2) postihují větší arterie a větve (epikardiálně)
- (3) až (5) menší terminální větve a velmi často nasedají na předešlé dva procesy
- vůbec nejčastější příčinou srdeční ischemie je (1a) koronární ateroskleróza (AS)

18

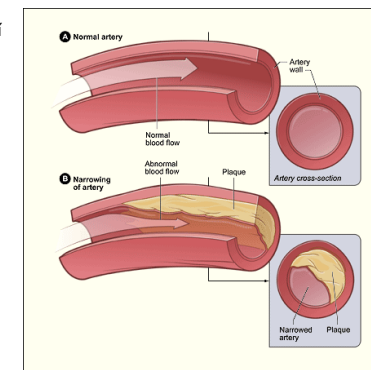
Tepny postižené aterosklerózou (AS)



19

AS – základní fakta

- AS je nejčastějším typem arteriosklerózy
 - tj. jakékoliv snížení elasticity cévy, např. AS, kalcifikace medie aj.
- AS představuje degenerativní proces ve stěně cév (na začátku zejm. intima) **na podkladě chronického zánětu**
- je důsledkem **multifaktoriálního** působení endogenních faktorů (velmi často s určitou genetickou komponentou) a faktorů zevního prostředí
- teoreticky může postihnout jakoukoliv cévu, prakticky hlavně **arterie** (= arterioskleróza)
 - což podtrhuje velkou roli **krevního tlaku**
 - z arterií ale zase ne všechny, ale zejména ty **v předilekčních lokalizacích** (tj. bifurkace a nelaminární proudění)
 - např. koronární řečiště, mozková cirkulace, odstup a. renalis, truncus coeliacus, bifurkace tepen DKK
- v patogenezi se uplatňují zejm.
 - (1) modifikované lipoproteiny (LDL)
 - (2) makrofágy odvozené z monocytů
 - (3) normální bb. stěny cév
- morfologicky se rozlišuje několik **stádií** (resp. mikroskopických nálezů při rozvoji AS procesu:
 - (1) tukový proužek
 - (2) fibrózní plát
 - (3) komplikovaný plát



20

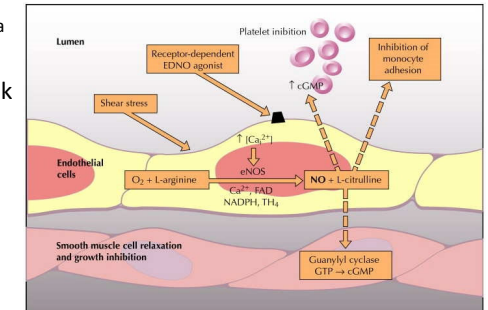
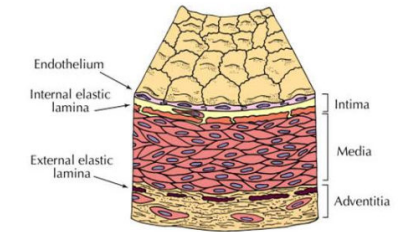
Rizika vs. kardiovaskulární mortalita

- identifikace rizikových faktorů AS pomocí **prospektivních** studií
 - Framinghamská studie** – identifikace hl. KV rizikových faktorů: ↑ TK, ↑ cholesterol, ↑ triglyceridy, ↓ HDL, kouření, obezita, diabetes, fyzická inaktivita, ↑ věk, pohlaví (mužské) a psychosociální faktory
 - originální kohorta (od r. 1948)
 - 5,209 osob (32 – 60 let) z Framingham, Massachusetts, USA
 - detaální vyšetření každé 2 roky
 - II. kohorta (od r. 1971)
 - 5,124 dospělých potomků
 - III. kohorta
 - 3,500 dětí (vnuků původních účastníků)
 - pozdní klin. manifestace dlouhodobě nekompenzované hypertenze
 - IM, mozková mrtvice (→ ateroskleróza)
 - srdeční selhání (→ levostranná srd. hypertrofie)
 - selhání ledvin (→ hyperfiltrace, nefroskleróza)
 - retinopatie

Rizikové faktory rozvoje AS
Faktory s významným podílem genetiky
↑ hladiny LDL a VLDL, ↓ hladiny HDL
↑ lipoprotein apo(a)
hypertenze
diabetes mellitus
mužské pohlaví
↑ hladina homocysteinu
↑ hladina hemostatických faktorů (např. fibrinogen, PAI, ...)
metabolický syndrom/inz. rezistence
obezita (resp. některé adipokiny, ...)
chronický zánět (CRP, cytokiny, ...)
Faktory zevního prostředí
kouření
fyzická inaktivita
vysoký příjem tuků v dietě
některé infekce

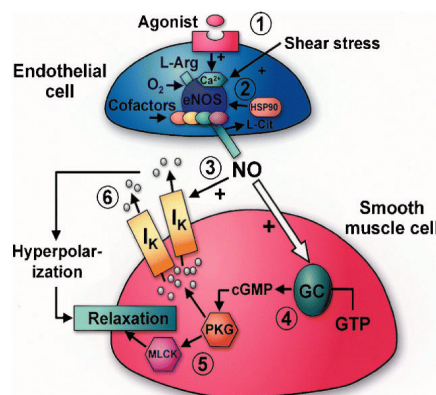
Funkce endotelových bb.

- (1) vazodilatace
 - hl. sval. bb. (SMC) medie cév – zvláště arterioli – pracují v těsném spojení s endoteliemi
 - účinkem hormonů, neurotransmiterů (**ACh**) nebo deformace endotelových bb. (**shear stress**) dochází k reakcím ovlivňujícím SMC prostřednictvím druhých posílů
 - fosfolipázy A2 (**PLA2**), která aktivuje cyklooxygenázu (**COX**) a prostacyclin syntázu (**PCS**) k produkci prostaglandinů (**PGI₂**). Ty snadno difundují k SMC
 - syntetáza oxidu dusnatého (L-arginináza, **NOS**) produkuje vysoce difuzibilní plynný "neurotransmitter" **NO**, který účinkuje na SMC skrze G-proteinovou signalizaci a přímo přes iontové kanály
- (2) antiadhezivní /protizánětlivý účinek
 - fyzilogický endotel netvoří VCAM, ICAM, selektiny, ...
- (3) antitrombotický, antiagregační a fibrinolytický účinek
 - heparansulfát
 - thrombomodulin
 - tPA

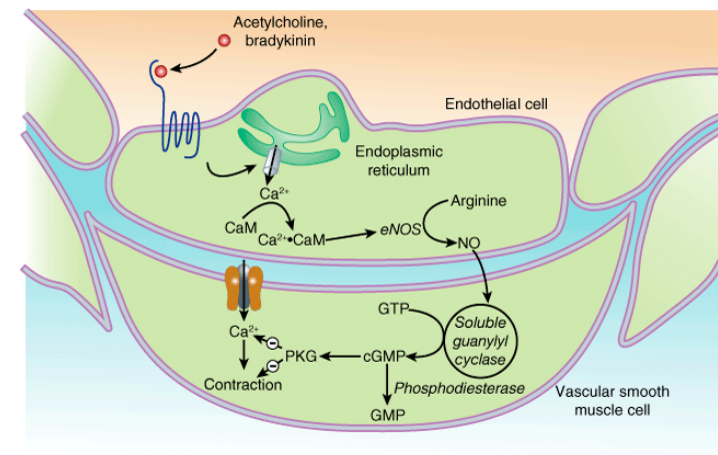


NO zprostředkovaná vazodilatace

Biosynthesis of the key endogenous vasodilator NO is principally performed by the calcium-dependent endothelial isoform of eNOS. This is triggered by the binding of agonists or by shear stress (1) and facilitated by a variety of cofactors and the molecular chaperone HSP90. The amino acid L-Arg is converted by eNOS into NO (2), with L-Cit as a byproduct. NO diffuses into adjacent smooth muscle cells (3) where it activates its effector enzyme, GC. GC (4) converts GTP into the second messenger cGMP, which activates PKG (5), leading to modulation of myosin light chain kinase and smooth muscle relaxation. PKG also modulates the activity of potassium channels (IK; 6), thereby increasing cell membrane hyperpolarization and causing relaxation. As shown, NO can also modulate potassium channels in a direct, cGMP-independent manner (Bolotina et al., 1994). NO, nitric oxide; eNOS, nitric oxide synthase; HSP90, heat-shock protein 90; L-Arg, L-arginine; L-Cit, L-citrulline; GC, guanylate cyclase; GTP, guanosine triphosphate; cGMP, cyclic guanosine monophosphate; PKG, protein kinase G.



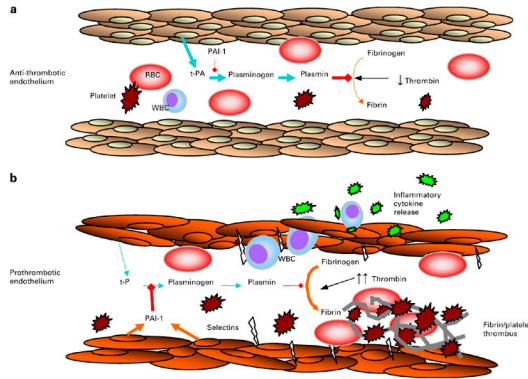
Působení agonistů na produkci NO



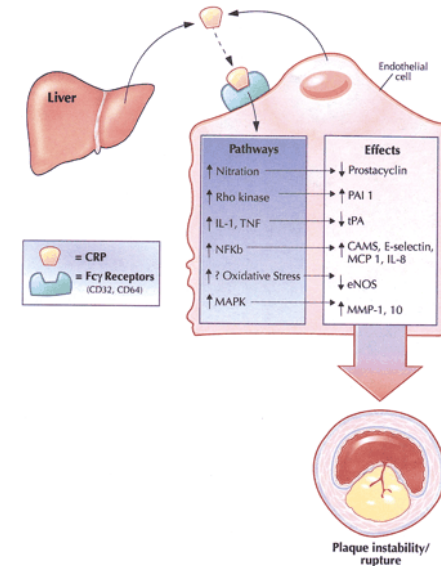
Source: Katzung B.G, Masters SB, Trevor AJ: *Basic & Clinical Pharmacology*, 12th Edition: <http://www.accessmedicine.com>
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Endotelová (dys)funkce

- endotel má zásadní regulační vliv na funkci a morfologii cévy
- může být porušen mnoha různými mechanickými, chemickými i biologickými inzulty, zejm. v důsledku:
 - zvýšeného tlaku na cévní stěnu (hypertenze)
 - nepřiměřený mechanický shear stress (turbulentní proudění - bifurkace)
 - biochemických abnormalit
 - oxidativně a glukózou modifikované proteiny
 - např. LDL
 - zvýš. homocystein
 - oxidačního stresu
 - volné kyslíkové radikály tvořené při kouření či zánětu
 - zánětových markerů
 - např. CRP
 - některých infekcí
 - Chlamydia pneumoniae
 - Helicobacter pylori
- endotelová dysfunkce je významný a iniciační proaterogenní faktor zvyšující
 - konstriční potenciál
 - adhezivitu a permeabilitu
 - protrombotický potenciál



Efekt zánětu na endotel

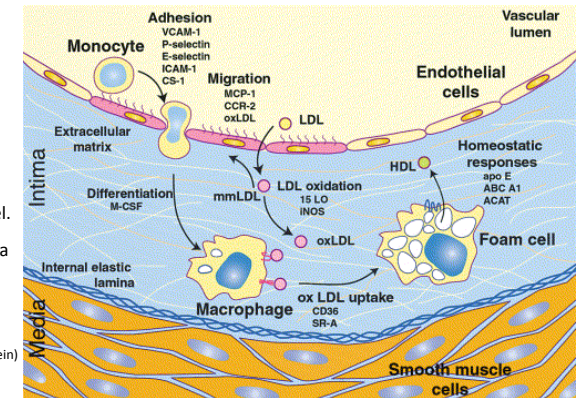


Endotel - shrnutí

Funkční	Dysfunkční
konstantní vazodilatace v důsledku mechanických stimulů (shear stress) a mediátorů (Ach, bradykinin) zprostředkovaná NO, PGI ₂ (popř. adenosinem)	větší citlivost k syst. a parakrinním vazokonstričním mediátorům (adrenalin, noradrenalin, AT II, serotonin) a aktivní tvorba vazokonstriktorů (ET-1)
antiadhezivní / protizánětlivý stav (NO, PGI ₂), inhibice exprese adhezivních proteinů	exprese adhezivních molekul (ICAM, VCAM, selektiny), produkce cytokinů (např. MCP-1) vedoucí k atrakci a migraci prozánětlivých buněk do subendotelálního prostoru
stálý místní antikoagulační, (heparansulfát, trombomodulin) antiagregační resp. trombolýtický stav (tPA)	protrombotický fenotyp (vWf, TF, PAI-1)

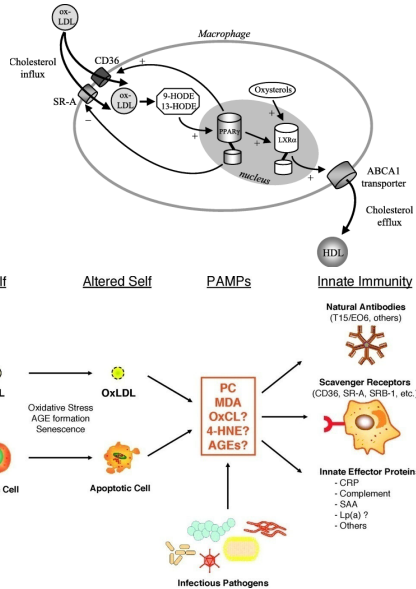
(1) iniciace AS - tvorba tuk. proužku

- LDL je oxidativně (a jinak) modifikován (v cirkulaci i v subendotelálním prostoru) na počátku minimálně modifikované LDL (mmLDL) a poté extenzivně oxidované LDL (oxLDL)
- mmLDL a oxLDL působí cytotoxicky a prozánětlivě a zvyšují expresi adhezivních molekul na endotelu
 - VCAM, CAM, selektiny
- monocyty a T lymf. adheřují k endotelu a migrují do subendotelálního prostoru, monocyty zde diferencují na makrofágy
 - neutrofilů, které jsou normálně hl. typem bb. v zánětl. lézích, zde chybí, což není doposud úplně vysvětleno
 - různé spektrum cytokinů? - exprese MCP-1 (monocyte chemoattractant protein) endotelovými bb.
- makrofágy pohlcují oxLDL prostřednictvím tzv. scavengerových receptorů (SR-A a CD36) a vytváří tak "pěnové" bb.
 - makroskopicky patrné jako ploché žlutavé tečky či proužky v subendotelu, odtud "tukové proužky"
- volný cholesterol z oxLDL v makrofázích je znovu esterifikován prostřednictvím ACAT-1 (acyl-CoA cholesterol acyltransferázy) a skladován spolu s lipidy, naopak, může být rovněž znovu převeden do solubilní formy pomocí hormon senzitivní lipázy, zabudován do membrány a exportován z buňky (pomocí transportéru ABCA1 a HDL)
 - reverzní transport CH prostřednictvím HDL je důležitý anti-aterogenní mechanismus



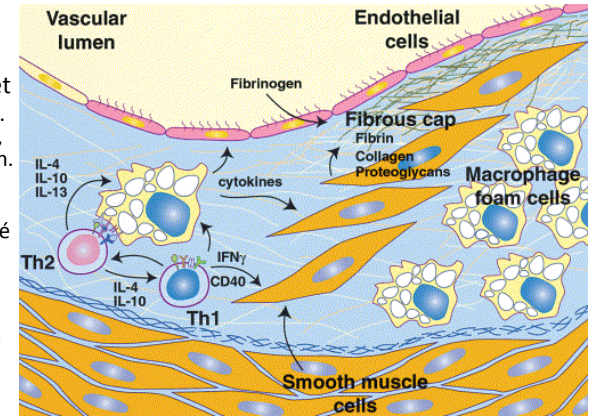
Role makrofágů v iniciaci AS

- scavengerové receptory makrofágů pro modifikované makromolekuly hrají fyziologicky důležitou roli při obraně buněk proti jejich cytotoxickému působení, ale zároveň to může být patogenní mechanismus za podmínek:
 - vysoké hladiny CH
 - vysoké intenzity jeho modifikace
 - oxidace, glykace
 - poruše reverzního transportu CH
 - např. Tangierská choroba (mutace ABCA1)
 - abnormální stimulace monocytů
- scavengerové receptory jsou součástí mechanismů nespecifické imunity - přirozené protilátky a některé receptory – které se vyseltovaly v průběhu evoluce na základě četnosti výskytu antigenů
 - (1) přirozené protilátky (nejč. IgM) proti některým epitopům
 - nejč. bakteriálních, tzv. pathogen- associated molecular patterns [PAMPs]
 - (2) receptory, které se podle své funkce nazývají pattern-recognition receptors (PPRs)
 - např. SR-A, CD36, TLR (Toll-like receptor) aj.
- oxidované molekuly (t.j. konkrétní epitopy) mají velmi často charakter PAMP**



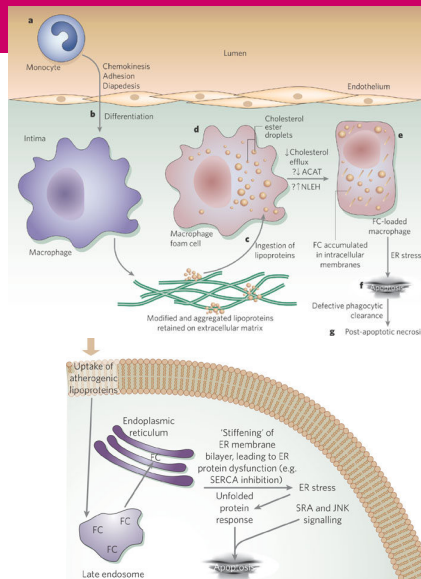
(2) progrese AS – tvorba plátu

- imunologická interakce mezi makrofágy a T lymf. (Th1 a Th2 subpopulace) udržuje lokálně chron. zánět
 - produkce jak proaterogen. Th1 cytokinů (MCP-1, IL-6, TNF- α , ...) tak antiaterogen. Th2 (IL-4)
 - na konkrétním posunu rovnováhy se podílí mnohé faktory
- makrofágy jako antigen prezentující bb. rovněž napomáhají aktivaci B lymf. a produkci autoprotilátek např. proti oxLDL → imunokomplexy → zánět
- cytokiny stimulují další bb., zejm. hladké svalové buňky medie k migraci do intimy, proliferaci (ztlouštění stěny) a sekreci proteinů extracelulární matrix (kolagen) → vytvoření **fibrózního plátu**
- patologická kalcifikace ateroskleroticky změněné stěny cév není pasivní důsledek ukládání kalcia, ale je důsledkem změny genové exprese makrofágů (osteopontin)

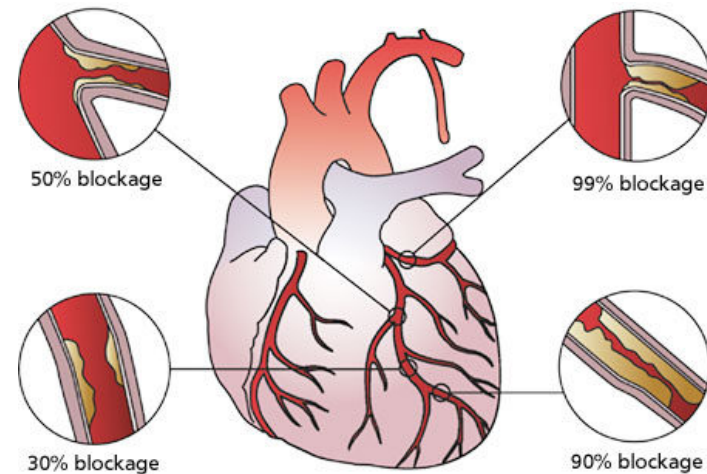


Makrofágy u pokročilé AS – role při její progresi

- M v časně lézi
 - většina Ch ve formě **esterů** (enzym ACAT)
 - netrombogenní
 - HDL reverzní transport funguje
- M v pokročilé lézi
 - kumulace **volného Ch** (FCH)
 - vysoce trombogenní
 - FCH v membráně endoplasmatického retikula mění jeho permeabilitu a konc. Ca uvnitř → stres ER → **apoptóza makrofágů** → více volného extracelulárního Ch → zvýšení trombogenicity a prozánětlivosti atheromu
 - produkce MMPs

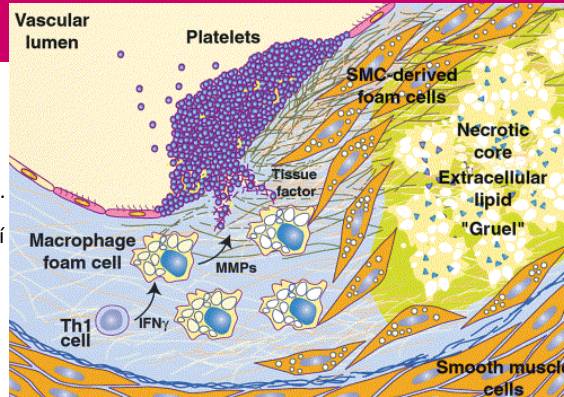


Teprve 50% a větší redukce lumen způsobuje hemodynamicky významnou stenózu



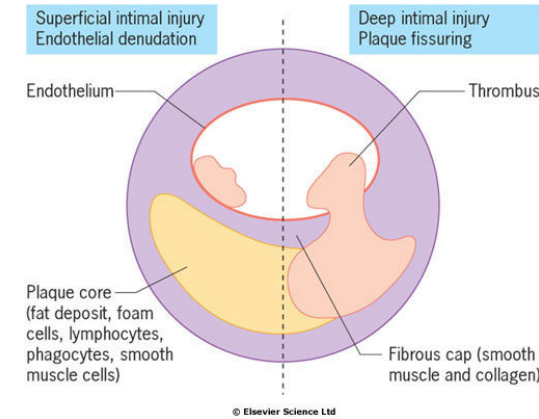
(3) komplikace – ruptura a trombóza plátu

- plak může růst pozvolna a postupně obturovat lumen a nebo se stane ak. nestabilní trombotizací a ak. obstrukcí (tzv. "komplikovaný plát")
- zánikem makrofágů a hlad. sval. bb. (nekroza a cytokiny indukovaná apoptóza) se vytváří nekrotické jádro plaku s akumulovaným cholesterolem
- stimulované a hypoxické makrofágy produkují proteolytické enzymy degradující složky extracelulární matrix (MMPs, matrix metaloproteinázy,), které zodpovídají za oslabování fibrózního plaku
- ruptura plaku** (nejč. excentrického a bohatého na cholesterol, ke které dojde v místě přechodu v normální stěny cévy) exponuje akumulované lipidy a tkáňový faktor destičkám a koagulačním faktorům a vede k **trombóze**
- velmi často se výše uvedené děje děledoběji, opakují se cykly ruptury, mikrotrombotizace, násl. fibrinolýzy a hojení → "nestabilní plát"



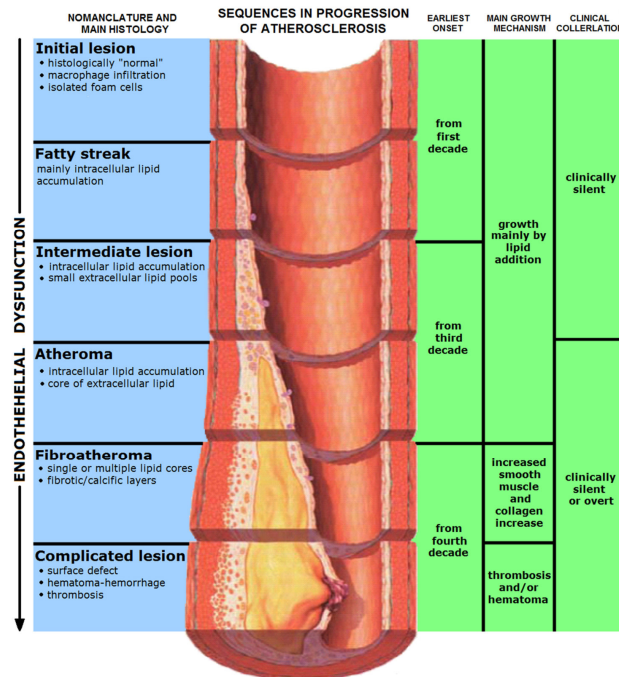
Trombóza AS plátu

- dva různé mechanismy:
 - (1) povrchová **denudace endotelu** překrývajícího plát
 - pokud je subendotelové pojivo odkryto, dochází k adhezi destiček a vzniku nástěnného trombu
 - (2) hluboká **fisura** pokročilého plátu s lipidovým jádrem
 - pokud dojde k natržení či prasknutí plátu, krev se dostane do kontaktu s trombogenním volným cholesterolem, navíc je uvolněn tkáňový faktor
 - trombus vznikající v ruptuře plátu zvětšuje jeho volum a uzavírá lumen cévy



34

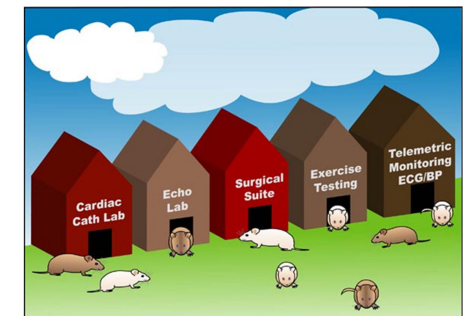
33



35

Zvířecí modely AS

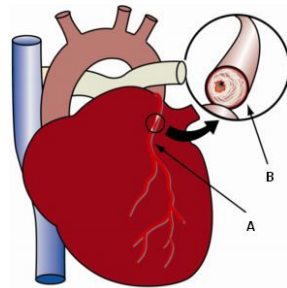
- ve zvířecí říši téměř neexistuje ekvivalent humánní AS
 - hlodavci sice nejvíce studovaný model ale ne úplně podobný člověku
 - u větších zvířat (králík, prasce) je vyvolání AS snazší
- exp. model AS
 - indukovaná
 - dietně + denudace endotelu + hypertenze
 - spontánní (knock-out)
 - ApoE -/- myš
 - LDL-R -/- myš
 - restenóza po angioplastice
- exp. model spontánního IM
 - indukovaný
 - ligace koronární tepny
 - spontánní
 - komb. apoE/LDL-R -/- + mentální stres + hypoxie



36

Klinická manifestace AS

- chronická ischemická choroba srdeční (ICHS)
 - stabilní angina pectoris
 - variantní/vazospastická angina
 - „němá“ myokardiální ischemie
 - u osob s neuropatií, často např. diabetici
- akutní koronární syndromy
 - nestabilní angina pectoris
 - infarkt myokardu
 - subendokardiální (bez elevace ST-segmentu, nagl. non-STEMI)
 - transmurální (s elevací ST-segmentu, angl. STEMI)



37

Rozdíl STEMI vs. non-STEMI

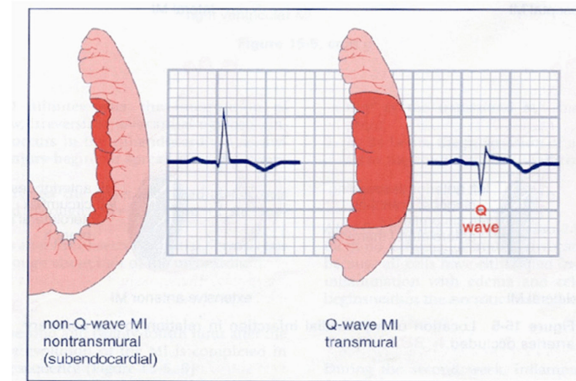
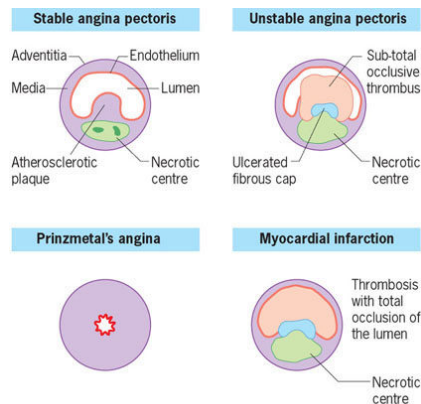


Figure 15-4 A subendocardial (non-Q-wave) versus a transmural (Q-wave) myocardial infarction.

38

Angina pectoris - formy

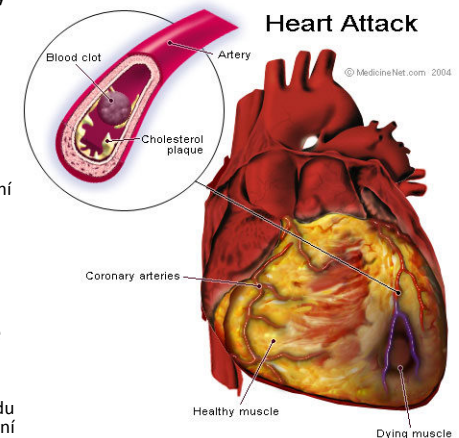
- diagnóza je založena na anamnéze
 - bolest na hrudi ("svíravá", "těžká", ...)
 - typicky jde o bolest centrální/retrosternální, která může vyzařovat do čelisti nebo ramene
 - bolest může být doprovázena pocením, anxiózitou, pocitem dušnosti
- typy:
 - (1) stabilní
 - provokována fyzickou námahou, po jídle či v chladu
 - zhoršována rozčilením a vzrušením
 - bolest se dostavuje typicky při konstantním stupni námahy a mizí po zklidnění (tolerance zatížení závisí na rozsahu stenózy)
 - (2) nestabilní
 - angina, která se objevila nově (lido jednoho měsíce)
 - zhoršující se angina (před tím stabilní po nějakou dobu)
 - angina v klidu
 - (3) variantní (Prinzmetalova) angina
 - objevuje se bez provokace, typicky v klidu v noci, je následkem spazmu koronární arterie
 - častější u žen
 - (4) koronární syndrom X
 - anamnesticky angina + pozitivní zátěžový EKG test + angiograficky normální koronární arterie
 - heterogenní skupina (častěji u žen)
 - zpravidla v důsledku nemoci malých tepen (mikroangiopatie)



39

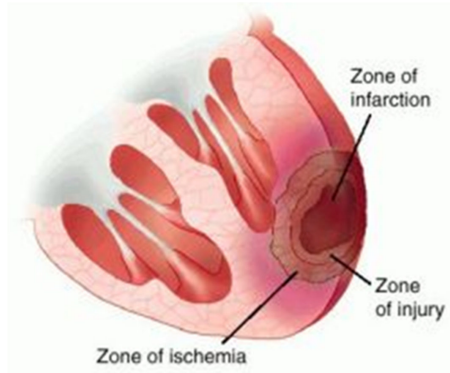
Infarkt myokardu (IM)

- důsledkem ruptury plátu s následnou trombotizací
 - okluzivní trombus je tvořen na destičky bohatým jádrem a ('white clot') a okolním fibrinovým trombem ('red' clot)
- průběh
 - ireverzibilní změny (nekróza) v myokardu se rozvíjejí po 20-40 min po kompletní okluzi arterie
 - v okolí kriticky ischemická ale stále viabilní tkáň → co nejrychlejší reperfúze
 - 6 hodin po začátku symptomů je postižený myokard oteklý a bledý
 - za 24 hodin je nekrotická tkáň temně rudá v důsledku hemoragie
 - během následujících několika týdnů se rozvíjí zánětlivá reakce a tvoří se jizva
 - pozdní remodelace
 - změny velikosti, tvaru a tloušťky myokardu jak v místě jizvy tak v okolí (kompenzatorní hypertrofie)



40

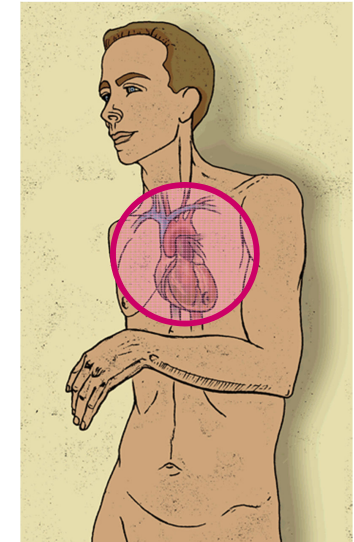
Zonalita u IM – urgencye reperfuze



41

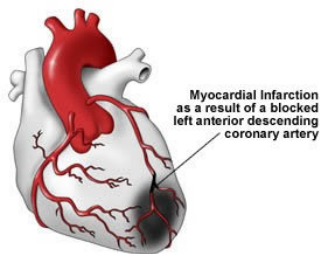
Klinické známky IM

- silná bolest na hrudi
 - nástup je obvykle náhlý, trvá v nezměněné intenzitě až několik hodin
 - ale až u 20% nemá IM bolestivý projev
 - tzv. 'němý' IM, často u diabetiků a starých lidí
- IM je často provázen pocením, dušností, nauseou, zvracením a neklidem
 - diferenciální diagnostika!
- častá sinusová tachycardie a přítomnost čtvrté ozvy
- subfebrilie (do 38°C) v důsledku nekrózy během prvních 5 dní jsou možné

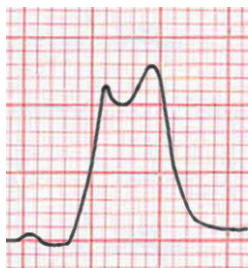


42

Lokalizace a rozsah IM

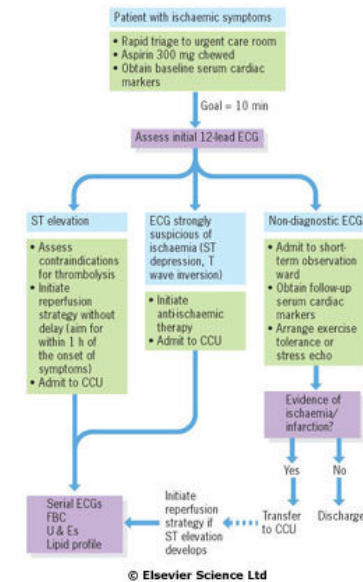


- větev/povodí koronární arterie
 - LCA
 - sestupná
 - r. circumflexus
 - RCA
- stenóza/okluze
 - epikardiální
 - subendokardiální



43

Diagnostika IM

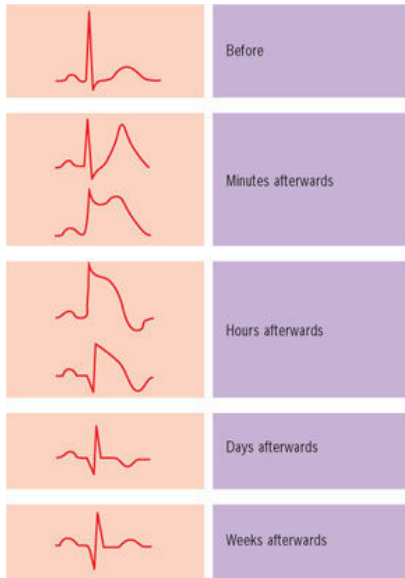


- alespoň dva z následujících příznaků:
 - anamnéza bolesti na hrudi
 - typické EKG známky v příslušných svodech
 - vzestup srdečních markerů
 - enzymy a strukturální proteiny

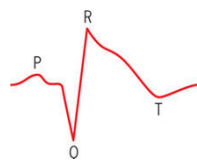
Typical ECG changes in myocardial infarction	
Infarct site	Leads showing main changes
Anterior	
Small	V ₃ -V ₄
Extensive	V ₂ -V ₅
Anteroseptal	V ₁ -V ₃
Anterolateral	V ₄ -V ₆ , I, AVL
Lateral	I, II, AVL
Inferior	II, III, AVF
Posterior	V ₁ , V ₂ (reciprocal)
Subendocardial	Any lead
Right ventricle	VR ₄

© Elsevier Science Ltd

EKG známky během Q-IM (STEMI)



- prvních několik minut – hrotnaté T vlny
- během prvních hodin – elevace ST segmentu (Pardeho vlny)
- po několika prvních hodinách - inverze T vlny
- Během dnů po vzniku – pokles amplitudy R kmitu a vznik patologického Q kmitu
- po několika dnech – úprava ST segmentu
- po týdnech až měsících - T vlna se vrací k normálu
- patologický Q kmit zůstává



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

Srdeční markery akutního IM

- nekrotická srdeční tkáň uvolňuje intracel. enzymy a proteiny detekovatelné v séru:

- CK - kreatinkináza

- peak během 24 hod., zpravidla zpátky k normálu za 48 hod (je rovněž produkován kosterním svalem a mozem)
- srdečně-specifická izoforma (CK-MB) přesnější
- zvýšení je rámcově proporční rozsahu infarktového ložiska

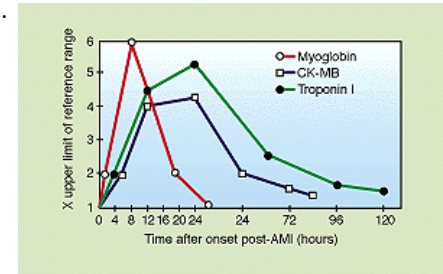
- troponiny I a T

- tvořeny 3 podjednotkami, troponin I (TnI), troponin T (TnT) a troponin C (TnC), každá podjednotka má jinou funkci v troponinovém komplexu
 - TnI inhibuje ATP-ázovou aktivitu komplexu aktin-myosin. cTnT a cTnI jsou specifické pro srdeční sval (jiné formy ve kosterním svale)
- mají vyšší senzitivitu a výrazně vyšší specifitu v diagnostice IM než CK-MB a LDH izoenzymy
- cTnI může být detekován za 3–6 hod. po vypuknutí bolesti na hrudi, dosahuje peaku za 16–30 hod.

- myoglobin

- historicky také AST (aspartátaminotransferáza) a LDH (laktátdehydrogenáza)

- AST a LDH jsou dnes zřídka užívány pro diagnostiku IM
- LDH peak za 3-4 dny, zůstává zvýšen po cca 10 dní – může být tudíž užitečný pro pozdní potvrzení IM u pacientů s proloupanou bolestí na hrudi nebo přicházejících pozdě



46

Komplikace IM

- časná fáze (dny po IM)

- arytmie

- ventrikulární extrasystoly
- ventrikulární tachykardie (může progredovat fibrilace komor)
- atriální fibrilace (u cca 10% pacientů s IM)
- sinusová bradykardie (u infarktu spodní stěny)
 - uniklý rytmus např. idioventrikulární (široké QRS komplexy pravidelně 50-100/min) nebo junkční (úzké QRS komplexy)
- sinusová tachykardie
- AV nodální zpždění (AV blokáda 1. stupně) nebo vyšší stupeň
 - může se objevit u akutního IM, zvláště spodní stěny (pravá koronární arterie obvykle zásobuje SA a AV uzel)
 - akutní I přední stěny může zasáhnout zbytek převodního systému (blokáda Hissova svazku či Tawarových ramének)
 - rozvoj kompletní AV blokády znamená velý IM a špatnou prognózu

- srdeční selhání resp. kardiogenní šok

- perikarditida

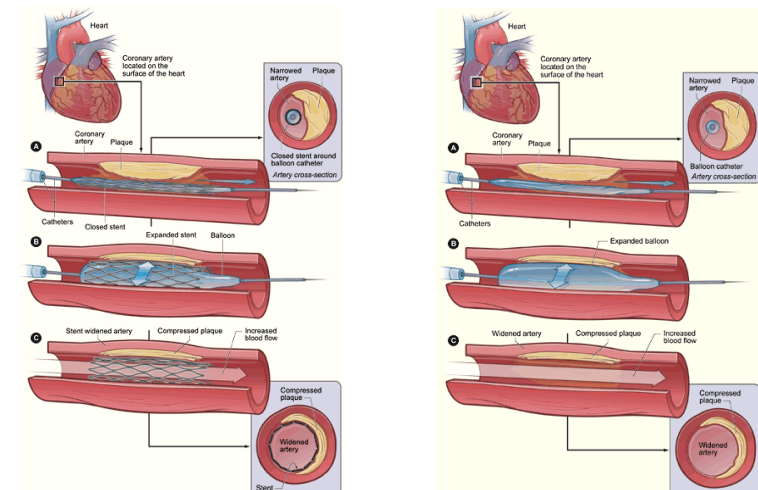
- později

- rekurentní infarkt
- nestabilní angina
- tromboembolismus
- mitrální regurgitace (ruptura papilárního svalu)
- ruptura komorového septa nebo stěny

- pozdní komplikace

- post-infarktový syndrom (Dresslerův syndrom)
 - chronická, v.s. autoimunitní perikarditida
- aneurysma komory
- závažné komorové arytmie ohrožují pacienta po IM kdykoliv!!!

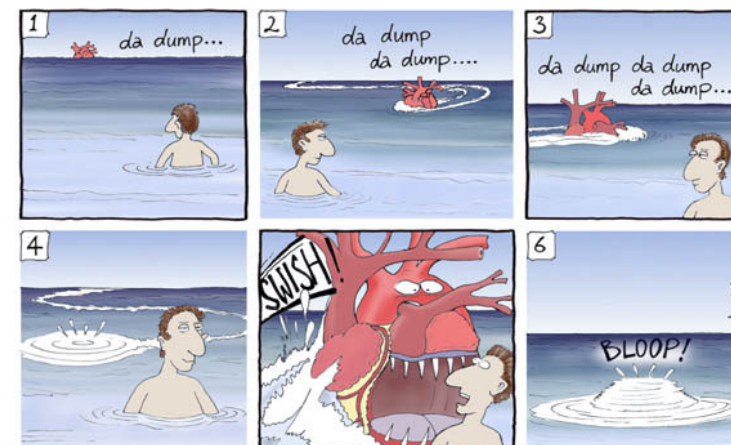
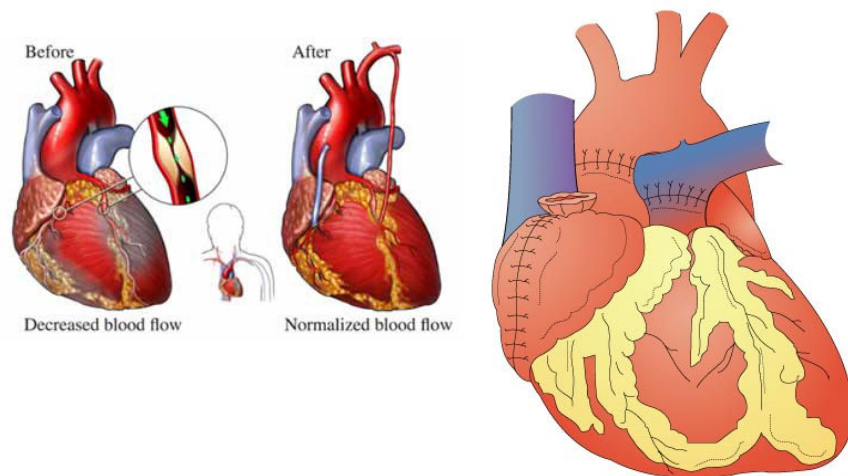
Akutní intervence – stenting & angioplastika (PTCA)



48

47

Následné intervence – by-pass & transplantace



TOO BAD DESMOND HAD NEVER LEARNED TO RECOGNIZE THE EARLY WARNING SIGNS OF A HEART ATTACK.