

# PF oběhového systému I:

Metabolismus myokardu

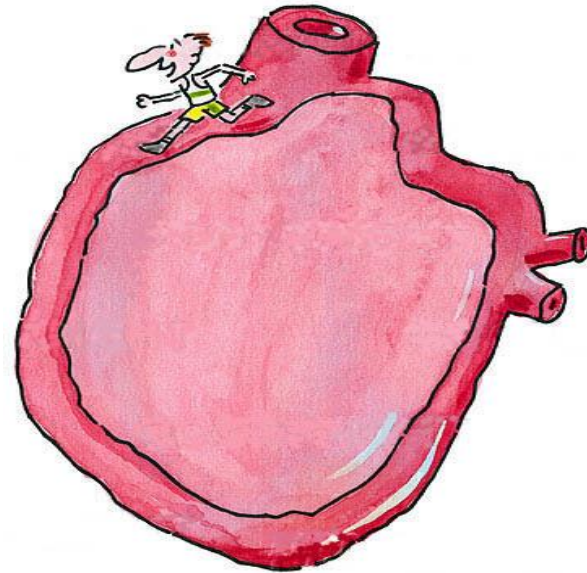
Koronární řečiště

Ateroskleróza (AS)

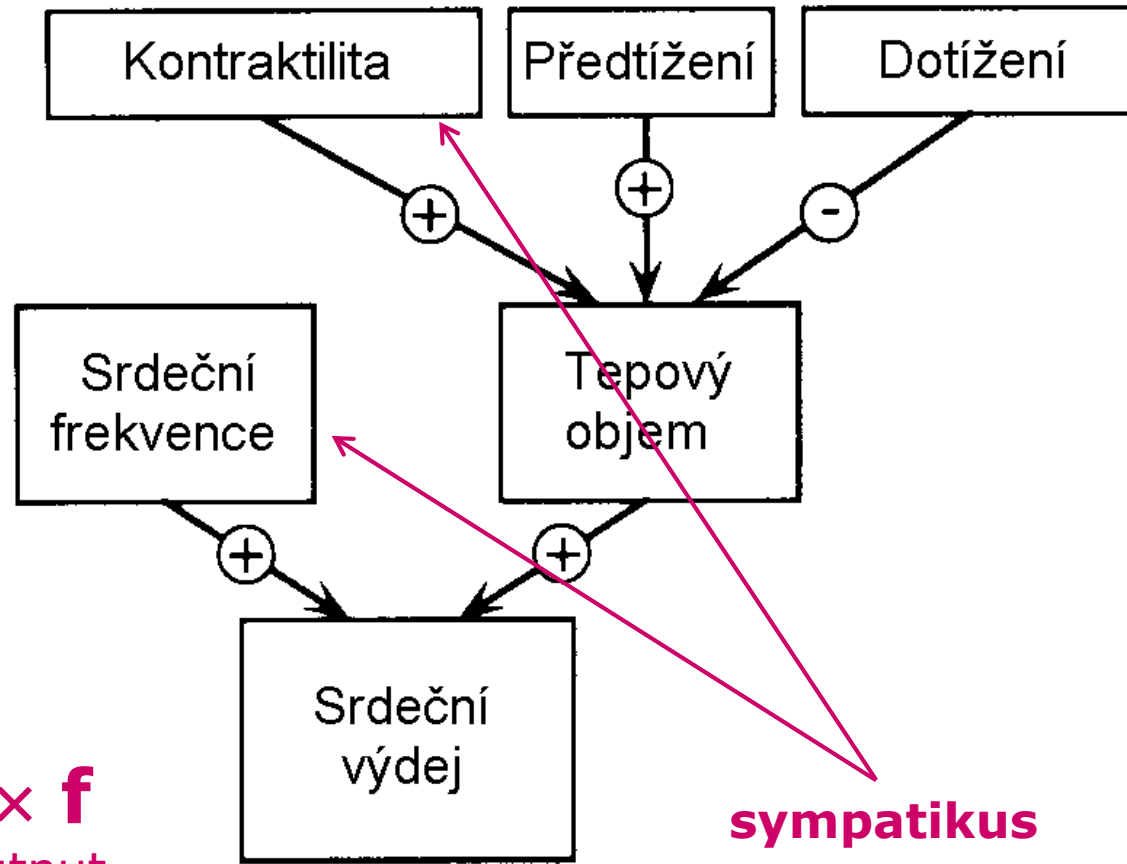
Rizikové faktory a patogeneze AS

Ischemická choroba srdce (ICHS)

Klinické formy ICHS



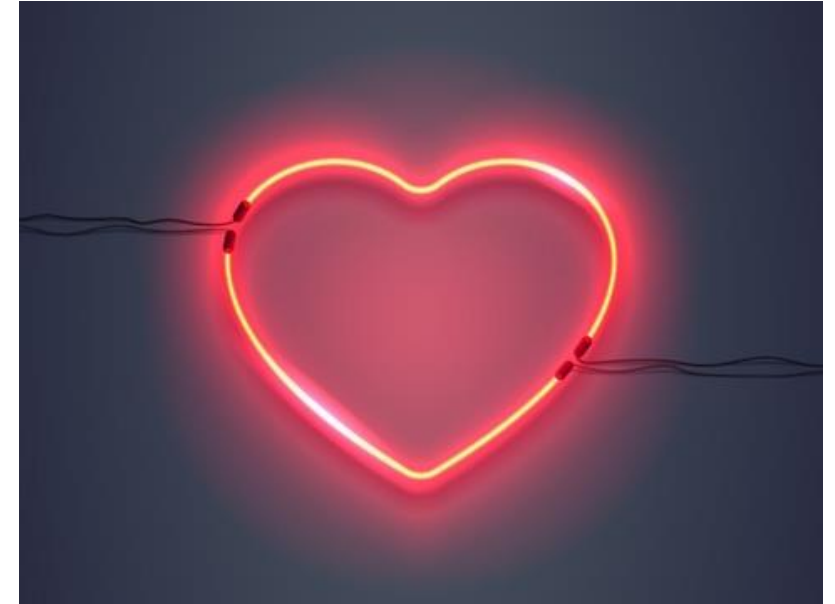
K tomu aby srdce dělalo co se po něm chce = tj. srdeční výdej  
= potřebuje energii (a to hodně) !!!!



$$CO = SV \times f$$

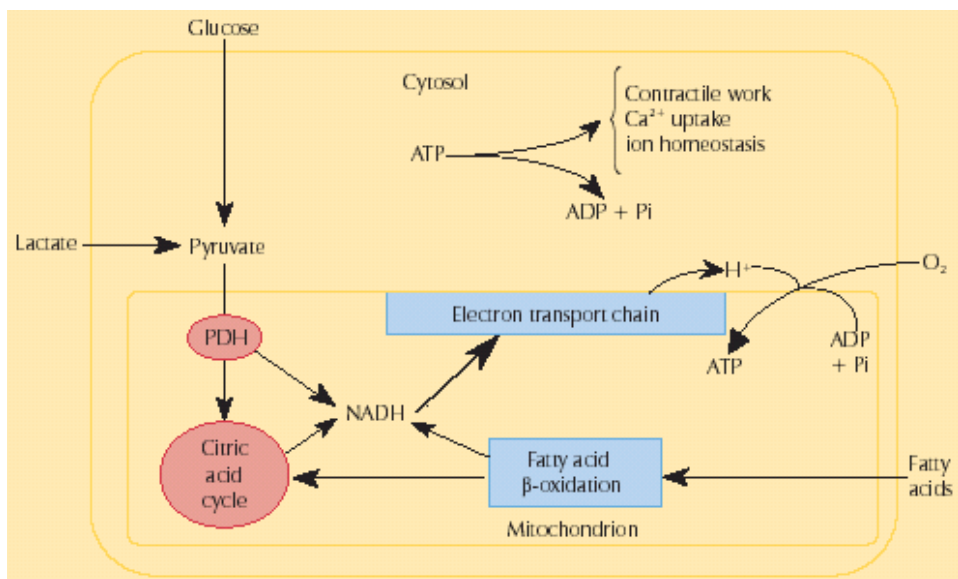
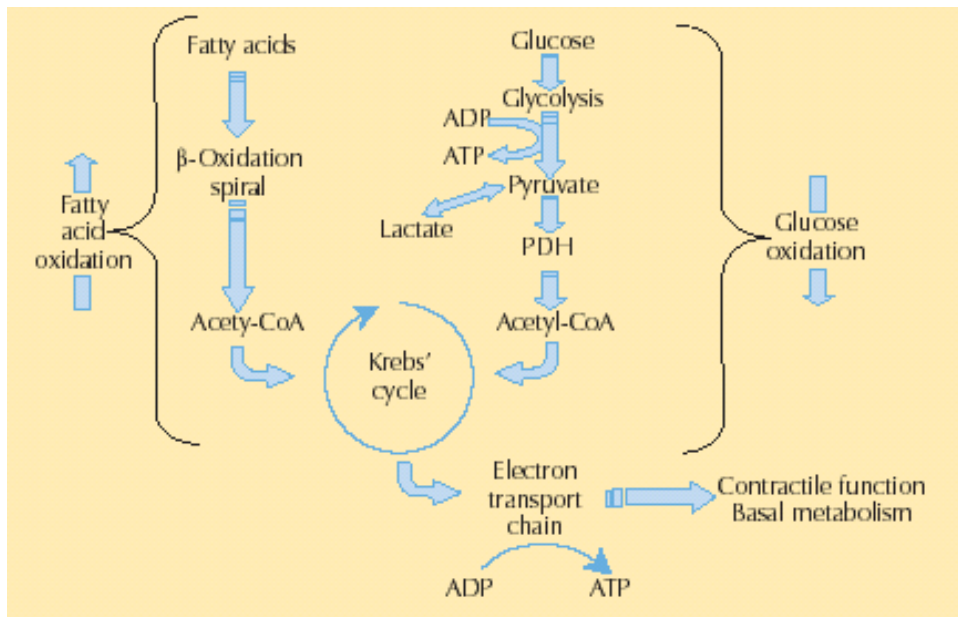
CO – cardiac output

SV – stroke volume

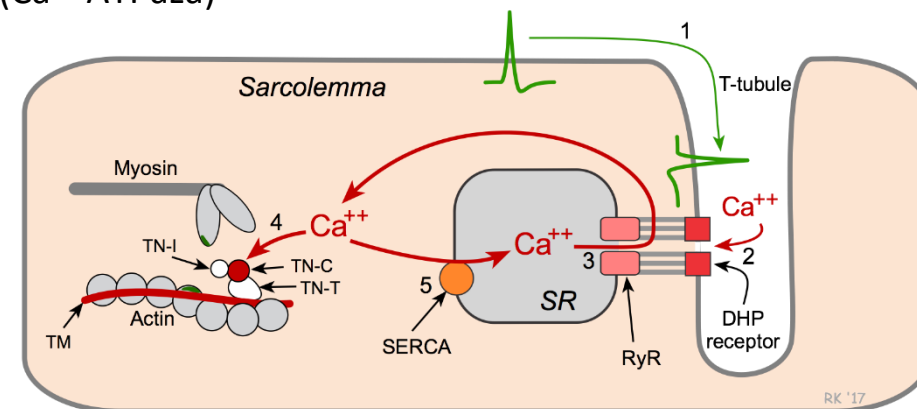


# METABOLISMUS MYOKARDU

# Metabolismus myokardu

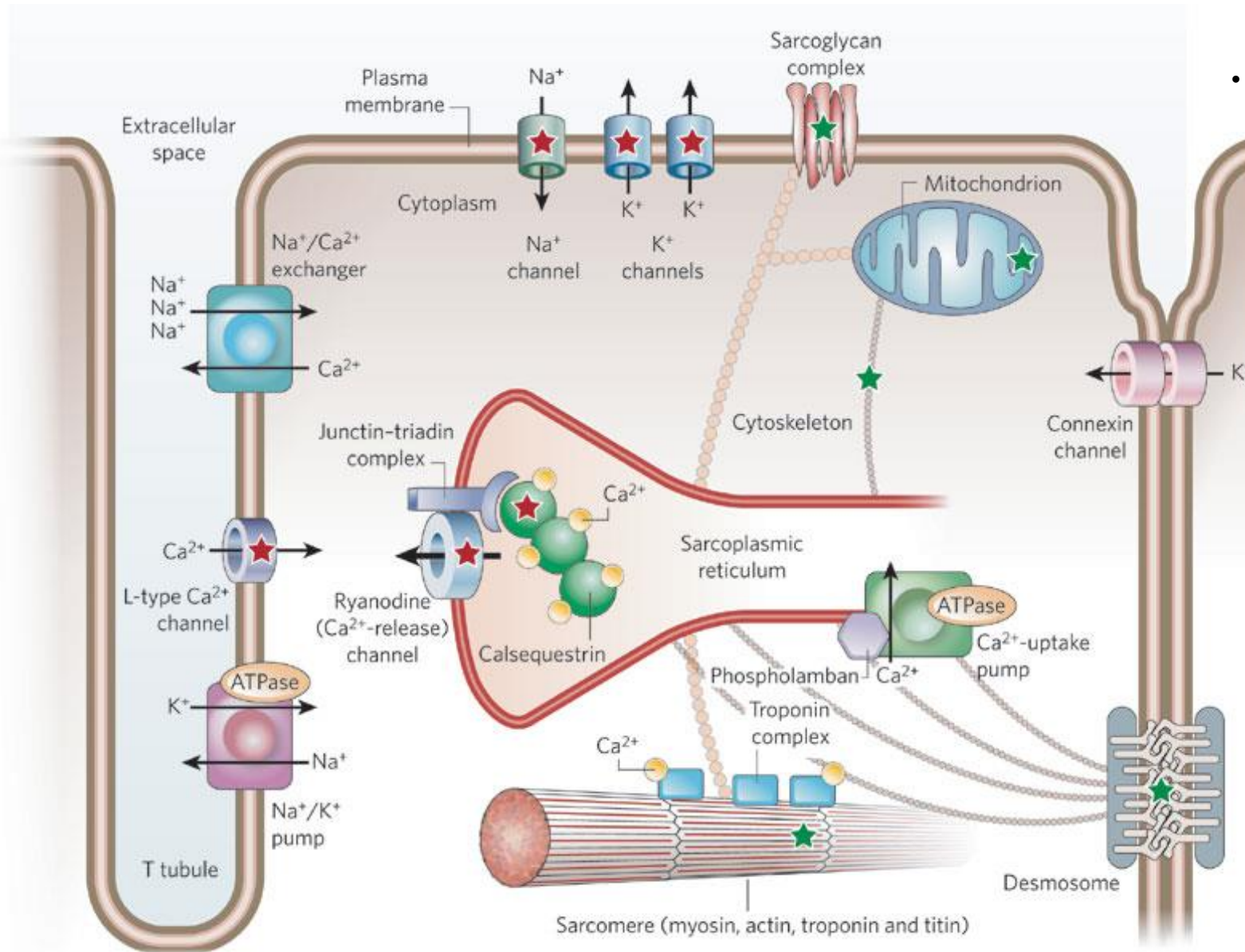


- srdce je pumpa, která musí kontinuálně zajišťovat 2 procesy:
  - **automacie** (tvorba akčního potenciálu)
  - **kontrakce**
- myokard má tudíž velmi vysoké nároky na dodávku ATP
  - pro kontrakci
    - aktin/myosin – ATP
    - manipulace s  $\text{Ca}^{2+}$  ( $\text{Ca}^{2+}$  ATPáza)
  - pro repolarizaci
    - $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPáza



- ATP je produkováno oxidací substrátů
  - FFA
  - glukóza (glykogen)
  - ketolátky, AK, laktát
- **myokard tedy vyžaduje značné množství  $\text{O}_2$**  a musí být tudíž dobře perfundován !!!

# Excitation-contraction coupling in a ventricular cardiomyocyte



- Illustrated are the protein complexes, cardiomyocyte architecture and intracellular organelles involved in cardiac excitation-contraction coupling. The initial event in the cardiac cycle is membrane depolarization, which occurs with ion entry through connexin channels from a neighbouring cardiomyocyte (right) followed by opening of voltage-gated Na<sup>+</sup> channels and Na<sup>+</sup> entry (top). The resultant rapid depolarization of the membrane inactivates Na<sup>+</sup> channels and opens both K<sup>+</sup> channels and Ca<sup>2+</sup> channels. Entry of Ca<sup>2+</sup> into the cell triggers the release of Ca<sup>2+</sup> from the sarcoplasmic reticulum through the ryanodine channel. Ca<sup>2+</sup> then binds to the troponin complex and activates the contractile apparatus (the sarcomere, bottom). Cellular relaxation occurs on removal of Ca<sup>2+</sup> from the cytosol by the Ca<sup>2+</sup>-uptake pumps of the sarcoplasmic reticulum and by Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> exchange with the extracellular fluid. Intracellular Na<sup>+</sup> homeostasis is achieved by the Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> pump. The molecular components that are required for normal electrophysiological activity, contractile function and cell-cell adhesion (the latter mediated by desmosomes) all need to be positioned correctly within the cell and anchored to each other and the cytoskeleton. Some cardiomyocyte components are not shown (for example, stretch-activated channels, and ankyrins that target channels and other proteins to their correct locations within the cell). Red stars indicate proteins encoded by genes that are mutated in primary arrhythmia syndromes; many of these proteins form part of macromolecular complexes, so mutations in several genes could be responsible for these syndromes. Green stars indicate protein complexes in which mutations in multiple genes cause cardiomyopathies often associated with arrhythmias; these complexes include the sarcomere (in hypertrophic cardiomyopathy), the desmosome (in arrhythmic right ventricular cardiomyopathy), and the cytoskeleton, sarcoglycan complex and mitochondrion (in dilated cardiomyopathy).

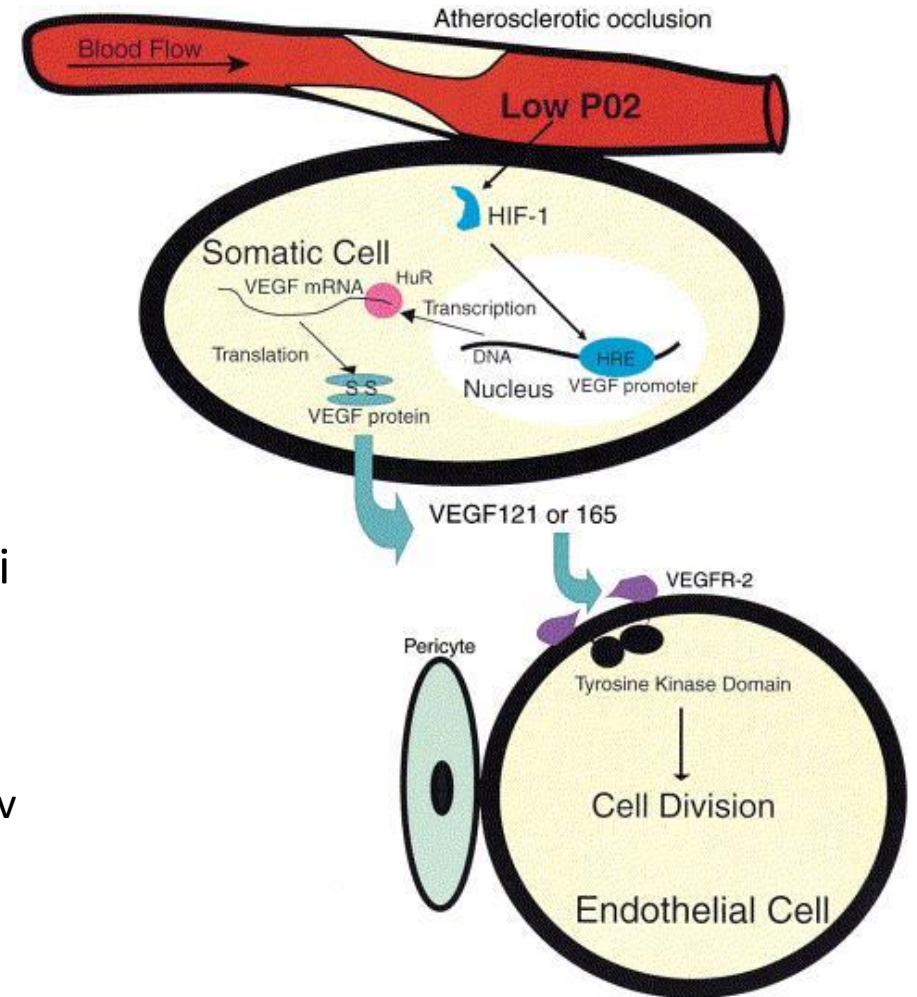
# Extrakce O<sub>2</sub> různými tkáněmi /orgány

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 organizmus		20 - 30 %

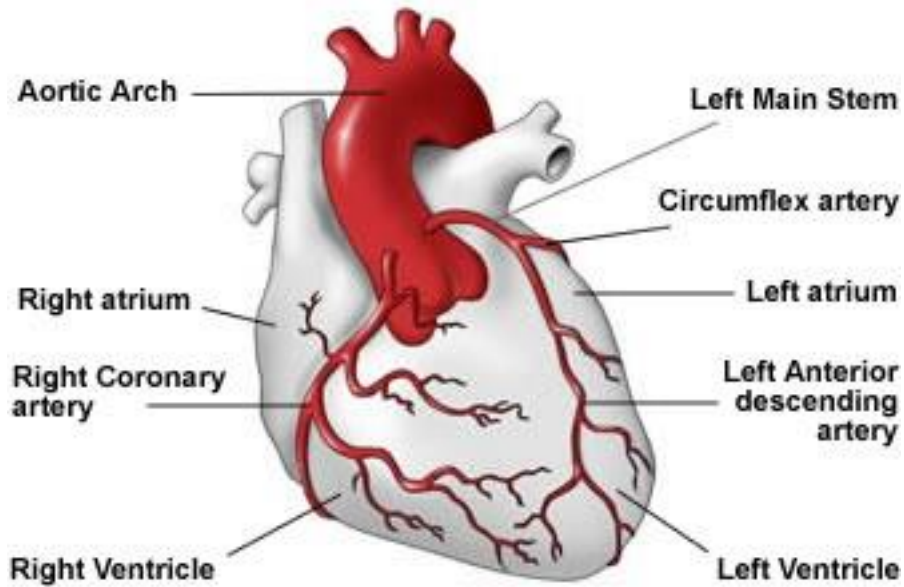
- teoreticky maximální množství kyslíku, které může být v dané tkáni extrahováno (CaO<sub>2</sub> - CvO<sub>2</sub>) je asi 20 vol % (při CaO<sub>2</sub> = 200 ml O<sub>2</sub>/l)
- ve skutečnosti je však maximální extrakce kyslíků asi 15 - 16 vol % vzhledem ke povaze disociační křivky hemoglobinu
- 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

# Koronární průtok – kvantitativní aspekty

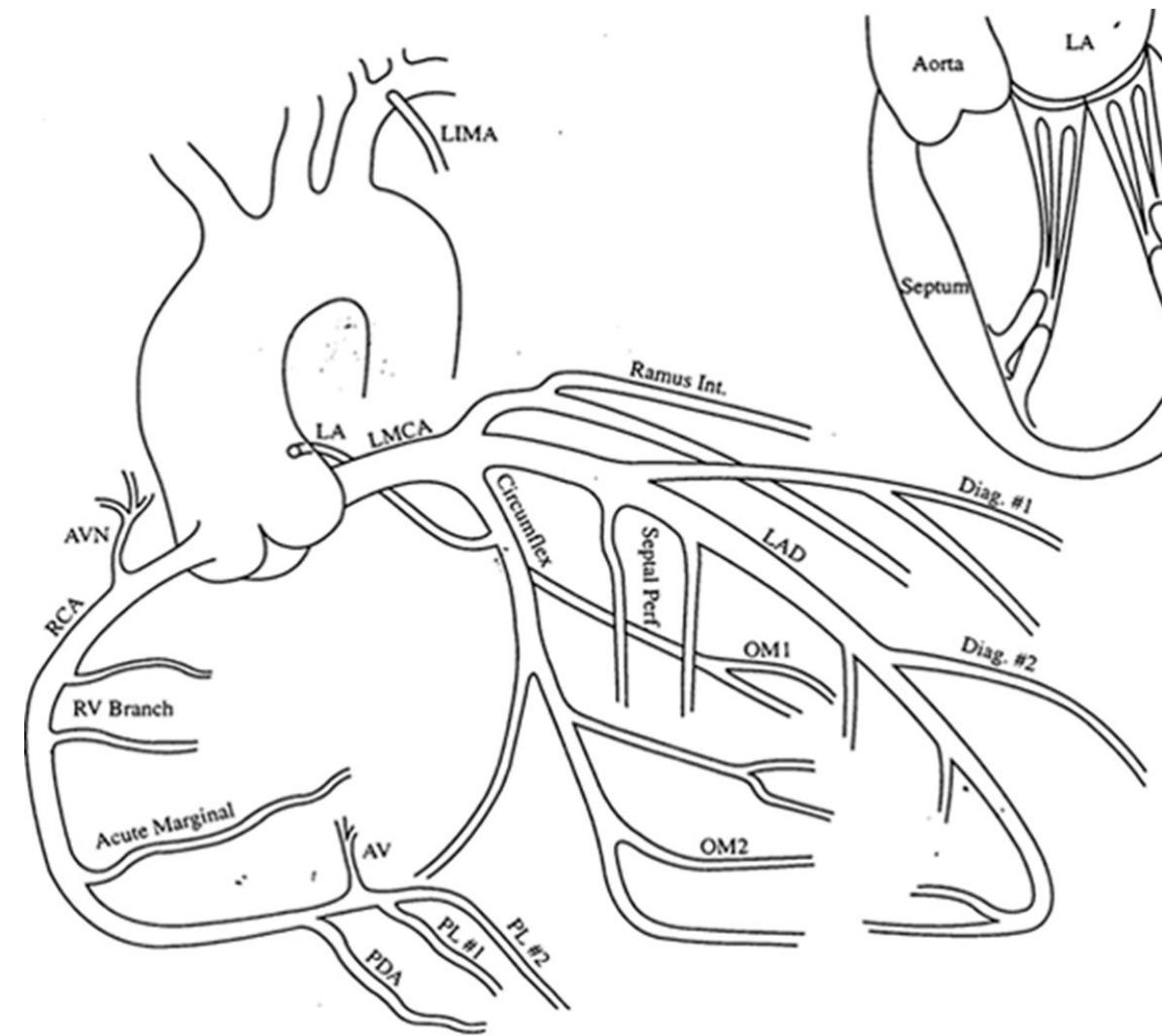
- množství kyslíku přiváděné koronární krví ( $VO_2$ ):
  - $\sim 45$  ml  $O_2$ /min
  - $VO_2 = Q_m \times CaO_2$ 
    - průtok myokardem ( $Q_m$ ) = 210 – 240 ml/min v klidu
    - ale 1000 – 1200 ml/min během zátěže
    - koncentrace kyslíku v arteriální krvi ( $CaO_2$ ) = 200 ml  $O_2$ /l
      - 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 -  $VO_2$  diference) 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 doprav v disociační křivce) zde již není účinné
  - vzhledem k tomu, že aorta má konstantní tlak, tohoto lze docílit jediné **vazodilací v koronárním řečišti = koronární rezerva**



# Krevní zásobení srdce



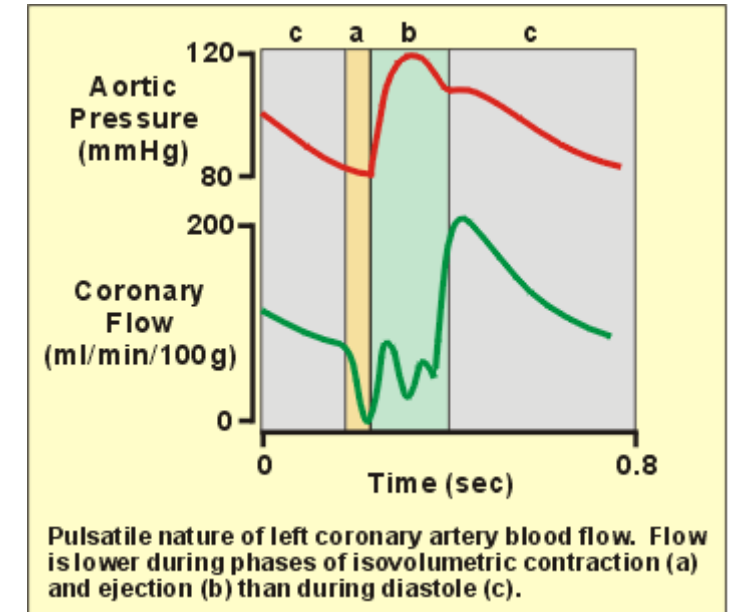
- dodávka  $O_2$  je zajišťována cévním zásobením – **koronární (věňčité) arterie** – větve vzestupné aorty
  - (1) levá koronární arterie
    - (a) levá přední sestupná větev
      - přední část LK a PK a přední část septa
    - (b) ramus circumflexus
      - levá a zadní část LK
  - (2) pravá koronární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





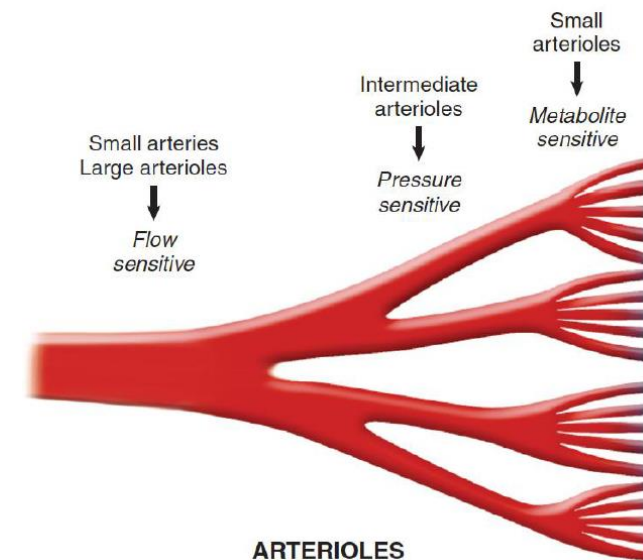
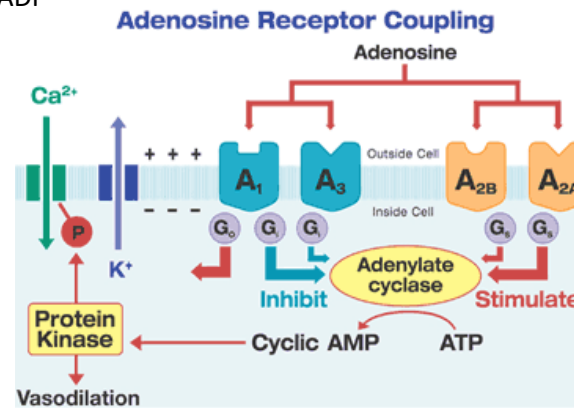
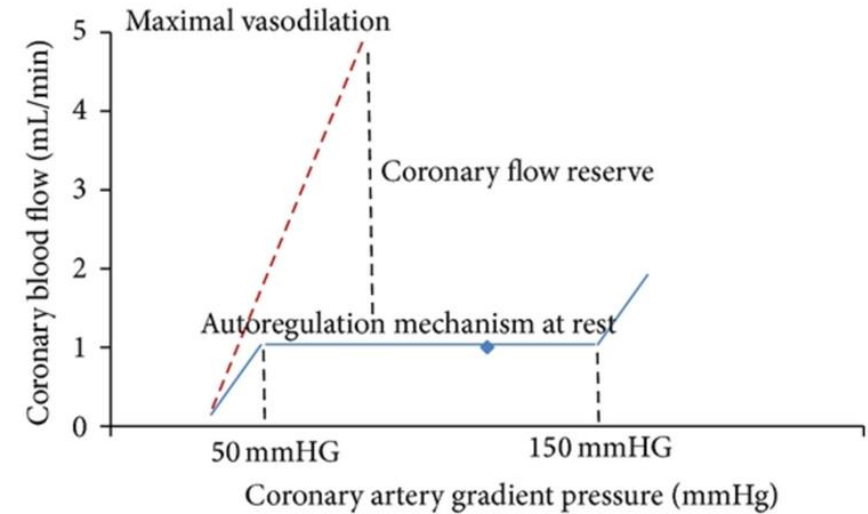
# Koronární průtok – časová a prostorová dynamika

- průtok je **omezen během systoly** protože:
  - (1) problematický odstup koronárních tepen těsně za chlopní
    - 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 tudíž realizuje během **diastoly**
  - **tachykardie** zkracuje diastolu a tím průtok
- navíc, **subendokard** je mnohem více **náchylnější k ischemii než epikard** protože:
  - koronární arterie procházejí myokardem ve směru od povrchu (epikardu) do nitra (k endokardu)
    - pokles diametru a tenze kyslíku
    - ↓ perfuzního tlaku patologicky (např. AS stenóza epikardiální arterie aterosklerózou)
  - systolická komprese rovněž není univerzálně distribuována
    - větší v subendokardu
    - ↑ intrakardiální tlak patologicky např. při kongesci či regurgitaci (např. srdeční selhání)
  - nižší denzita kapilární sítě v subendokardu ve srovnání s epikardem



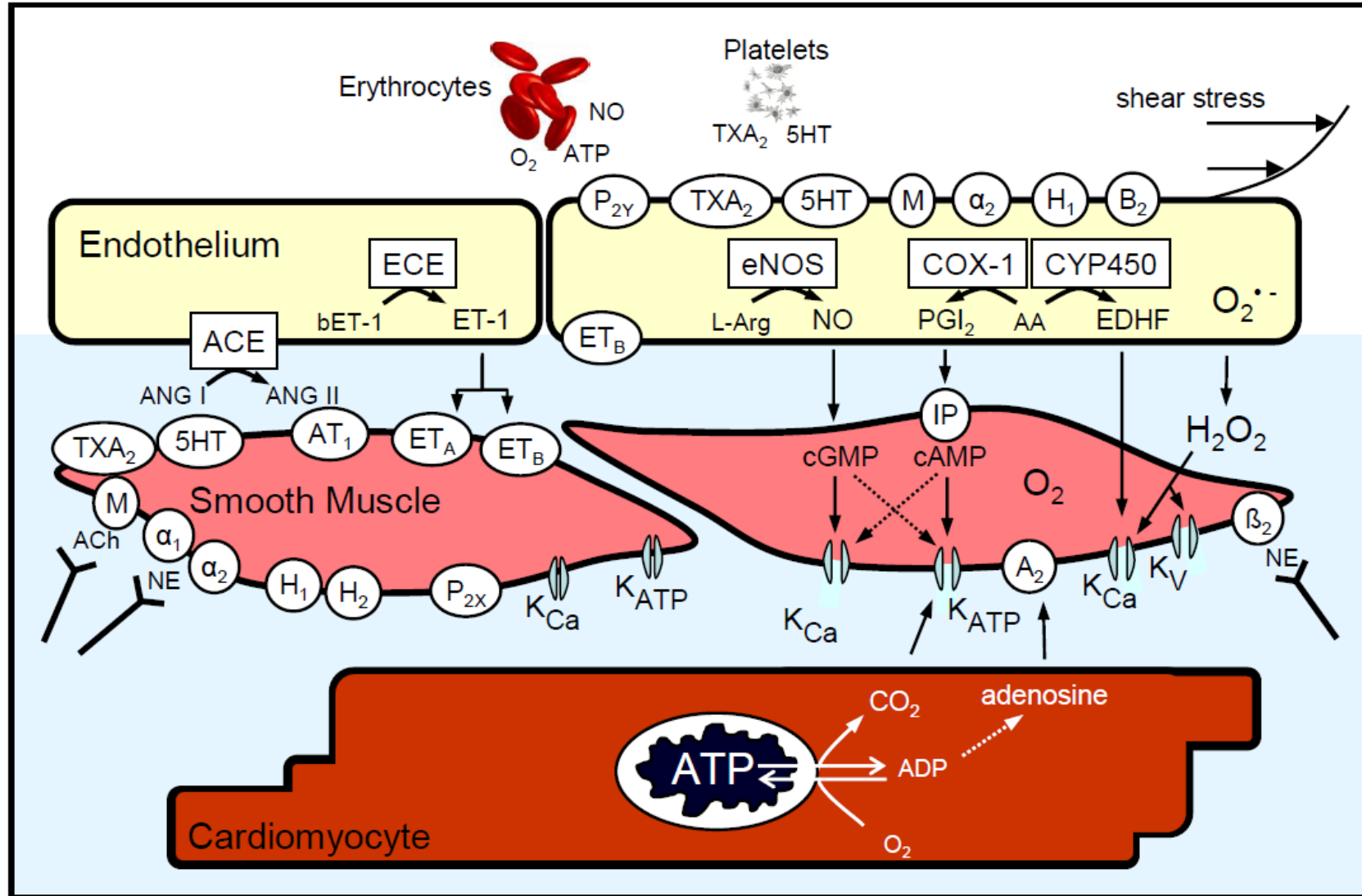
# Autoregulace koronárního průtoku – reflektuje nároky na O<sub>2</sub>

- autoregulace mezi 60 - 200 mmHg perfuzního tlaku (tj. systémového arteriálního tlaku) pomáhá udržet normální koronární průtok nezávisle na změnách aortálního tlaku
  - **rezistenční koronární arterie** (100-400  $\mu$ m diametr) – **hamodynamická regulace**
    - shear-stress (flow-induced) zprostředkovaná intraluminální kontrola – dilatace pomocí endoteliálního NO
    - myogenní regulace jako odpověď na transmurní tlak v cévách pomocí stretch-activated L-type Ca channels (Ca<sup>2+</sup> influx)
  - **arterioly - metabolická regulace**
    - **adenosin** jako nejdůležitější mediátor aktivní hyperemie
      - metabolický „coupler“ spotřeby kyslíku a koronárního průtoku = tvořen z AMP pomocí 5'-nucleotidasy
      - AMP je tvořen hydrolýzou intracelulárního ATP a ADP

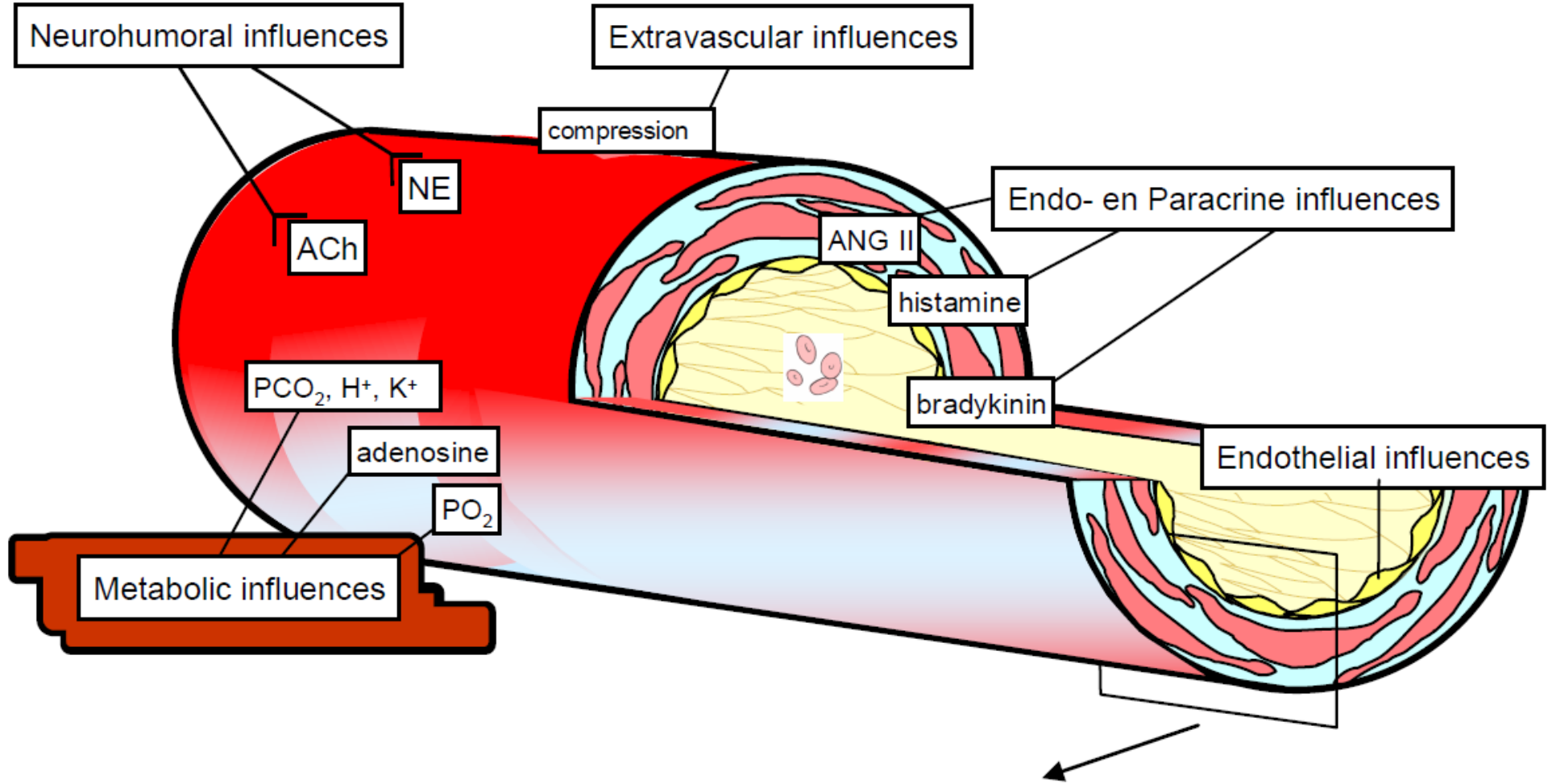


- **nervová regulace** – zanedbatelná v klidu
  - během sympatické aktivace (zejm.  **$\beta$ -adrenergní**) dochází k vazodilataci
  - a dalším efektům (inotropie, chronotropie apod.)
    - $\alpha$ -1 vazokonstriční efekt na koronární arterie je nevýznamný resp. překonán
  - + Ach indukovaná vazodilatace (ačkoliv role parasympatiku je obecně méně jasná)

# Control of Coronary Microvascular Tone

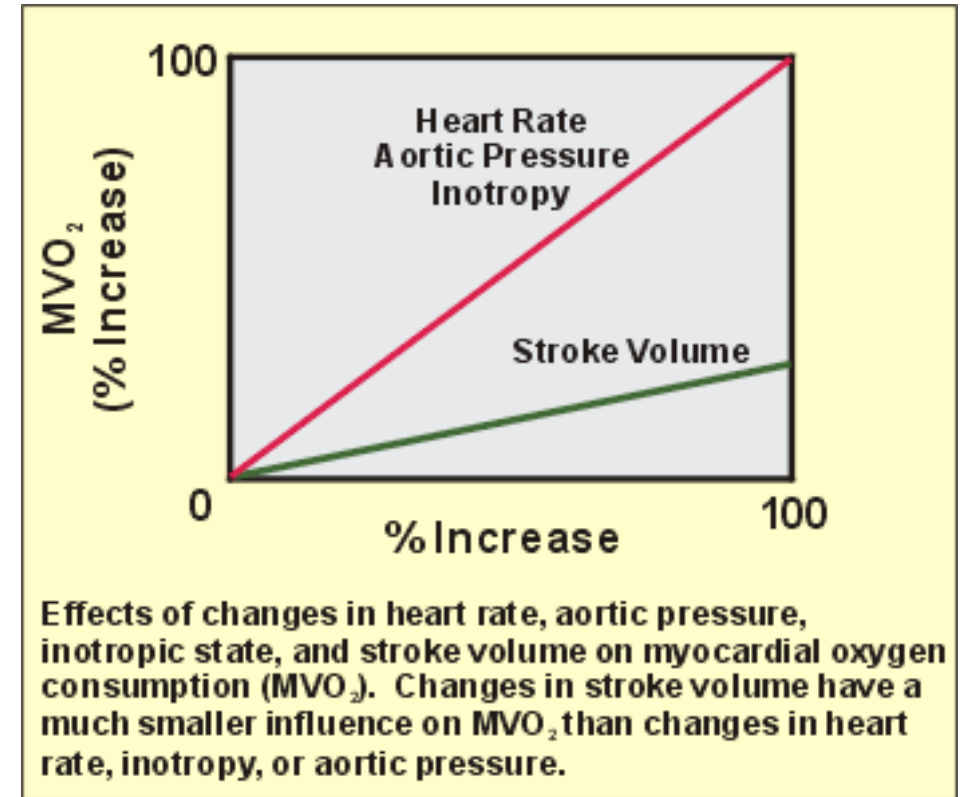


# Shrnutí kontrolních mechanismů koronární rezistence



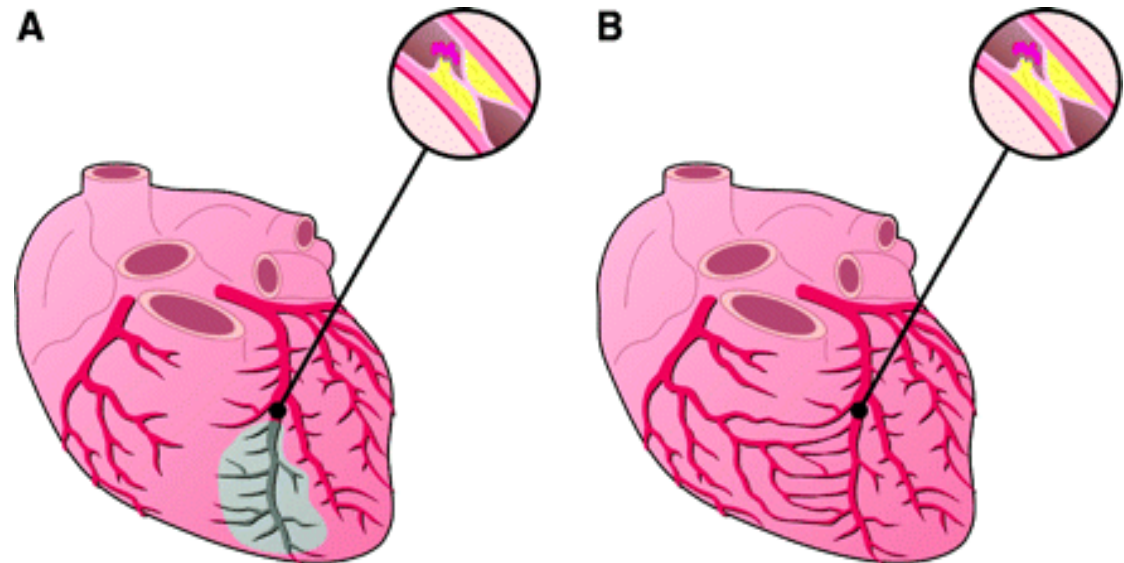
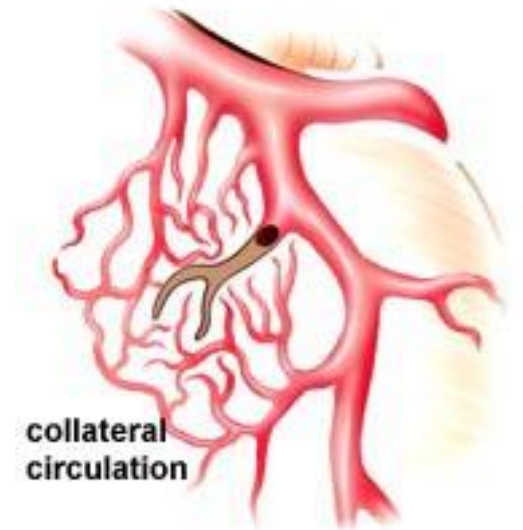
# Faktory ovlivňující spotřebu $O_2$ myokardem

- (1) napětí ve stěně
  - to je důvodem proč spotřeba  $O_2$  ( $MVO_2$ ) roste při tlakovém nebo objemovém přetížení
    - ale rozdílně !!
- (2) kontraktilita  $\longrightarrow$ 
  - efekt sympatiku zvyšuje  $MVO_2$ , nevýhodné zejména u dlouhodobé hyperaktivity
- (3) srdeční frekvence
  - opět sympatikus, zvláště dlouhodobá aktivace
- (4) objem svaloviny myokardu
  - proto  $MVO_2$  roste u srdeční hypertrofie, zvláště maladaptivní
- hrubým odhadem energetických nároků srdce je **tension - time index (TTI)**
  - STK x frekvence

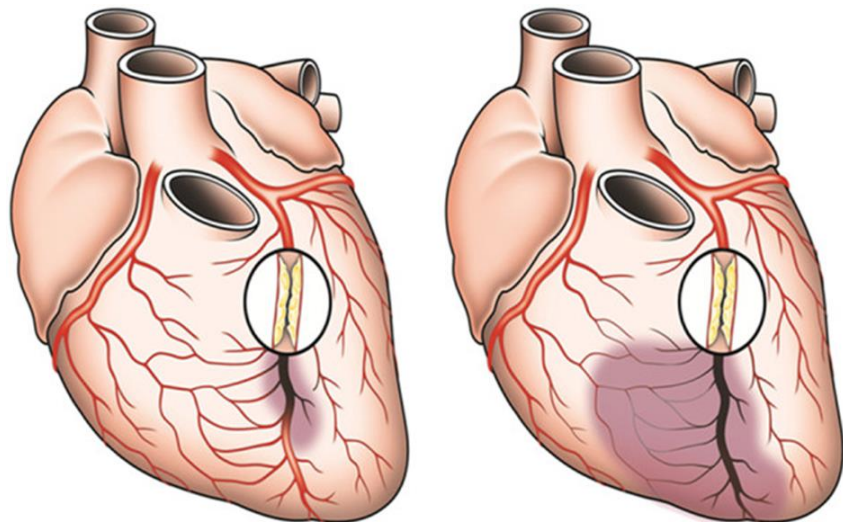


# Koronární kolaterály & angiogeneze

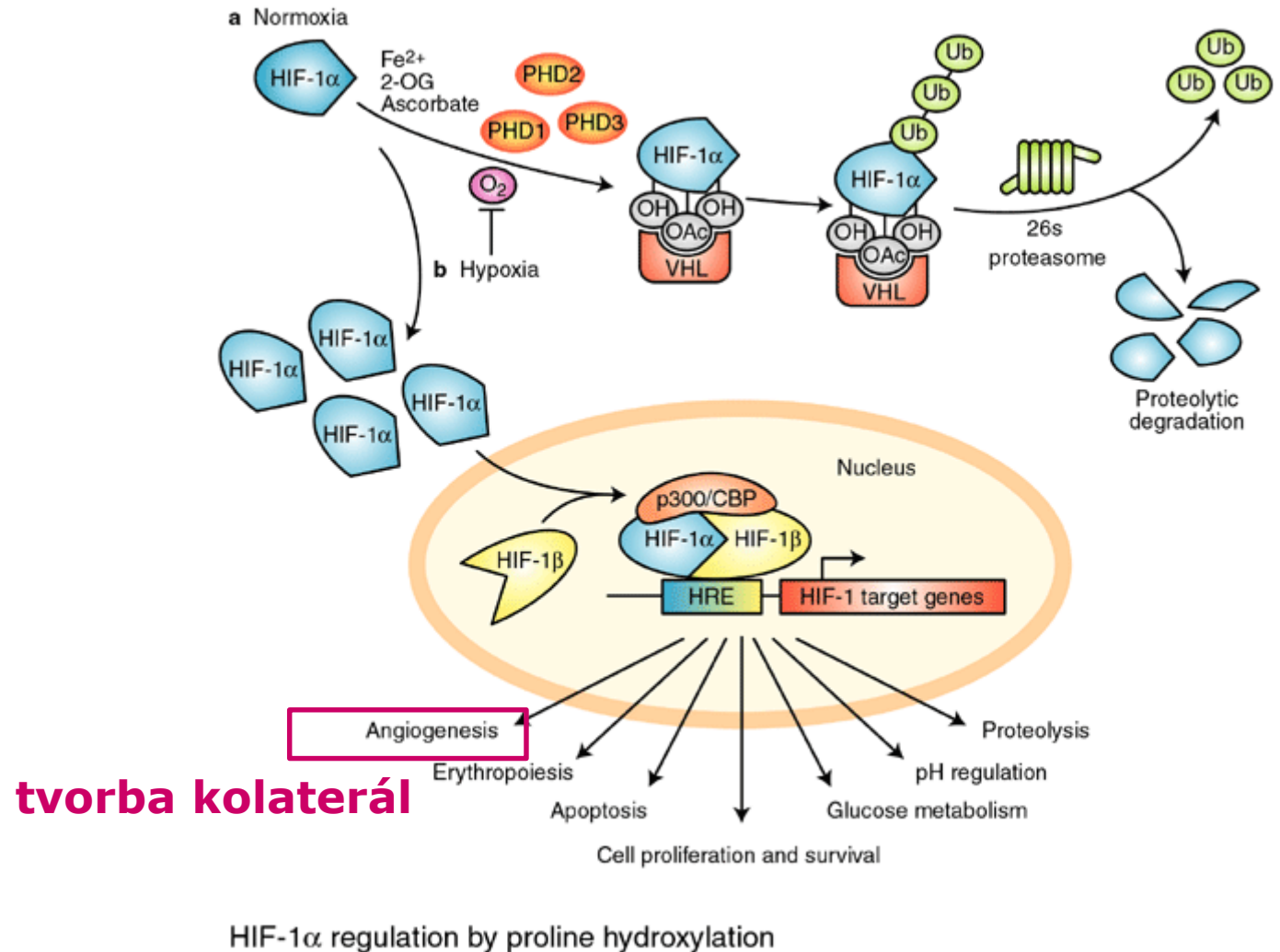
- kolaterály = interarteriální anastomózy
- zvýšení krevního zásobení ischemického myokardu může být dosaženo
  - (1) využitím a přesměrováním stávajících kolaterál
    - zodpovídá za rozdílnou citlivost ke snížení koronární rezervy různá denzita preexistujících kolaterál u jednotlivců v populaci ?
  - (2) de novo angiogenezí
- 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
  - resp. není úměrná nárůstu objemu kardiomyocytů a dalších struktur



# Reakce buněk na hypoxii – HIF-1 koordinovaný program

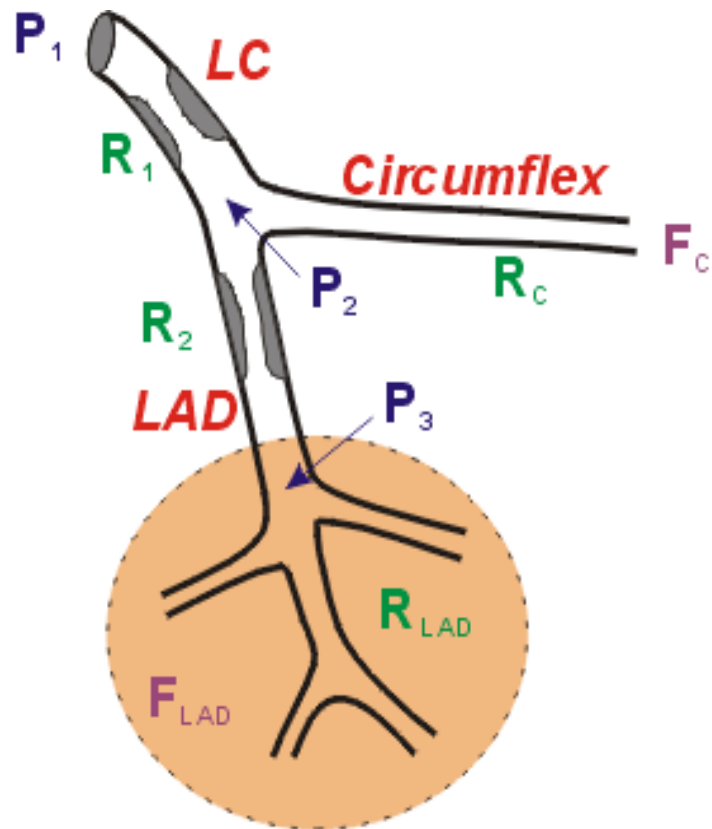


rozdílná velikost infarktového ložiska při stejném stupni okluze



**tvorba kolaterál**

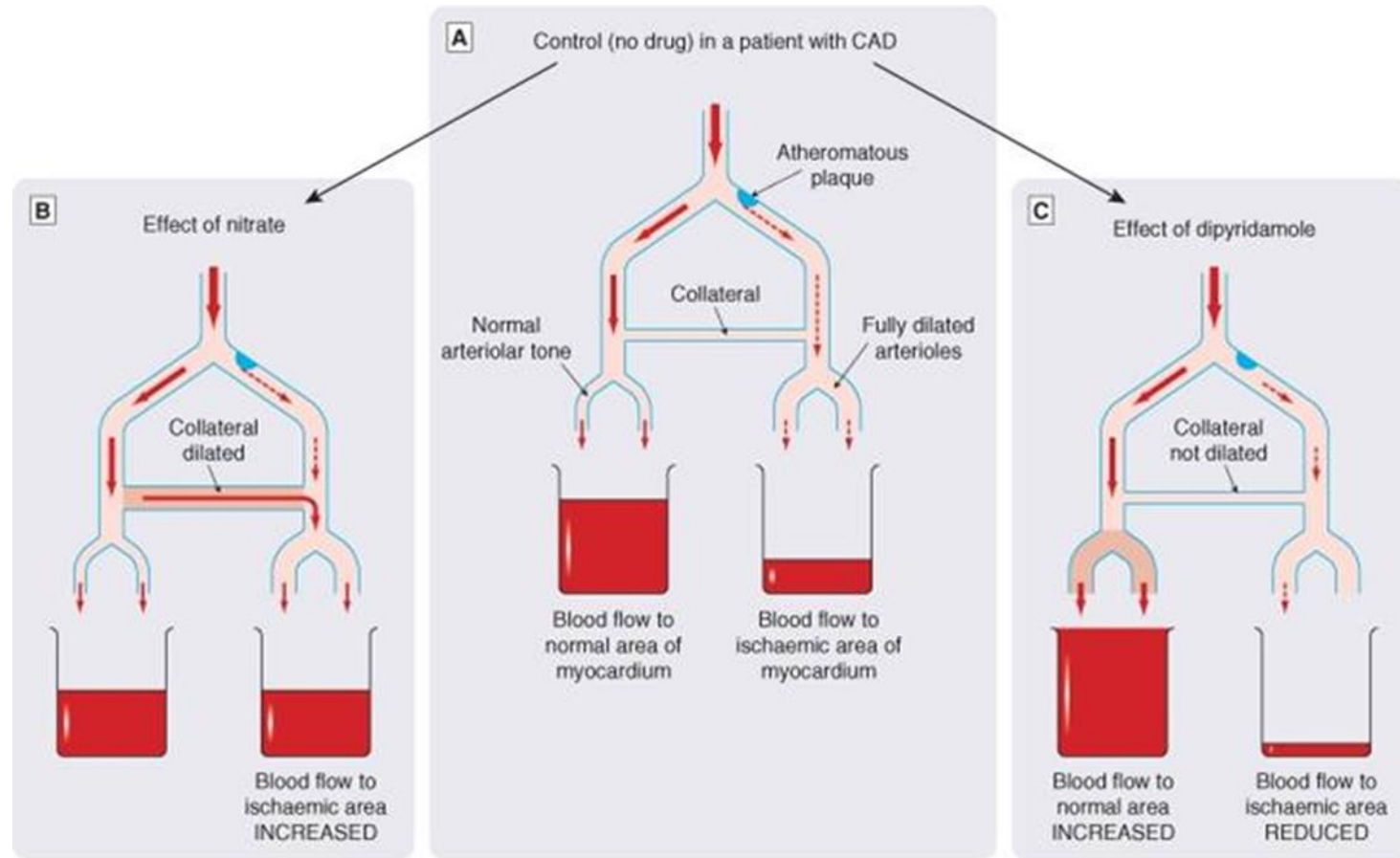
# Důsledky O<sub>2</sub>/ATP deplece



- **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<sup>+</sup>, laktátu, serotoninu a ADP + acidóza způsobuje **ischemickou bolest** na hrudi (angina)
- v méně pokročilém stadiu se bolest objevuje pouze při zátěži, později rovněž v klidu



# Nitráty napravují vaskulární „steal“ dilatací kolaterál



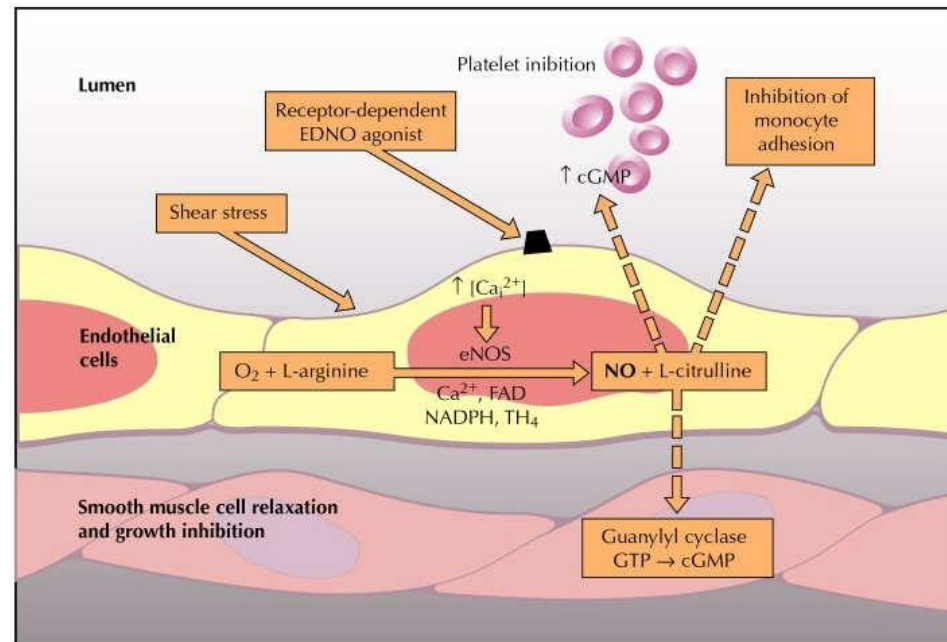
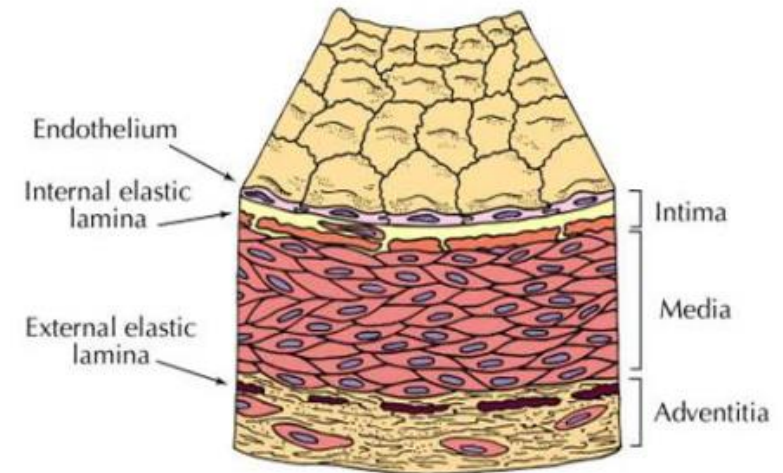
© Elsevier Ltd. Rang et al: Pharmacology 5E [www.studentconsult.com](http://www.studentconsult.com)



# ENDOTELIÁLNÍ DYSFUNKCE

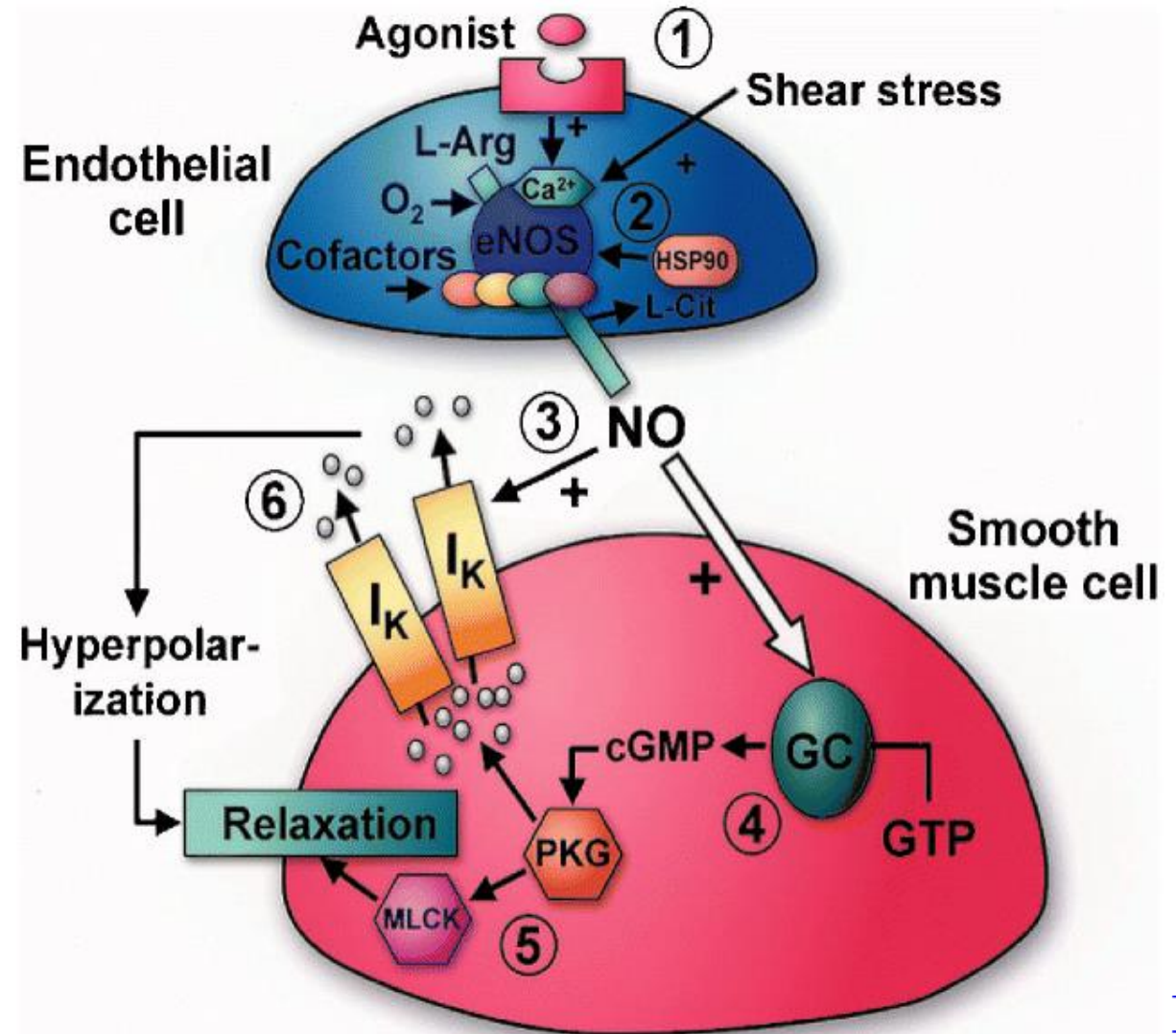
# Funkce endotelových bb.

- (1) vazodilatace
  - hl. sval. bb. (SMC) medie cév – zvláště arteriol – 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 (**PGI<sub>2</sub>**). Ty snadno difundují k SMC
    - syntetáza oxidu dusnatého (L-argináza, **NOS**) produkuje vysoce difuzibilní plynný "neurotransmitter" **NO**, který účinkuje na SMC skrze G-proteinovou signalizaci a přímo přes iontové kanály
- (2) antiadhezivní /protizánětlivý účinek fyziologický endotel netvoří VCAM, ICAM, selektiny, ...
- (3) antitrombotický , antiagregační a fibrinolytický účinek
  - heparansulfát
  - thrombomodulin
  - tPA

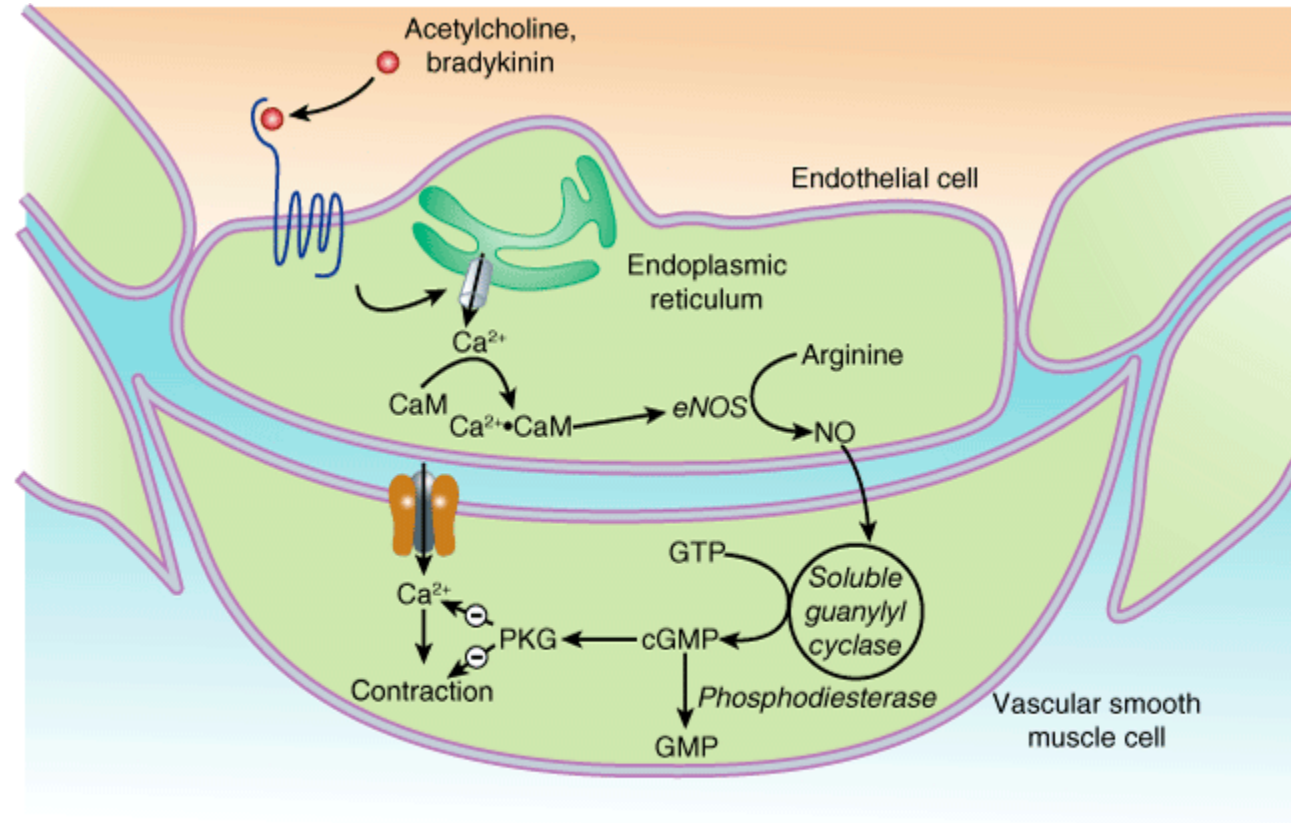


# NO zprostředkovaná vazodilatace

- 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

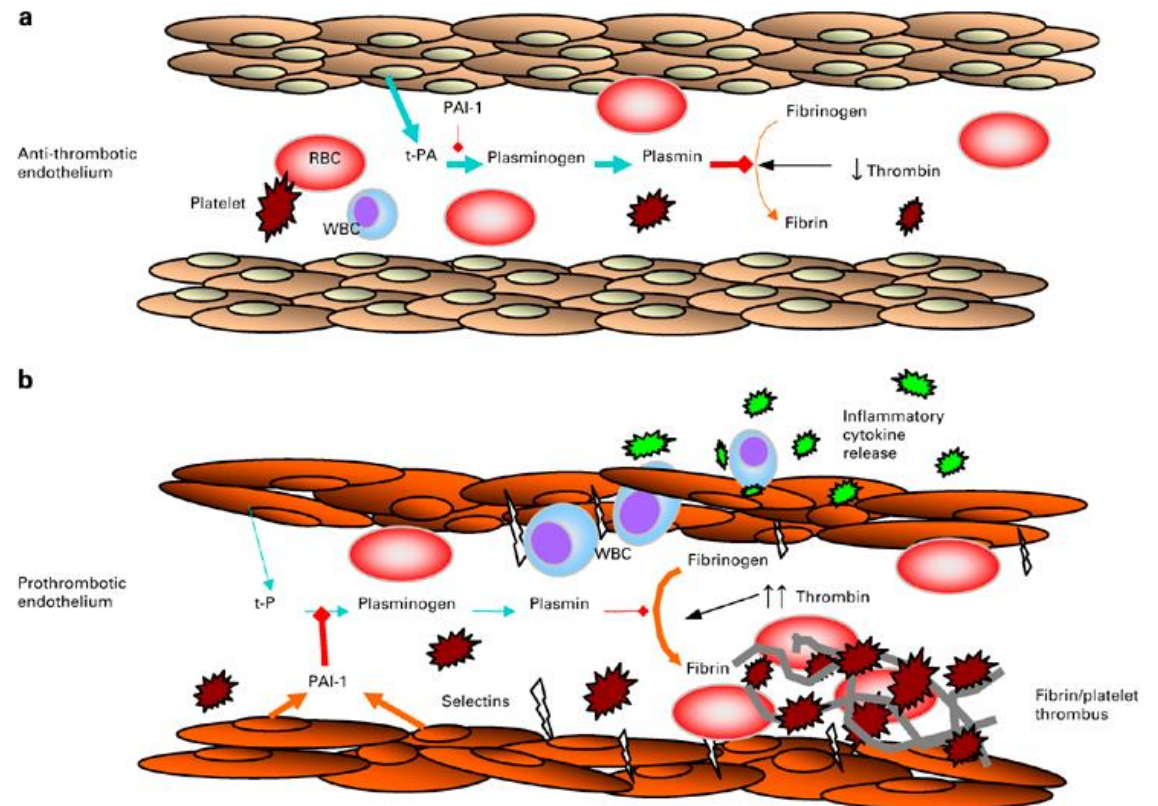


Source: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ: *Basic & Clinical Pharmacology*, 11th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

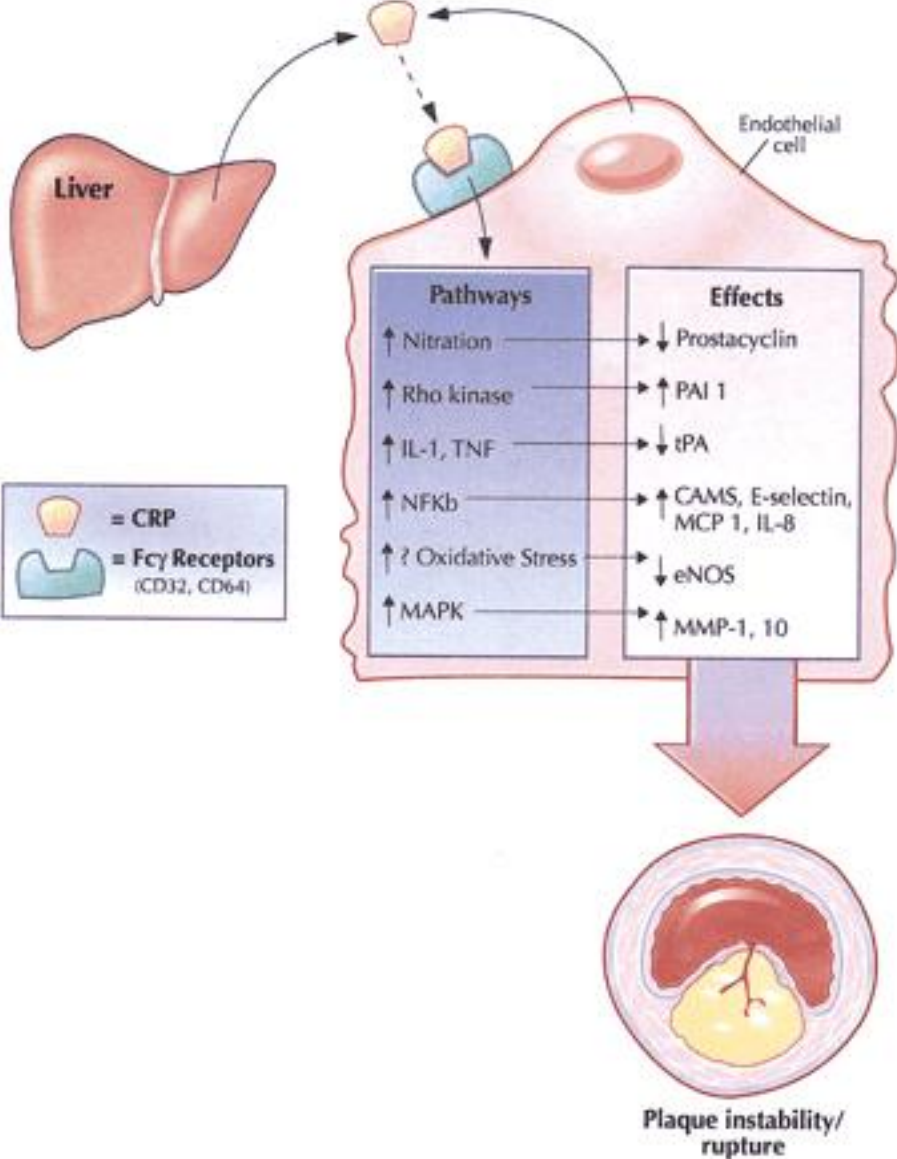
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

# 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 stres (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 iniciální pro-aterogenní faktor zvyšující
  - konstriční potenciál
  - adhezivitu a permeabilitu
  - protrombotický potenciál



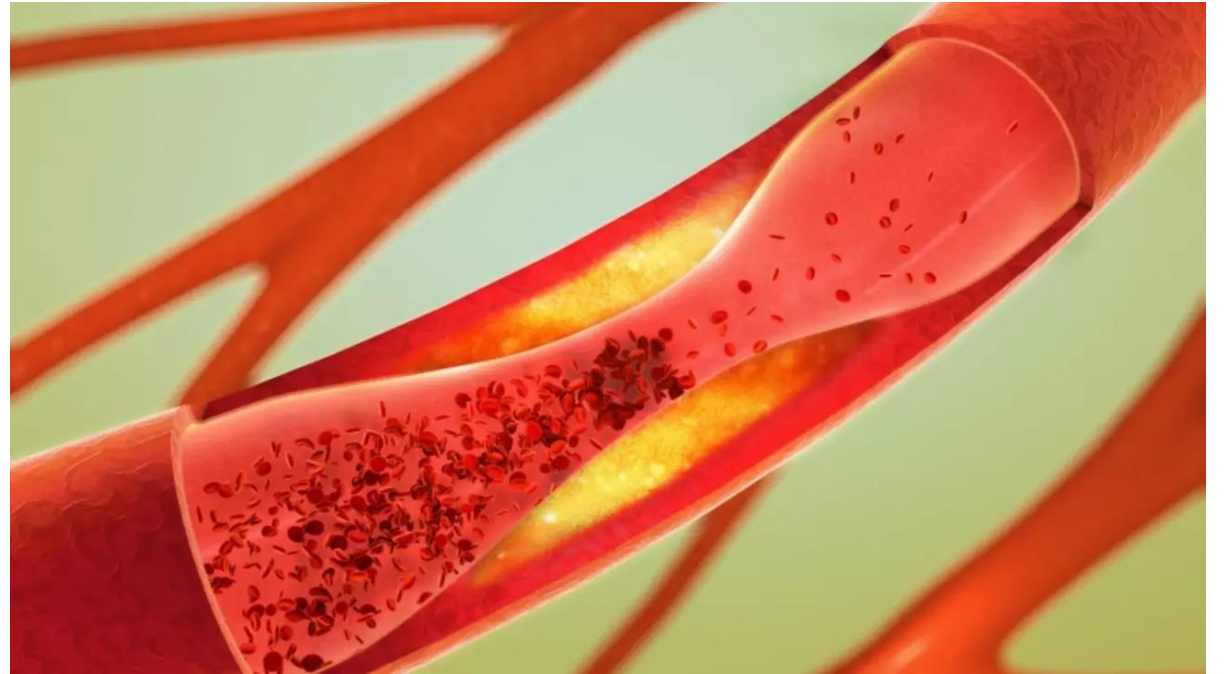
# Efekt zánětu na endotel



# Endotel - shrnutí

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



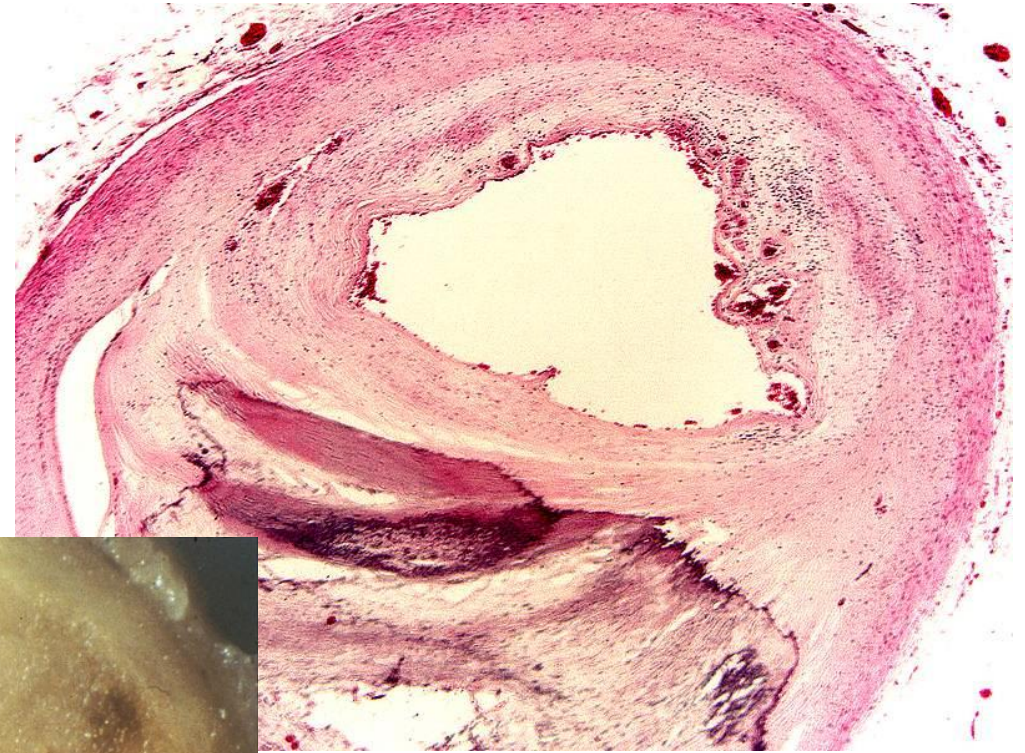


# KORONÁRNÍ ATEROSKLERÓZA

# Příčiny myokardiální ischemie

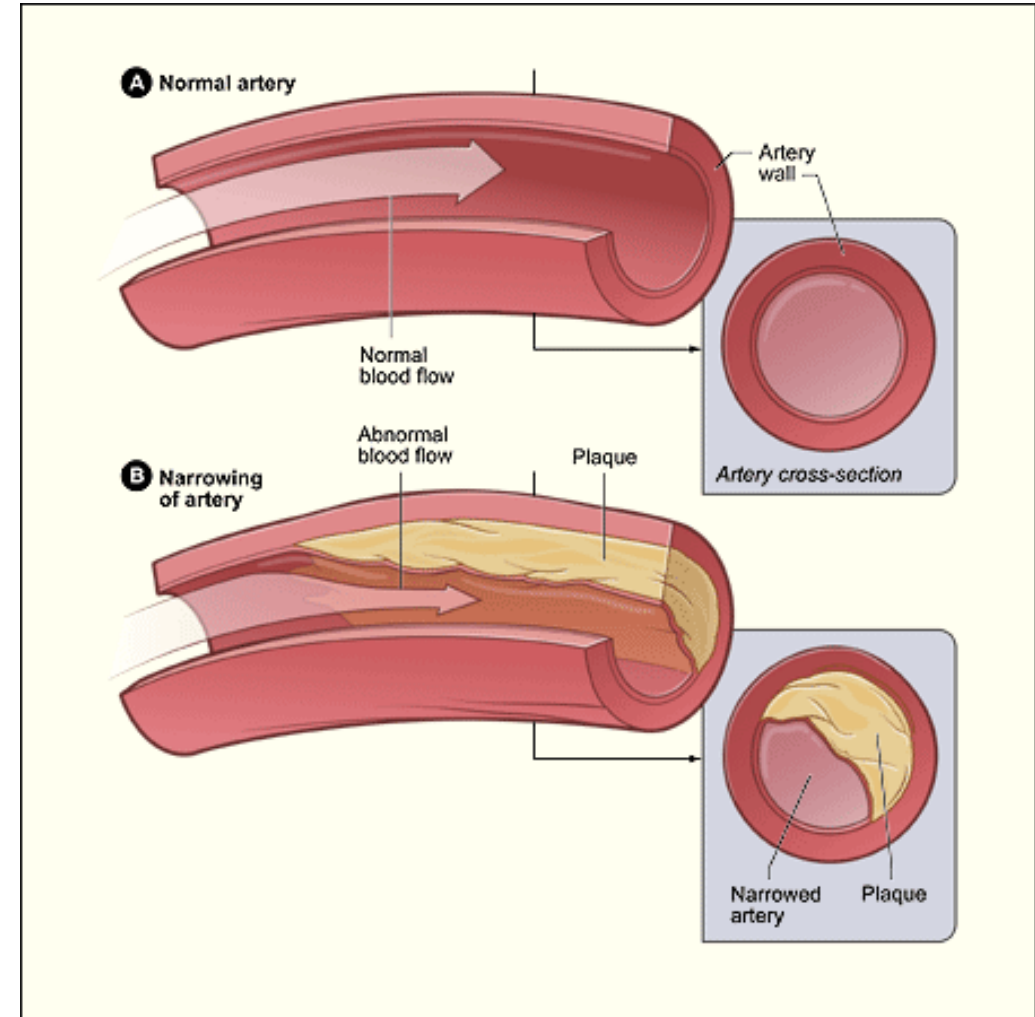
- myokardiální ischemie = nerovnováha mezi zásobením kyslíkem (a zásadními nutrienty) a nároky kladenými na myokard (zatížením)
- příčiny:
  - (1) redukce koronární perfúze v důsledku fixní mechanické obstrukce
    - (a) koronární ateroskleróza (s či bez nasedající trombotizace) = ischemická choroba srdeční (ICHS)
    - (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
    - ↑↑↑ 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)

# Tepny postižené aterosklerózou (AS)



# 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 predilekčních 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



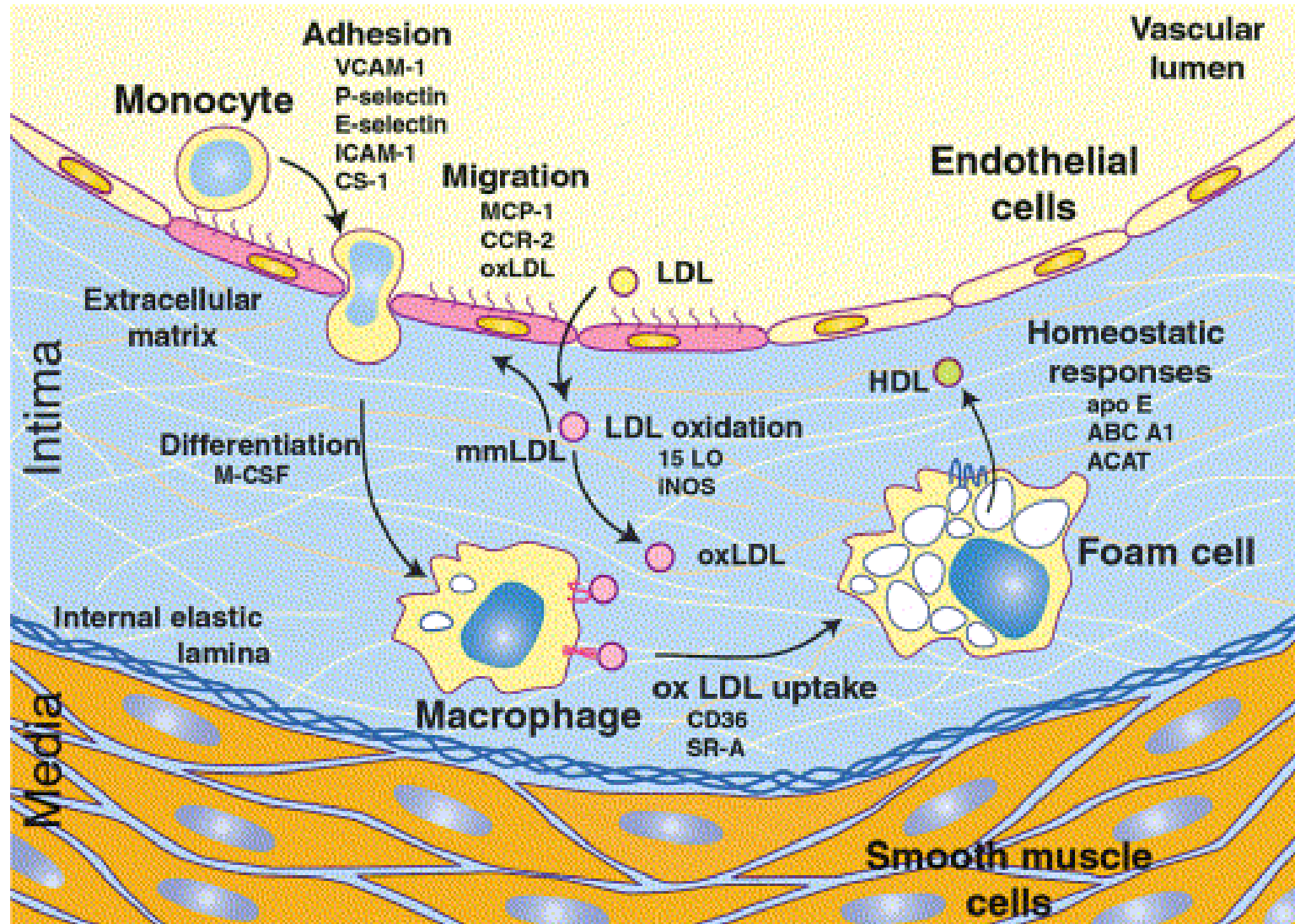
# Rizika vs. kardiovaskulární mortalita

- 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
      - » detailní vyšetření každé 2 roky
    - II. kohorta (od r. 1971)
      - » 5,124 dospělých potomků
    - III. kohorta
      - » 3,500 dětí (vnuků původních participantů)
  - pozdní klin. manifestace dlouhodobě nekompensované hypertenze
    - IM, mozková mrtvice (→ ateroskleróza)
    - srdeční selhání (→ levostranná srd. hypertrofie)
    - selhání ledvin (→ hyperfiltrace, nefroskleróza)
    - retinopatie

Rizikové faktory rozvoje AS
<b>Faktory s význ. podílem genetiky</b>
↑ 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, ...)
<b>Faktory zevního prostředí</b>
kouření
fyzická inaktivita
vysoký příjem tuků v dietě
některé infekce

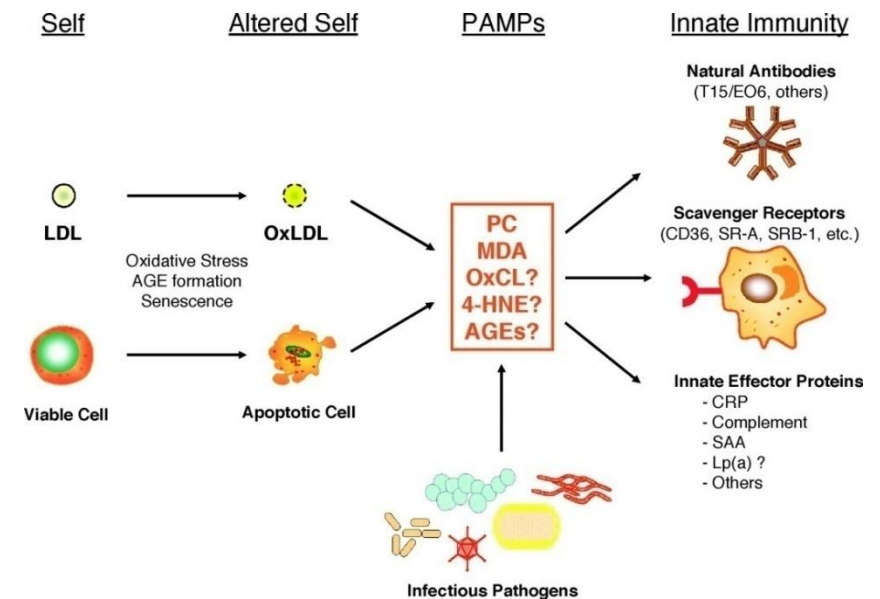
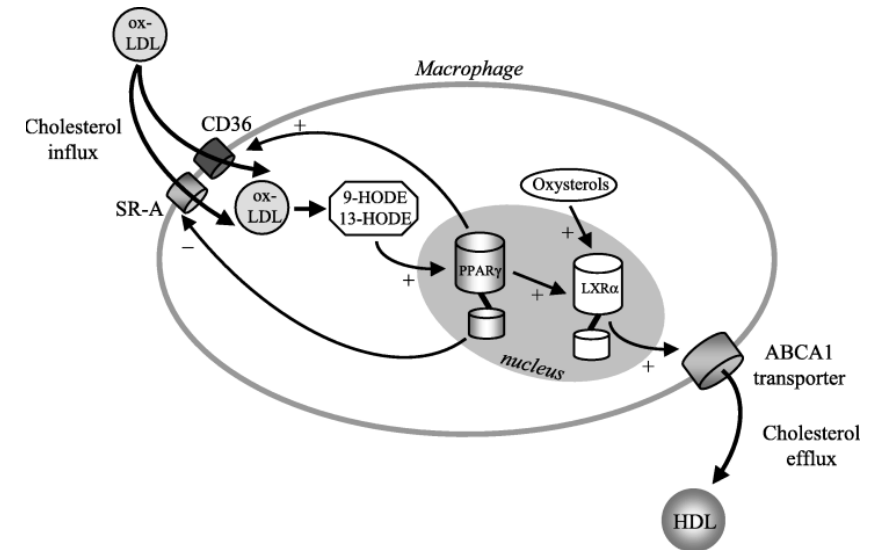
# (1) iniciace AS - tvorba tuk. proužku

- **LDL** je oxidativně (a jinak) **modifikován** (v cirkulaci i v subendoteliálním prostoru) na zpočátku 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, ICAM, selektiny
  - omezené spektrum cytokinů? – MCP-1 (monocyte chemoattractant protein) – exprimované endotelovými bb.
- **monocyty** (a T lymf) adherují k endotel. bb. a migrují do subendoteliálního prostoru, monocyty zde **diferencují na makrofágy**
  - neutrofilů, které jsou normálně hlavním typem bb. v zánětl. lézích, zde chybí, což není doposud úplně vysvětleno
- 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 subendoteliu, 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
  - ..... podrobněji viz Poruchy metabolismu lipidů !!!



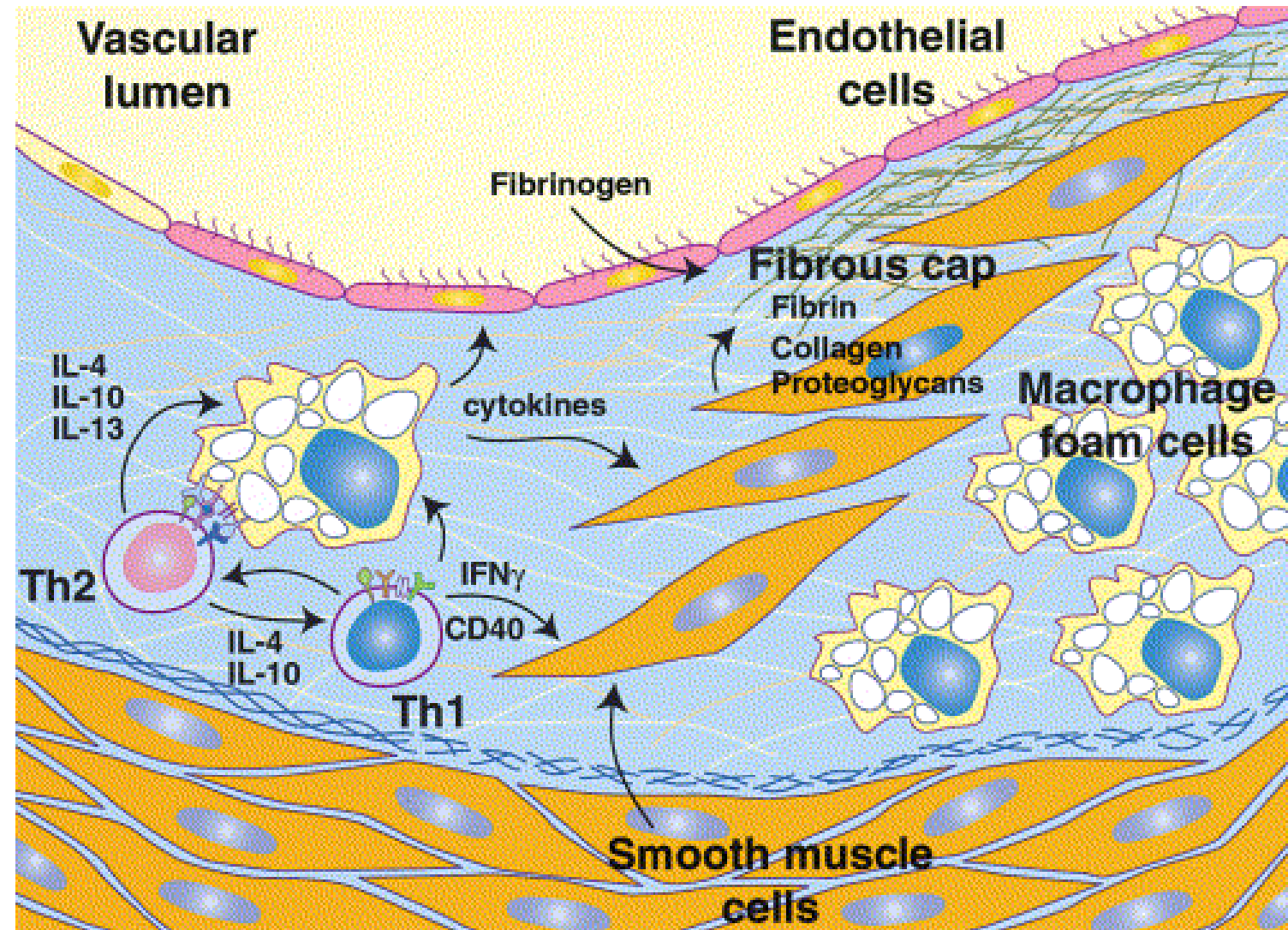
# Role makrofágů v iniciaci AS

- 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 vyselektovaly 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) progresse AS – tvorba plátu

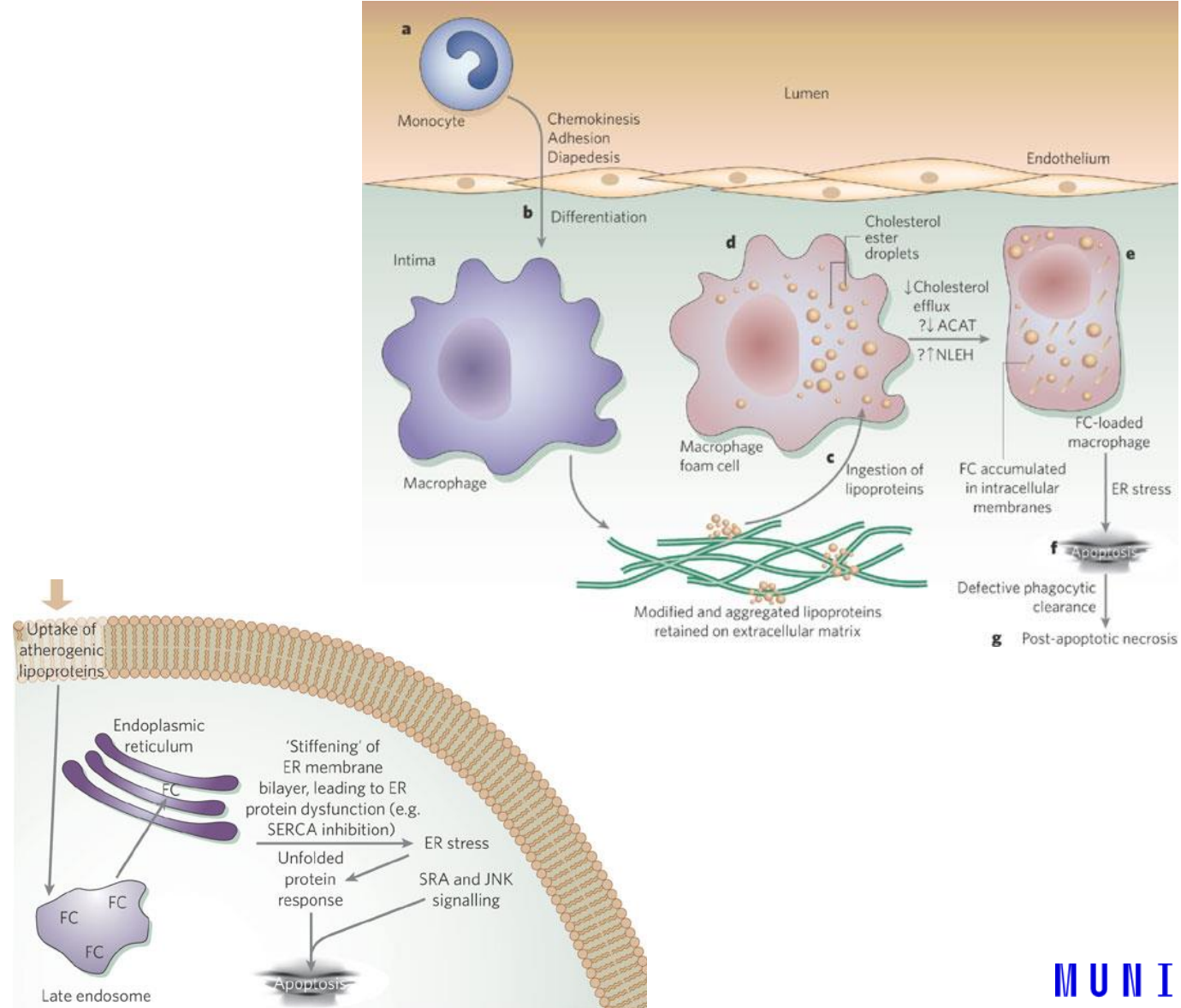
- imunologická interakce mezi makrofágy a T lymf. (Th1 a Th2 subpopulace) udržuje lokálně chron. zánět
  - produkce jak proaterogenních Th1 cytokinů (MCP-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , ...)
  - ale i antiaterogenních Th2 (IL-4)
  - na konkrétním posunu rovnováhy se podílí mnohé faktory
- makrofágy jako antigen 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 (ztluštění 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)





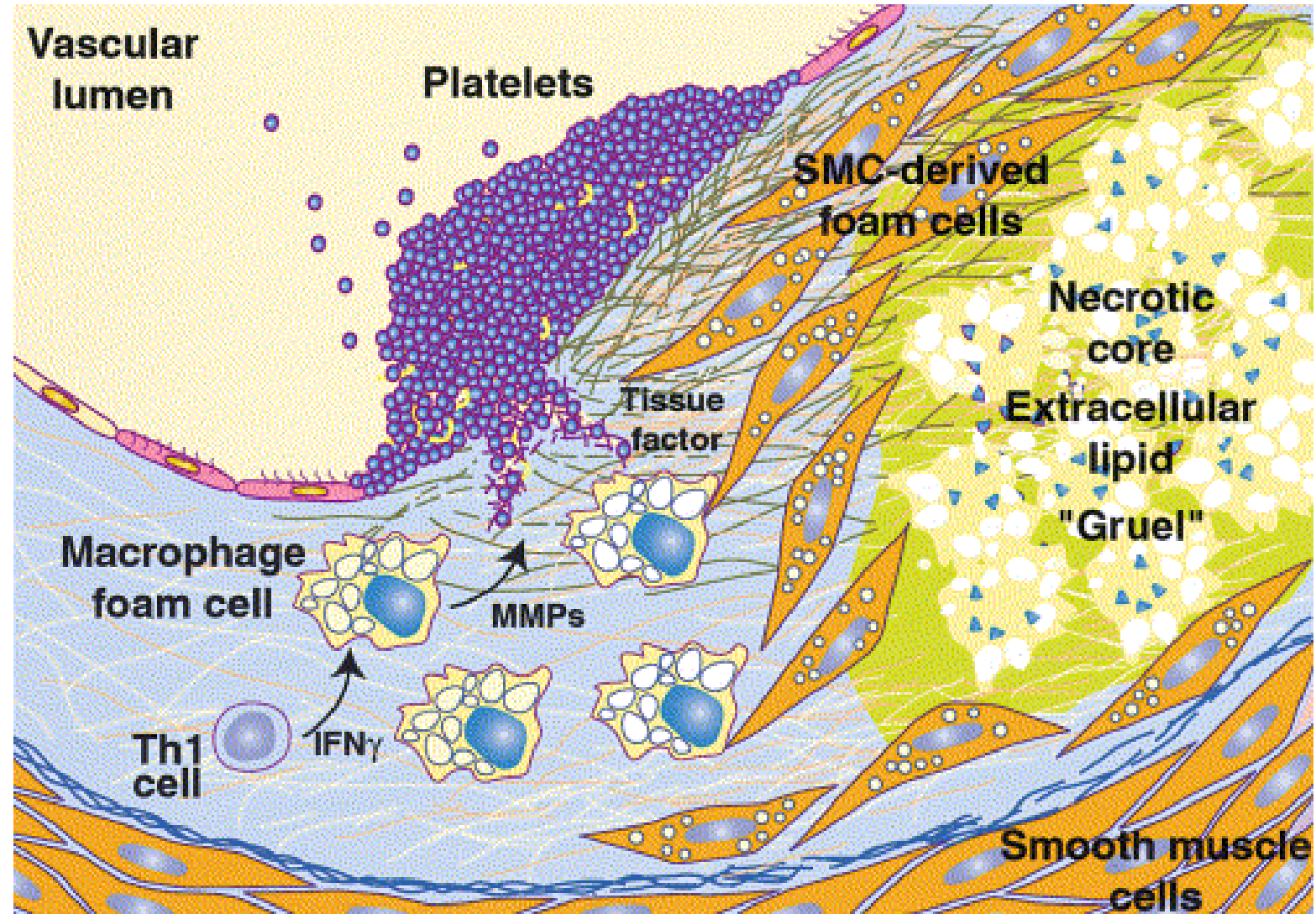
# Makrofágy u pokročilé AS – role při její progresi

- 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

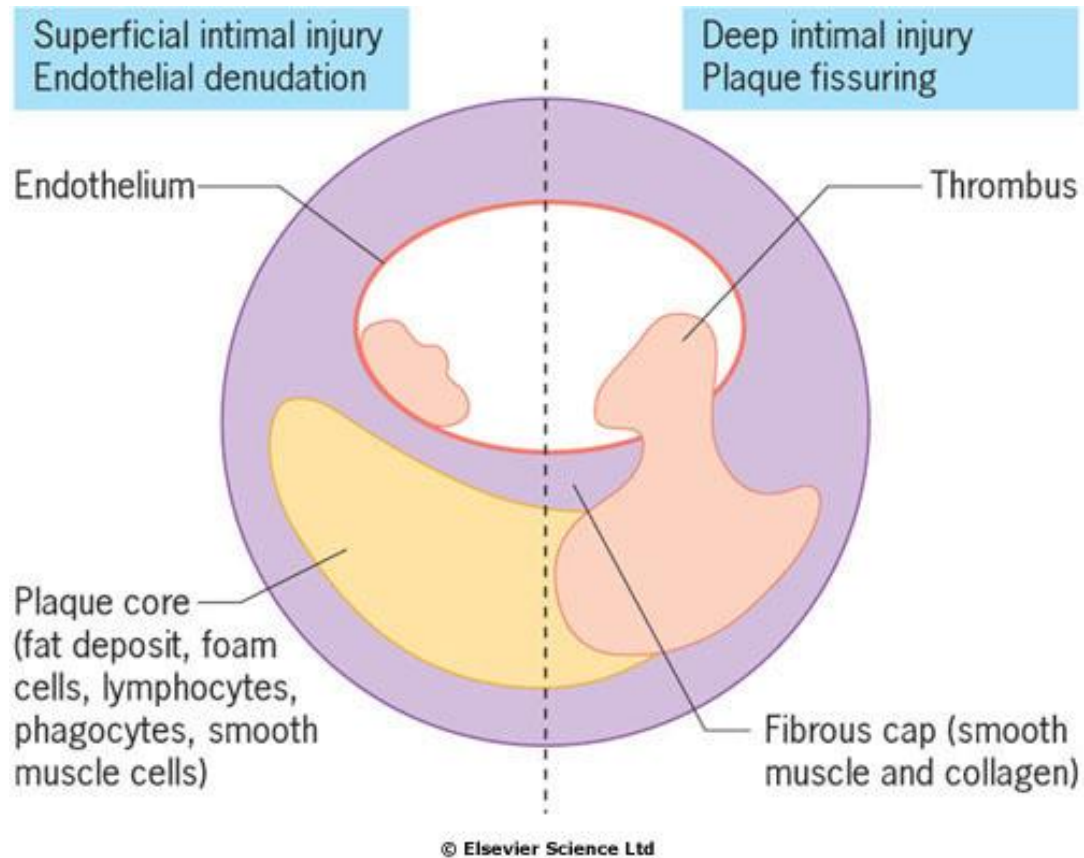


# (3) komplikace – ruptura a trombóza plátu

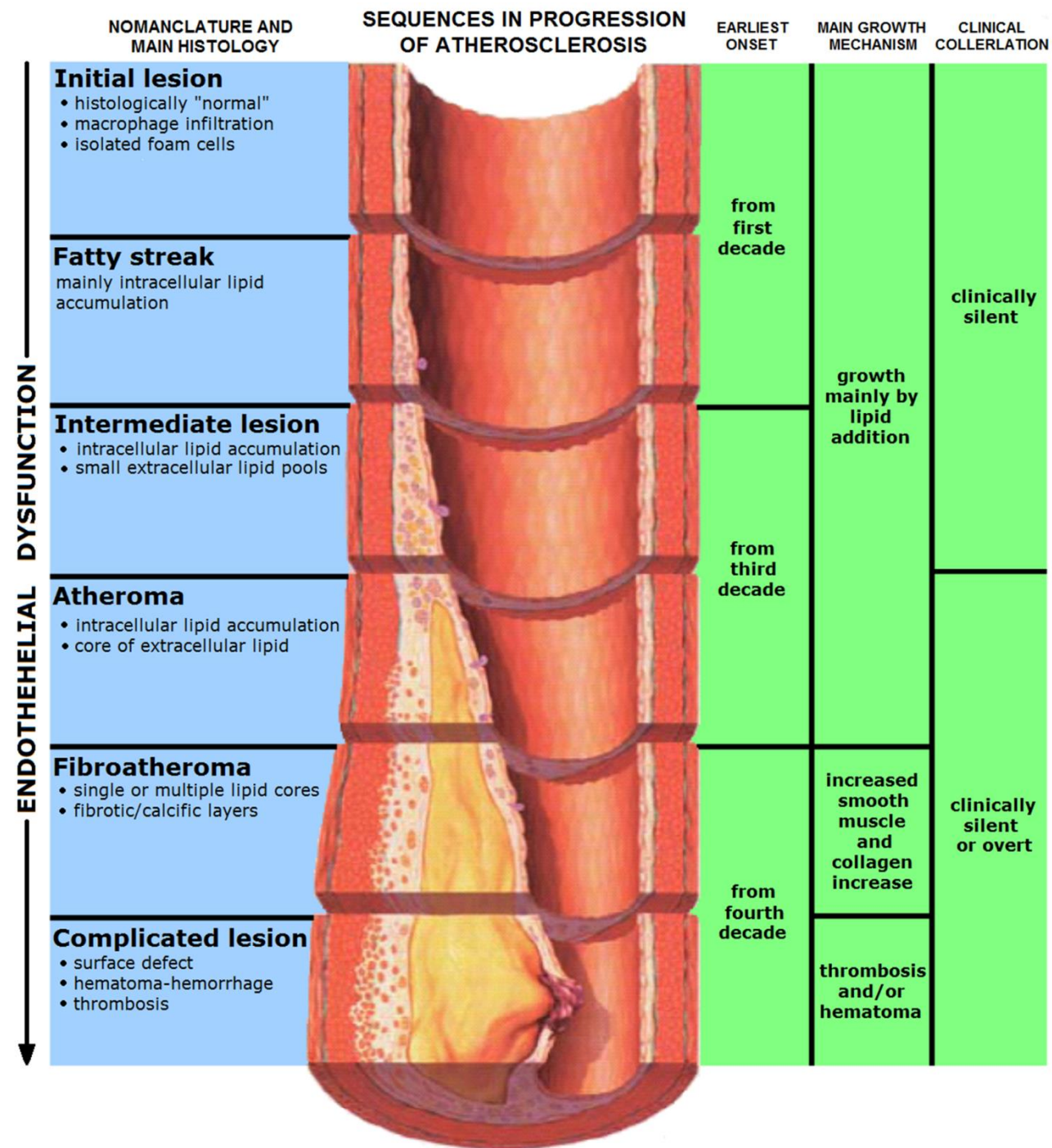
- plak může růst pozvolna a postupně obturovat lumen a nebo se stane ak. nestabilní trombotizací a ak. obstrukcí (tzv. **“komplikovaný plát”**)
- zánikem makrofágů a hlad. sval. bb. (nekróza a cytokiny indukovaná apoptóza) se vytváří nekrotické jádro plaku s akumulovaným cholesterolem
- stimulované a 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

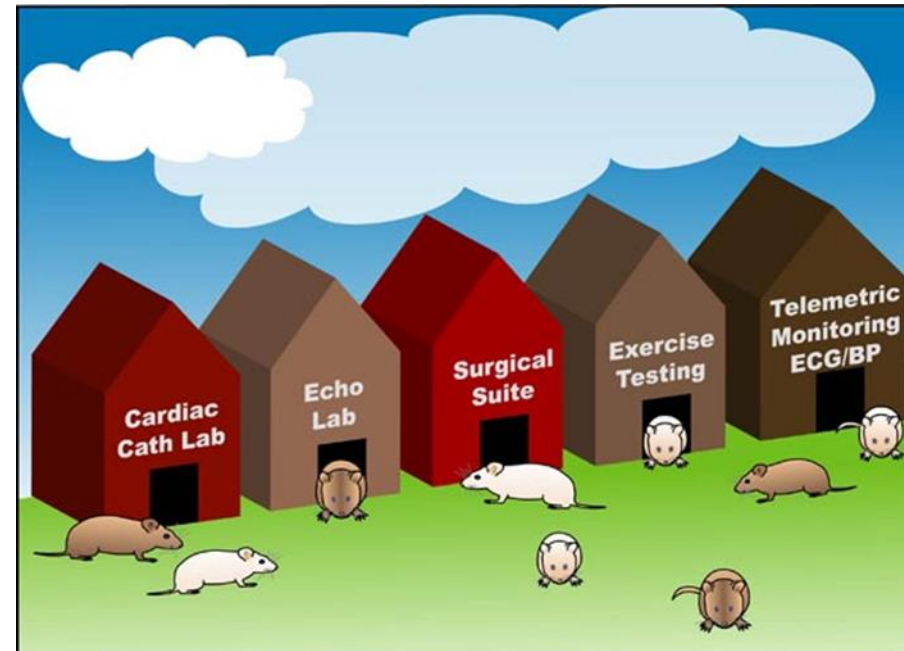


- dva různé mechanismy trombotizace plaku:
  - (1) povrchová **denudace endotelu** překrývajícího plát
    - pokud je subendotelové pojivo odkryto, dochází k adhezi destiček a vzniku nástěnného trombu
  - (2) hluboká **fisura** pokročilého plátu s lipidovým jádrem
    - pokud dojde k natržení či prasknutí 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

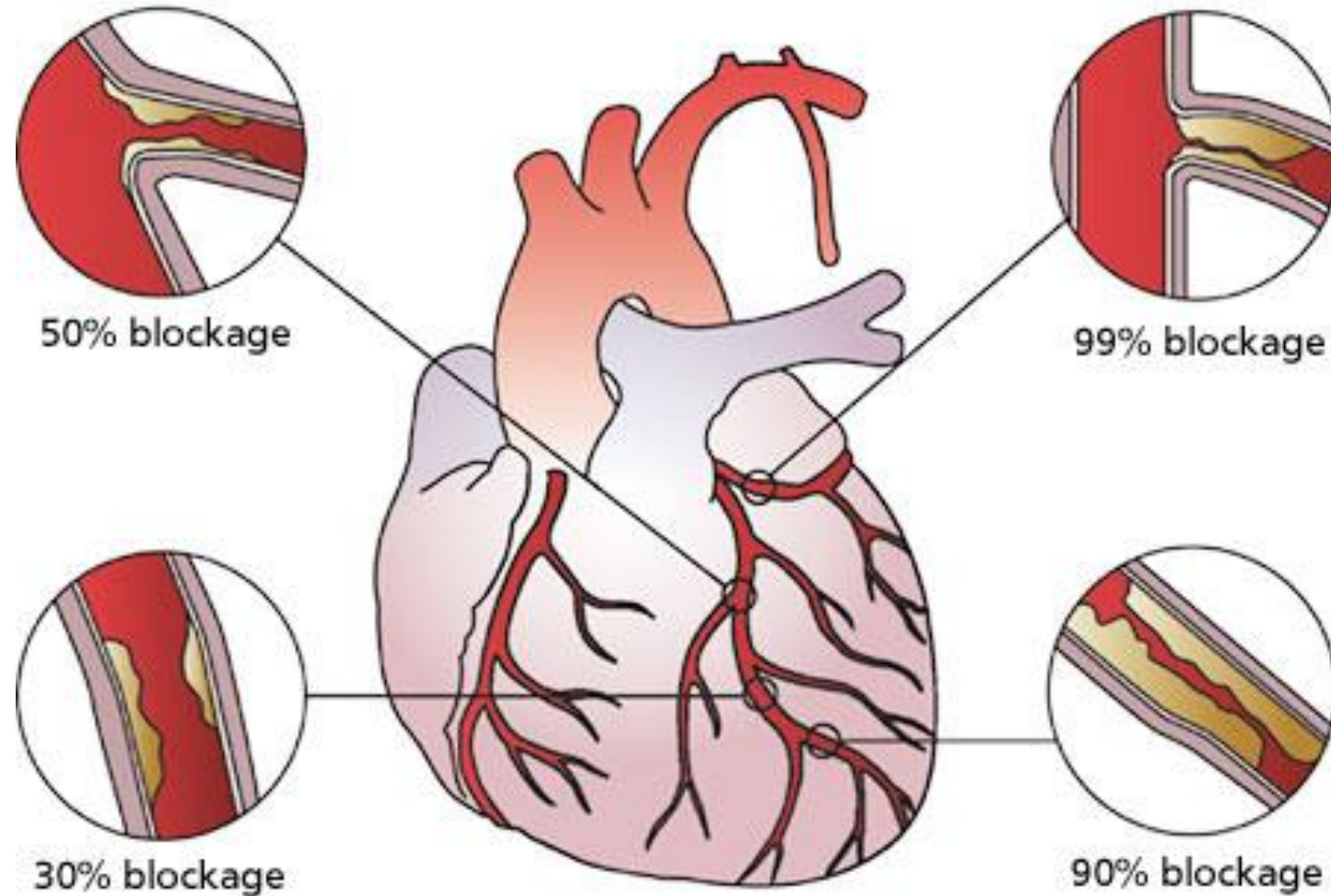


# Zvířecí modely AS

- ve zvířecí říši téměř neexistuje ekvivalent humánní AS
  - hlodavci sice nejvíce studovaný model ale ne úplně podobný člověku
  - u větších zvířat (králík, prase) 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



# Teprve 50% a větší redukce lumen způsobuje hemodynamicky významnou stenózu





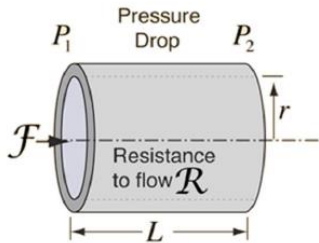
# ISCHEMICKÁ CHOROBA SRDCE

# Stenóza koronární arterie – hemodynamické důsledky

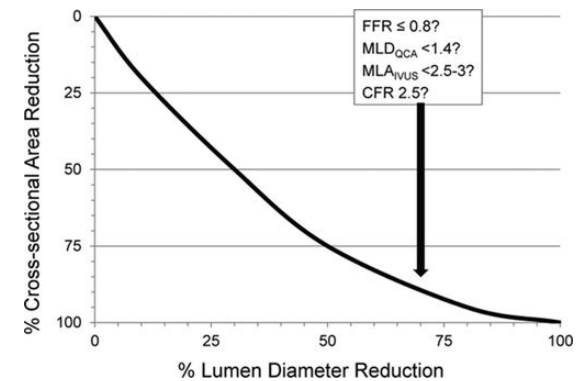
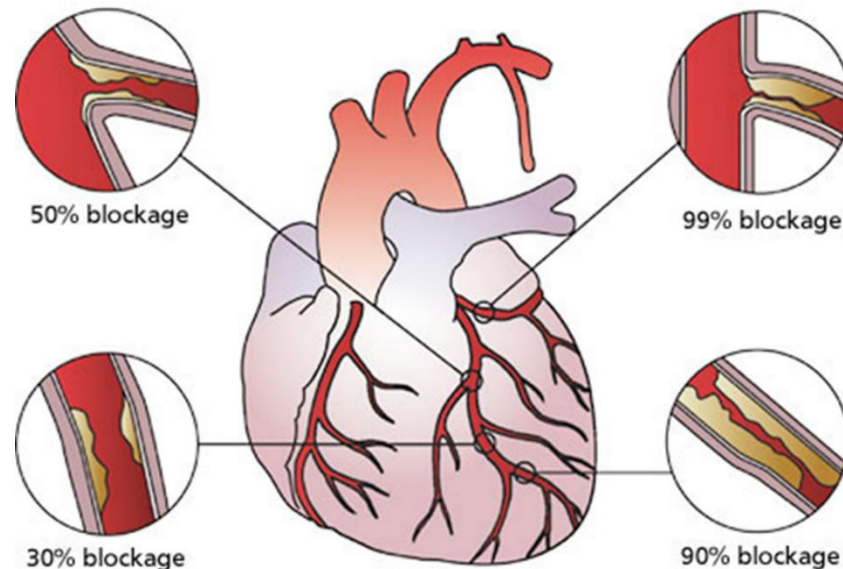
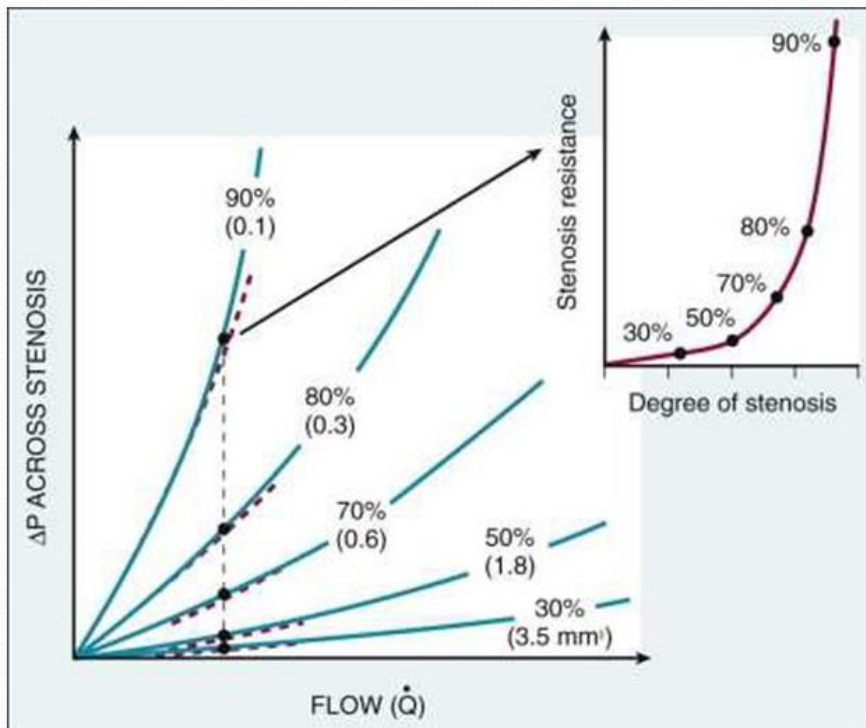
## Poiseuille's Law

$$\text{Volume Flowrate} = \mathcal{F} = \frac{P_1 - P_2}{\mathcal{R}}$$

$$\text{Resistance to Flow } \mathcal{R} = \frac{8\eta L}{\pi r^4}$$



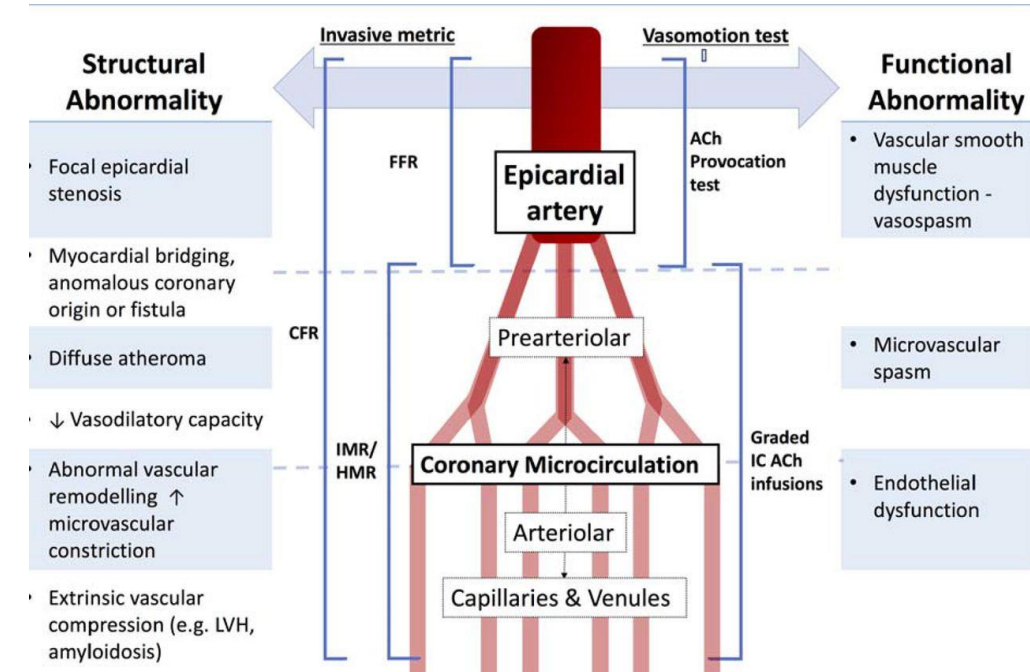
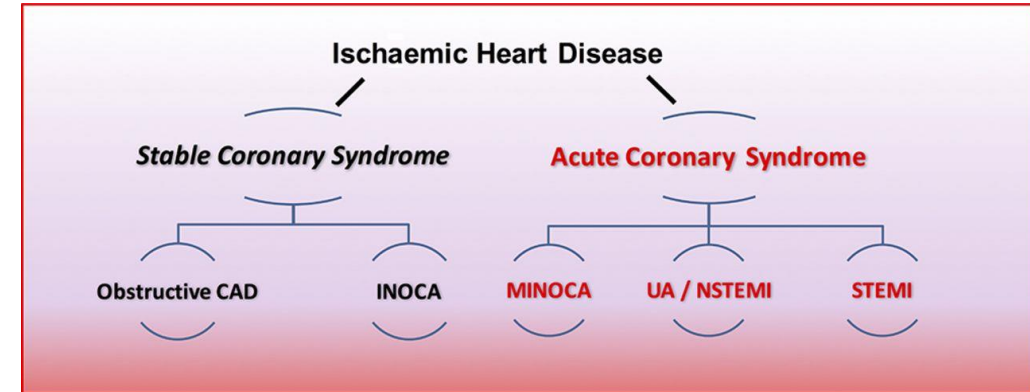
- změny cévního **diametru** (resp. plochy zachovalého lumen) jsou zdaleka nevýznamnějším faktorem jejich rezistence
  - hemodynamicky jsou významnější a klinicky se manifestují stenózy >50% redukce lumenální plochy
  - ale další faktory hrají rovněž roli
    - kondice mikrocirkulace (endotelové dysfunkce)
    - hypoxie/anemie
    - stav srdce (např. aortální stenóza nebo LV hypertrofie)
    - dynamická stenóza (trombus, excentrický plak)





# Klinická manifestace koronární AS/myokardiální ischemie

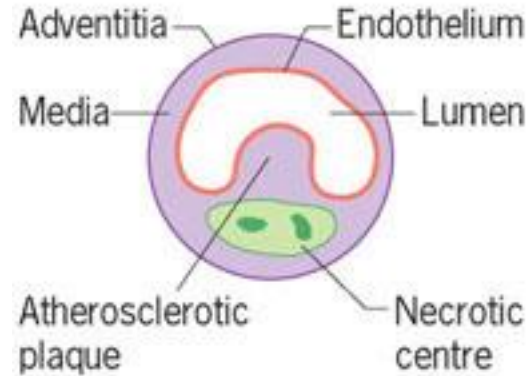
- **Ischemická choroba srdce (ICHS)** je vedoucí příčina úmrtí a morbidity u dospělých globálně
  - nehledě na redukci morbidity a mortality jako takové, stále je to závažný problém u různých podskupin
- klasifikace ICHS
  - **stabilní koronární syndromy** = angina pectoris
    - opakující se, přechodné epizody bolesti na hrudi korelující s stupněm limitace zvýšení dodávek kyslíku při námaze
    - příčiny
      - **obstrukční ICHS (angiograficky prokazatelná)**
      - **neobstrukční** (INOCA, ischaemia and no obstructive coronary artery disease), dříve též 'koronární syndrom X' (**negativní koronarografie**)
        - » při dysfunkci koronární mikrocirkulace
        - » v důsledku koronárního vazospasmu (Prinzmetalova variantní angina)
        - » v důsledku systémových příčin
    - „němá“ myokardiální ischemie
  - **akutní koronární syndromy**
    - nestabilní angina
    - infarkt myokardu
      - subendokardiální (non-Q)
        - » EKG: bez elevace ST-segmentu (non-STEMI)
      - transmurální (Q)
        - » EKG: typická elevace ST-segmentu (= STEMI)



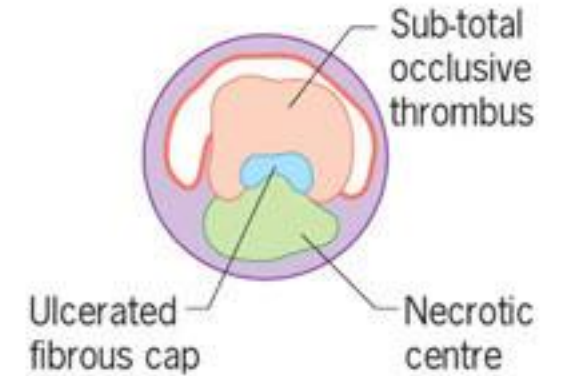
# Angina pectoris - formy

- 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, anxiozitou, pocitem dušnosti
- typy:
  - dle manifestace
    - 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)
    - nestabilní
      - angina, která se objevila nově (1do jednoho měsíce)
      - zhoršující se angina (před tím stabilní po nějakou dobu)
      - angina v klidu
  - dle příčin
    - obstrukční (koronární AS)
    - neobstrukční
      - variantní (Prinzmetalova) angina
        - » objevuje se bez provokace, typicky v klidu v noci, je následkem spazmu koronární arterie
        - » častější u žen
      - 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)

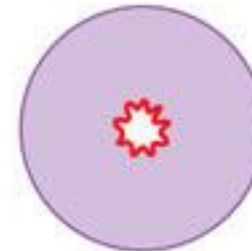
Stable angina pectoris



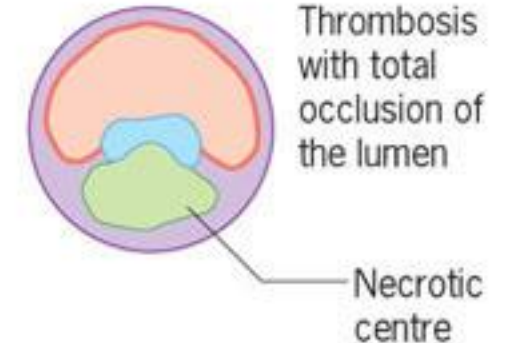
Unstable angina pectoris



Prinzmetal's angina



Myocardial infarction



# Infarkt myokardu

- důsledkem **ruptury nebo eroze 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
    - vždy od subendokarduk epikardu
    - v okolí nekrózy kriticky ischemická ale stále viabilní tkáň → co nejrychlejší reperfuze
  - 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)
- avšak rozsah a výsledného infarktu závisí na:
  - (i) velikosti ischemické oblasti
  - (ii) trvání a koronární okluze
  - (iii) hustotě residuální kolaterální sítě/průtoku
  - (iv) stupni dysfunkce koronární mikrocirkulace

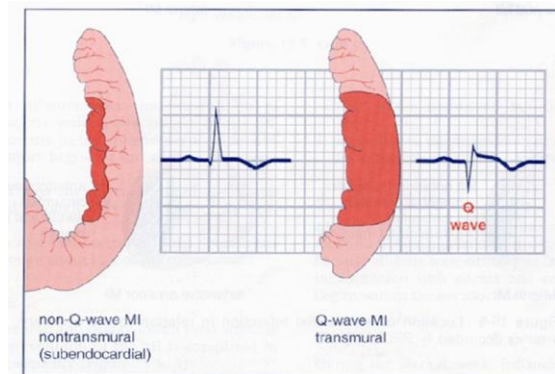
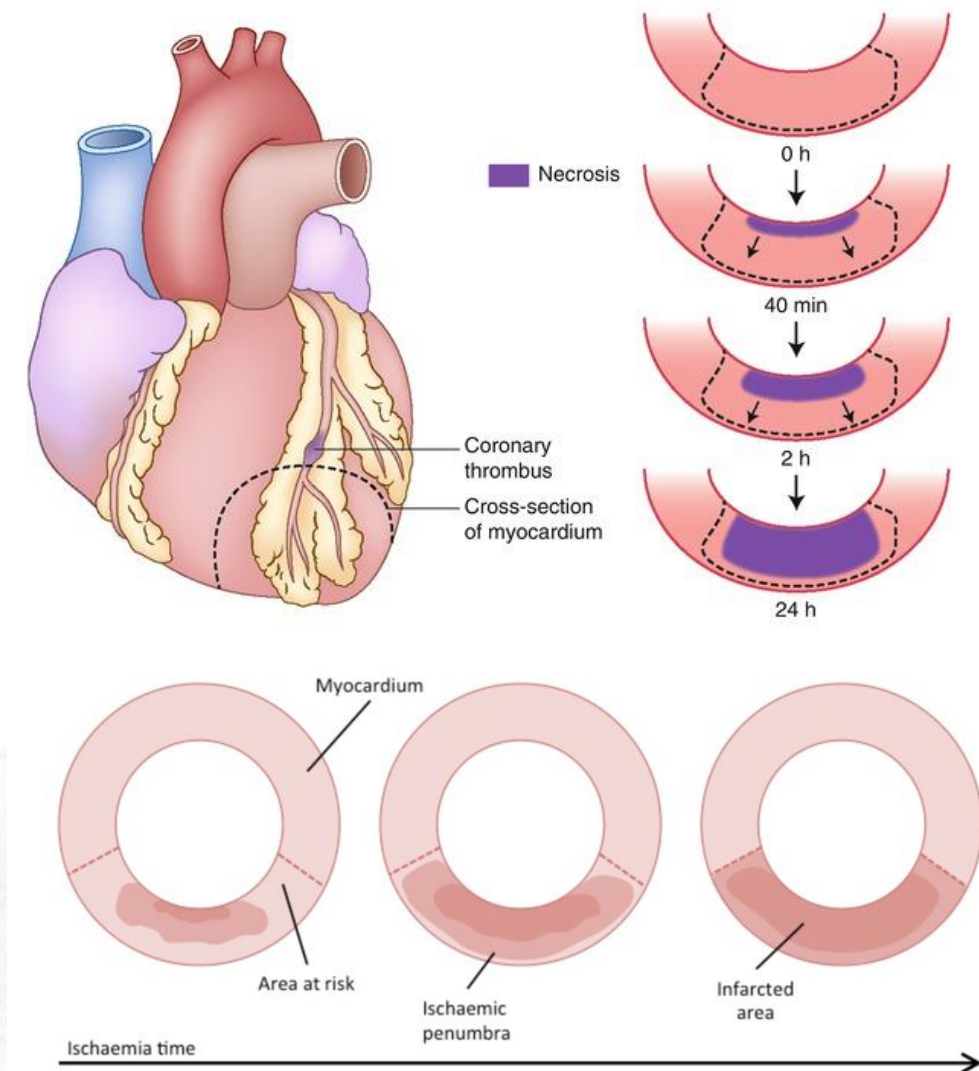
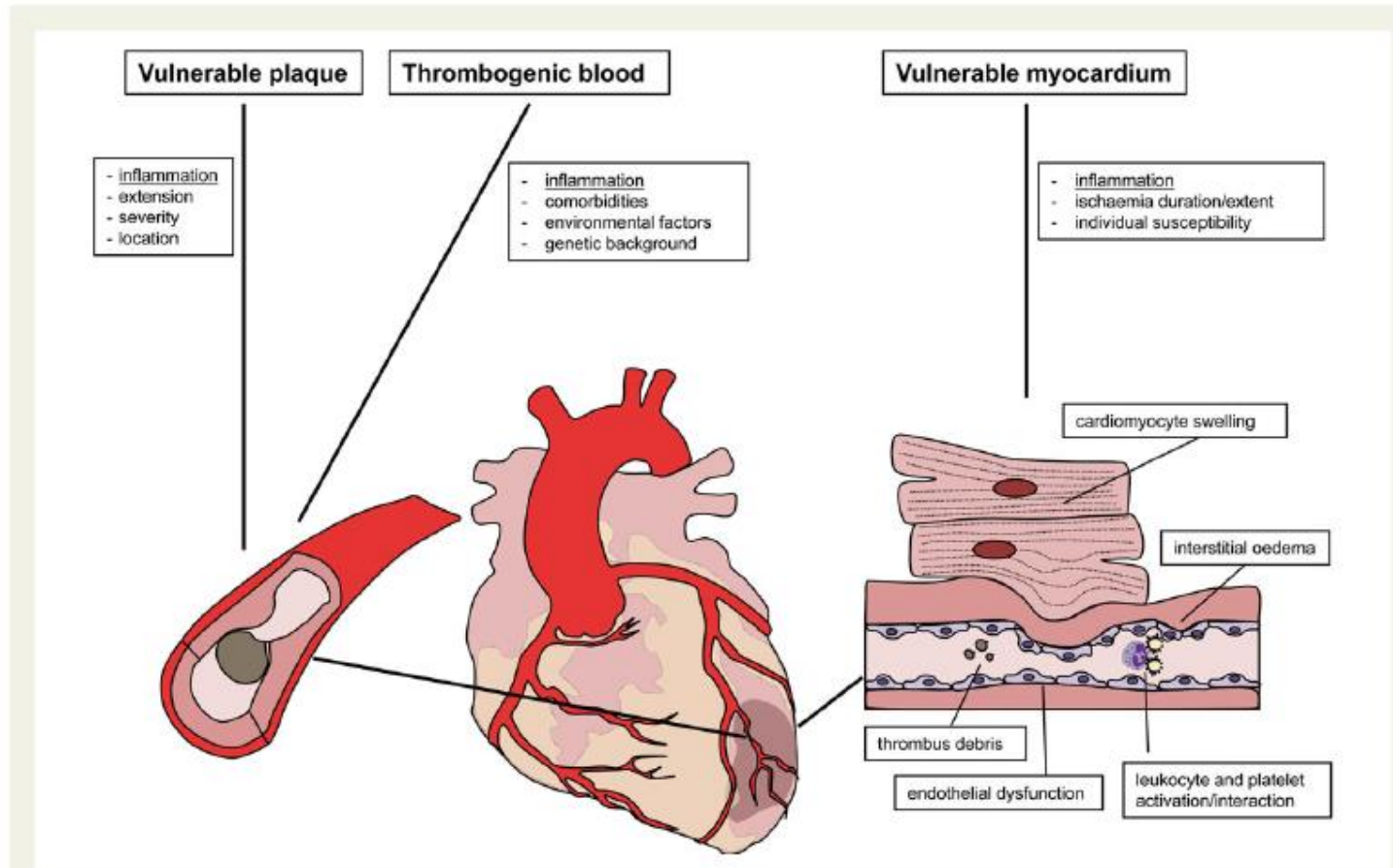


Figure 15-4 A subendocardial (non-Q-wave) versus a transmural (Q-wave) myocardial infarction.

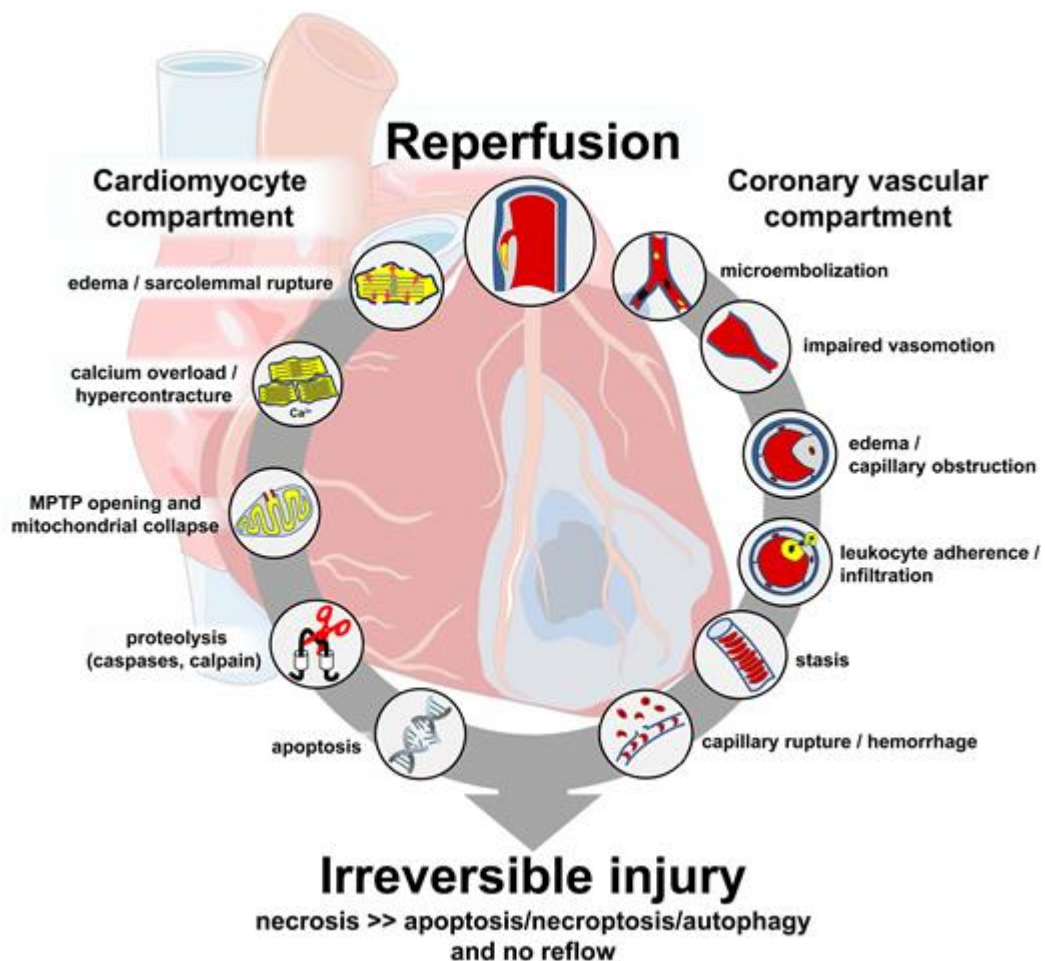


# Vulnerabilní plak vs. vulnerabilní pacient



**Figure 1** Critical determinants of myocardial infarction injury. The overlapping of vulnerable plaque and thrombogenic blood are critical determinants for myocardial infarction occurrence and extension. In addition, myocardium vulnerability, which is largely due to coronary microvascular dysfunction, contributes to extension and severity of ischaemic injury. In the most severe form (known as no-reflow), structural and functional impairment sustain vascular obstruction. Endothelial dysfunction triggers leukocyte and platelet activation/interaction, whereas thrombus debris may worsen the obstruction. Furthermore, cardiomyocyte swelling, interstitial oedema, and tissue inflammation promote extravascular compression.

# IM a reperfuze

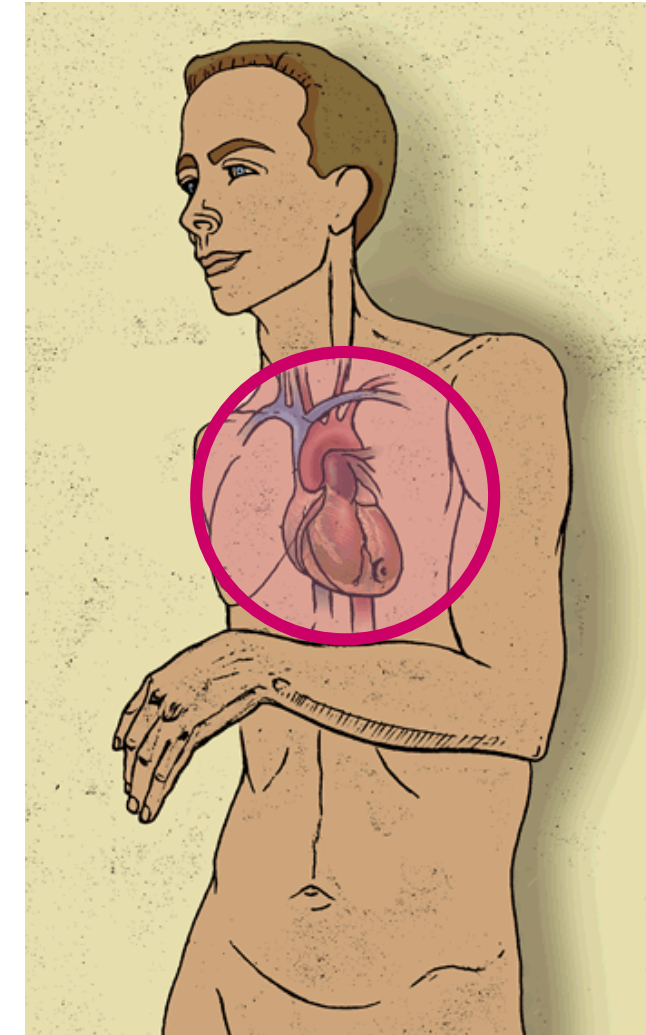


- podstatná část oblasti potenciálně ohrožené nektrózou (30–50%) je stále viabilní časně po nástupu okluze a tudíž zachranitelná reperfuží provedenou během úvodních hodin po nástupu anginózních symptomů
- tudíž **reperfuze** je základní strategií léčby (koordinace LPP – urgentní příjem - koronární jednotka)
  - mechanická = PTCA nebo stenting
  - farmakologická = trombolýza
- ALE reperfuze sama „úže způsobit dodateční **reperfuční poškození!**
  - reverzibilní = stunning („**omráčený**“ myokard)
  - ireverzibilní = rozšíření infarktového ložiska nebo poškození koronární mikrocirkulace
    - „no-reflow“ fenomén jako extrémní reperfuční poškození
- proto se stále optimalizují reperfuční techniky aby byla bezpeční a šetrná
  - meta-analyses emphasized the pivotal importance of infarct size within 1 month after MI as a determinant of all-cause mortality and hospitalization for heart failure at 1 year
- dodatečné strategie **kardioprotekce**
  - ischemický pre-conditioning
    - zde zajímavý patofyziologický efekt pre-infarktové anginy v některých studiích!
  - vzdálený conditioning
    - např. pomocí krátkodobé ischemie končetiny (nebo opět ICHDKK)
  - ischemický post-conditioning
    - opakované cykly reperfuze a re-okluze
  - farmakologický
- rizika spojená s IM a reperfučním poškozením
  - rozšíření infarktového ložiska nebo poškození koronární mikrocirkulace
  - myokardiální dysfunkce
    - „**omráčený**“ myokard = viabilní, zachranitelný reperfuží ale s prolongovanou post-ischemickou kontraktilní dysfunkcí
    - „**hibernující**“ myokard = ischemický myokard v povodí stenózy s viabilními kardiomyocyty a sníženou kontraktilitou, regeneruje poměrně rychle po obnovení norm. průtoku
  - arytmie

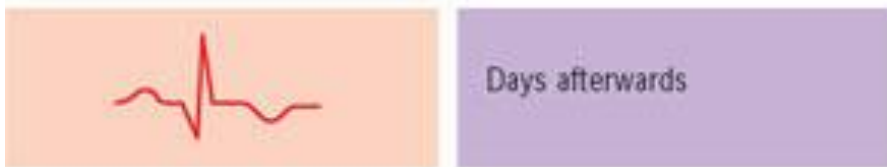
# Klinické známky a diagnostika IM

- symptomy
  - 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
- diagnostika
  - záleží na čase od nástupu symptomů – vše se vyvíjí
    - (1) EKG – průkazné ve svodech blízko okluzi/zdroji ischemie (tj. větev/povodí koronární arterie)
      - LCA
        - » sestupná
        - » r. circumflexus
      - RCA
    - proximítě stenózy/okluze
      - epikardiální = STEMI
      - subendokardiální = non-STEMI
    - (2) srdeční markery
    - (3) echokardiografie a další

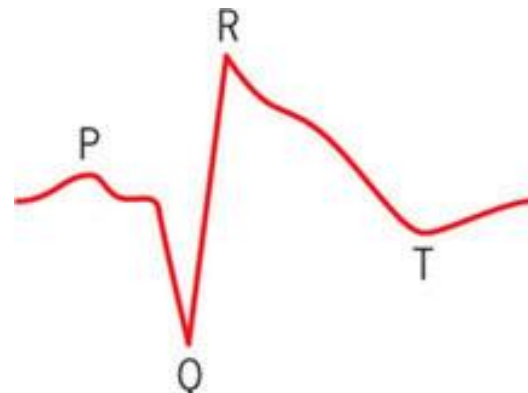
Typical ECG changes in myocardial infarction	
Infarct site	Leads showing main changes
Anterior	
Small	V <sub>3</sub> -V <sub>4</sub>
Extensive	V <sub>2</sub> -V <sub>5</sub>
Anteroseptal	V <sub>1</sub> -V <sub>3</sub>
Anterolateral	V <sub>4</sub> -V <sub>6</sub> , I, AVL
Lateral	I, II, AVL
Inferior	II,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



# EKG známky během STEMI



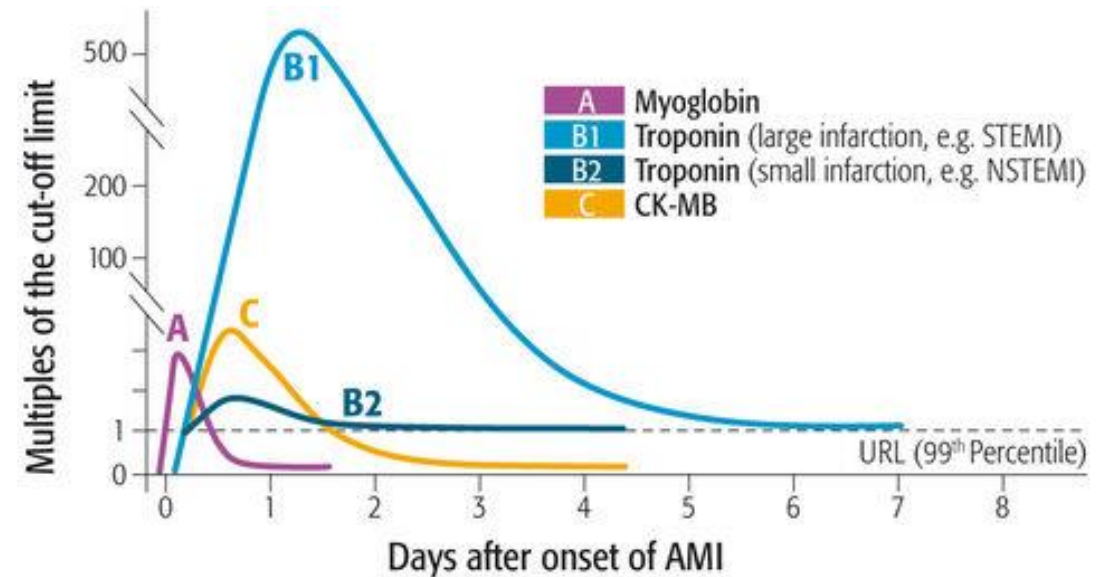
- prvních několik minut – hrotnaté T vlny
- během prvních hodin – elevace ST segmentu (Pardeho vlny)
- po několika prvních hodinách - inverze T vlny
- během dnů po vzniku – pokles amplitudy R kmitu a vznik patologického Q kmitu
- po několika dnech – úprava ST segmentu
- po týdnech až měsících - T vlna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



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

# Srdeční markery akutního IM

- nekrotická srdeční tkáň uvolňuje intracel. enzymy a proteiny detekovatelné v séru:
  - **myoglobin**
    - nejrychlejší
  - CK – kreatinkináza, resp. srdečně-specifická izoforma (**CK-MB**)
    - peak během 24 hod., zpravidla zpátky k normálu za 48 hod (je rovněž produkován kosterním svalem a mozem)
    - 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 svalu)
    - 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.
  - 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 prolongovanou bolestí na hrudi nebo přicházejících pozdě





# 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 zpoždění (AV blokáda 1. stupně) nebo vyšší stupň
      - 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 Hisova svazku či Tawarových ramének)
      - rozvoj kompletní AV blokády znamená velký IM a špatnou prognózu

  - srdeční selhání resp. kardiogenní šok

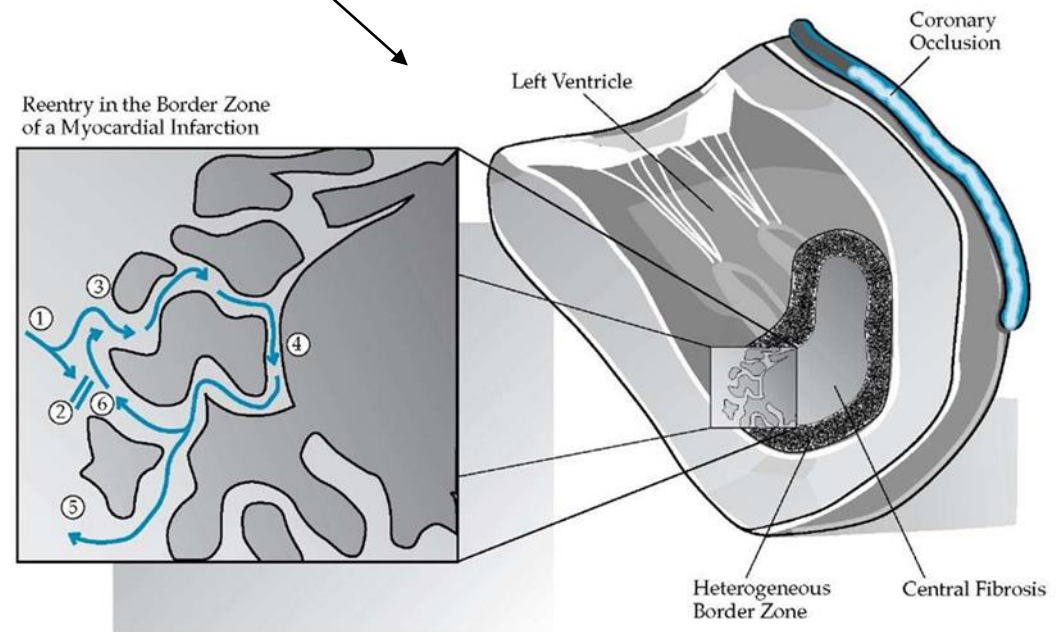
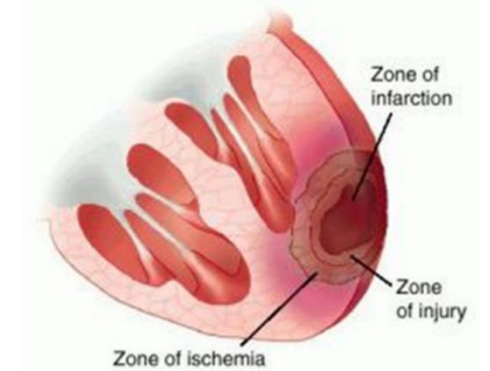
  - perikarditida

- později

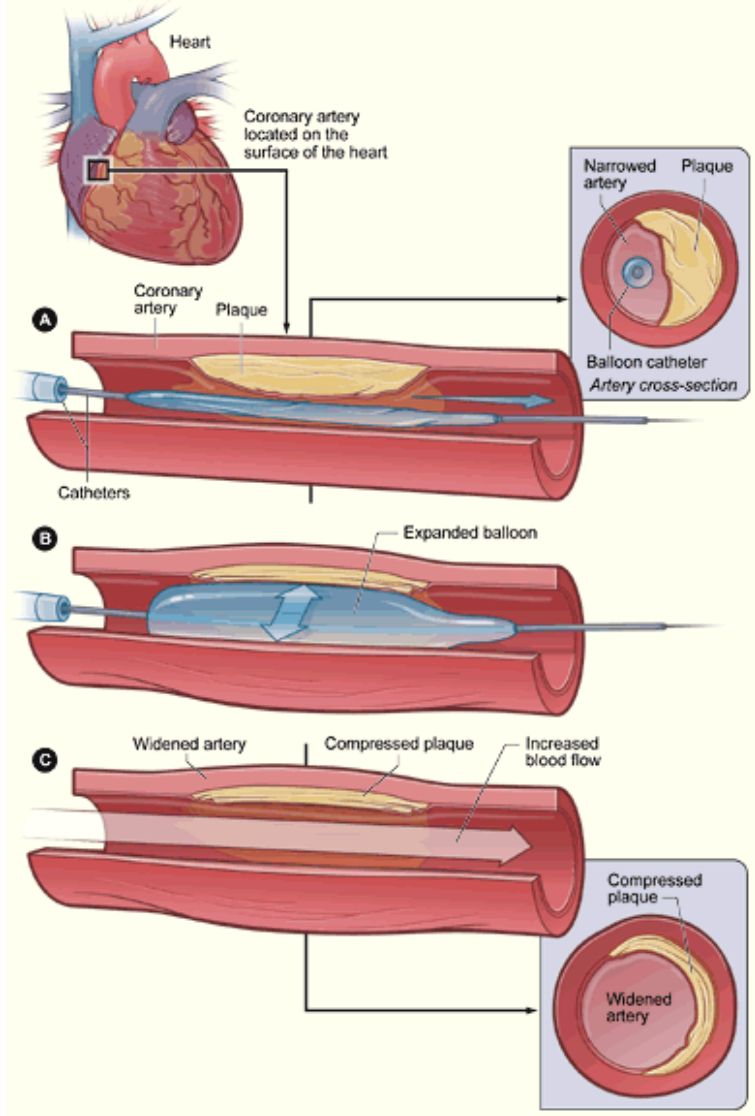
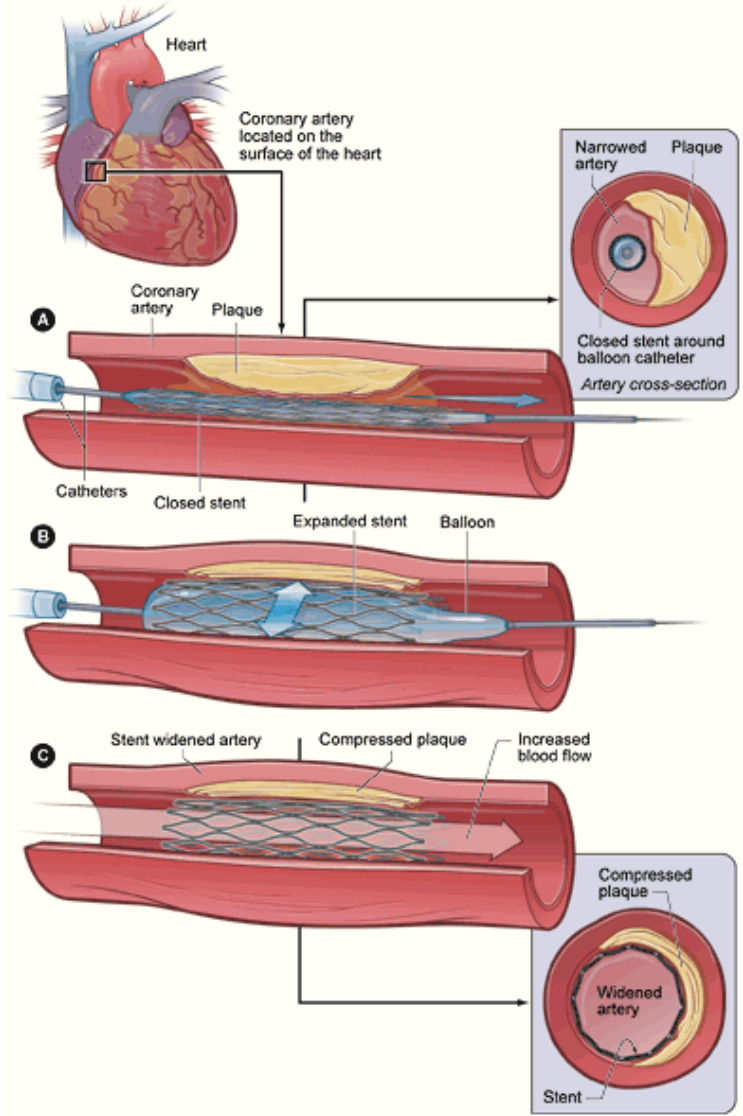
  - rekurentní infarkt
  - nestabilní angina
  - trombembolismus
  - mitrální regurgitace (ruptura papilárního svalu)
  - ruptura komorového septa nebo stěny

- pozdní komplikace

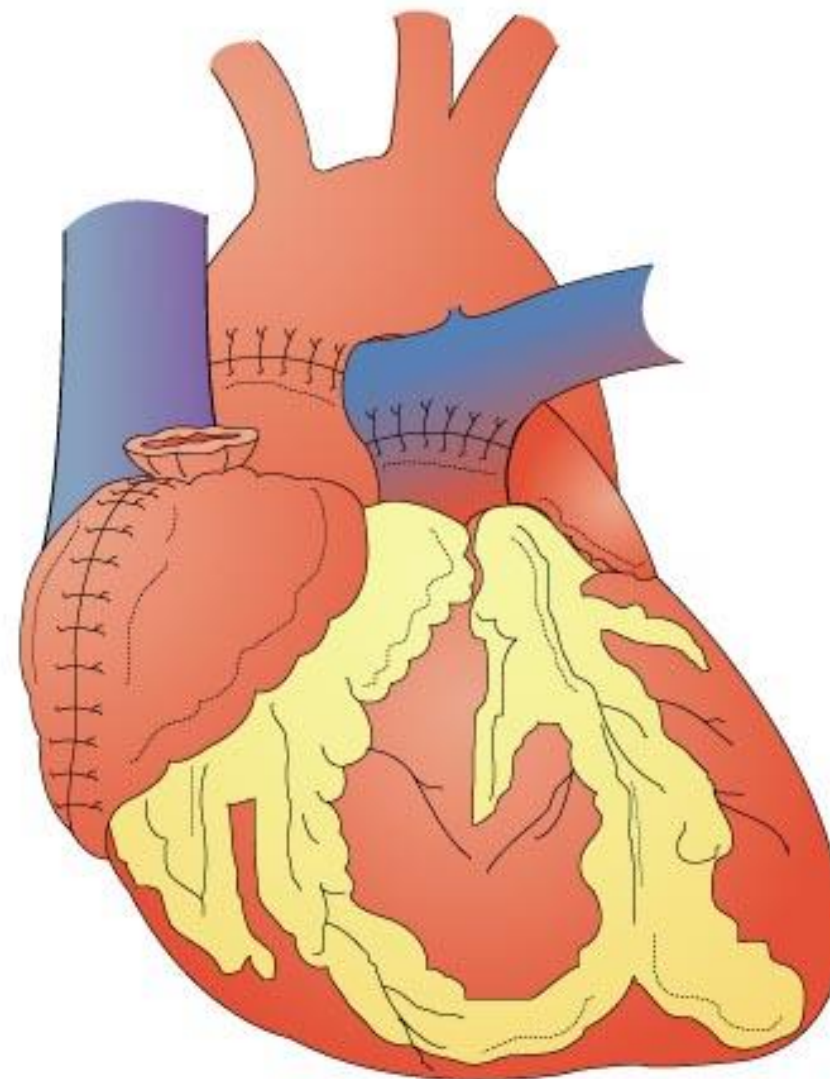
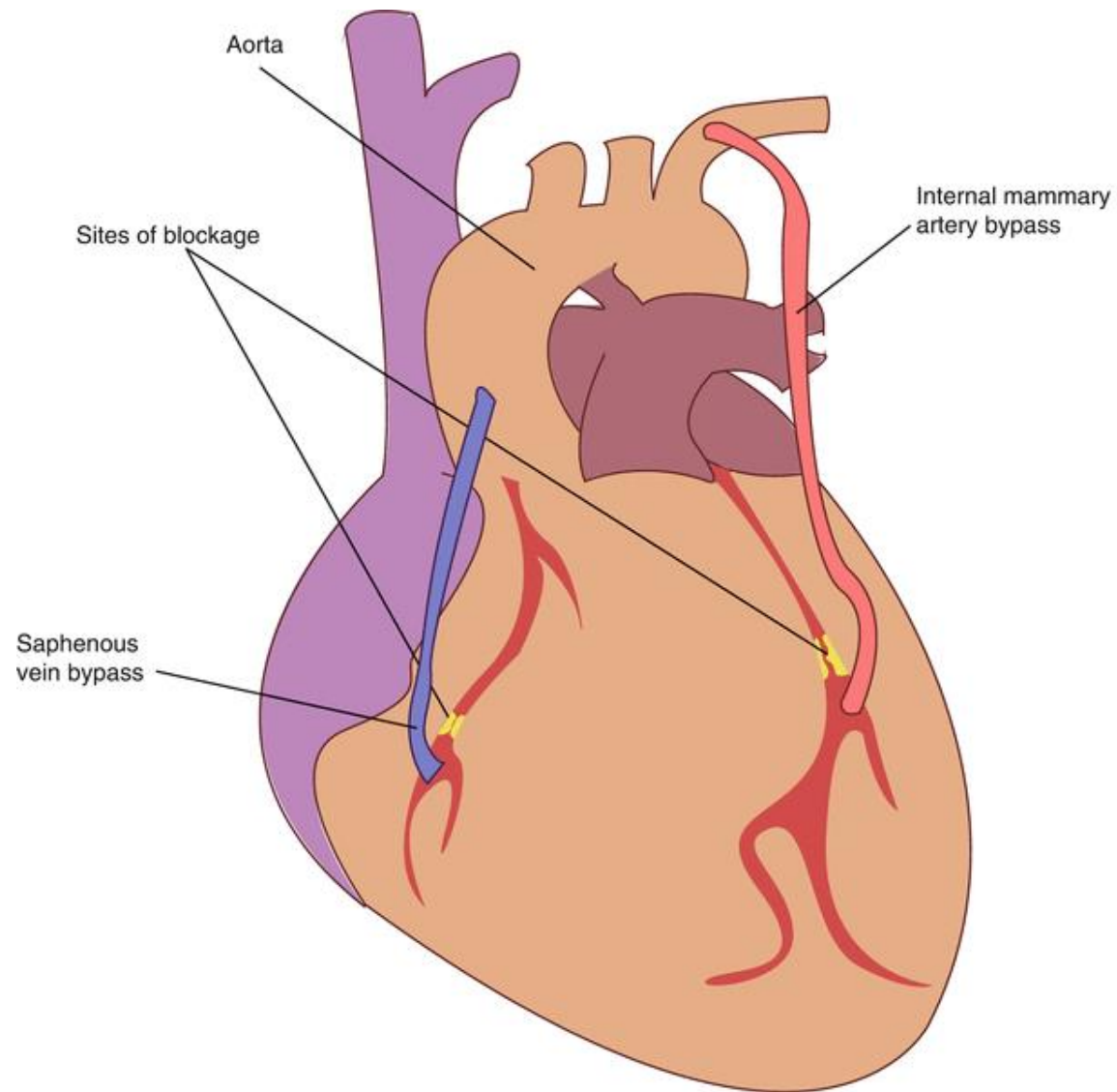
  - post-infarktový syndrom (Dresslerův syndrom)
    - chronická, v.s. autoimunitní perikarditida
  - aneurysma komory
  - závažné komorové arytmie ohrožují pacienta po IM kdykoliv!!

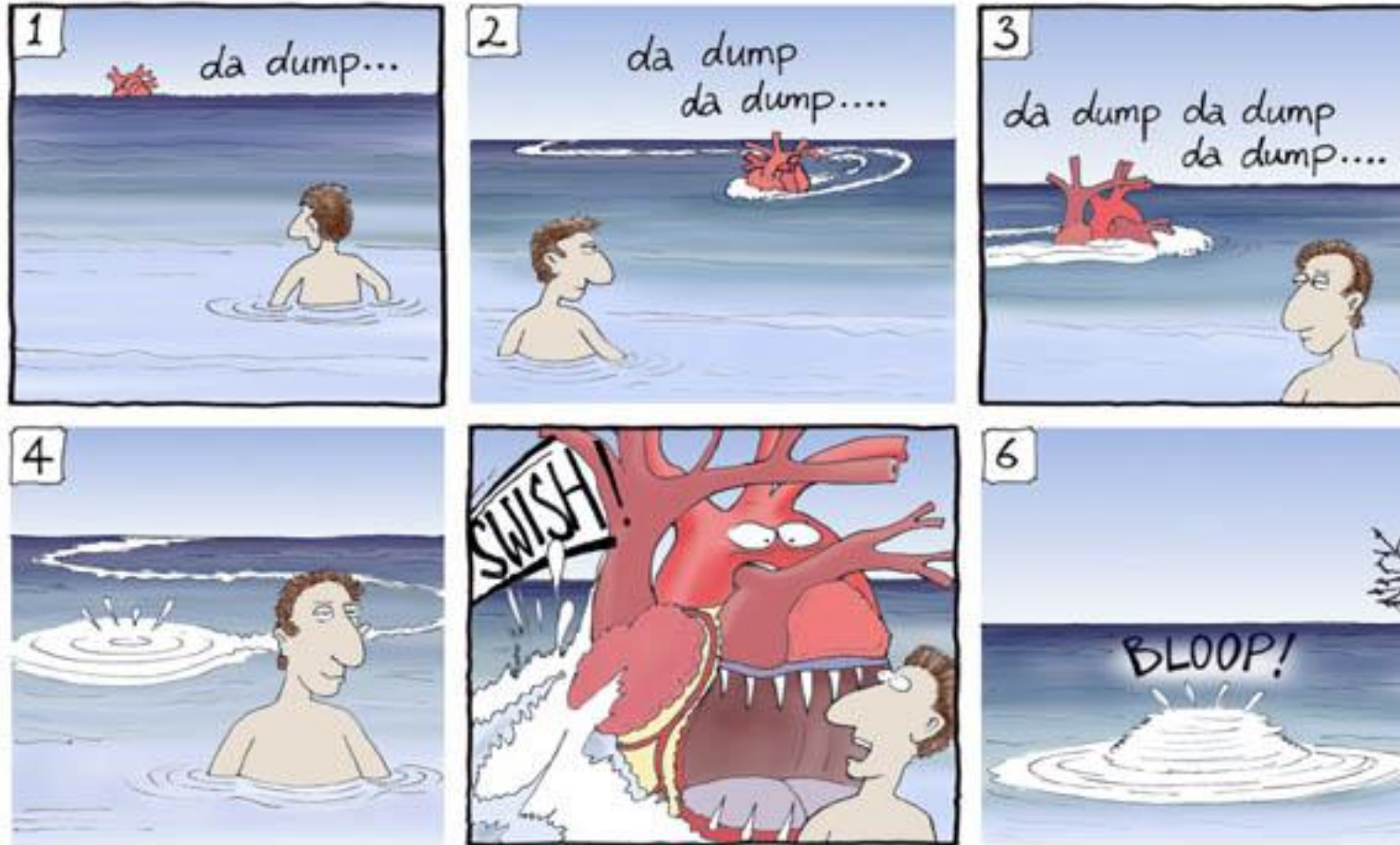


# Akutní intervence – stenting & angioplastika (PTCA)



# Následné intervence – by-pass & transplantace





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