

PF cirkulačního systému – část II: AS- zprostředkovaná ischemická choroba srdeční (ICHS) a její konsekvence

Nemoc koronárních tepen jako konsekvence AS

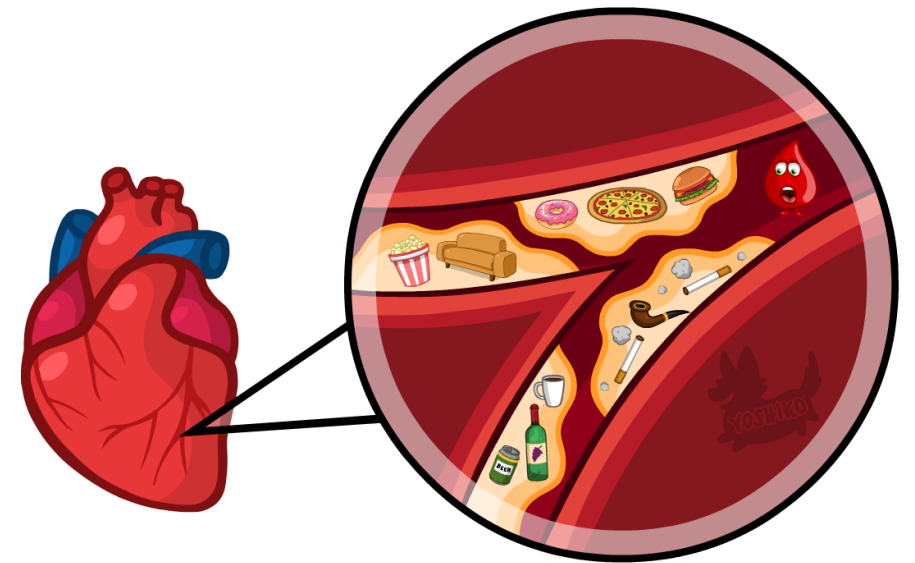
- sumarizace etiopatogeneze AS

Ischemie myokardu – kompenzace

Ischemická choroba srdeční – klinické formy

- chronická – angina pectoris
- akutní koronární syndromy

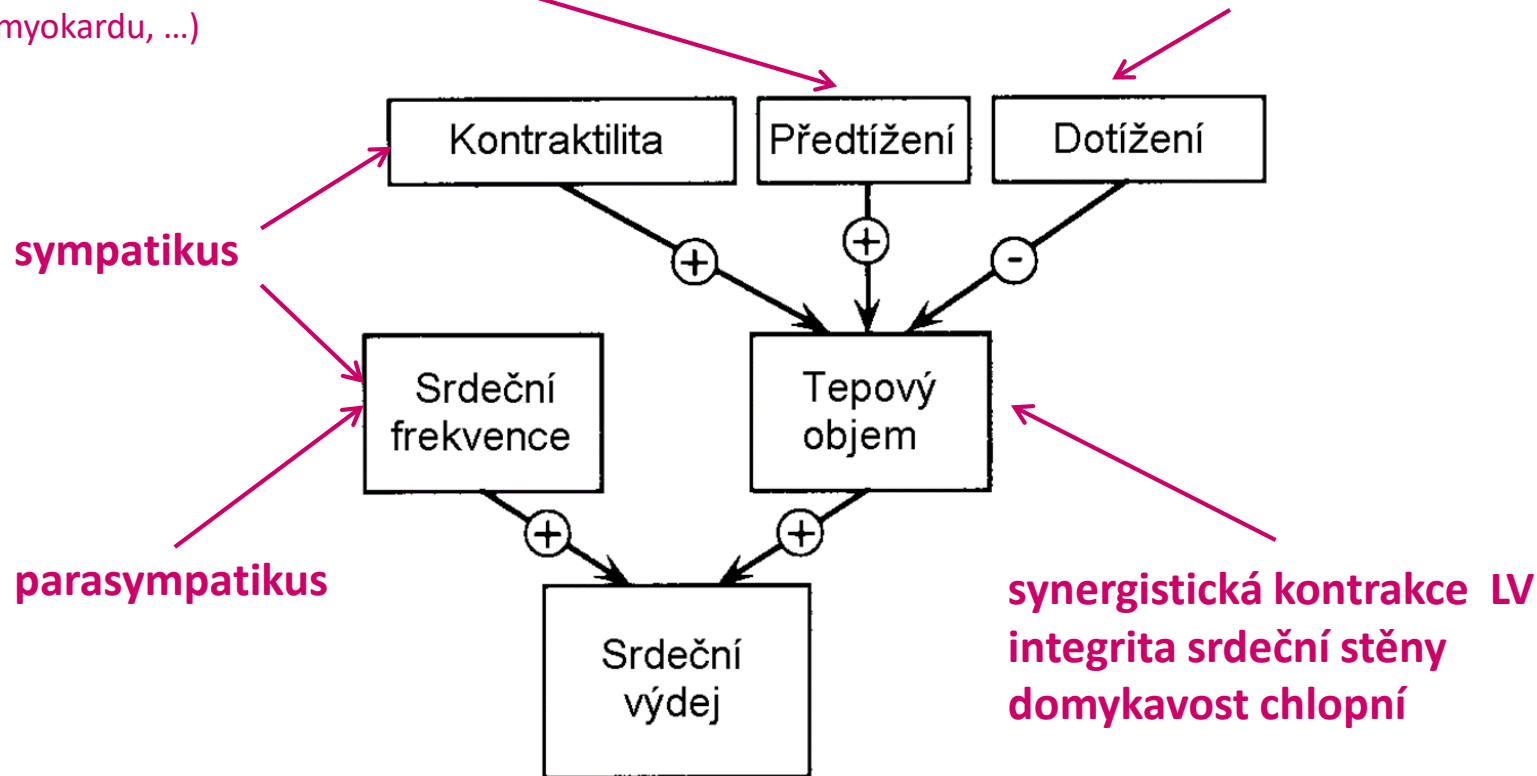
Ischemická kardiomyopatie jako nejběžnější příčina srdečního selhání



Srdce vyžaduje hodně energie (= ATP) k tomu, aby pracovalo jako efektivní pumpa (~7,500 L/den, ~ 40 mil tepů/rok)

preload = žilní návrat/plnění (cirkulující volem, poddajnost myokardu, ...)

afterload = odpor (systémová cévní rezistence, obstrukce výtoku)



$$CO = SV \times f$$

CO – cardiac output
SV – stroke volume

• kvantitativně

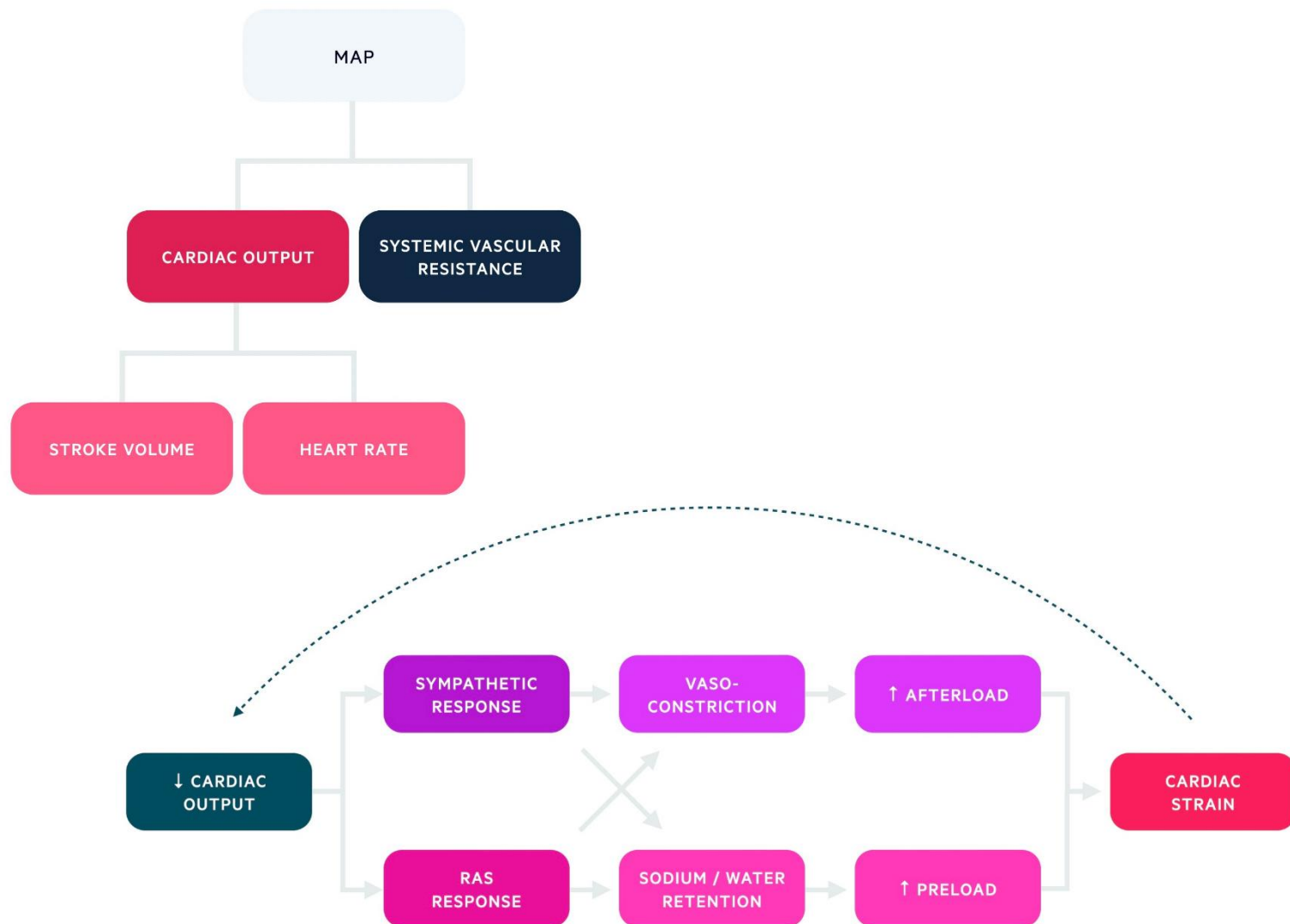
- srdeční frekvence ~70/min
- SV ~70ml
- CO $70 \times 70 = 4,900$ ml/min ~ 5 L/min v klidu
- **CO ~ 20 – 25 L/min při zátěži !!!!**

• CO ovlivněn

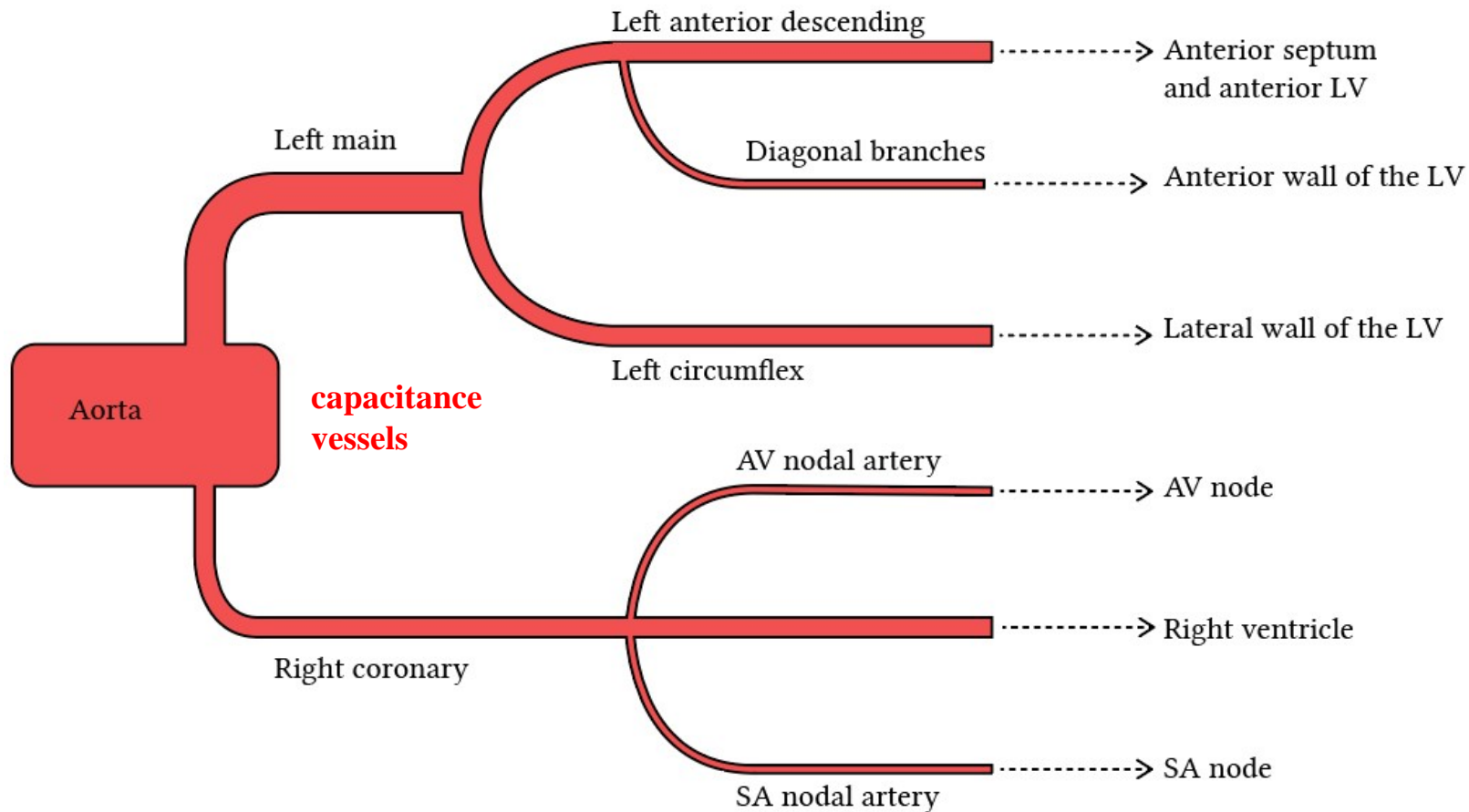
- autonomním nervovým systémem
- hormony
- věkem
- pohlavím
- geneticky
- léky
- fitness
- anatomie/velikost srdce

↓ CO = srdeční selhání

- SS je klinický syndrom s různou etiologií
 - nejčastěji ischemická choroba srdce (ICHS) a nekompenzovaná hypertenze
- Progresivní dušnost, únava a hypervolemie
- Vedoucí příčina morbidity a mortality
 - prognóza obecně špatná – cca 50% umírá do 5 let
- Mnoho různých klasifikací, což reflektuje komplexitu SS:
 - akutní vs. chronické
 - pravostranné vs. levostranné
 - systolické (HFrEF) vs. diastolické (HFpEF)
 - „high-output“ vs. „low-output“

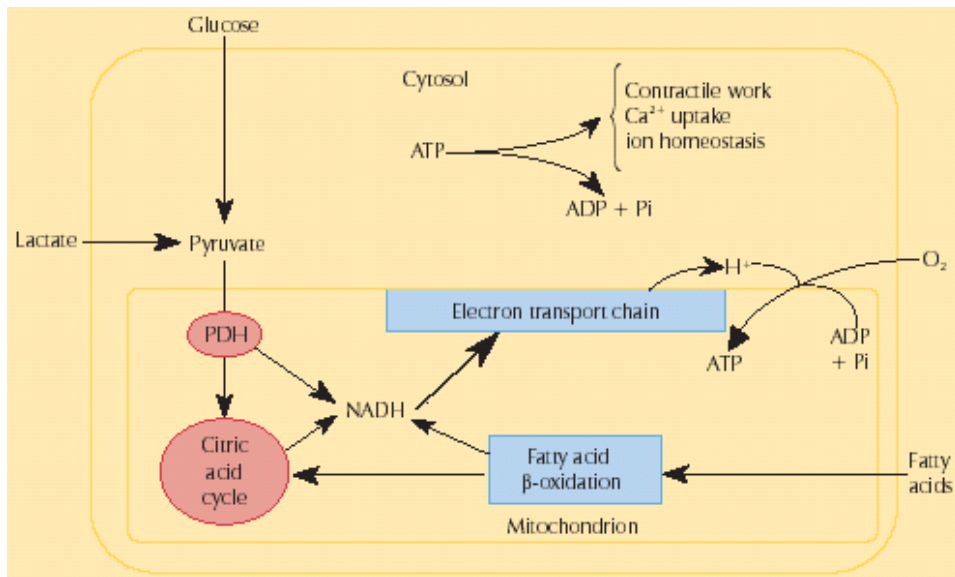
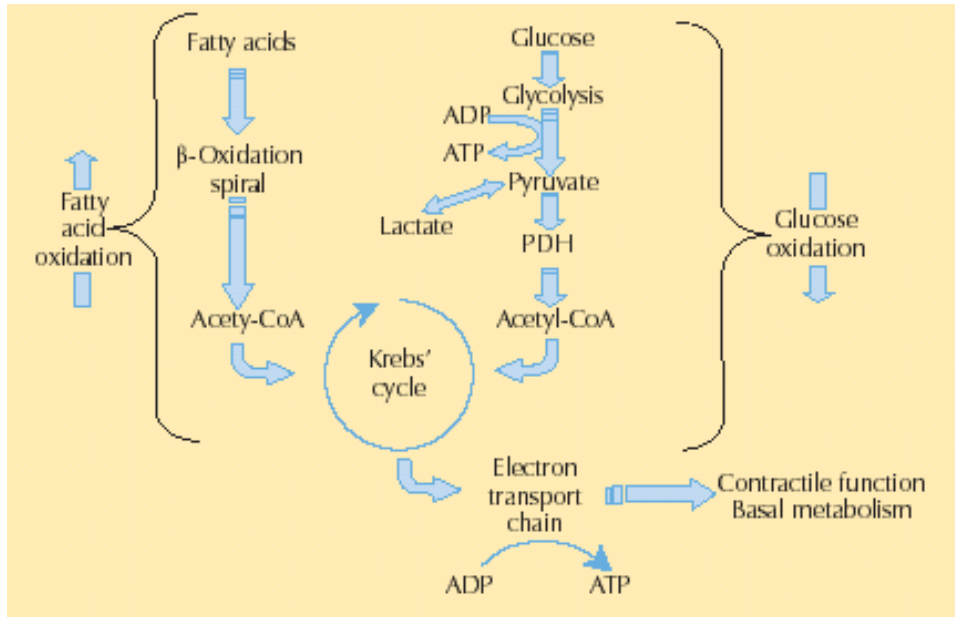


Anatomie koronárního řečiště

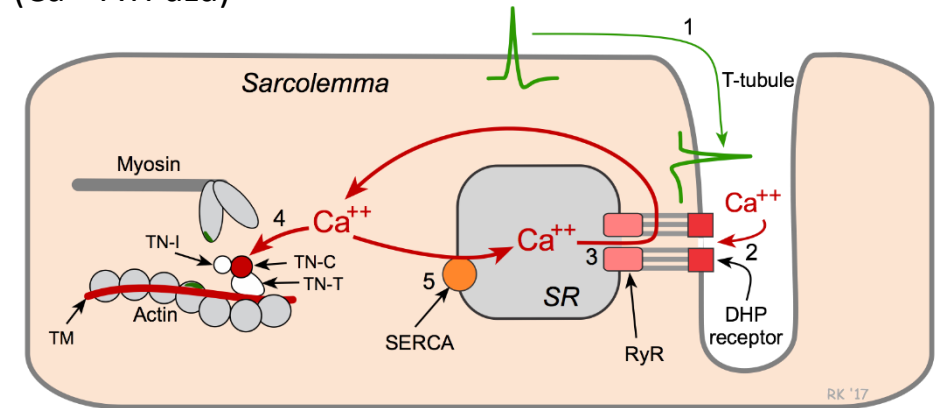


- koronární tepny vystupují z Valsalvova sinu u kořene aorty
- Levá hlavní a. se dělí na levý přední sestupný (LAD) a levý cirkumflex (LC) a dodává krev pro většinu septa a LV
- Pravá koronární a. dodává krev RV, zadní části septa a sinoatriálnímu uzlu
- Koronární sinus: krev drenuje do RA, saturace žilní krví kyslíkem je zde ~30%

Metabolizmus 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



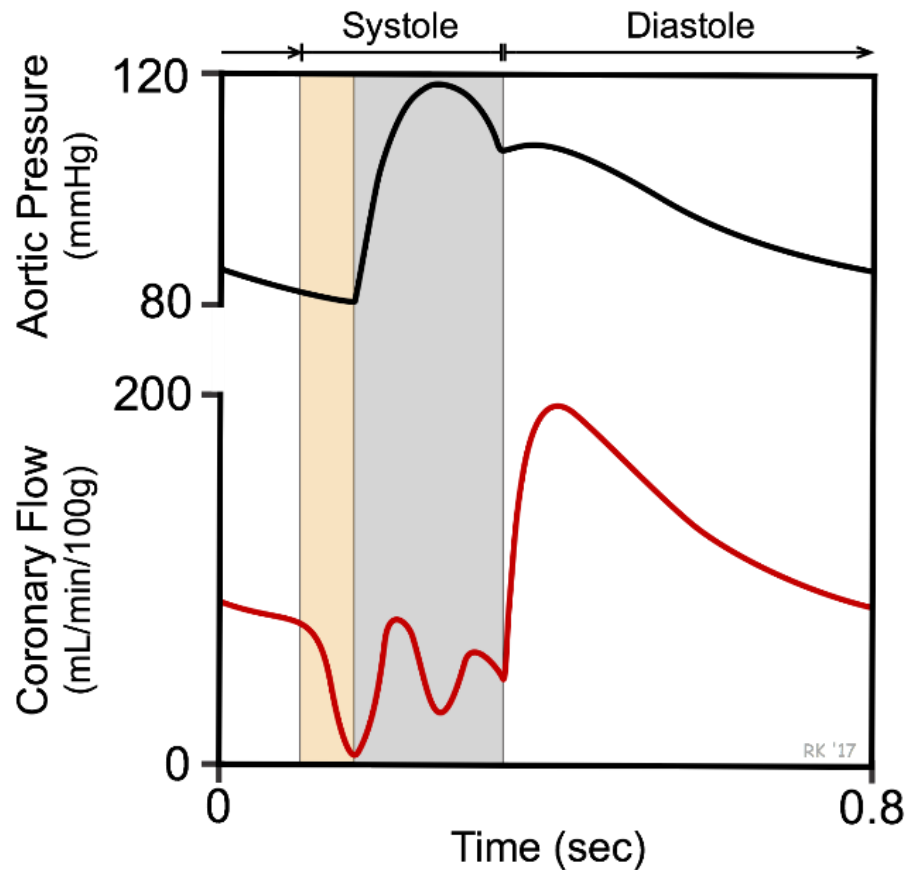
- ATP je produkováno oxidací substrátů
 - FFA
 - glukóza (glykogen)
 - ketolátky, AK, laktát
- **myokard tedy vyžaduje značné množství O_2** a musí být tudíž dobře perfundován !!!

Extrakce O₂ 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 organizmus		20 - 30 %

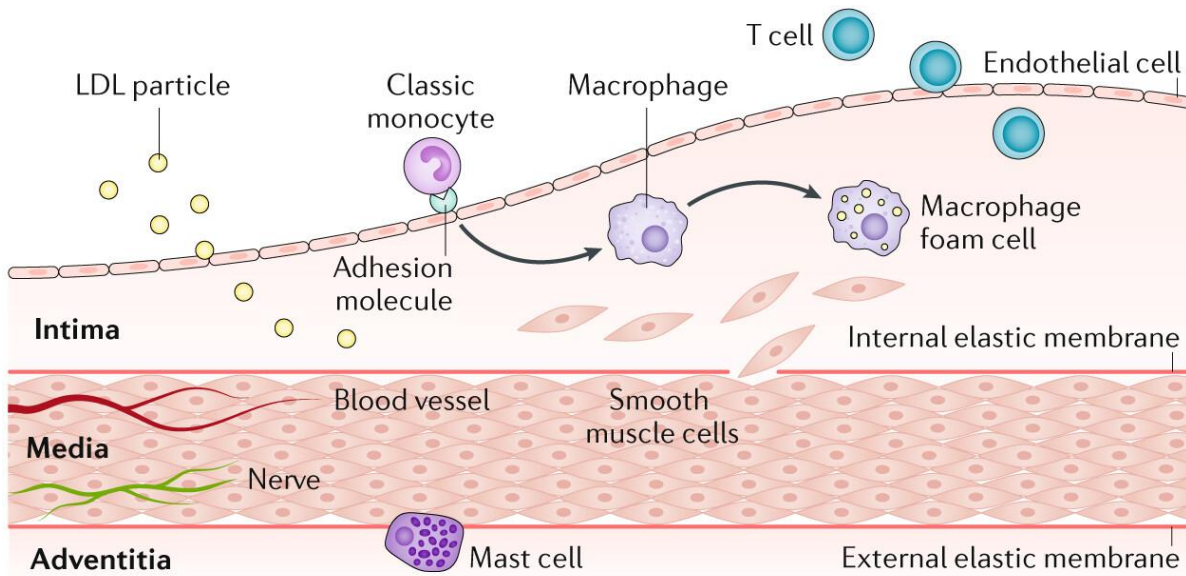
- teoreticky maximální množství kyslíku, které může být v dané tkáni extrahováno (CaO₂ - CvO₂) je asi 20 vol % (při CaO₂ = 200 ml O₂/l)
- ve skutečnosti je však maximální extrakce kyslíků asi 15 - 16 vol % vzhledem ke povaze disociační křivky hemoglobinu
- z tohoto pohledu již zdravé srdce extrahuje 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

Průtok koronárním řečištěm

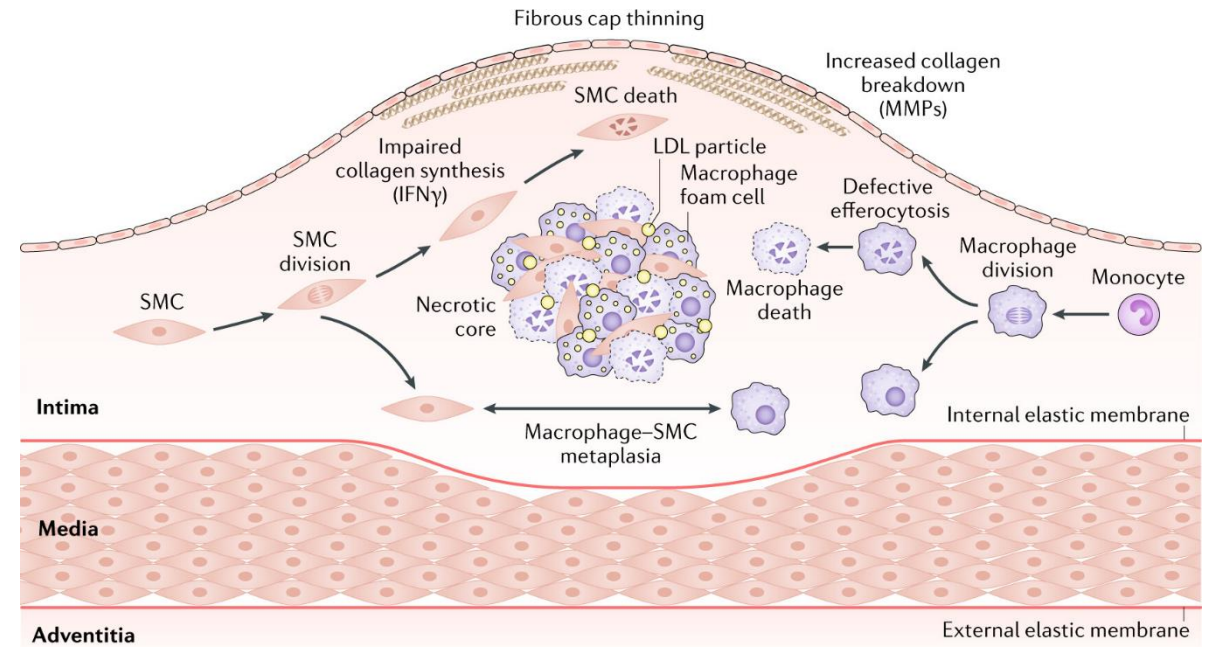


- 5% srdečního výdeje resp. 50-120ml/100g hmoty myokardu
- **75% průtoku levou koronární a. (LCA) a 50% průtoku RCA se realizuje během diastoly**
 - v systole je průtok LV redukován v důsledku vysokého tlaku v komoře během kontrakce
 - v RV je systolický tlak v komoře nižší a proto je průtok méně ovlivněn
- Tudíž trvání diastoly je důležitější pro perfuzi LV a je **kompromitováno tachykardií**
- Koronární průtok je automaticky regulován v závislosti na metabolických nárocích srdce
 - **myokardiální extrakce kyslíku** je již v klidu velmi vysoká (**60-75%**)
 - nelze ji tedy při námaze zvýšit posunem disociační křivky
 - koronární průtok se musí při zátěži zvýšit několikanásobně k naplnění spotřeby kyslíku myokardem
- **Mechanismy autoregulace** koronárního průtoku
 - myogenní autoregulace (intrinsická vlastnost hladkých svalových bb. arterií)
 - metabolické substráty a meziprodukty mohou fungovat jako vazodilatační mediátory v koronárním řečišti
 - uplatňuje se zřejmě mnoho faktorů, nejdůležitější se jeví **adenosin, O₂, CO₂, laktát, pH, a K⁺ ionty**
 - ATP-senzitivní draslíkové kanály se otevírají v odpovědi na snížení ATP, což vede k membránové hyperpolarizaci a tedy relaxaci
 - autonomní nervový systém
 - α1-adrenergní receptorová aktivace stimuluje vazokonstrikci
 - β-adrenergní receptorová aktivace vede k vazodilataci
 - aktivace muskarinových receptorů stimuluje vazodilataci
 - mnoho farmak má efekt na koronární vazodilatativitu:
 - vazodilatátory (adenosin, GTN, dipyridamol)
 - vazokonstriktoři (vazopresin, COX inhibitory)

Shrnutí etiopatogeneze AS (↓koronární rezerva) – stadia

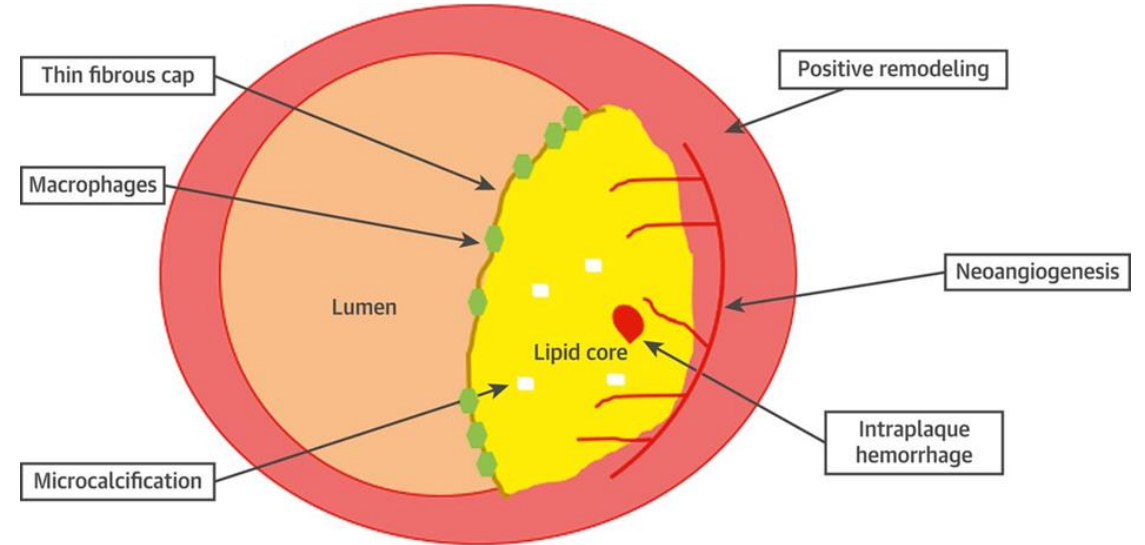
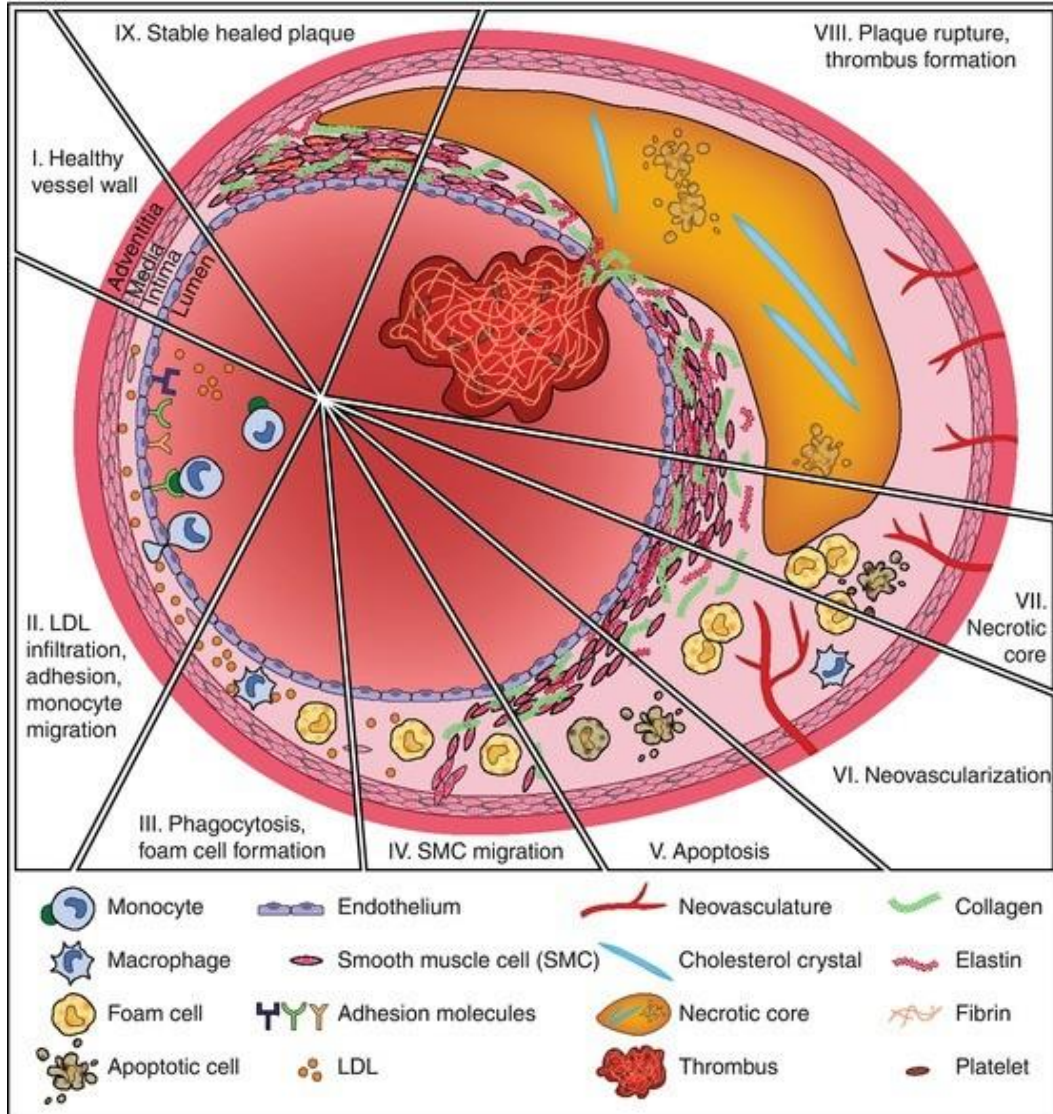


Initiation and progression of atherosclerosis. The normal artery wall has a tri-laminar structure. The outermost layer, the adventitia, contains nerve endings, mast cells, and vasa vasorum, microvessels that nourish the outer layer of the media. The tunica media consists of quiescent smooth muscle cells and a well-organized extracellular matrix comprising elastin, collagen and other macromolecules. The atherosclerotic plaque forms in the innermost layer, the intima. In the early stage of lesion initiation, low-density lipoprotein (LDL) particles accumulate in the intima, where protected from plasma antioxidants, they can undergo oxidative and other modifications that can render them pro-inflammatory and immunogenic. Classic monocytes that exhibit a pro-inflammatory palette of functions then enter the intima. Monocytes circulate in the bloodstream and can bind to adhesion molecules expressed by activated endothelial cells. Chemoattractant cytokines, known as chemokines, can promote the migration of the bound monocytes into the artery wall. Once in the intima, monocytes can mature into macrophages, and attain characteristics associated with the reparative or less pro-inflammatory monocyte/macrophage population. These cells express scavenger receptors that permit them to bind lipoprotein particles and become foam cells. T lymphocytes, although numerically less abundant than monocytes, also enter the intima, and regulate functions of the innate immune cells as well as the endothelial and smooth muscle cells. Smooth muscle cells in the tunica media can migrate into the intima in response to mediators elaborated by the accumulating leukocytes. The smooth muscle cell chemoattractant platelet-derived growth factor arising from macrophages and deposited by activated platelets at sites of endothelial breaches or intraplaque haemorrhage probably participates in this directed migration of medial smooth muscle cells into the intima.



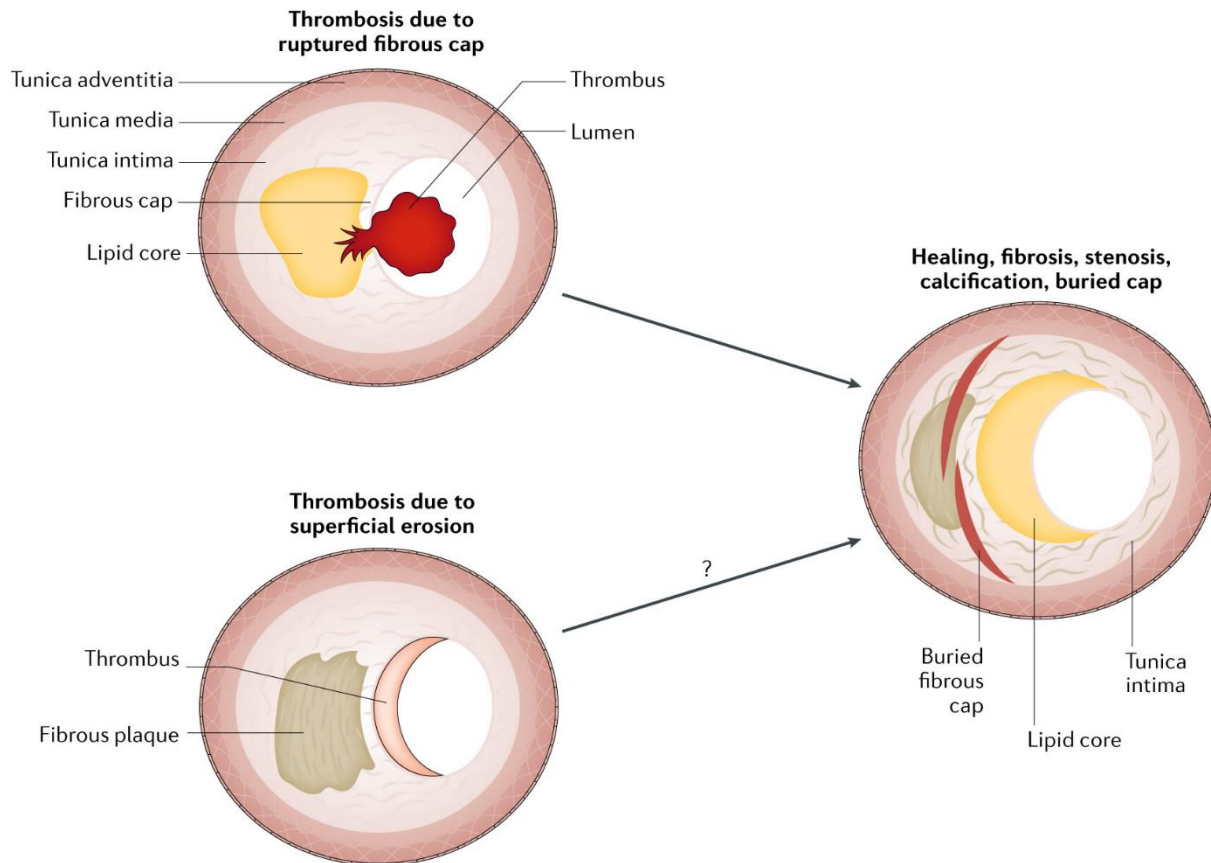
The progression of atherosclerotic lesions: cellular birth and death. During the evolution of the atherosclerotic plaque, the resident and recruited smooth muscle cells (SMCs) produce extracellular matrix molecules (such as interstitial collagen and elastin, as well as proteoglycans and glycosaminoglycans) that contribute to the thickening of the intimal layer. However, T cell mediators such as IFN γ can impair the ability of the SMC to synthesize interstitial collagen and thereby dampen the ability of these cells to repair and maintain the fibrous cap that overlies the necrotic core. Furthermore, activated macrophages show increased production of enzymes of the matrix metalloproteinases (MMPs) family that degrade the interstitial collagen that lends strength to the fibrous cap. Thinning and structural weakening of the fibrous cap increases the susceptibility of the plaque to rupture. SMCs and macrophages in the evolving lesion can divide. SMCs and the mononuclear phagocytes can also interchange through a process of metaplasia. As the lesion advances, SMCs and macrophages can undergo cell death including by apoptosis. The debris from dead and dying cells accumulates, forming the necrotic, lipid-rich core of the atheroma. Impaired efferocytosis (clearance of dead cells) can contribute to the formation of the necrotic core. LDL, low-density lipoprotein.

Iniciace a progrese AS / vulnerabilní plát



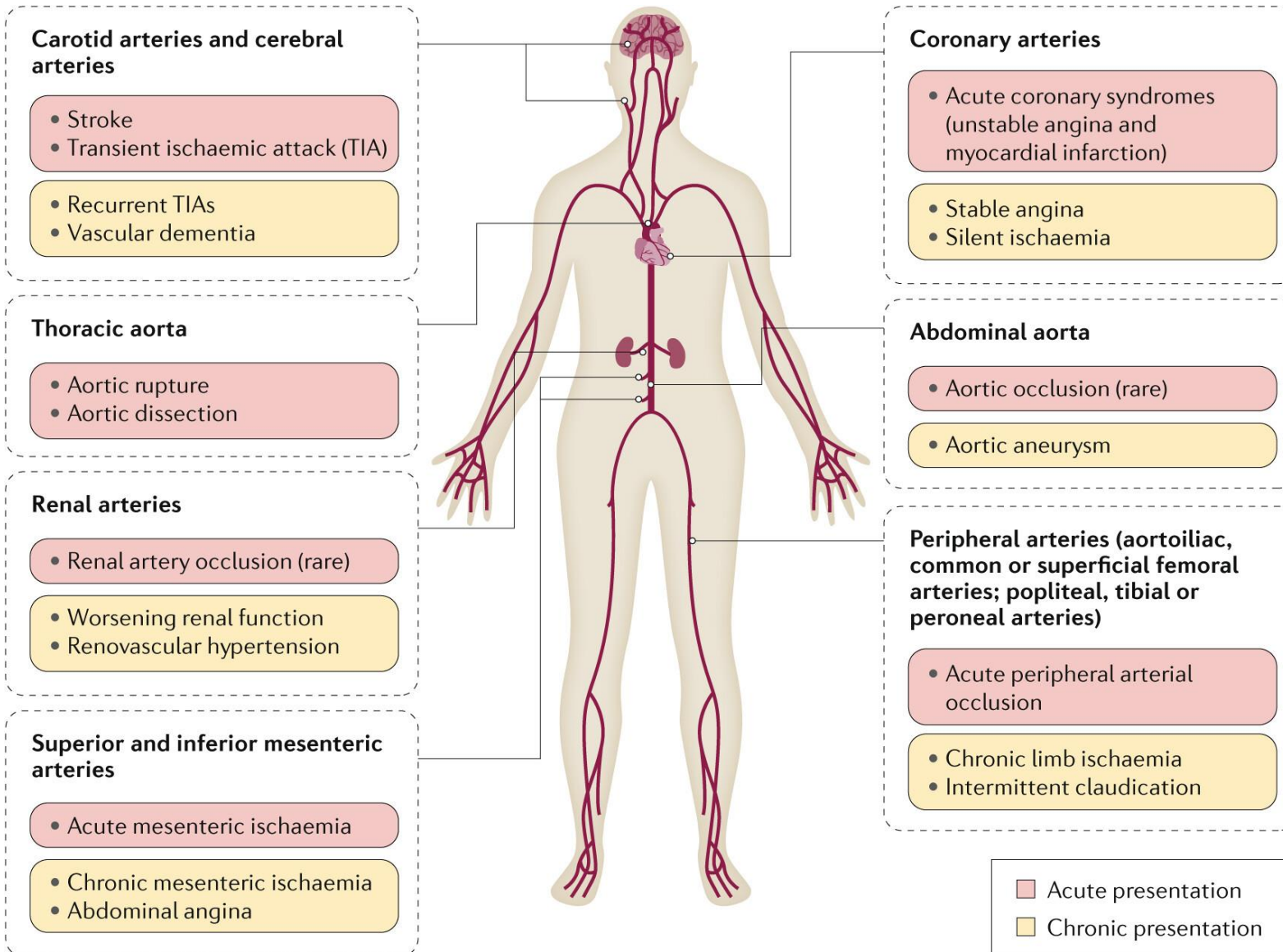
- typické znaky
 - tenká fibrózní vrstva
 - značná zánětová infiltrace (makrofágy a T lymfocyty)
 - velké lipidové jádro (aterom)
 - malé množství SMCs
 - hemoragie do plátu (z lumen nebo z vasa vasorum)
 - mikrokalcifikace
- Cévy plátu jsou výsledkem angiogeneze stimulované hypoxií a zánětem v nekrotickém jádře
 - tyto cévy mohou být zdrojem krvácení do plátu, které zvyšuje riziko destabilizace a ruptury

Různé osudy AS plátu (ruptury a hojení) – dynamika nemoci a klinické manifestace



- Fraktura fibrózní čepičky AS plaku umožňuje kontakt koagulačních faktorů s jádrem plaku.
- Tkáňový faktor způsobí trombózu a okluzi cévy, což může vést k ischemickému poškození.
- Některé tromby ale nemusí úplně obturovat lumen a jsou rozpuštěny fibrinolýzou
 - resorbující trombus je zdrojem transforming growth factor- β (TGF β) a platelet-derived growth factor (PDGF) stimulují migraci hladkých svalových bb. a produkci extracelulární matrix
 - tzv. „pohřbený plak“
 - toto zvětšuje objem plaku a tím obstrukci lumen
- Pláty s tenkou fibrózní čepičkou a neorganizovaným lipidovým jádrem často provokují trombózu povrchovou erozí charakterizovanou „bílými“ tromby bohatými na destičky

Klinické manifestace AS v různých predilekčních lokalizacích

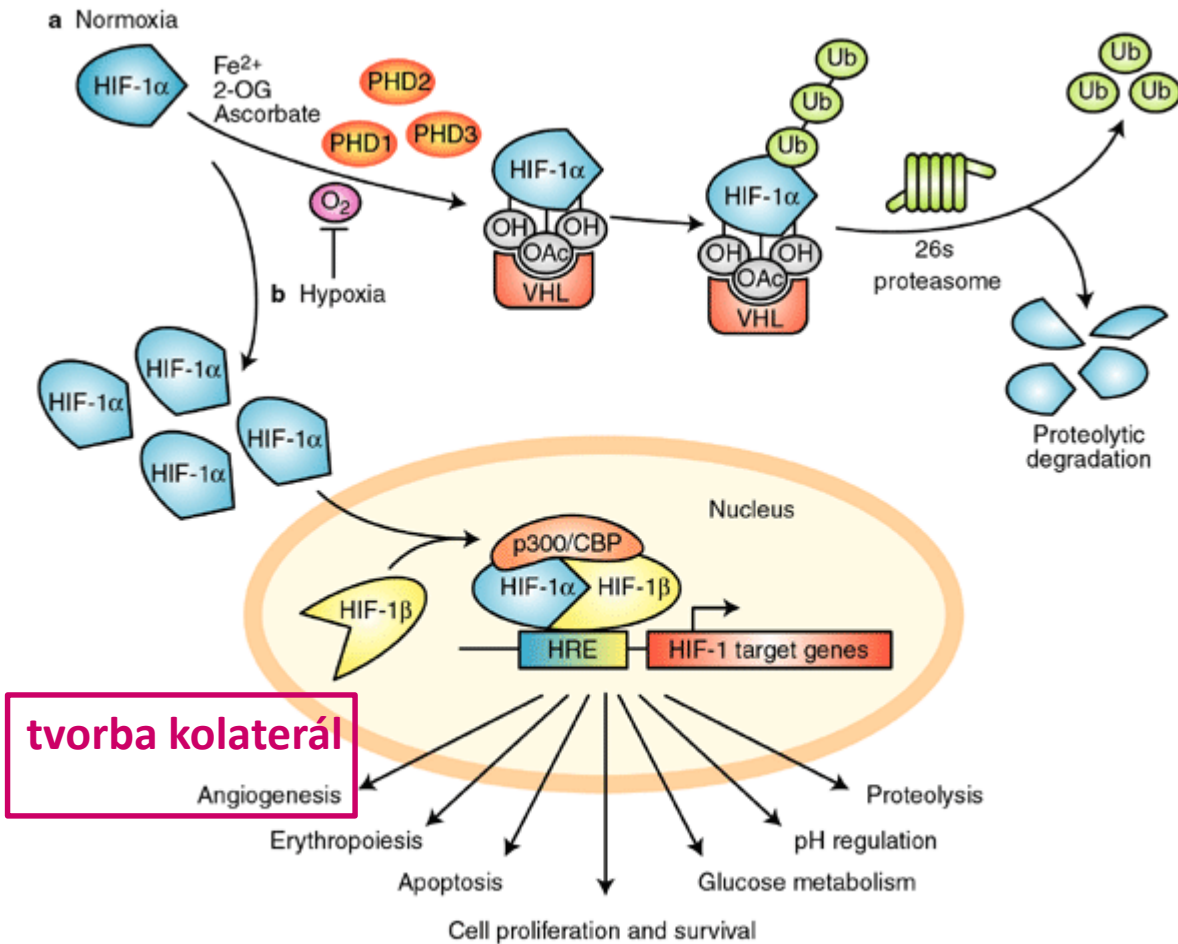


- AS je systémové onemocnění, které může zahrnovat vícero cév ve vícero lokalizacích
- V důsledku toho se klinické projevy značně liší podle konkrétního cévního řečiště
- Navzdory systémové povaze mnoha rizikových faktorů, jako je hypercholesterolemie, hypertenze, diabetes mellitus a kouření, AS má tendenci postihovat především specifické oblasti arteriálního systému
- Arteriální oblasti vystavené buď narušenému průtoku (turbulence) nebo nízkému smykovému (shear) stresu mají vyšší náchylnost k tvorbě ateromu
 - toto se děje převážně v místech větvení arteriálního řečiště



ISCHEMIE MYOKARDU (nejen) JAKO DŮSLEDEK KORONÁRNÍ AS

Hypoxie ($\downarrow O_2$ v tkáních) \neq ischemie (\downarrow tkáňové perfuze = $\downarrow O_2 + \downarrow pH + \uparrow$ konc. katabolitů)

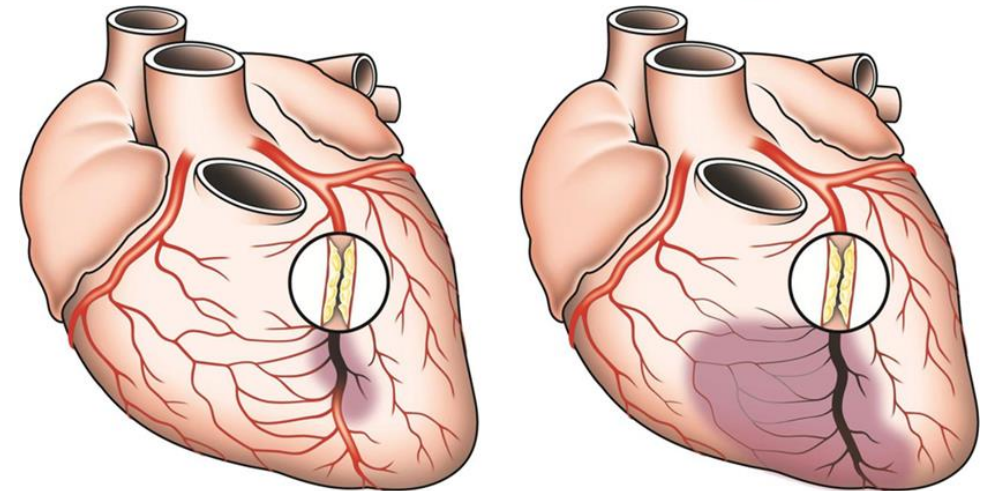
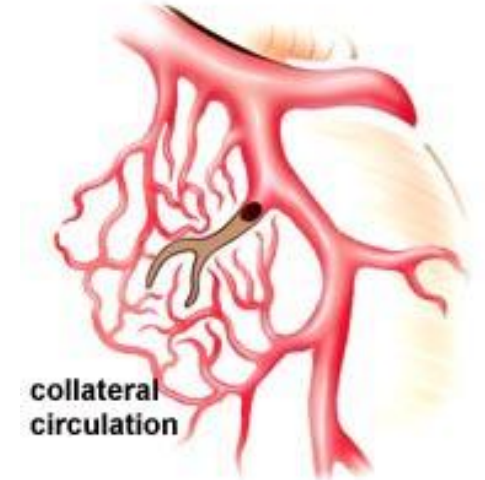


HIF-1 α regulation by proline hydroxylation

- hypoxie je běžný fyziologický a patofyziologický fenomén/situace
 - prenatálně ovlivňuje morfogenezi a vývoj
 - postnatálně důležitá v tkáňové homeostáze, růstu a diferenciaci, hojení ran
 - v patologických situacích při omezení průtoku, dodávky kyslíku či expanzi tkáně
 - např. ischemie, anemie, růst nádoru,
 - odpověď tkáně/buňky na hypoxii je řízena HIF-1 transkripčním programem
- patologická hypoxie – klasifikace etiologie
 - (1) hypoxická hypoxie (v důsledku hypoxemie)
 - plicní nemoci, zkratování krve
 - (2) cirkulační/ischemická hypoxie
 - srdeční selhání, cévní obstrukce, embolizace, ...
 - (3) anemická hypoxie
 - nízký Hb nebo jeho neschopnost vázat kyslík
 - (4) histotoxická hypoxie
 - blokáda mitochondriálního respiračního řetězce jedy jako např. kyanidy nebo hydrogensulfidy

Koronární kolaterály & angiogeneze

- kolaterály = interarteriální anastomózy
- zvýšení krevního zásobení ischemického myokardu může být dosaženo
 - (1) využitím a remodelace stávajících kolaterál (= **arteriogeneze**)
 - (2) de novo **angiogenezí**
 - angiogeneze = pučení kapilár, které vede k vytvoření nových cév, tj. odboček stávající vaskulatury
 - v důsledku hypoxie
 - cesta HIF-1/VEGF
- kolaterální řečiště vykazuje značnou interindividuální variabilitu
 - zodpovídá za rozdílnou citlivost ke snížení koronární rezervy různá denzita preexistujících kolaterál u jednotlivců v populaci ?
 - resp. rozdílná citlivost a odpověď na hypoxii?
- doprovodná angiogeneze bohužel selhává při patol. hypertrofii myokardu
 - resp. není úměrná nárůstu objemu kardiomyocytů a dalších struktur



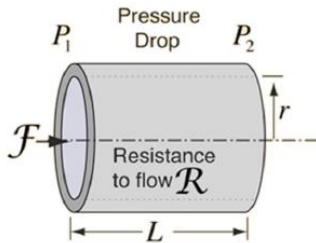
rozdílná velikost infarktového ložiska při stejném stupni okluze

Stenóza koronární arterie – hemodynamické důsledky

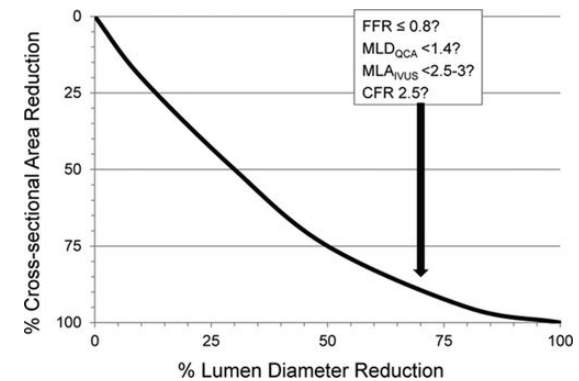
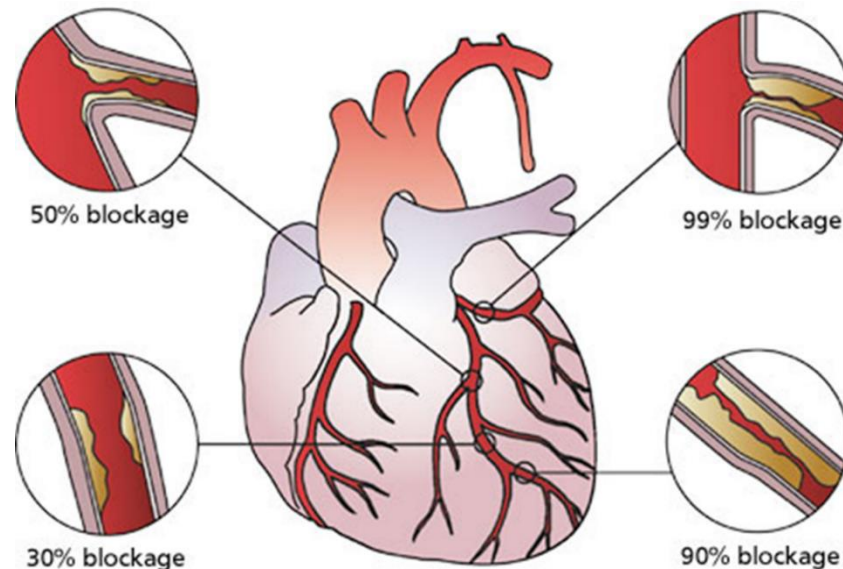
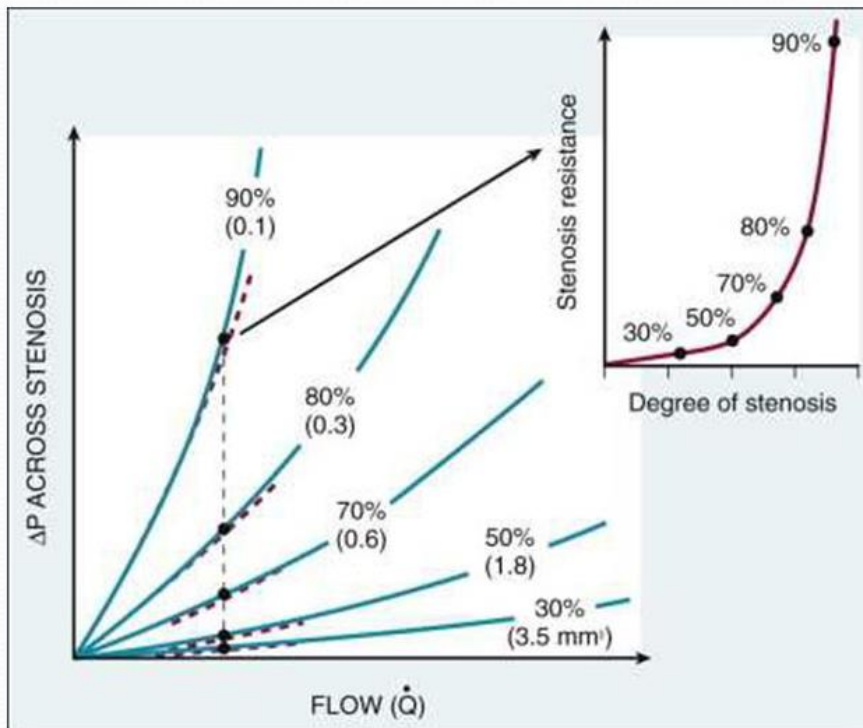
Poiseuille's Law

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

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

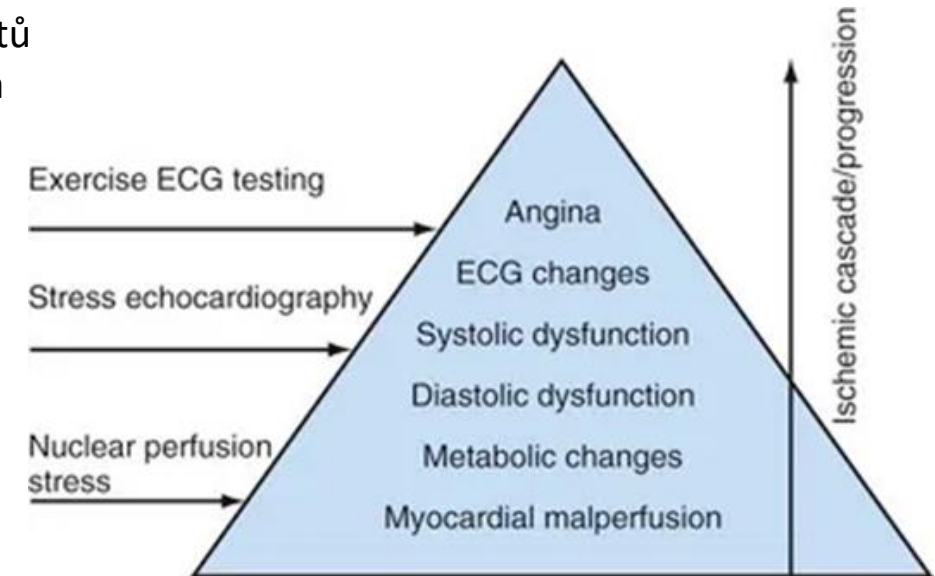


- změny cévního **diametru** (resp. plochy zachovalého lumen) jsou zdaleka nevýznamnějším faktorem jejich rezistence
 - hemodynamicky jsou signifikantní a klinicky se manifestují stenózy >50% redukce luminální plochy
 - ale další faktory hrají rovněž roli
 - kondice mikrocirkulace (endotelové dysfunkce)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



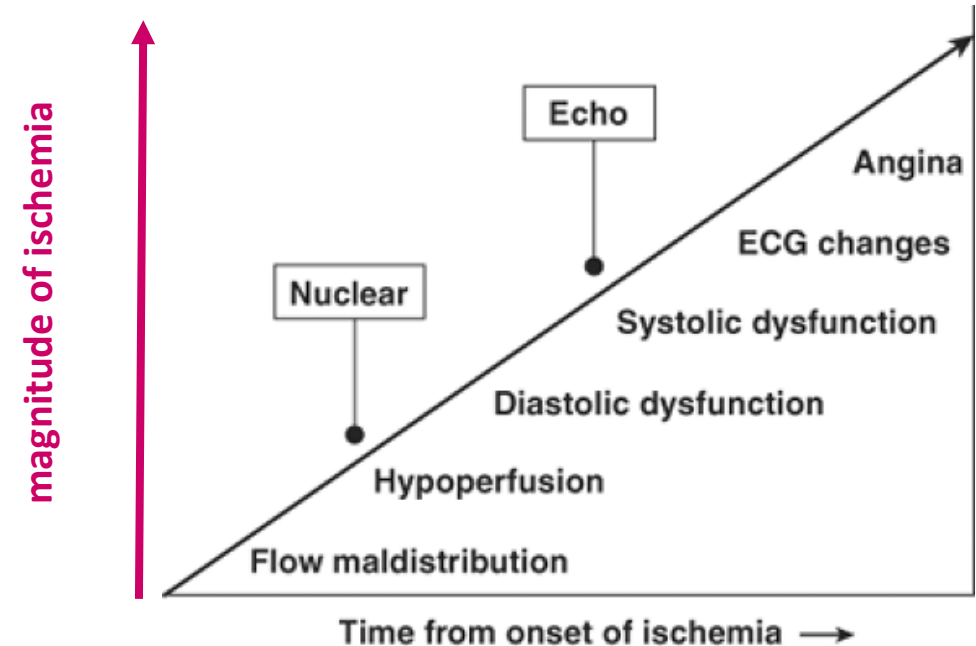
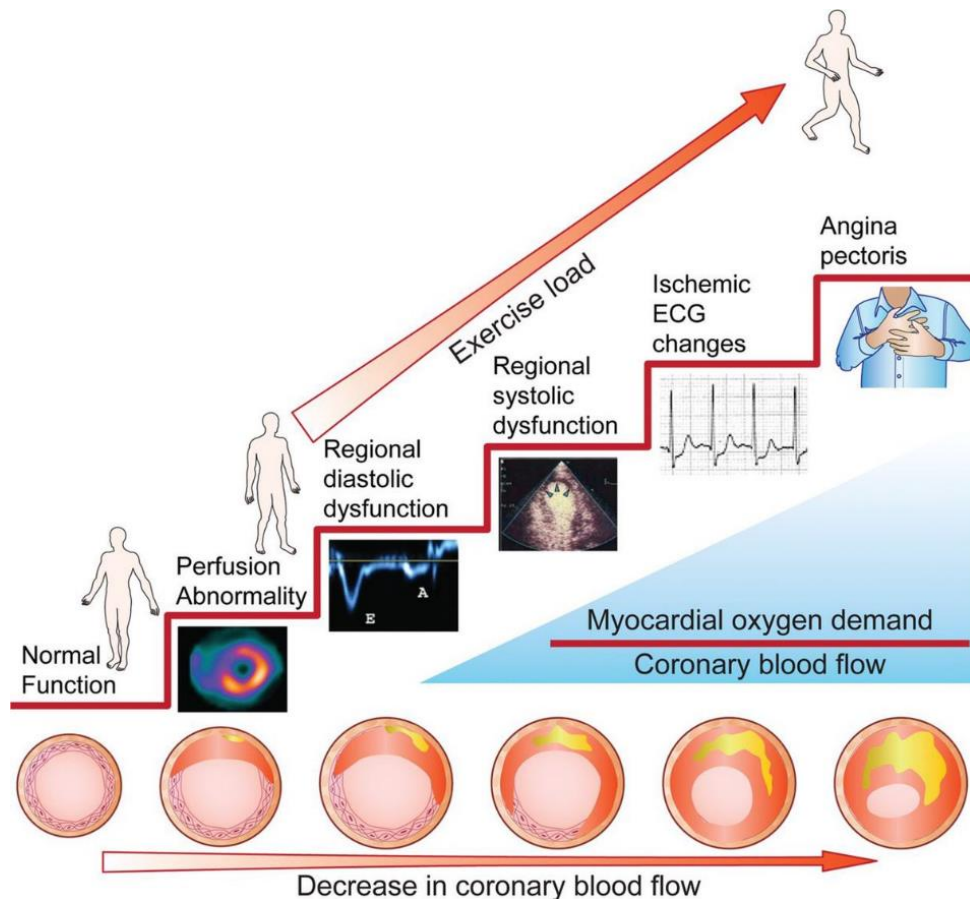
Metabolické a funkční důsledky ischemie

- metabolické změny
 - ↓ perfuze → O_2 → ↓ aerobic metabolismus → ATP deplece → retention Na^+ intracelulárně → buněčný edém → porušená regulace Ca v bb. → akumulace laktátu a dalších katabolitů → metabolická acidóza → eflux K^+ extracelulárně (arytmie!) → ztráta funkce membrán a buněčné integrity → smrt kardiomyocytů
 - akumulace K^+ , laktátu, serotoninu a ADP způsobuje **ischemickou bolest** (angina pectoris)
- funkční změny
 - ↓ kontraktility (= **systolická dysfunkce**)
 - ↓ EF (ejekční frakce), ↓ SV (tepový objem)
 - ↓ diastolická relaxace (= **diastolická dysfunkce**)
 - ↑ EDP (end-diastolický tlak)
- souhrnně ... ↓ **CO (srdeční výdej)**
 - v nejzávažnější formě až kardiogenní šok
- (auto)regulace a systémové regulační mechanismy vedou k vazodilataci v intaktní části koronárního řečiště – „**vaskulární steal**“
 - stenotické arterie nereagují na stimulaci a zdravé jim tak “kradou” perfuzi z již tak ischemických oblastí
- stupeň limitace perfuze určuje, zda se tyto fenomény uplatní pouze při zátěži nebo i v klidu a zda dojde k poruše funkce nebo i viability kardiomyocytů a jakého bude rozsahu

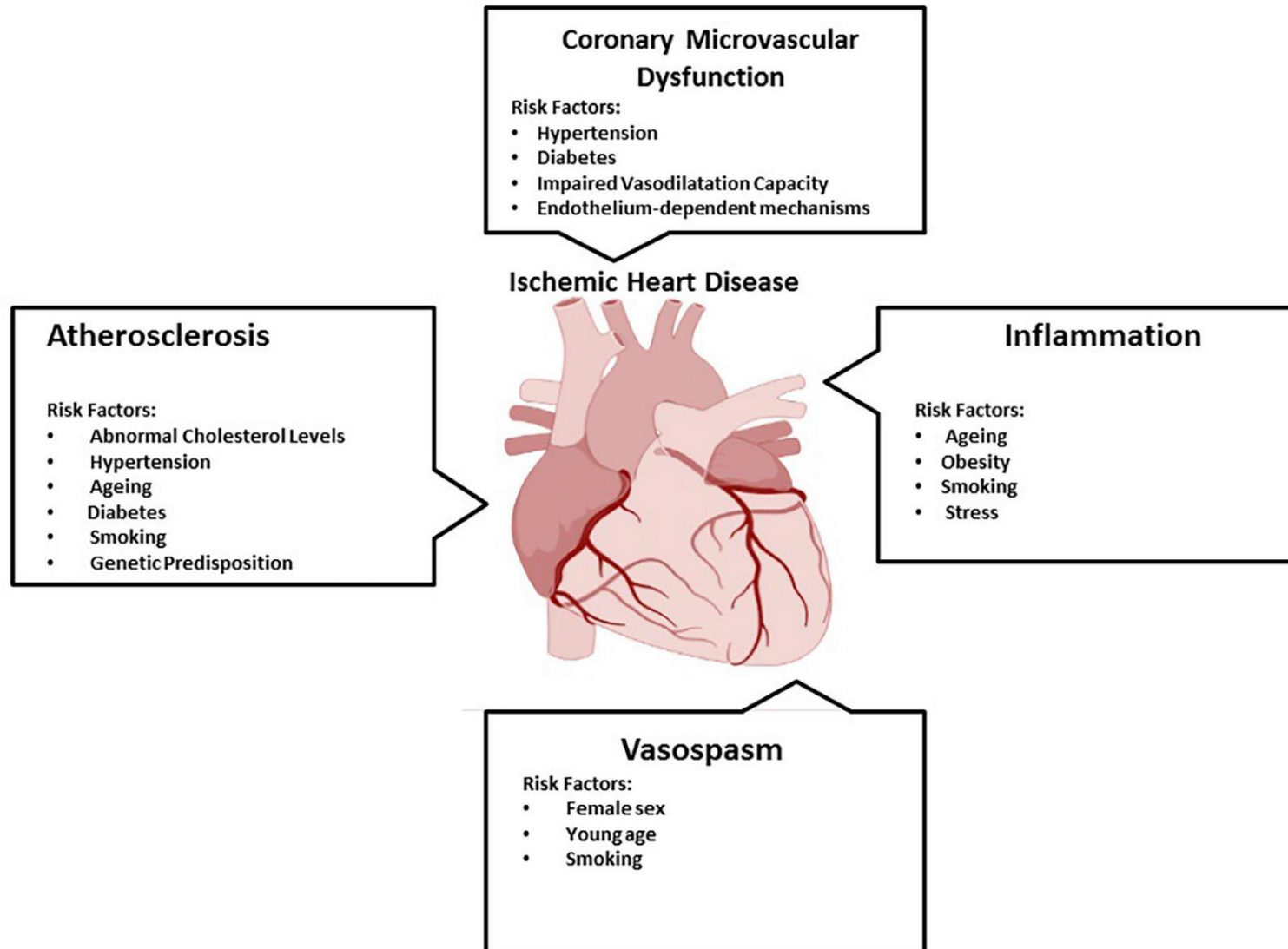


Metabolické a funkční důsledky ischemie

- klinické projevy jsou jen „špičkou ledovce“
 - časnější (asymptomatická) stadia lze detekovat diagnosticky zobrazovacími metodami



Co určuje tíži/závažnost myokardiální ischemie



- důsledek sníženého průtoku krve v koronárních tepnách v důsledku kombinace
 - fixního zúžení cév **aterosklerózou**
 - délka plaku a stupeň redukce průměru!
 - abnormálního vaskulárního tónu při **endotelové dysfunkci**
 - vasospasmus a trombogenicita
 - kondice **mikrovaskulatury**
 - **systémových faktorů**
 - např. hypotenze, anemie, hypoxemie při pulmonálních onemocněních, hyperkinetická cirkulace atd.
 - **lokálních srdečních faktorů**
 - např. hypertrofie, chlopenní nemoci, vysoký afterload při hypertenzi, tachykardie a jiné poruchy rytmu apod.
- Toto vede k nerovnováze mezi zásobením myokardu kyslíkem a jeho spotřebou/nároky

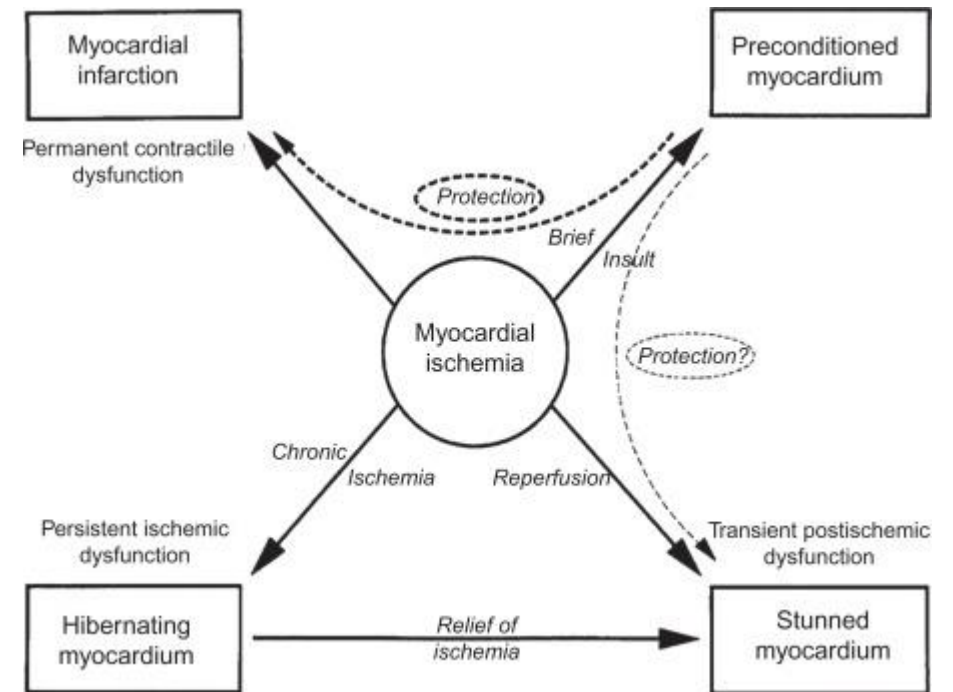
Lokální a systémové parametry modifikující závažnost myokardiální ischemie

- (1) redukce koronární perfuze fixní mechanickou obstrukcí
 - (a) koronární AS (s a nebo bez nasedající trombotizace)
 - (b) tromboembolismus (z distálního místa – např. při síňové fibrilaci nebo bakteriální endokarditidě)
- (2) dynamická obstrukce v důsledku vazospasmu
- (3) “nemoc malých tepen/cév”
 - diabetická mikroangiopatie, polyarteritis nodosa, systémový lupus erythematosus, autoimunitní vaskulitis aj.
- (4) hypoxemie, hypoxie, hypotenze
 - plicní nemoci, anemie, abnormální hemoglobin, intoxikace, šok, seps/SIRS, ...
- (5) nepřiměřeně vysoké nároky na kyslík
 - ↑↑↑ CO (např. tyreotoxikóza, abuse amfetaminu nebo kokainu, ...)
 - LV hypertrofie jako následek tlakového resp. objemového přetížení
- (6) polycytémie, hyperkoagulace, DIC
- příčiny (1) a (2) se týkají větších tepen a větví (ischemie postihuje myokard více epikardiálně)
- příčiny (3) až (6) pak menší cévy a terminální větve a často se sdružují s (1) či (2)

zdaleka nejvýznamnější faktor (~ 90%)

Ischemie myokardu vede ke změně jeho funkce

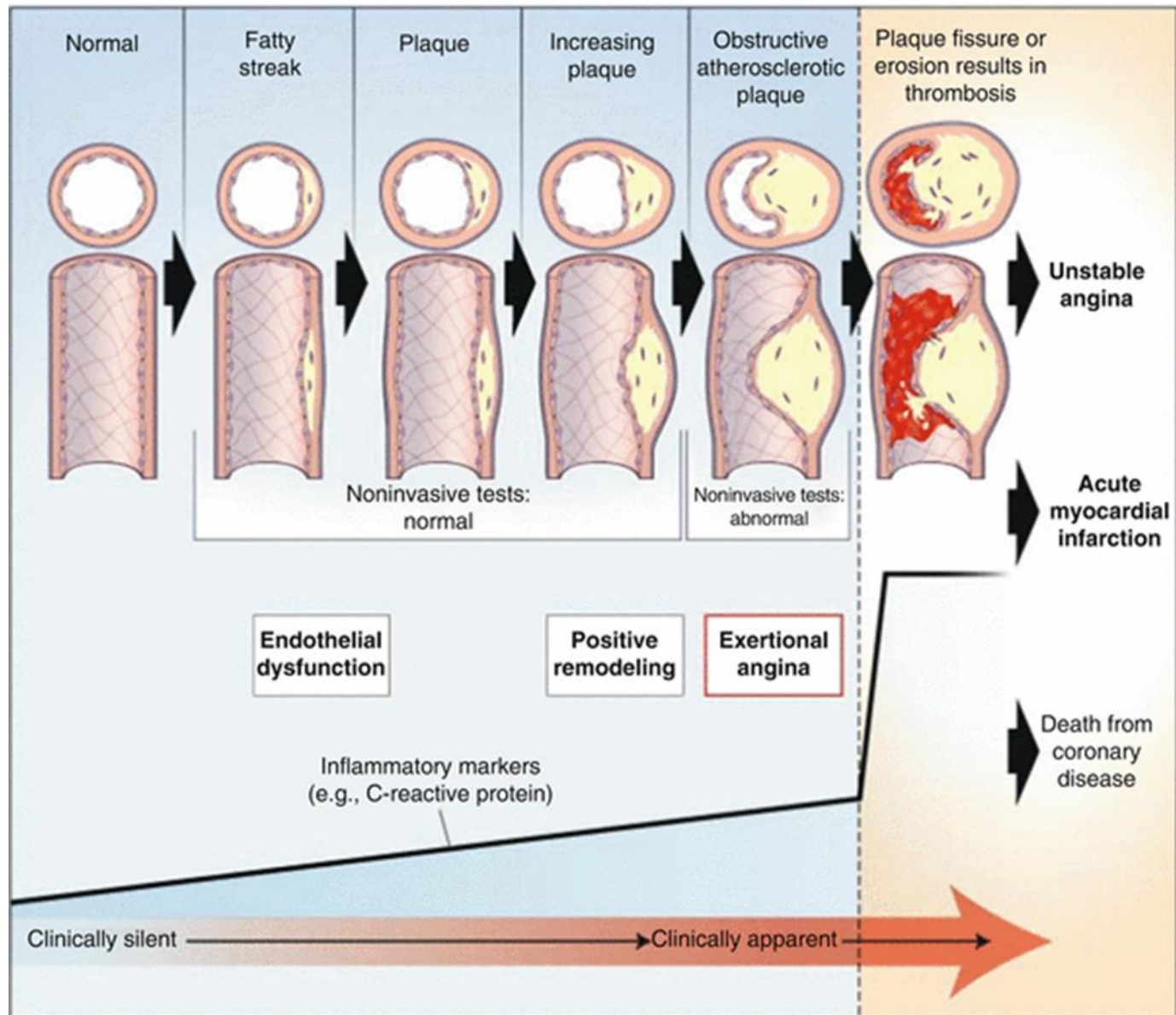
- reverzibilní krátká / intermitentní ischemie = **preconditioning**
 - při fixované stenóze a nepoměru mezi spotřebou a dodávkou kyslíku
 - molekulární mechanismy zahrnují iNOS, COX-2, mitochondriální K-ATPázu aj.
- prolongovaná ischemie následovaná obnovením perfuze = „**omráčený**“ (stunned) **myokard**
 - viabilní, zachrání se reperfuzí ale s prolongovanou post-ischemickou kontraktilní dysfunkcí
 - normalizace funkce v řádu dnů – týdnů
- chronická redukce perfuze (v klidu) = **hibernující myokard**
 - zahrnuje apoptózu myocytů, autofagii myofilamentů, ztrátu b-adrenergní rezpozivity, a nehomogenita v sympatické aktivitě, fibrózu
 - klinicky: riziko arytmie (V tachykardie a fibrilace! a LV dysfunkce
- ireverzibilní poškození a nekróza = **myokardiální infarkt**
 - po cca ~20 min od okluze koronární arterie při absenci významnějšího kolaterálního zásobení





ISCHEMICKÁ CHOROBA SRDCE

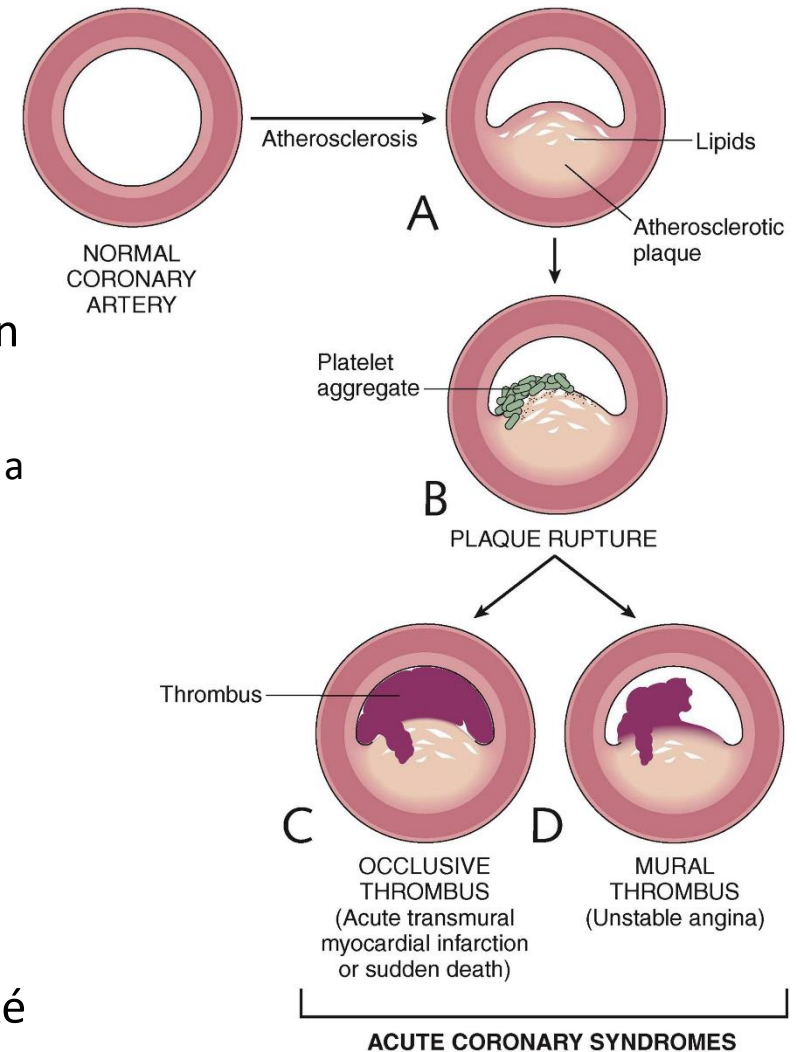
Clinical manifestation is a relatively late event



- AS je pomalu progredující a povětšinu svého průběhu asymptomatický proces
- iniciální stadia jsou přítomna již během první dekády života
- subklinická AS je přítomna u 63% populace (71% mužů a 48% žen) ve věku 40–54 let
 - dle Spanish PESA cohort
- pokud se stane symptomatickou, pak většinou proto, že dojde:
 - ke kritické redukci krevního průtoku v důsledku stenózy (zúžení) = **chronická/stabilní angina pectoris**
 - typicky námahová
 - 50% redukce lumen – symptomy při námaze/rozrušení
 - 75% redukce lumen – symptomy v klidu
 - ALE roli hrají další okolnosti
 - délka plaku, jeho excentricita, pozitivní remodelace, sensitivita k vazodilatátorům apod.
 - nebo akutnímu uzávěru/významné redukci lumen trombóz = **akutní koronární syndrom**

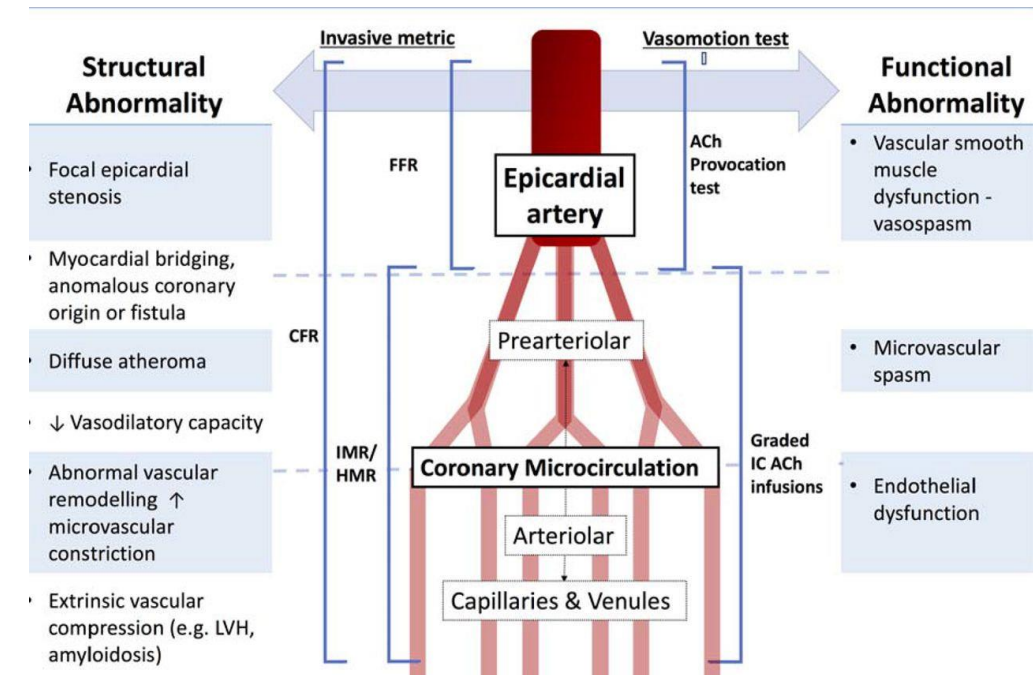
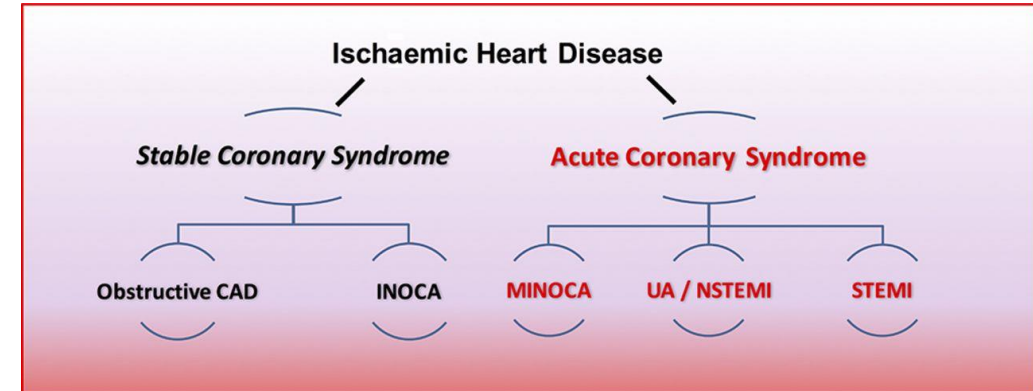
Pokročilý AS plát - možné patofyziologické scénáře

- (1) progresivní růst plátu – viz násl. obrázek
 - např. **stabilní angina pectoris**
- (2) povrchová eroze/exulcerace plátu
 - v důsledku povrchové **denudace nebo poškození (apoptóza) endotelu** překrývajícího plát je odkryto subendotelové pojivo, dochází k adhezi destiček a vzniku nástěnného trombu
 - nástěnný trombus se buď hojí a integruje se do plátu – další redukce lumen a progresse – např. **nestabilní angina pectoris** – anebo dojde k progresi trombotizace, okluze cévy a násl. nekróze – **infarkt myokardu**
 - ukazuje se (studie), že eroze u plátů jsou asi běžné při pokročilé AS a většina se hojí a resorbuje
- (3) ruptura plátu, trombotizace a okluze cévy
 - pokud dojde k natržení či prasknutí plátu, krev se dostane do kontaktu s trombogénním volným cholesterolem a tkáňovým faktorem
 - trombus vznikající v ruptuře plátu zvětšuje jeho volum a uzavírá lumen cévy
 - klinicky může vést k **akutnímu koronárnímu syndromu** nebo **náhlé smrti**
 - nemusí se jednat o hemodynamicky významnou stenózu
 - zásadní je složení plátu ne jeho velikost!
 - k ruptuře může dojít na vrcholu plaku nebo v „rameni“
 - nerovnováha mechanických sil
 - nicméně i zde je asi častější situace, že dojde k hojení a resorpci bez klinické symptomatologie



Klinická manifestace koronární AS/myokardiální ischemie

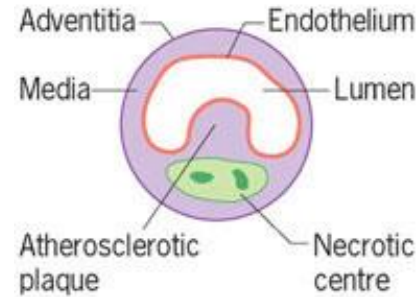
- **Ischemická choroba srdce (ICHS)** je vedoucí příčina úmrtí a morbidity u dospělých globálně
 - nehledě na redukci morbidity a mortality jako takové, stále je to závažný problém u různých podskupin
- klasifikace ICHS
 - **stabilní koronární syndromy** = angina pectoris
 - opakující se, přechodné epizody 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
 - **akutní koronární syndromy**
 - nestabilní angina
 - infarkt myokardu
 - transmurální
 - EKG: typická elevace ST-segmentu (**STEMI**) min ve dvou sousedních svodech, v ostatních může být ST-deprese, později hluboký Q-kmit
 - subendokardiální
 - EKG: bez elevace ST-segmentu (**non-STEMI**), typicky ST deprese a/nebo T inverze, nebo normální EKG, později bez Q kmitu
 - náhlá srdeční smrt
- **ischemické kardiomyopatie/srdeční selhání**
- „němá“ myokardiální ischemie



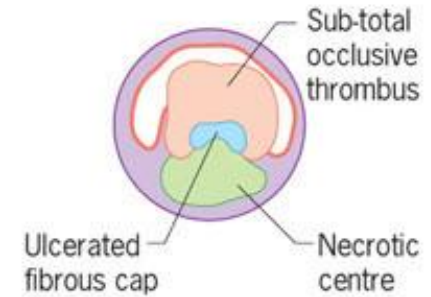
Angina pectoris - formy

- diagnóza je založena na anamnéze
 - bolest na hrudi ("svíravá", "těžká", ...), může být doprovázena pocením, anxiozitou, pocitem dušnosti
 - typicky jde o bolest centrální/retrosternální, která může vyzařovat do čelisti nebo ramene
 - typicky vyvolaná fyzickou námahou, emočním napětím, stresem
 - dušnost může být následkem významnější LV dysfunkce (\uparrow LV plnicího tlaku) a kongesce v plicním řečišti
 - noční angína naznačuje přítomnost spánkové apnoe
 - existují různé klinické klasifikace stádií
 - EKG může být normální v klidu, při angíně běžné abnormality ST segmentu (typicky deprese)
 - další abnormality jako blokáda T. raménka naznačují porušenou LV funkci a špatnou prognózu
- 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**
 - angína, která se objevila nově (do jednoho měsíce)
 - zhoršující se angína (před tím stabilní po nějakou dobu)
 - angína v klidu
 - dle příčin
 - obstrukční (koronární AS)
 - neobstrukční
 - variantní (Prinzmetalova) angína
 - objevuje se bez provokace, typicky v klidu v noci, je následkem spazmu koronární arterie
 - častější u žen
 - koronární syndrom X
 - anamnesticky angína + pozitivní zátěžový EKG test + angiograficky normální koronární arterie
 - heterogenní skupina (častěji u žen)
 - zpravidla v důsledku nemoci malých tepen (mikroangiopatie)

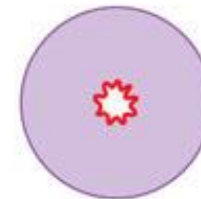
Stable angina pectoris



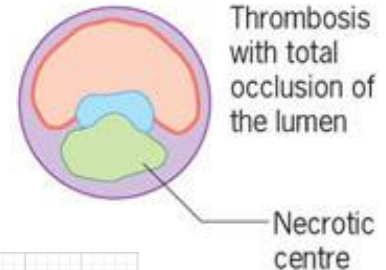
Unstable angina pectoris



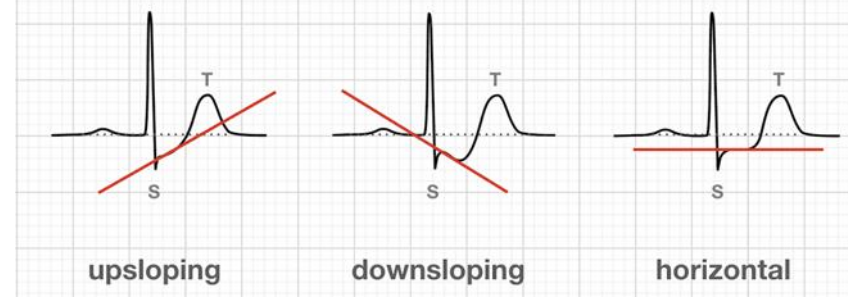
Prinzmetal's angina

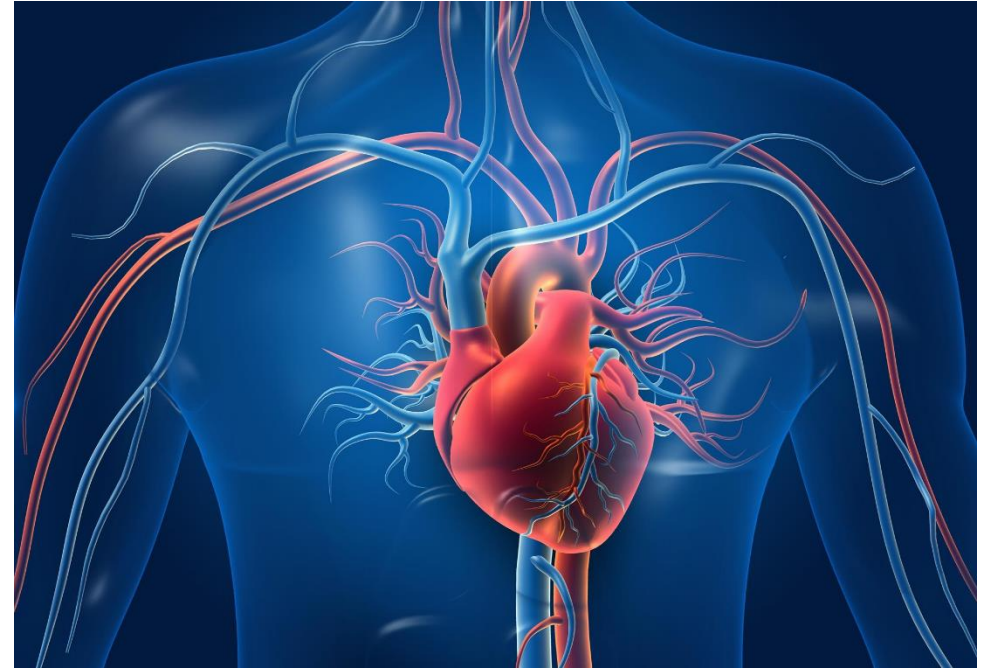


Myocardial infarction



ST segment depression

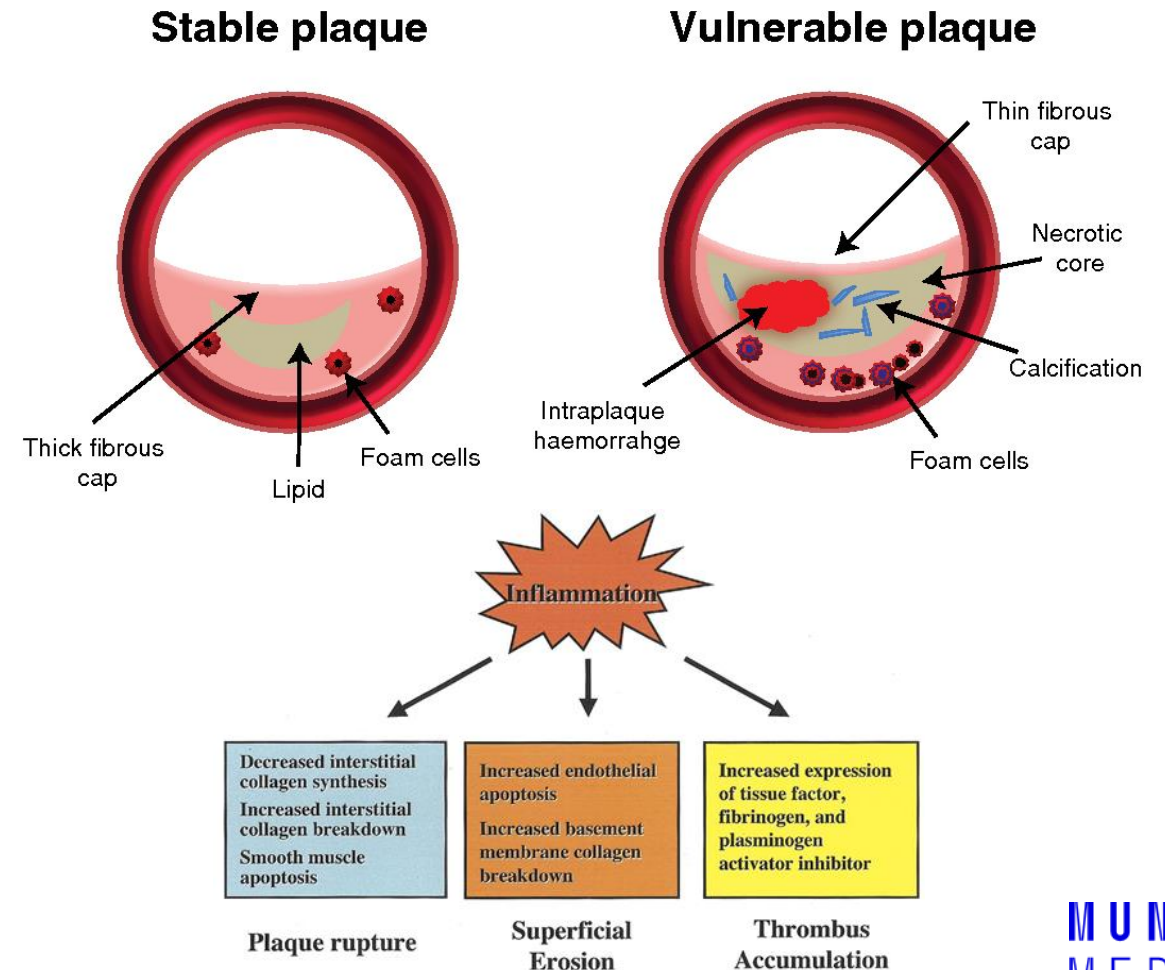




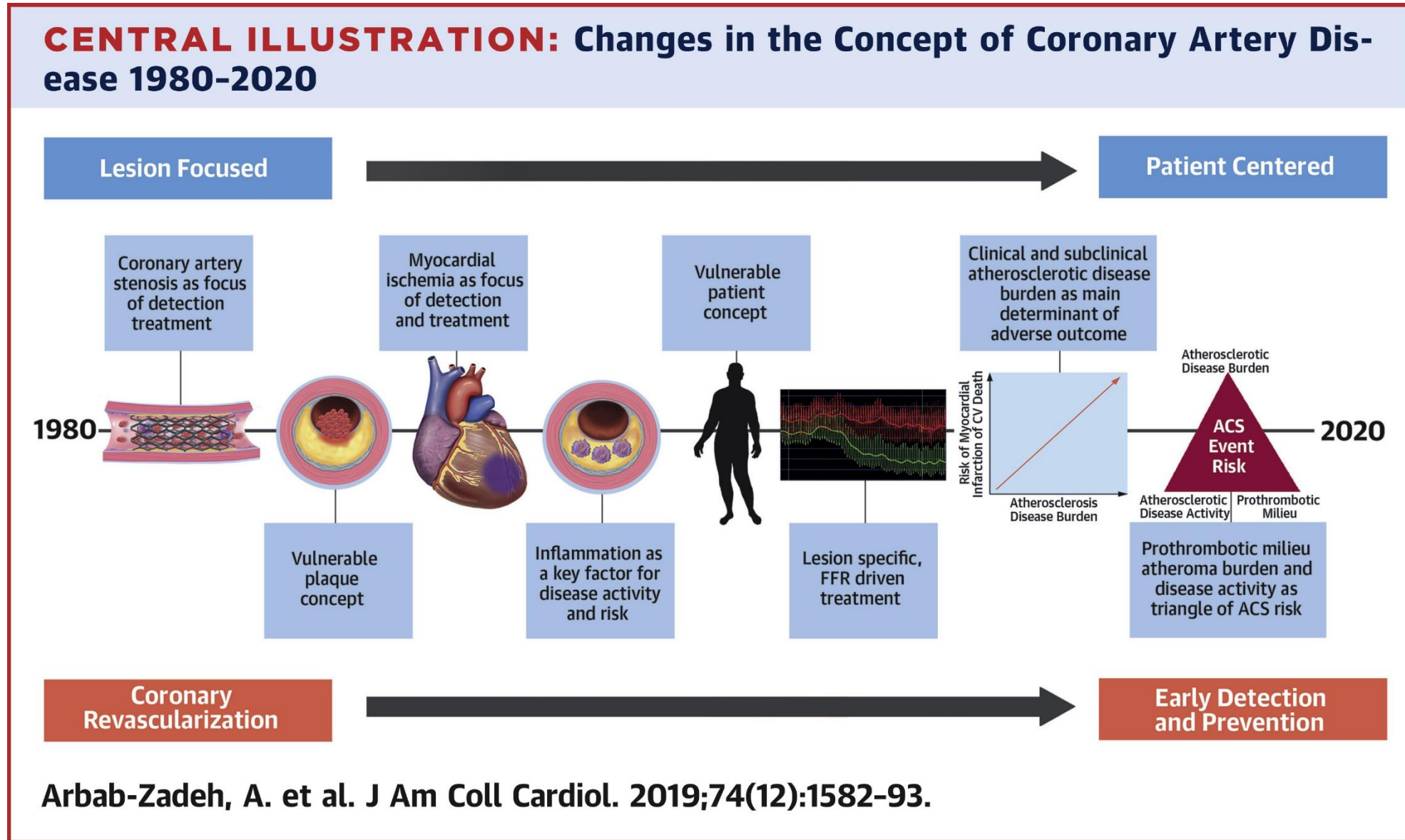
AKUTNÍ KORONÁRNÍ SYNDROMY – UA, MI A NÁHLÁ SMRT

Aterotrombóza v důsledku ruptury vulnerabilního AS plátu

- typické znaky
 - tenká fibrózní vrstva („thin cap fibroatheroma“)
 - značná zánětová infiltrace (makrofágy a T lymfocyty)
 - velké lipidové jádro (aterom)
 - malé množství SMCs
 - hemoragie do plátu (z lumen nebo z vasa vasorum)
 - tendence k nerovnoměrné ostrůvkovité kalcifikaci
- zánět je nejdůležitějším lokálním faktorem destabilizace plátu a okluze cévy
 - tvorba pro-zánětových cytokinů a matrix metalloproteináz přispívá k degradaci kolagenu a dalších ECM proteinů
 - apoptóza a kolagen syntetizujících SMCs
 - produkce tkáňového faktoru zánětovými bb. v plátu
- ale zásadní z hlediska rizika rozvoje akutních koronárních syndromů a mortality se zdá být ne jednotlivý plát, ale celkový rozsah AS (počet stenóz a jejich metabolická a imunitní aktivita) a systémové parametry (zánět, prokoagulační aktivita, stres, spánek, pohyb, dieta, léky, akutní infekce, ...)



Shift from „vulnerable plaque“ to „vulnerable patient concept“



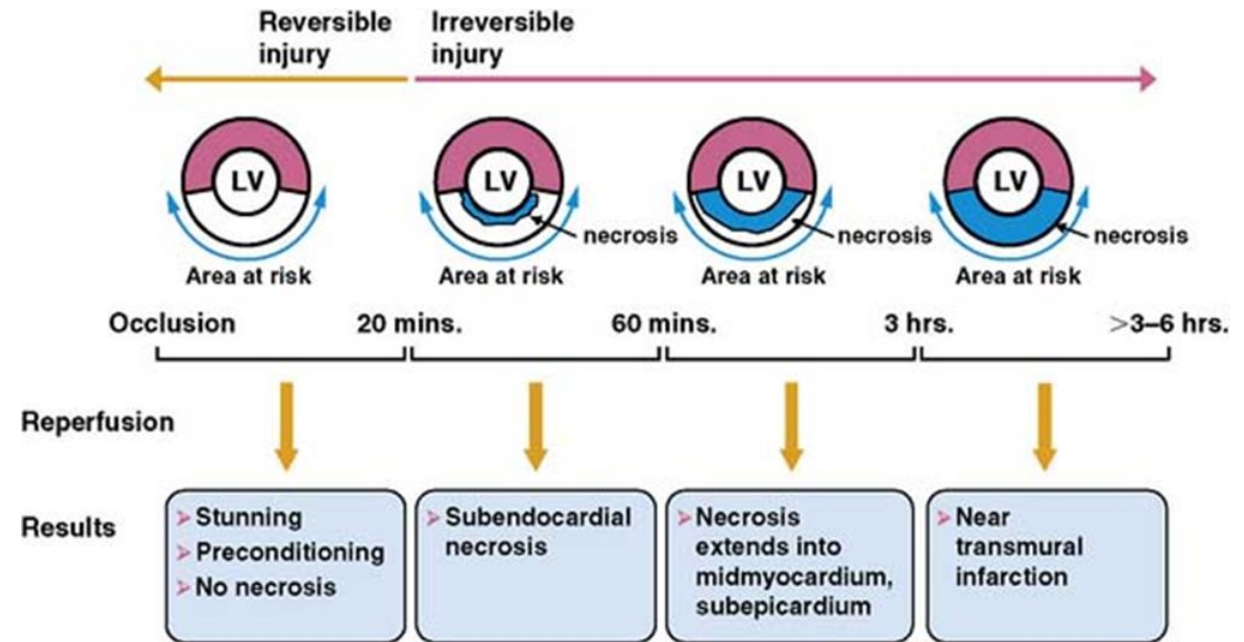
Arbab-Zadeh, A. et al. J Am Coll Cardiol. 2019;74(12):1582-93.

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)
 - ale ne všechny okluze musí skončit infarktem!
- průběh
 - infarkt/nekróza se vyvíjí jako „**šířící se vlna**“ vždy směrem od subendokardu k epikardu a od středu ischemické oblasti k jejím hranicím během trvání kritické ischemie
 - **čas/trvání ischemie tedy zásadně určuje rozsah infarktu**
 - ireverzibilní změny (nekróza) v myokardu se rozvíjejí po 20 - 40 min po kompletní okluzi arterie
 - subendokardiální non-STEMI
 - v okolí nekrózy kriticky ischemická ale stále viabilní tkáň → pokud dojde k obnovení perfuze, může být rozsah limitován
 - transmurální STEMI se rozvine za >3 hod v závislosti na mnoha faktorech (viz níže)

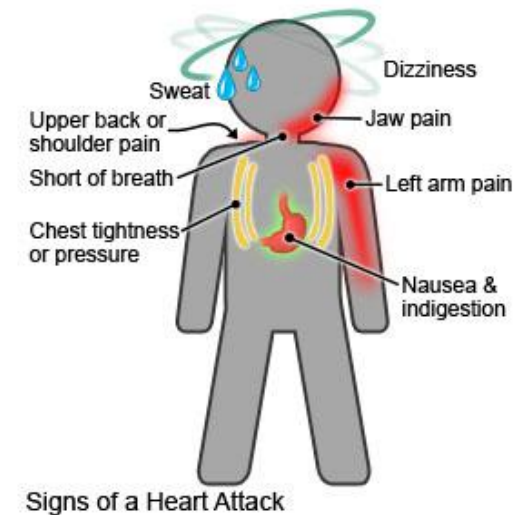
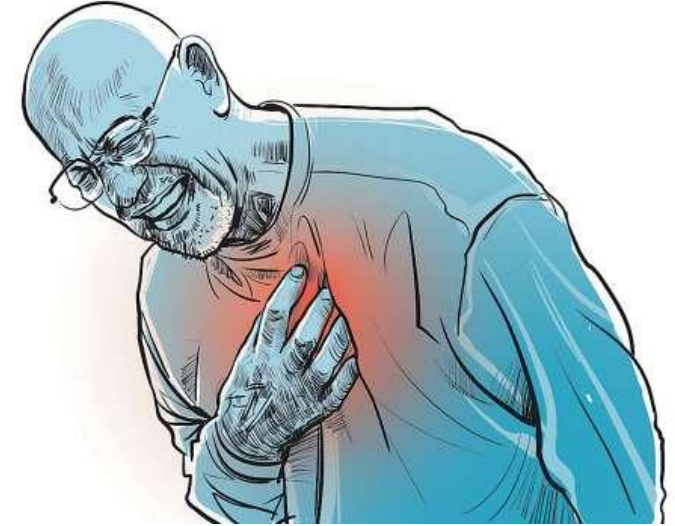
rozsah výsledného infarktu závisí na:

- (i) velikosti ischemické oblasti
 - jak proximálně je stenóza/okluze lokalizována
- (ii) trvání a koronární okluze
 - reperfuze!
- (iii) hustotě residuální kolaterální sítě/průtoku
 - velká interindividuální variabilita
- (iv) stupni dysfunkce koronární mikrocirkulace
- (v) kondici myokardu
 - preconditioning, stunning, hibernace
- (vi) subjektivním prožitku bolesti
 - viz nemá ischemie!

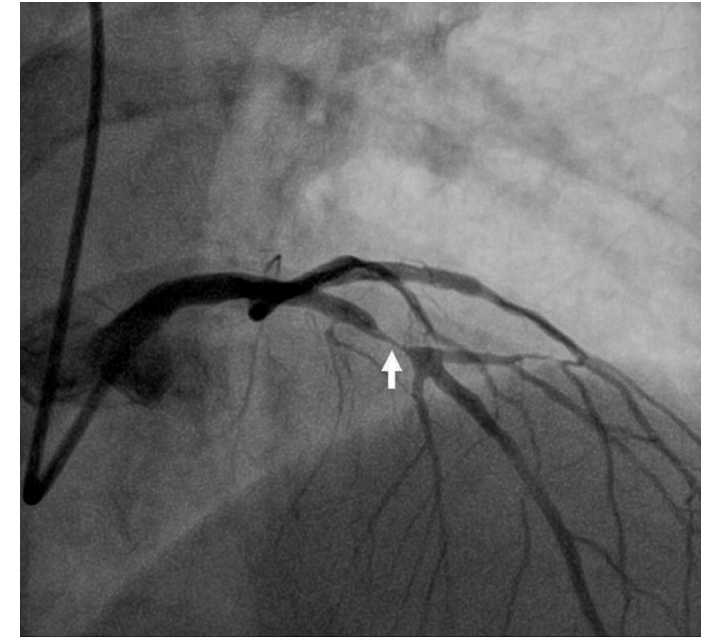
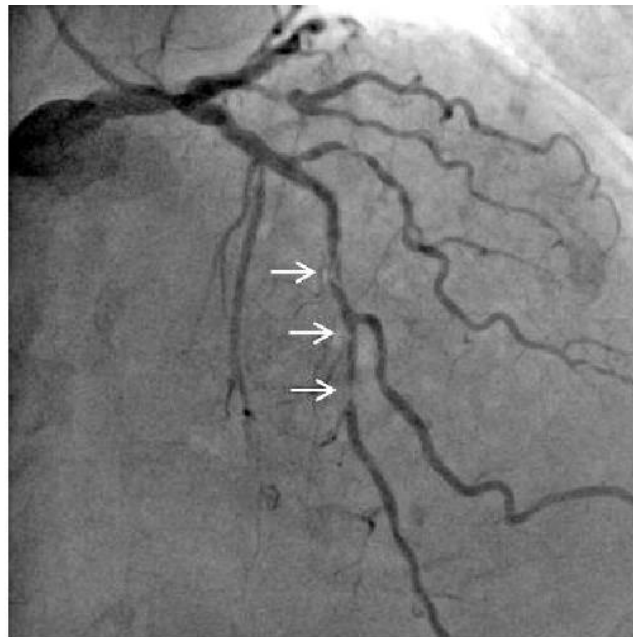
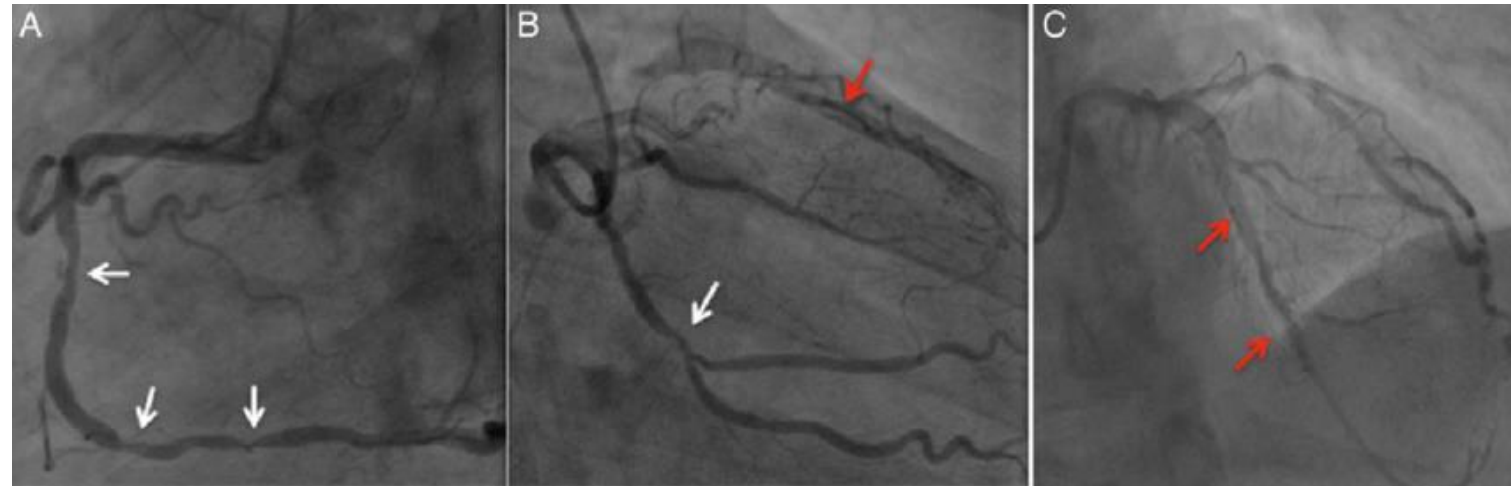
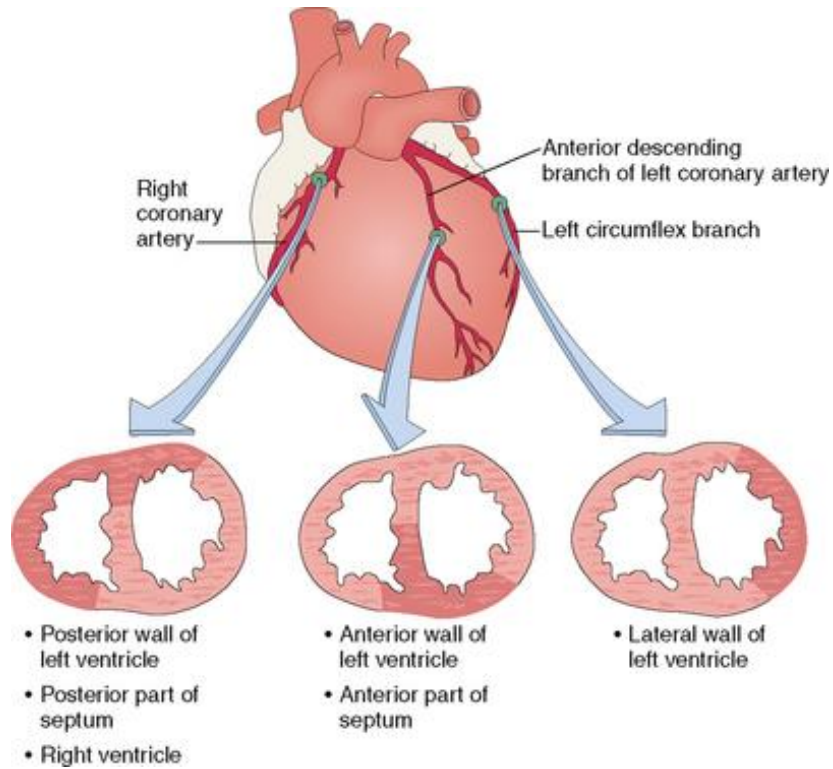


Klinické známky IM

- silná až paralyzující 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)
- symptomy jsou způsobeny jednak přímo ischemií myokardu (a mozku)
 - bolest na hrudi, závratě
- ale také aktivací autonomního nervového systému
 - sympatikus
 - pocení, sinusová tachykardie a přítomnost čtvrté ozvy, neklid
 - parasympatikem
 - nausea, zvracení, příp. bradykardie
 - a diferenciální diagnostika!
 - plicní kongescí
 - dušnost
 - zánětem v místě resorpce nekrózy
 - subfebrilie (do 38°C) v důsledku během prvních 5 dní
- přenesená bolest (záda, čelist, rameno, epigastrium) vyžaduje pečlivou diferenciální diagnostiku!



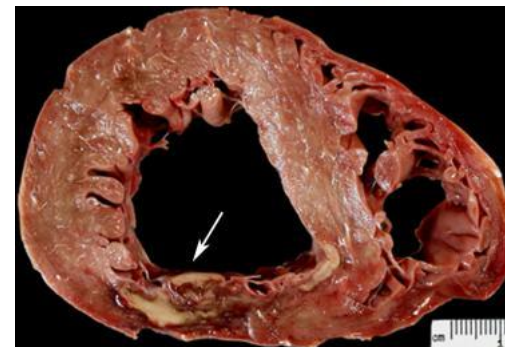
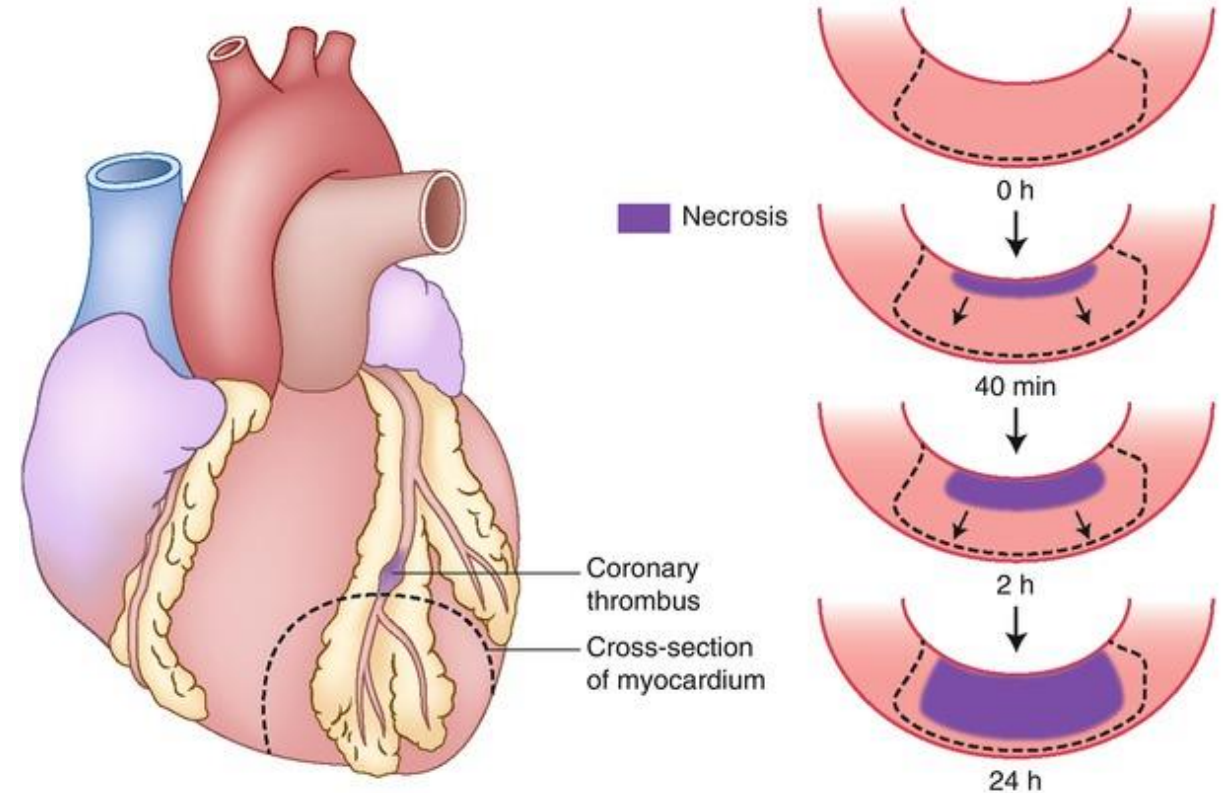
Lokalizace IM závisí na místě obstrukce kor.arterie



- Naprostá většina stenóz a násl. **ruptur** či **eroze AS plátů** je lokalizována v proximálních úsecích epikardiálních arterií (příp. jejich prvních větví)
 - jsou tedy detekovatelné koronarograficky
 - stenózy intramyokardiálních úseků jsou vzácné
- **LV je postižena mnohem častěji**
 - **40-50% případů LAD**
 - 15-20 % případů LCX
- RV méně a atria vzácně
 - 30-40% případů RCA

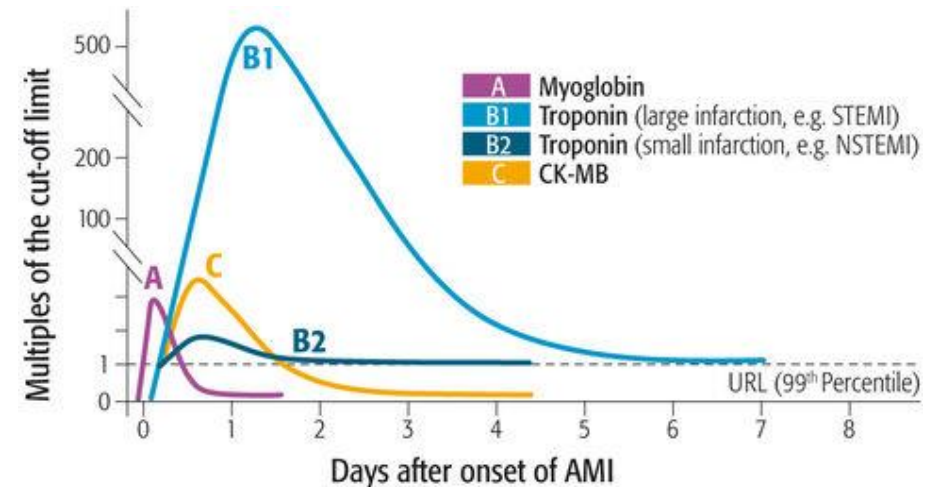
Patologie IM

- iniciálně zduření, elektrolytové abnormality
- ireverzibilní změny (nekróza) v myokardu se rozvíjejí po 20 - 40 min po kompletní okluzi arterie
 - časné změny kinetiky stěny detekovatelné echokardiograficky
- 6 hodin po začátku symptomů je postižený myokard oteklý a bledý
 - koagulační nekróza
- za 24 hodin je nekrotická tkáň temně rudá v důsledku hemoragie
- během následujících několika týdnů se rozvíjí zánětlivá reakce a tvoří se fibrózní jizva
 - nevodivá, nekontrahovatelná, nedistendovatelná
- pozdní remodelace
 - změny velikosti, tvaru a tloušťky myokardu jak v místě jizvy tak v okolí (kompenzatorní hypertrofie)



Srdeční markery akutního IM

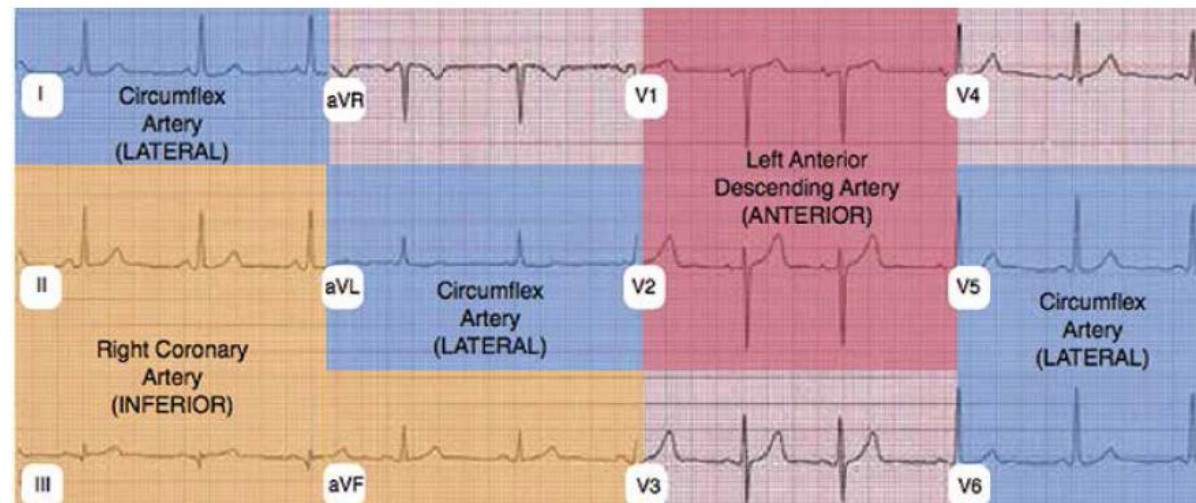
- nekrotická srdeční tkáň uvolňuje intracel. enzymy a proteiny detekovatelné v séru:
 - CK – kreatinkináza, resp. srdečně-specifická izoforma (**CK-MB**)
 - peak během 24 hod., zpravidla zpátky k normálu za 48 hod (je rovněž produkován kosterním svalem a mozem)
 - zvýšení je rámcově proporční rozsahu 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.
 - **myoglobin**
 - nejrychlejší ale nespecifický
 - 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



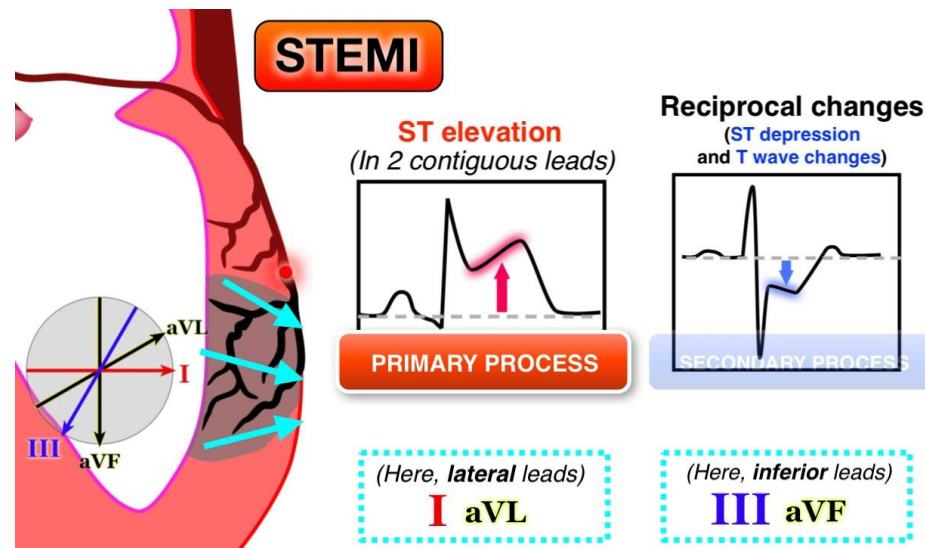
EKG diagnostika STEMI

- umožňuje (s jistou mírou nepřesnosti) určit
 - která část srdce je postižena

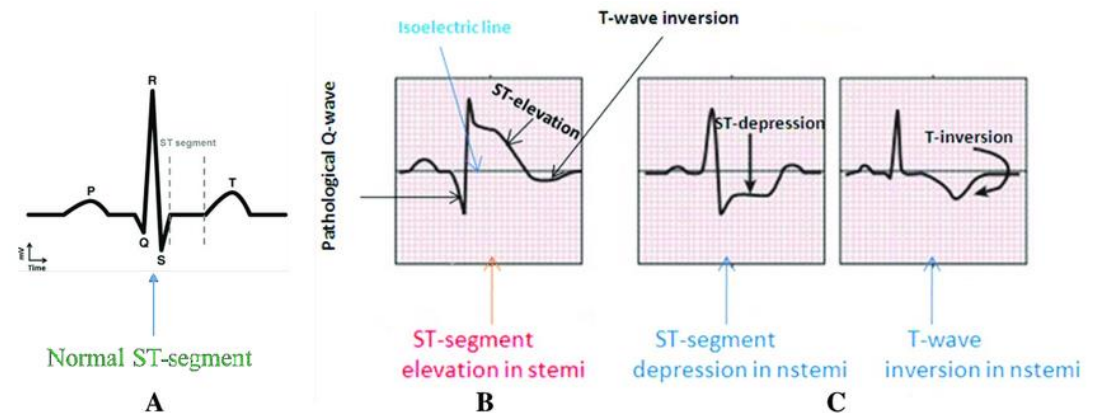
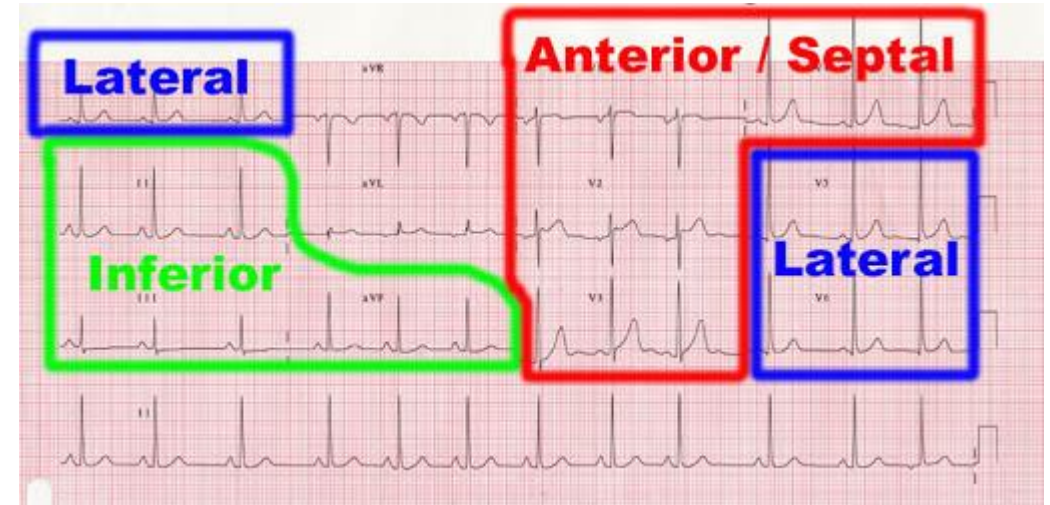
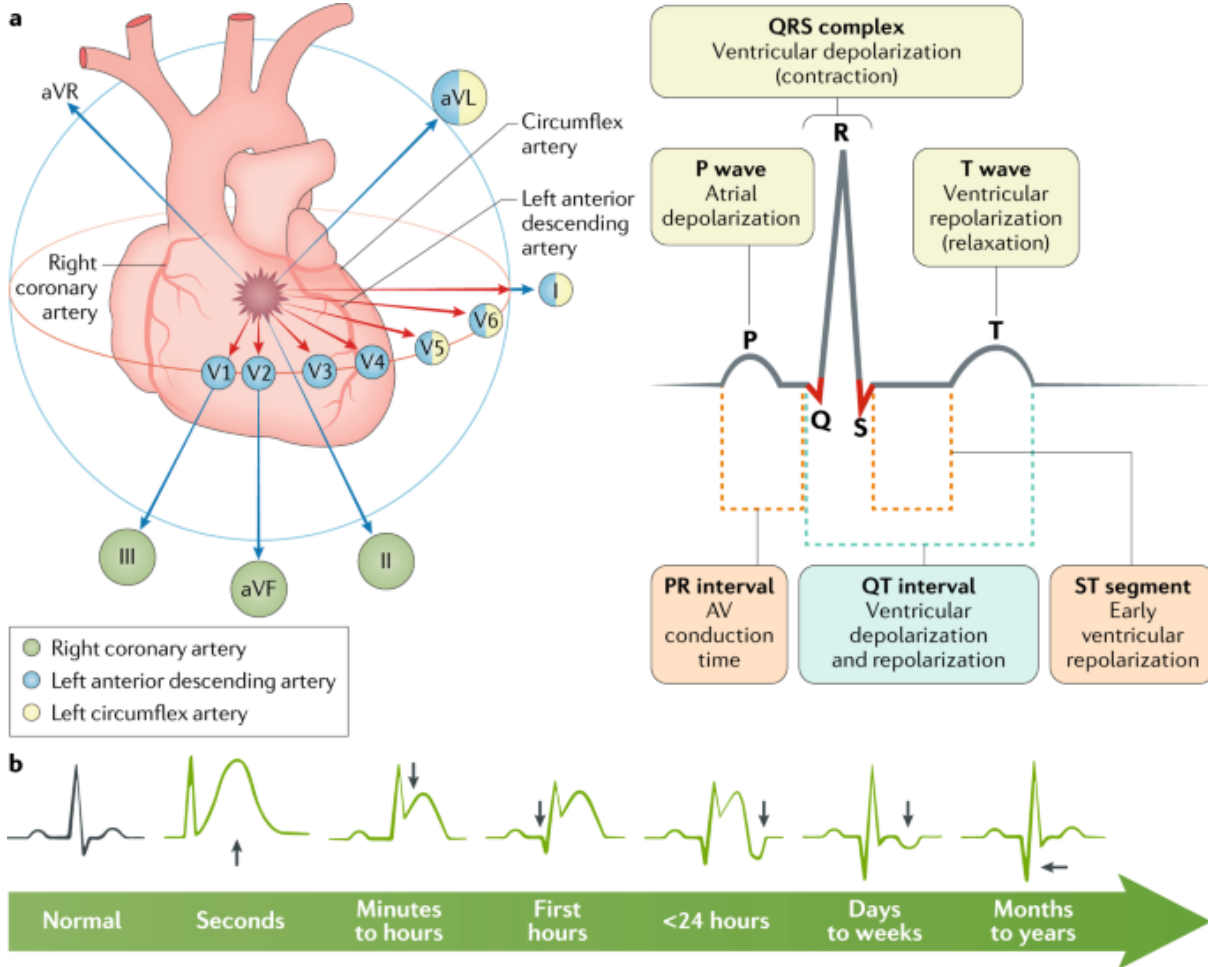
Typical ECG changes in myocardial infarction	
Infarct site	Leads showing main changes
Anterior	
Small	V ₃ -V ₄
Extensive	V ₂ -V ₅
Anteroseptal	V ₁ -V ₃
Anterolateral	V ₄ -V ₆ , I, AVL
Lateral	I, II, AVL
Inferior	II, III, AVF
Posterior	V ₁ , V ₂ (reciprocal)
Subendocardial	Any lead
Right ventricle	VR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



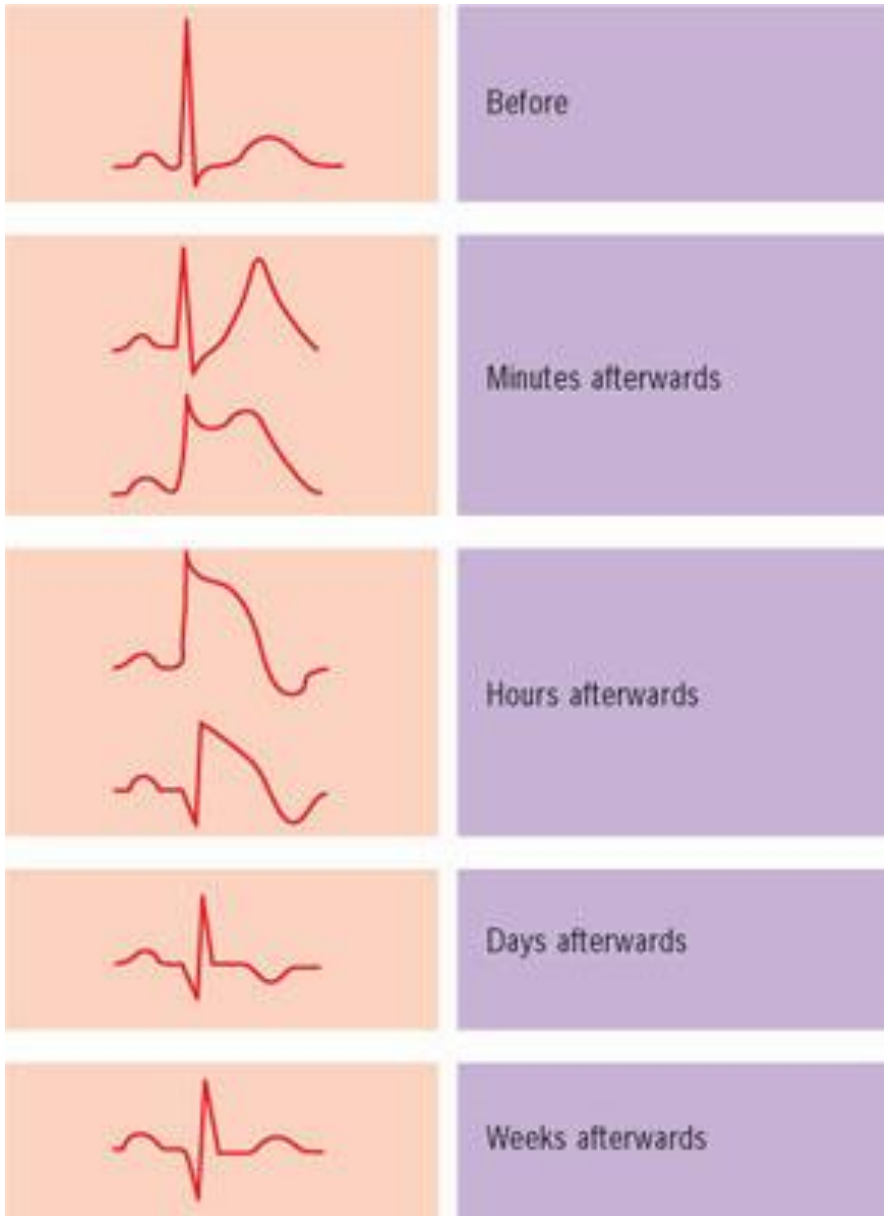
- která část koronární cirkulace je za to zodpovědná
 - tj. kde je okluze
- jak je IM starý
- příp. další informace
 - předešlé IM, blokády, ...
- EKG je neprůkazné u non-STEMI
 - srdeční markery!
 - rozliší non-STEMI a nestabilní anginu
- reciproční změny
 - EKG záznam z míst „na druhé straně“ od IM



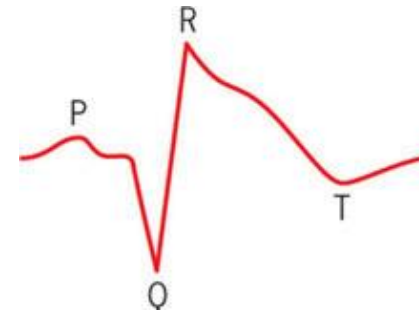
EKG změny se rozvíjí paralelně s tkáňovými změnami



EKG známky během STEMI – časový průběh



- během prvních několik minut
 - hrotnaté T vlny
- během prvních hodin
 - elevace ST segmentu (Pardeho vlny)
 - trvá až několik dnů za současného poklesu elevace
 - po ST elevaci se přidává inverze T vlny (může trvat dlouho)
- během dnů po vzniku
 - pokles amplitudy R kmitu
 - vznik patologického Q kmitu
 - kritéria:

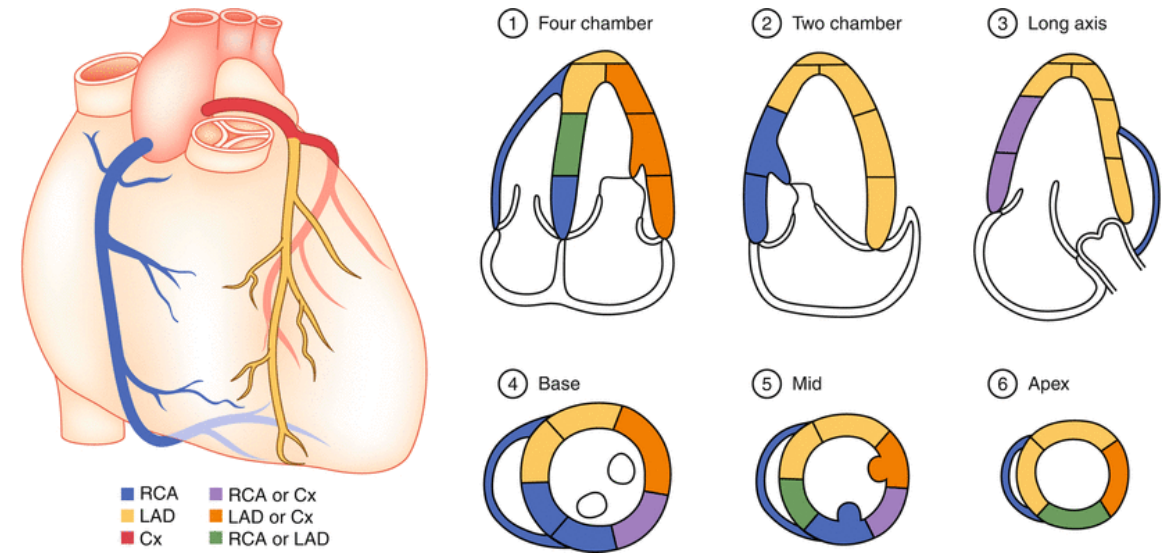
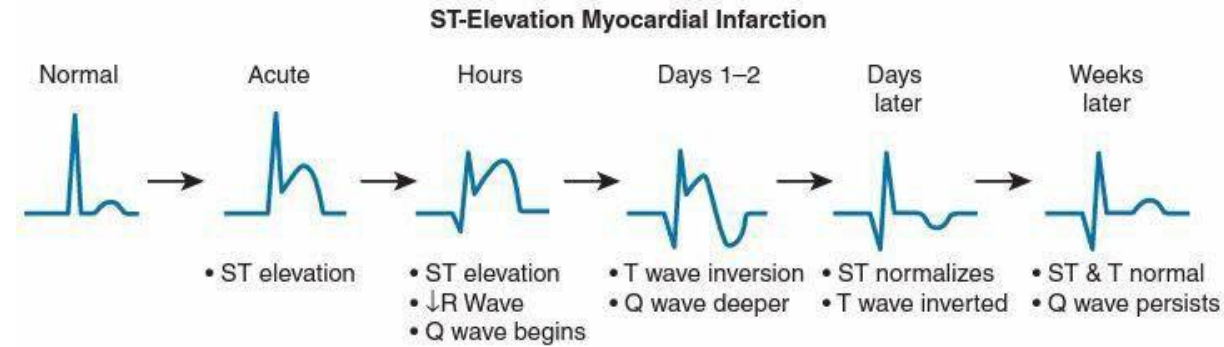


$Q \geq 1 \text{ mm wide (0.04 s)}$
and/or
 $Q \geq 2 \text{ mm deep (0.2 mV)}$

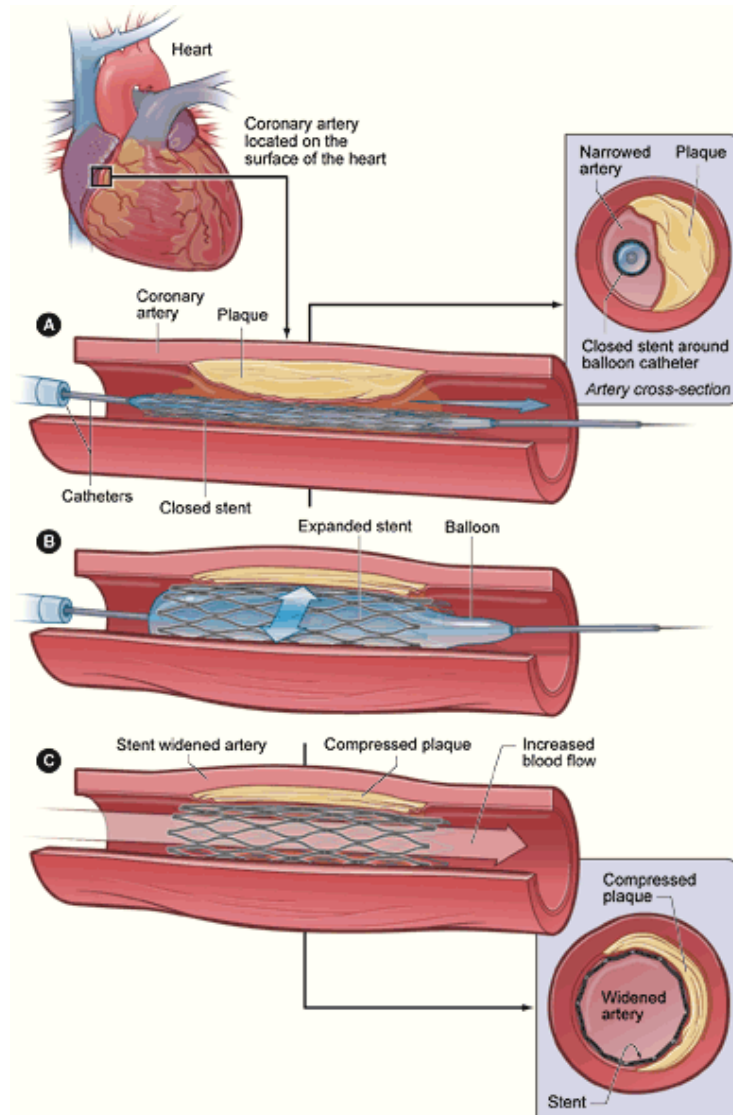
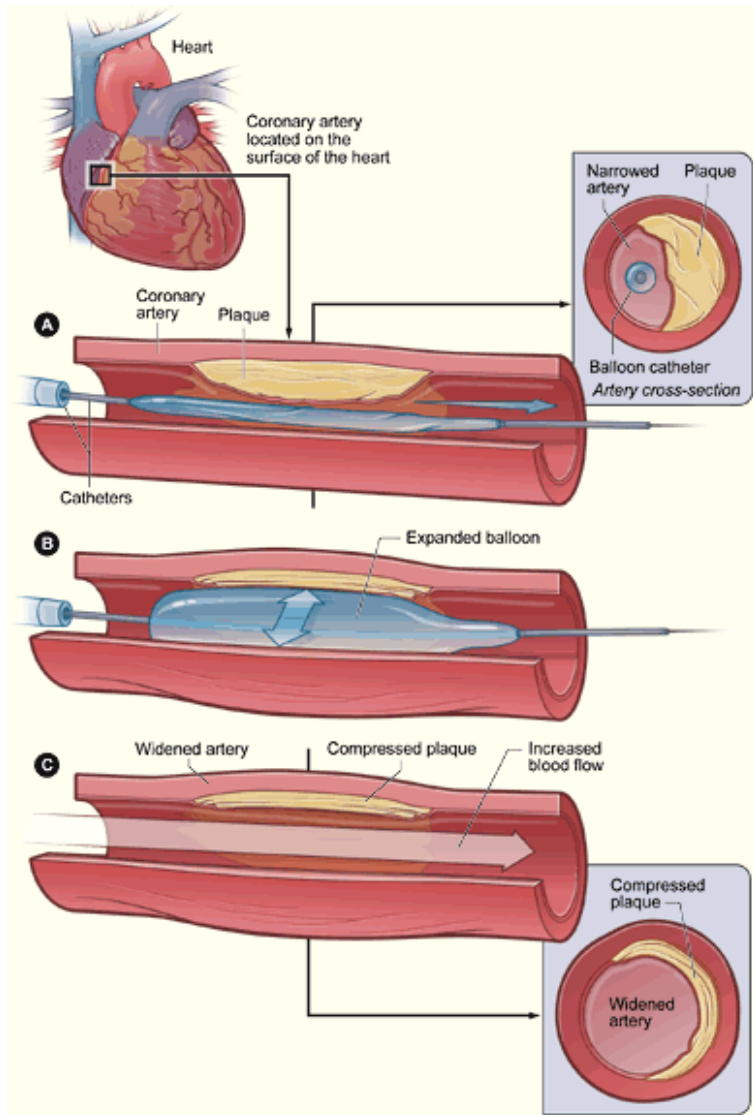
- po několika dnech – úprava ST segmentu
- po týdnech až měsících - T vlna se vrací k normálu
- patologický Q kmit zůstává nebo mizí
- zatímco STEMI je být v akutní i pozdější fázi dobře lokalizovatelný podle EKG (ST elevace a Q-kmit), non-STEMI není!

Postupný vývoj IM až ke STEMI

- rozvoj **STEMI je dynamický proces**, nenastane v jednom okamžiku
 - viz postupné změny EKG (a echocardiografie) které kopírují patologické změny v myokardu
- podstatná část oblasti potenciálně ohrožené nekrózou (30 – 50%) je stále viabilní časně po nástupu okluze a tudíž zachrannitelná reperfuzí provedenou během úvodních hodin po nástupu anginózních symptomů
- jak časné tak pozdní komplikace IM jsou funkcí jeho velikosti
 - recentní meta-analýzy ukazují zásadní důležitost velikosti infarktového ložiska v 1. měsíci po IM jako determinanty celkové mortality a hospitalizace pro srd. selhání během 1. roku
- spontánní reperfuze** začíná cca 12 - 24 hod po IM
- záchrana ohroženého myokardu a potlačení „stunningu“ je důvodem pro **léčebnou reperfuzní terapii**, která se zahajuje co nejdříve
 - společně s léčbou snižující nároky myokardu na kyslík
- farmakologická = trombolýza / fibrinolýza
 - čas! snižuje se její efektivita s tím, jak se trombus organizuje a maturuje
 - nejčastěji rekombinantní t-PA
- mechanické = PCI (percutaneous coronary intervention)
 - balónková angioplastika
 - stent

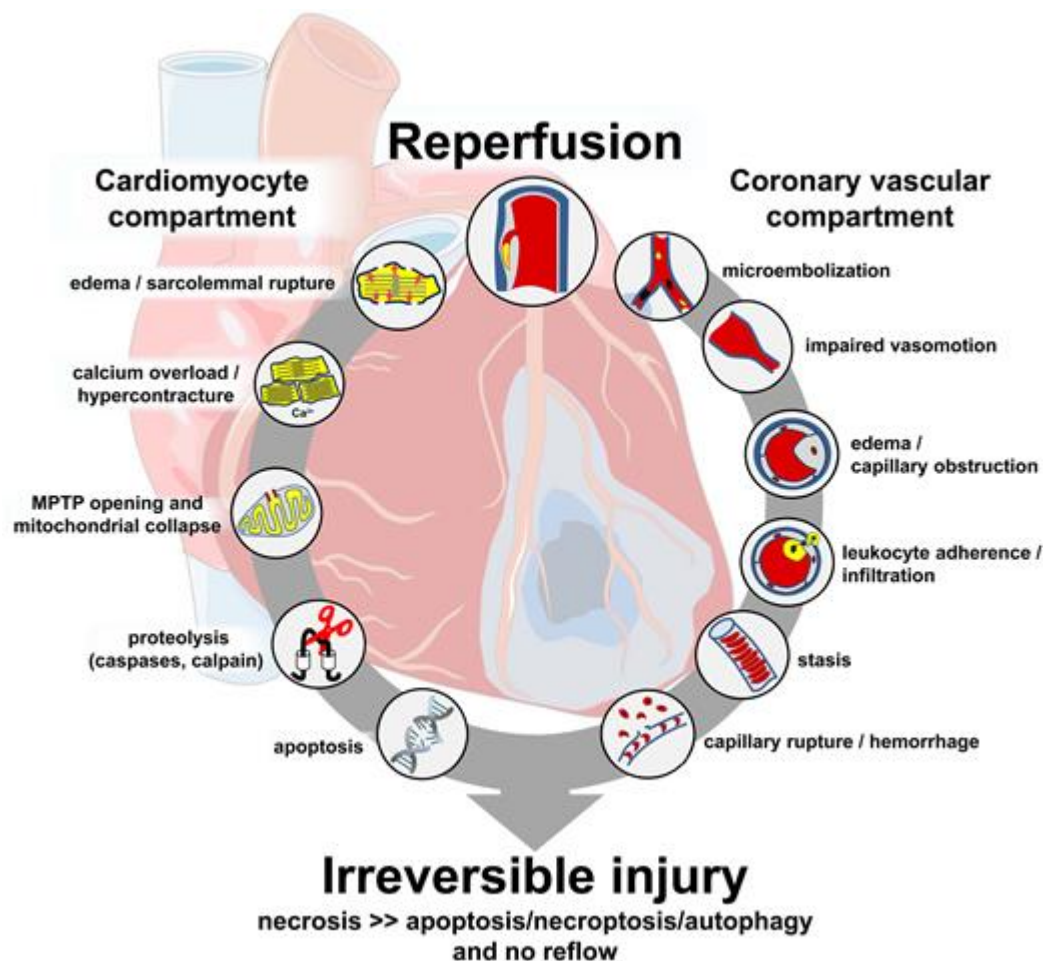


Perkutánní koronární intervence (PCI) – stentg & PTCA



- angioplastika (PTCA) balónkovým katetrem
 - dnes izolovaně málo využívaná – riziko re-stenózy
- „bare metal“ stenty
 - společně s anti-agregační terapií
 - ASA + P2Y-receptor antagonists (ticlopidin, clopidogrel)
- „drug-eluting“ stenty
 - sirolimus-eluting stents
 - paclitaxel-eluting stents

Redukce velikosti IM reperfuční léčbou



- reperfuze je základní strategií léčby (koordinace LPP – urgentní příjem - koronární jednotka)
 - mechanická = PTCA nebo stenting
 - farmakologická = trombolýza
- ALE reperfuze sama může způsobit dodateční **reperfuční poškození!**
 - mechanismy (vlivem Ca, katabolitů, ROS, zánětových mediátorů, ...)
 - reverzibilní = stunning („omráčený“ myokard)
 - reperfuční arytmie
 - mikrovaskulární poškození
 - ireverzibilní = rozšíření infarktového ložiska nebo poškození koronární mikrocirkulace
 - no-reflow phenomenon jako extrém
- proto se stále optimalizují reperfuční techniky aby byla bezpečná a šetrná
- 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

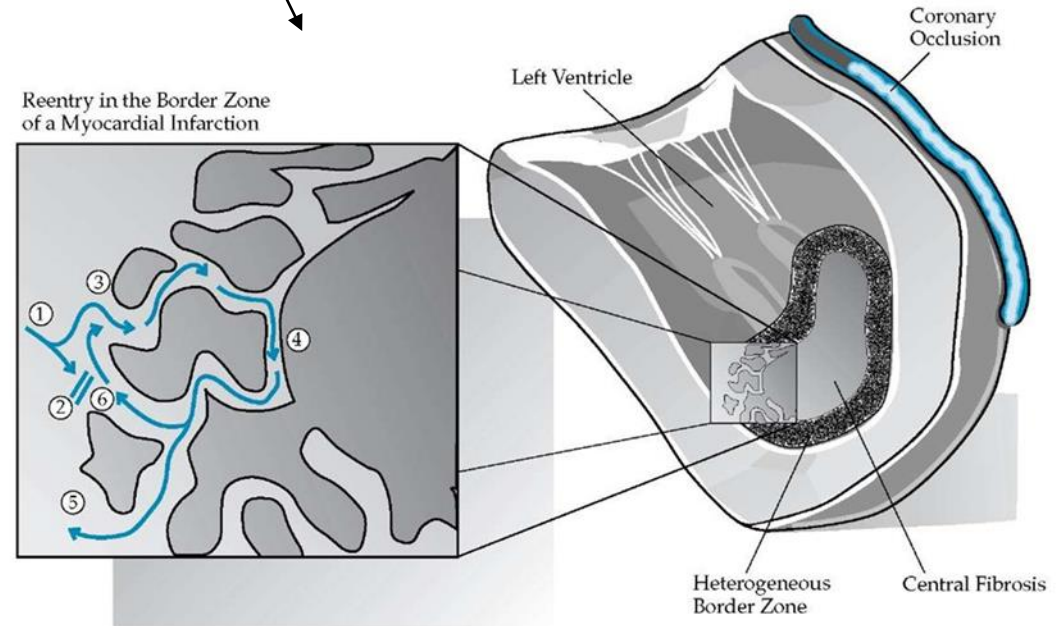
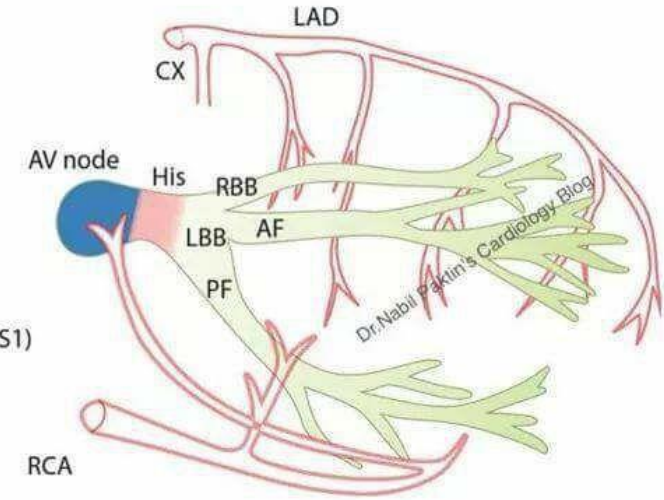
Komplikace IM

- 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 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 Hisova svazku či Tawarových ramének)
 - rozvoj kompletní AV blokády znamená velký IM a špatnou prognózu
 - srdeční selhání resp. kardiogenní šok
 - perikarditida

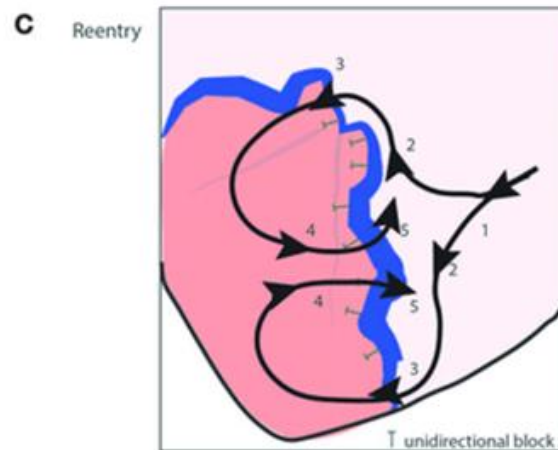
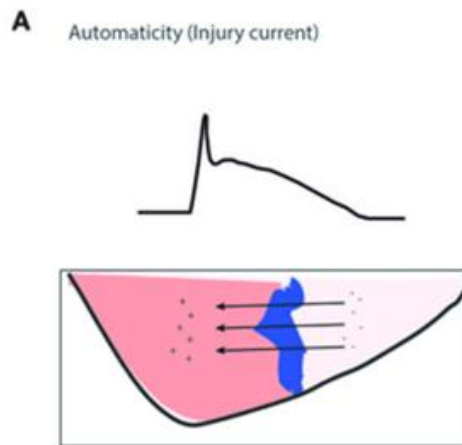
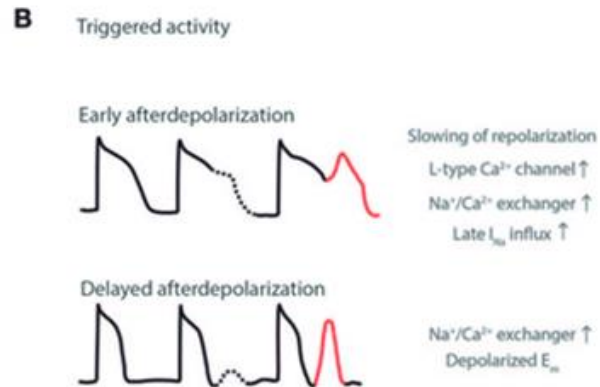
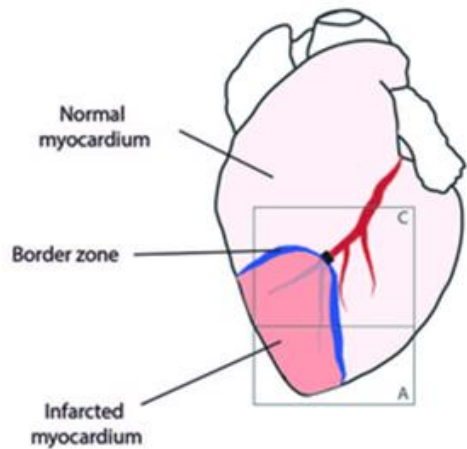
- později
 - rekurentní infarkt
 - nestabilní angina
 - trombembolismus
 - mitrální regurgitace (ruptura papilárního svalu)
 - ruptura komorového septa nebo stěny

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

SA node: RCA in 55-60 %
AV node: RCA in 90 %
His bundle : RCA / LAD
Right bundle (RBB): LAD (S1)
Left bundle (LBB):
• Anticus (AF): LAD
• Posticus (PF): LAD/ RCA



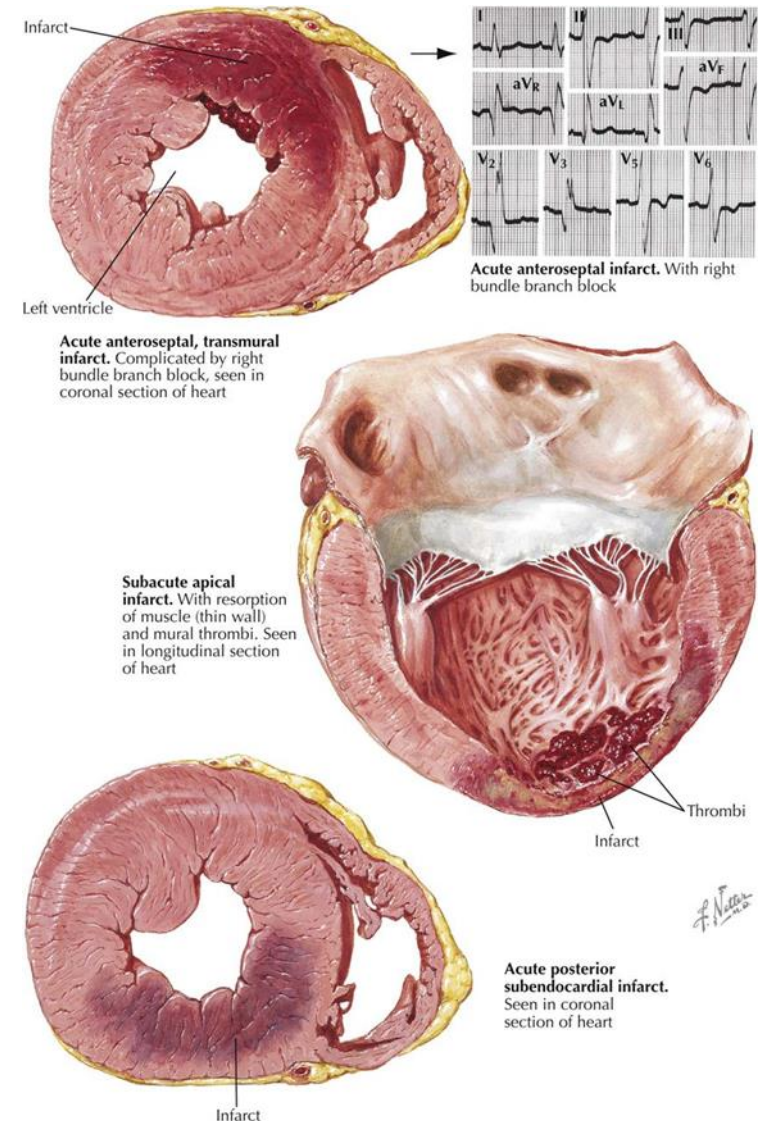
Arytmie při ICHS/MI



- The three mechanisms, automaticity (A), triggered activity (B), and reentry (C) can play a role in arrhythmogenesis during ischemia
 - (A) Injury current across the border zone leading to ST elevation in the electrocardiogram,
 - (B) Triggered activity mainly caused by Ca^{2+} overload in cardiomyocytes or Purkinje fibers
 - (C) Reentry
- Electrical activation wave front (1) is deflected at the border zone due to unidirectional block (T) into two wave fronts (2), eventually passing the border zone (3) and exciting the infarct zone (4) and finally passing the unidirectional block re-exciting the area in front of the block (5)
 - I_{to} , transient outward potassium current; $[\text{K}^+]_o$, extracellular potassium concentration; $[\text{Na}^+]_i$, intracellular sodium concentration.

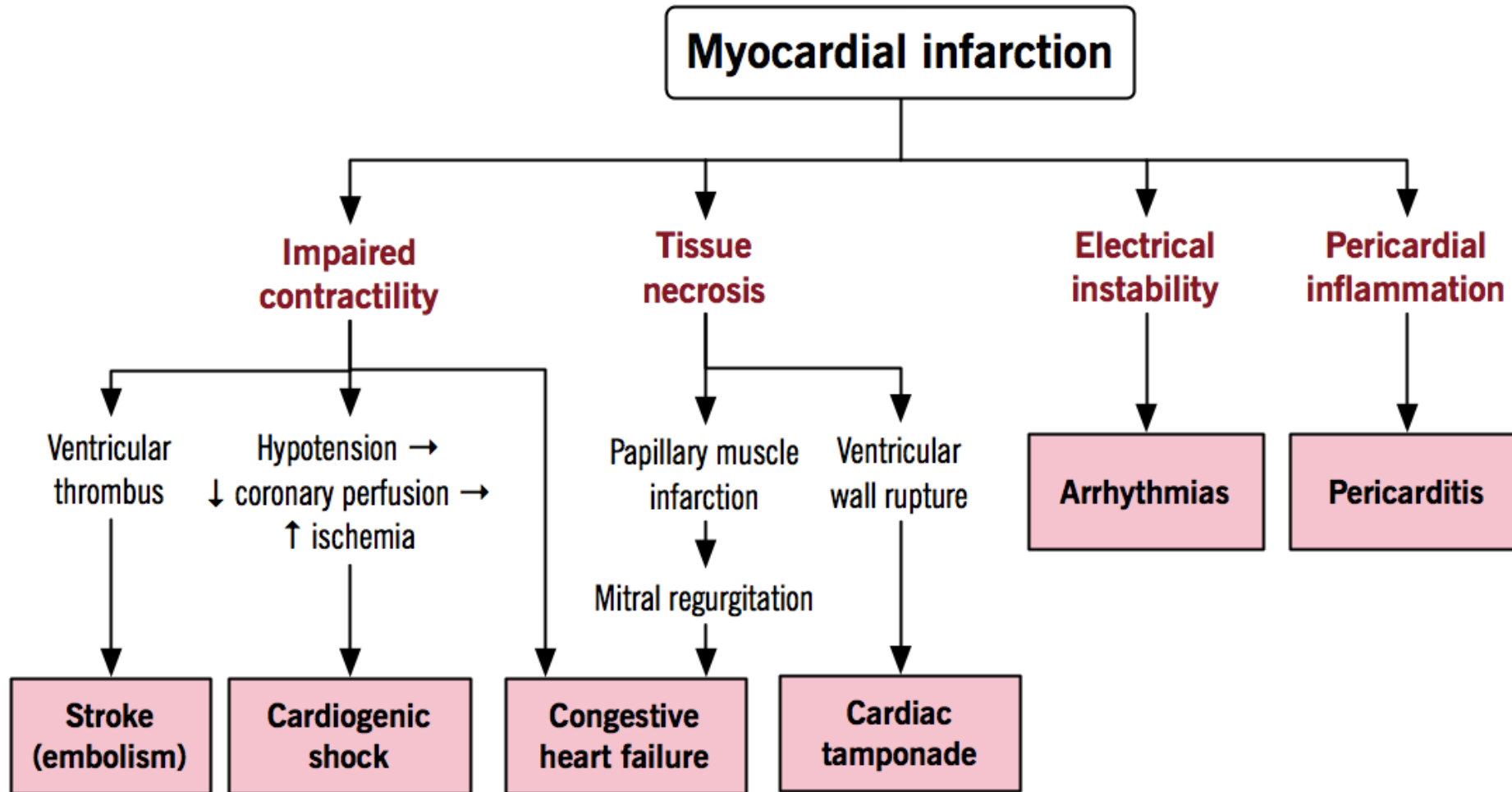
Náhlá srdeční smrt

- **kardiogenní šok**
 - v důsledku jednoho masivního IM nebo IM nasedajícího na předchozí vícenásobné IM
 - plocha abnormální kontrakce > 25% vede k SS
 - plocha abnormální kontrakce > 40% způsobí kardiogenní šok
- **maligní ventrikulární arytmie**
 - dominantní mechanismus je re-entry
 - komorová tachykardie ústící do fibrilace
- **ruptura stěny LV**
 - hemoperikard a násl. srdeční tamponáda
 - vzácně se rozvine pseudoaneurysma
- **ruptura papilárního svalu**
 - u MI spodní stěny
 - akutně vzniklý prolaps a masivní regurgitace, plicní edém a nízký CO



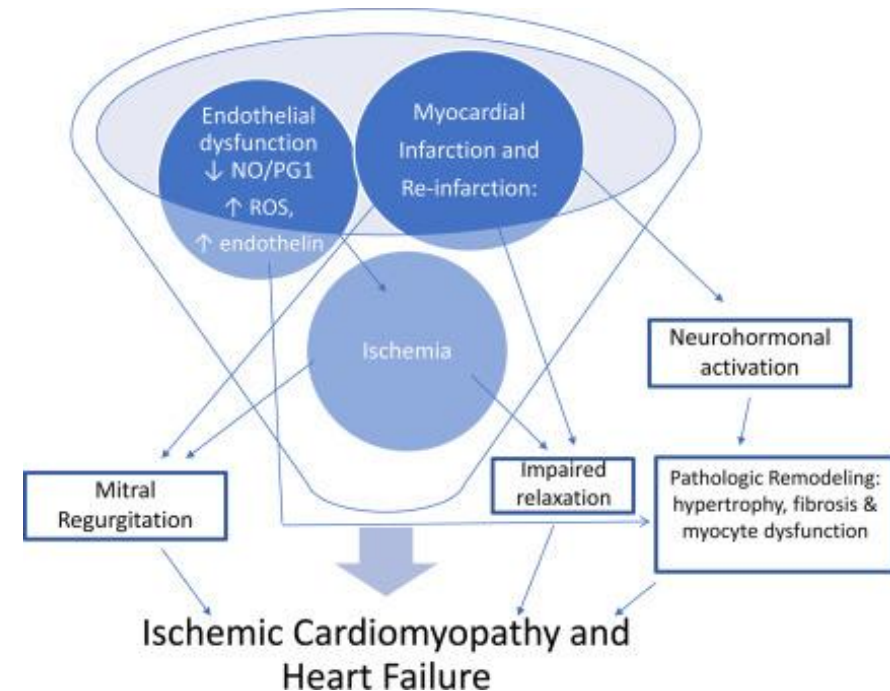
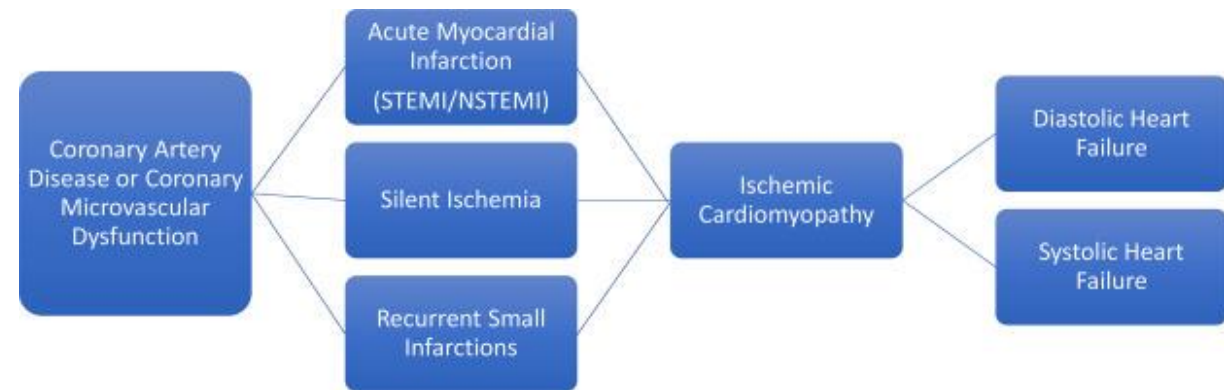
Complications of myocardial infarction

Dominique Yelle

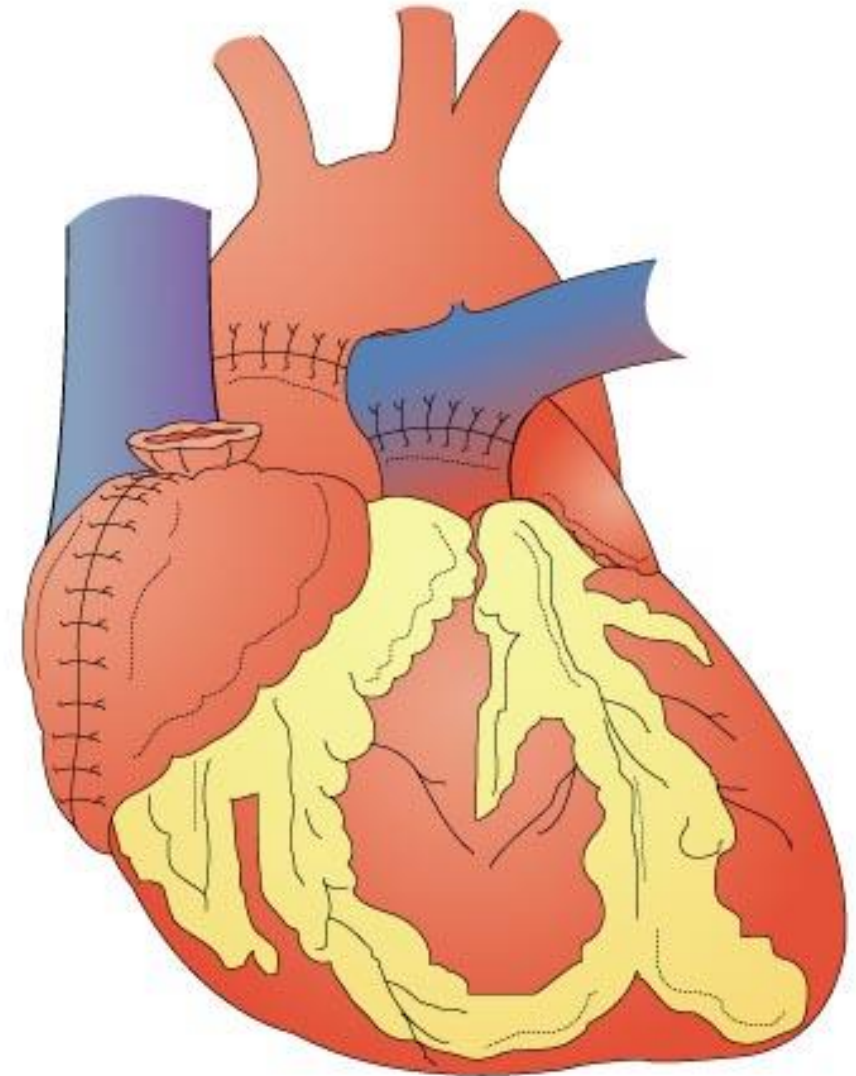
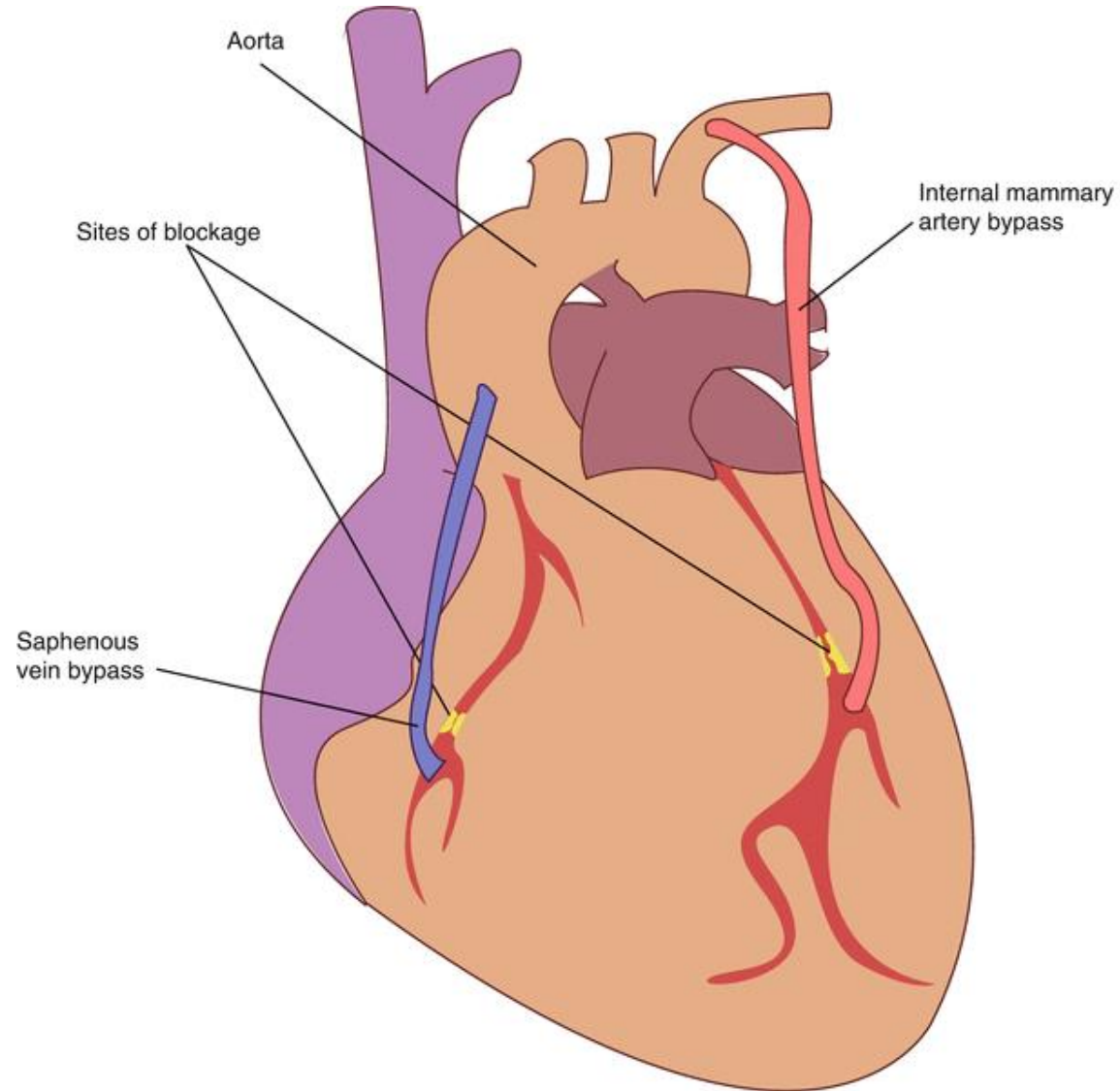


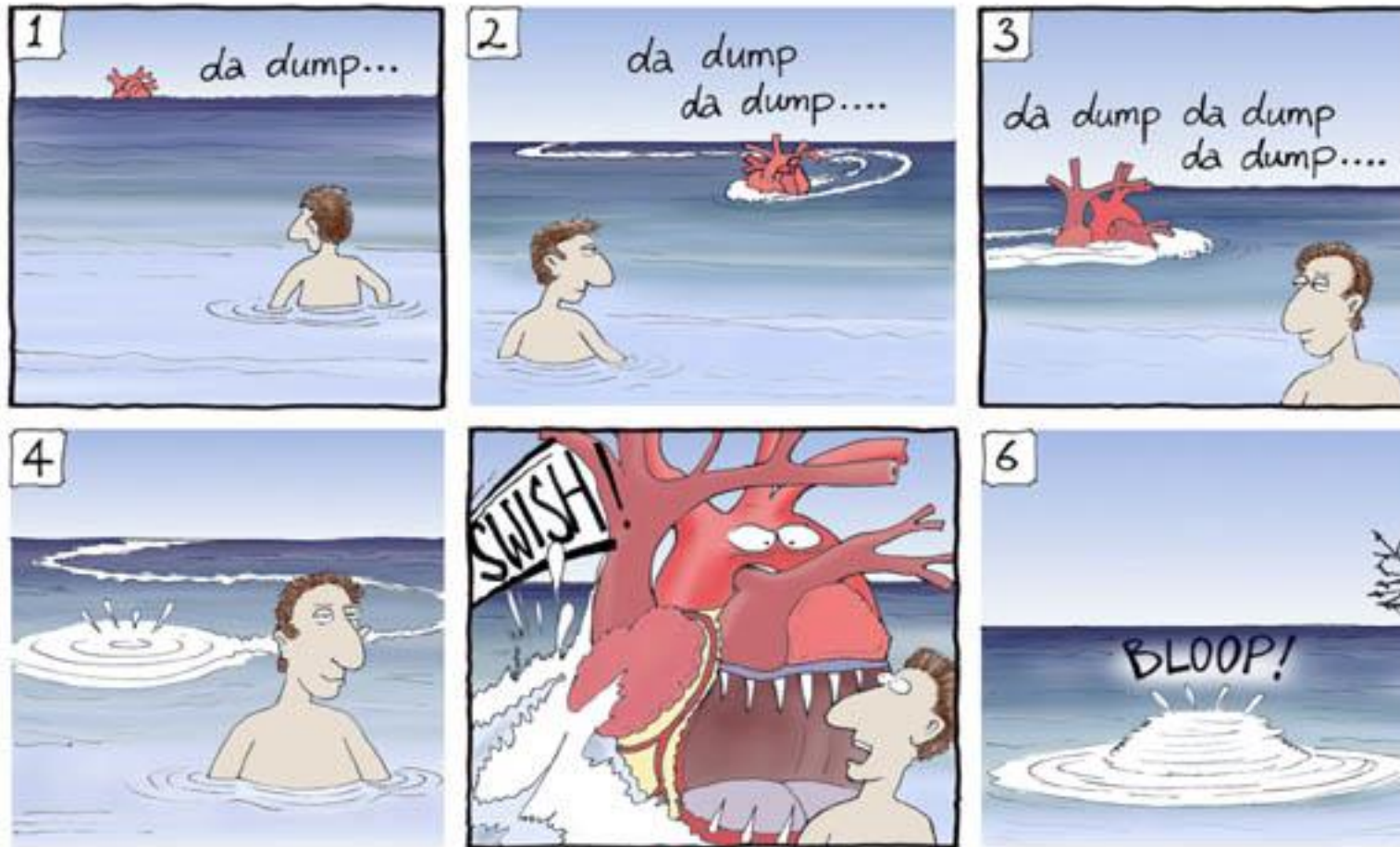
Ischemická kardiomyopatie / srdeční selhání

- vůbec nejčastější etiologie SS
 - způsobuje více jak 60% případů kongestivního SS
- je výsledkem
 - myokardiální ischemie – hibernující myokard
 - čím větší je jeho podíl, tím lepší je očekávatelný výsledek reperfuze/revaskularizace
 - difuzní fibróza a LV remodelace
 - event. plus mnohočetné jizvy po IM
 - event. mitrální regurgitace při dysfunkci papilárních svalů
 - event. LV aneurysma
- může a nemusí být provázena anginou
 - nemá ischemie pak často vede k záměně s dilatační kardiomyopatií



Následné intervence – by-pass & transplantace





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