

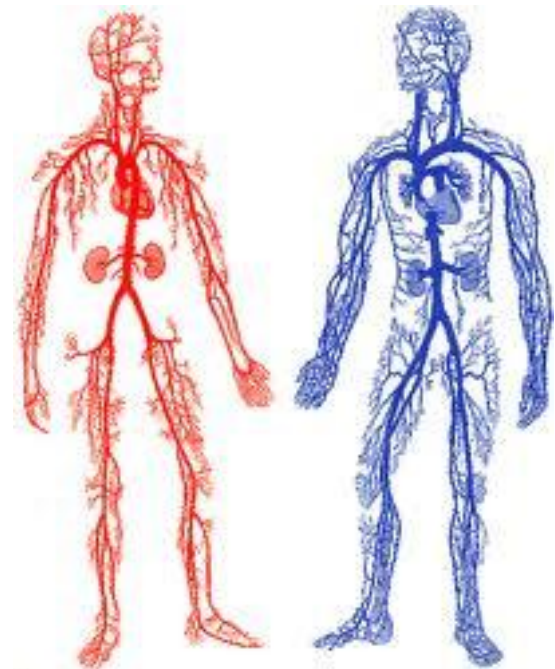
PATOFYZIOLOGIE KARDIOVASKULÁRNÍHO SYSTÉMU

MGR. PETRA LINHARTOVÁ



Patofyziologie kardiovaskulárního systému

- Patofyziologie srdce a cévního systému
- Poruchy srdečního rytmu
- Poruchy tlaku krve
- Nemoci periferních cév



Kardiovaskulární systém

Kardiovaskulární systém = oběhová soustava

- srdce
- tepny
- vlásečnice
- žíly
- krev

Fce

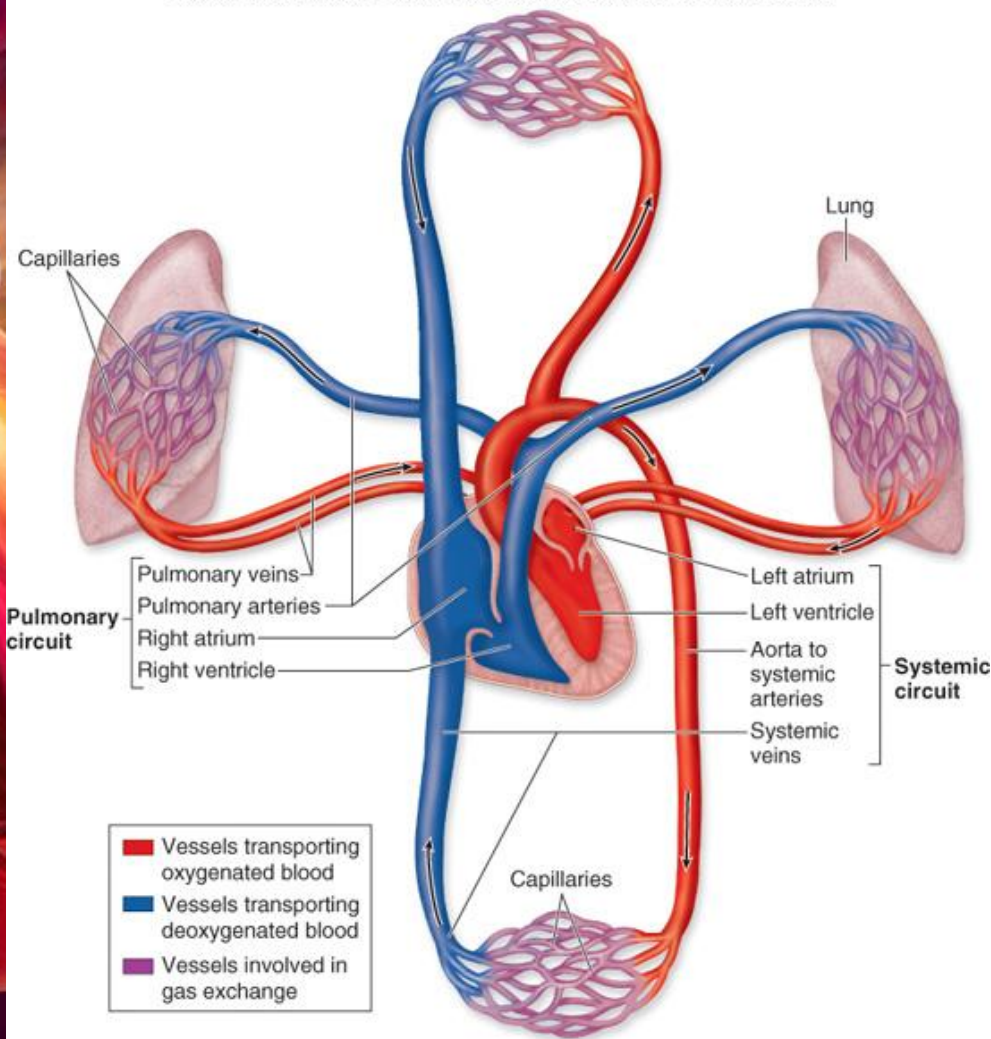
- transport živin, plynů a odpadních látek z tkání nebo do tkání
- transportním médiem je krev
- člověk a ostatní obratlovci mají uzavřenou oběhovou soustavu



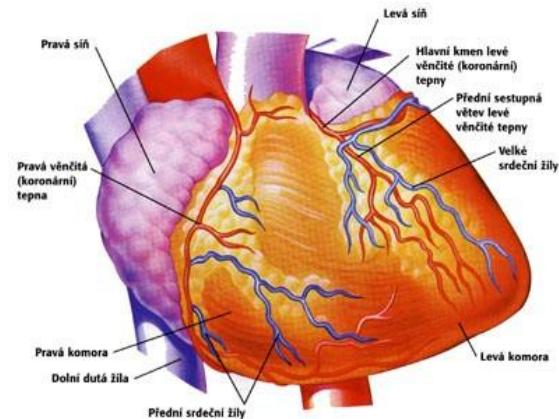
Krevní oběh

malý a velký krevní oběh

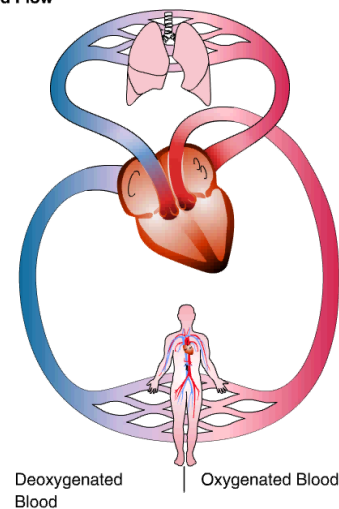
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.



koronární oběh

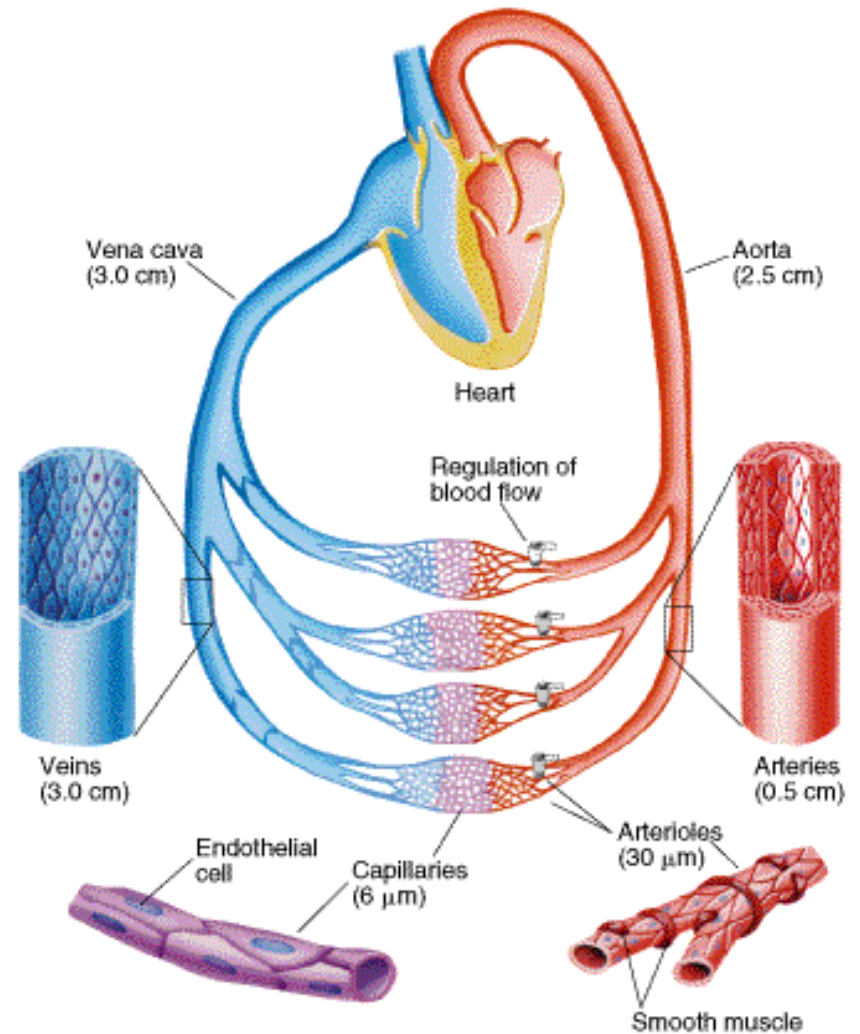
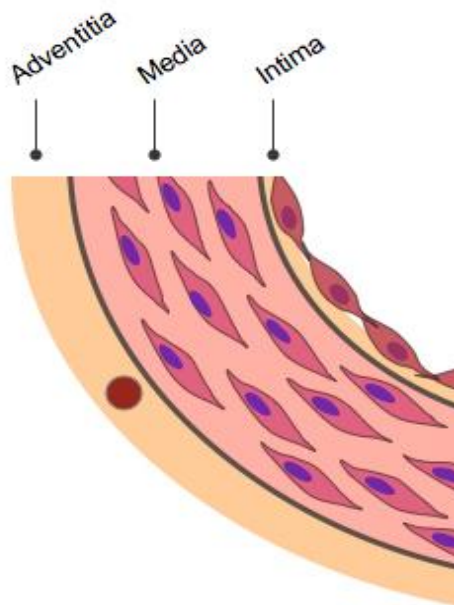


Blood Flow



Cévní systém

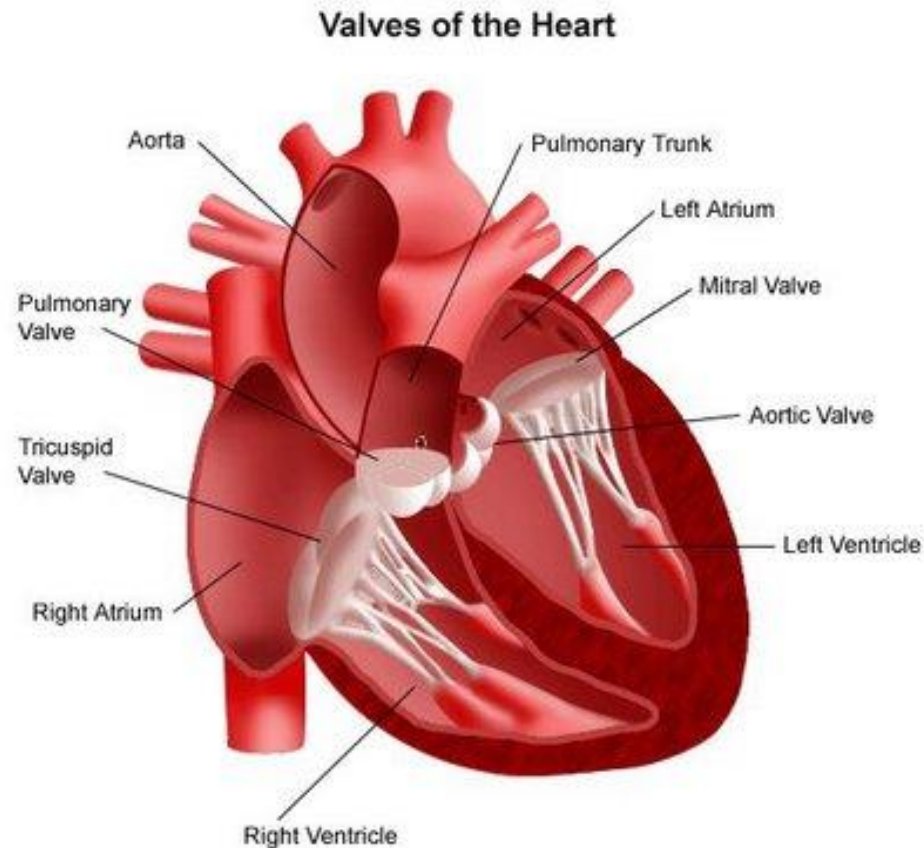
Cévní stěna



Cévní systém

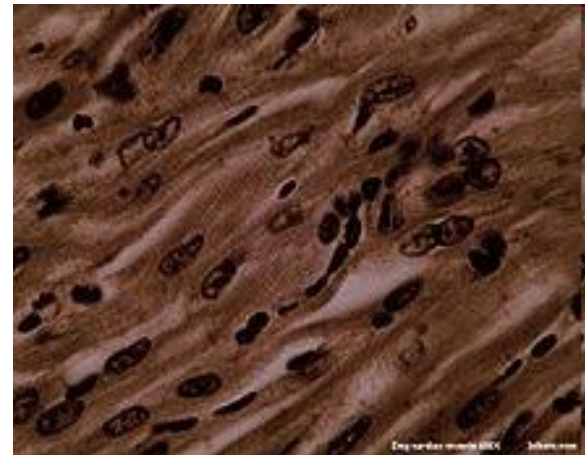
Chlopně

- v srdci - cípaté a poloměsíčné
- v žilách (varixy, tromby, embolie)
- v lymfatických cévách



Srdce

- speciální forma příčně pruhovaného svalstva, které je v trvalé aktivitě
- srdeční svalová vlákna - **kardiomyocyty**:
- obsahují jedno nebo dvě centrálně umístěná ovoidní jádra, mitochondrie a glykogenová granula
- v cytoplasmě kardiomyocytů (sarkoplasmě) je rovněž uložen **myoglobin**
- sarkoplazmatické retikulum tvořené soustavou váčků a cisteren je zásobárnou Ca^{2+} iontů



Srdce

- v srdečním svalu jsou přítomny tři druhy buněk:
 1. „Rychlé buňky“ pracovního myokardu - reagují kontrakcí na elektrický signál a rychle vedou elektrický signál - nejčastější typ
 2. „Pomalé buňky“ - hrají důležitou roli při převodu signálu skrze SA a AV uzel
 3. „Pacemakerové buňky“ - generují elektrický signál
- spojení mezi dvěma buňkami je tvořeno desmosomy, ionty procházejí přes „gap junctions“

Fce kardiomyocytu

- Systolická fce srdce
- Diastolická fce srdce

Srdce

Kardiomyocyty obsahují 3 propojené systémy:

1. excitační

- účastní se šíření akčního napětí do okolních b. a zahajuje další pochody uvnitř kardiomyocytů

2. spřažení excitace a kontrakce

- mění elektrický signál na chemický

3. kontraktilní

- molekulární motor hnaný ATP



Srdce

1. Mechanismus kardiomyocytární činnosti

- elektrické aktivity srdečního svalu se zúčastňují K^+ (ICT), Na^+ (ECT) a Ca^{2+} (ER, ECT)

Fáze 0 - rychlá depolarizace kardiomyocytu

- při napětí -65 mV se otevírají napětím řízené Na kanály (INa)
- následný vtok Na^+ vede k depolarizaci až do kladných hodnot (cca $+40$ mV) a uzávěru Na^+ kanálů

Fáze 1 - částečná repolarizace

- podkladem je difúze K^+ specifickými iontovými kanály (Ito - „transient outward“)
- K^+ difunduje podle elektrického i chemického gradientu
- zároveň se otevírají Ca „long-lasting“ kanály (ICa-L)

Srdce

Fáze 2 („plateau“) - protrahovaná depolarizace

- depolarizace udržována influxem Ca^{2+} skrze ICa-L kanály
 - na rozdíl od I_{Na} nebo I_{to} , kanál ICa-L je řízen jak napětím, tak receptorovým mechanismem, kterým působí vegetativní nervová signalizace
 - Ca^{2+} se váže na ryanodinový receptor sarkoplasmatického retikula, odkud se uvolňuje velké množství Ca^{2+} iontů do cytoplasmy
 - Ca^{2+} se dále váže na troponin který následně změní svoji konformaci a přestane blokovat vazbu mezi aktinem a myosinem
 - následuje kontrakce svalového vlákna
 - otevírá se další „opožděný“ typ K^+ kanálu (IK)
-
- během fází 0-2 jsou buňky srdečního svalu necitlivé k jakémukoli novému elektrickému signálu - refrakterní perioda

Srdce

Fáze 3 - repolarizace

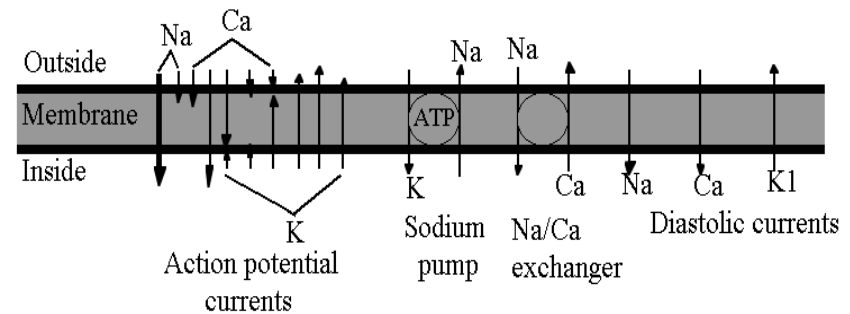
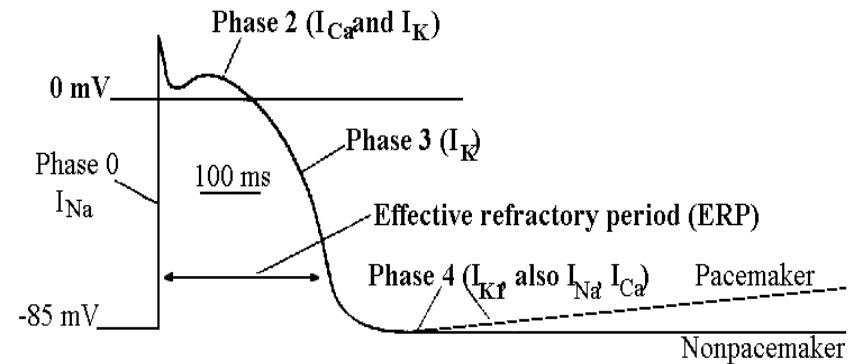
- po uzavření Ca^{2+} kanálu, výtok K^+ sníží napětí v kardiomyocytu ke klidovým hodnotám
- v čase mezi repolarizací a další depolarizací jsou Na^+ ionty pumpovány ven z buňky výměnou za K^+ Na/K ATP-ásou (3:2)
- některé Na^+ ionty se vrací do buňky výměnou za Ca^{2+} prostřednictvím specifického výměníku
- vápník je zároveň aktivně pumpován do sarkoplasmatického retikula
- srdeční sval je ve fázi relaxace



Srdce

Fáze 4 - rychlá depolarizace

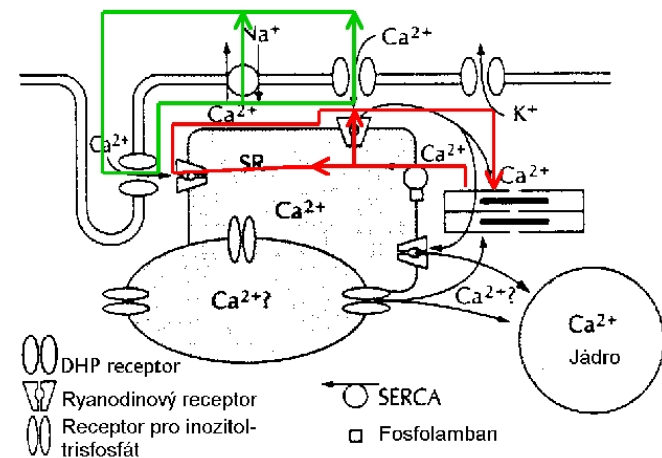
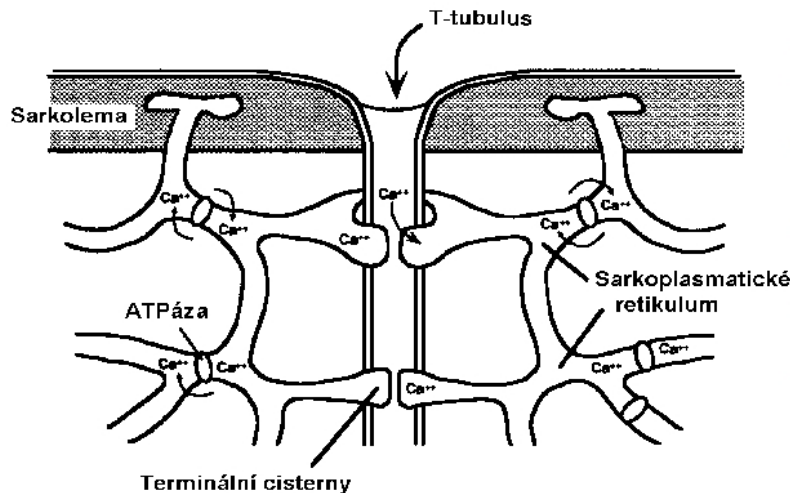
- v pacemakerových buňkách zůstává část sodíkových, draslíkových a vápníkových kanálů otevřených i během diastoly, což vede ke kontinuálnímu úbytku negativního napětí až k hodnotám kolem -65mV
- tyto kanály jsou ovlivňovány jak parasympatickým, tak sympatickým nervovým systémem
- pacemakerové buňky se nacházejí v SA uzlu, AV uzlu a Purkyňových vlákních



Srdce

2. spřažení excitace a kontrakce

- elektrochemické spřažení mezi sarkolemou a nitrobuněčnými organelami zajišťuje systém intracelulárních membrán (sarkotubulární systém)
- kaskáda 2 okruhů pohybu Ca iontů, jejichž činností se vyvolá vápníkový hrot v cytosolu, indukující stah myofibril
- depolarizace nebo β -adrenergní vliv \rightarrow otevření dihydropyridinových receptorů (DHP) $\rightarrow Ca^{2+}$ z tubulů \rightarrow otevření ryanodinových receptorů \rightarrow výtok Ca^{2+} ze SR do cytosolu \rightarrow spuštění kontrakce
- Na/Ca antiport vylučuje nadbytečné Ca^{2+} po proběhnutí akčního napětí (důležité v relaxaci)



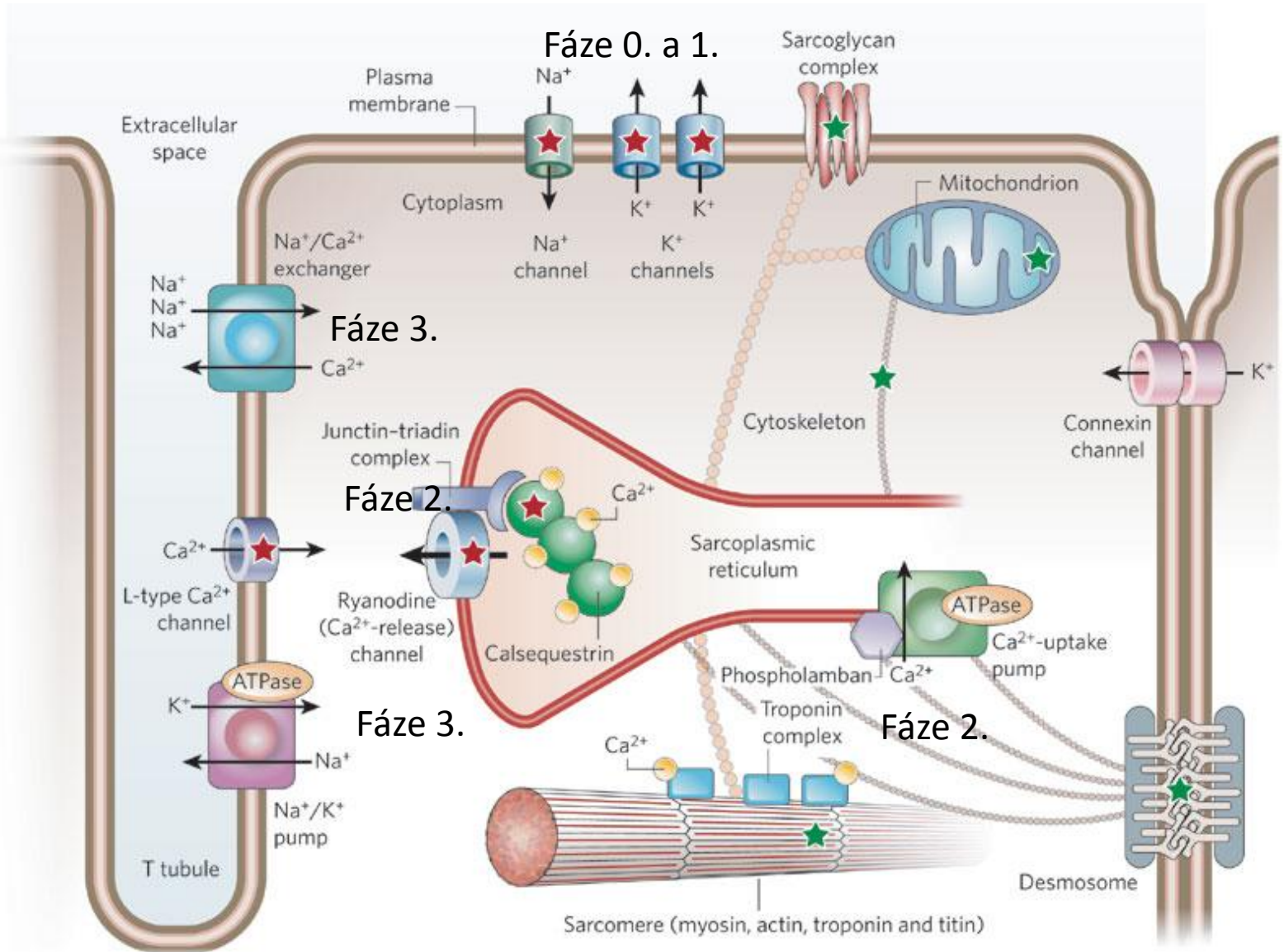
Srdce

3. kontraktilní systém

- molekulární motor hnaný ATP
- Ca^{2+} + troponin C - troponin I - vazba můstku na aktin
- β -stimulace $\rightarrow \uparrow \text{cAMP} \rightarrow \uparrow \text{PKA}$ (protein kinase A) \rightarrow fosforylace a otevření Ca kanálů (DHP) v T-tubulech \rightarrow Ca/Ca kaskáda $\rightarrow \uparrow$ intracelulární $\text{Ca}^{2+} \rightarrow \uparrow$ kontraktilita (ionotropní úč.)



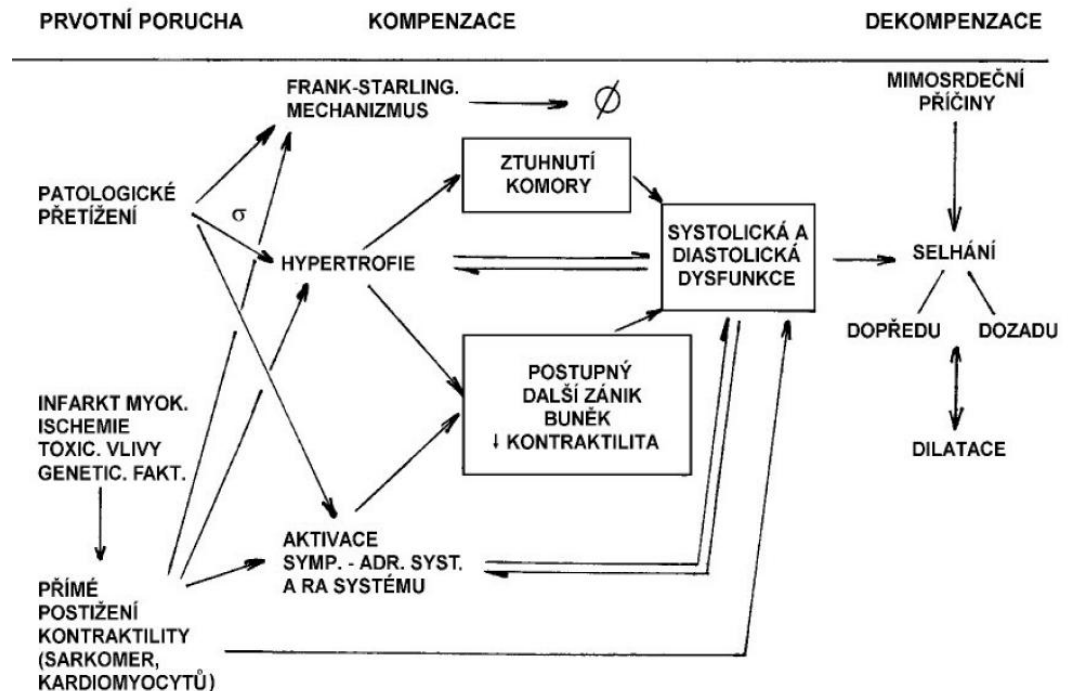
Srdce



Patofyziologie srdce

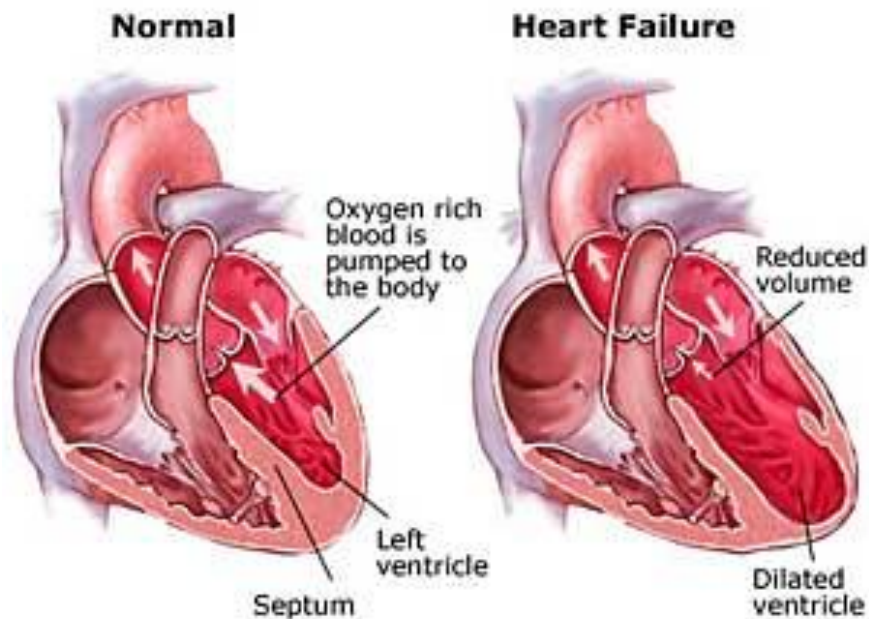
Etiopatogeneze systolické a diastolické dysfunkce LK a srdečního selhání

- systolická dysfunkce - je důsledkem snížené kontraktility
- diastolická dysfunkce - je důsledkem snížené poddajnosti komory
- srdeční selhání - je vyvrcholením dysfunkce komor(y), která v případě chronického selhání se vyvíjí delší dobu. Nejčastěji jde o systolickou dysfunkci, někdy i diastolická dysfunkce (např. hypertrofická kardiomyopatie)



Srdeční selhání

- srdce není schopno zajistit dostatečný srdeční výdej k pokrytí cirkulačních a metabolických potřeb organismu
- klinicky se manifestuje příznaky systémového či plicního žilního městnání v kombinaci s poklesem systémového prokrvení
- po vyčerpání možností adaptačních mechanismů dochází ke kompletnímu zhroucení oběhu
- k rozvoji selhání srdce jsou náchylní zejména novorozenci a kojenci



Srdeční selhání

Akutní srdeční selhání

- náhle vzniká dysfunkce myokardu
- klinické známky selhání s uplatněním aktivace sympatiku (tachykardie, pocení, periferní hypoperfuze a oligurie) a Frankova-Starlingova zákona („energie potřebná na kontrakci je úměrná výchozí délce srdečních vláken“)

Chronické srdeční selhání

- uplatňují se typické kompenzační mechanismy: hypertrofie myokardu, aktivace systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)
- dochází ke snížení diurézy s retencí Na a vody, a tím ke zvýšení cirkulujícího objemu



Srdeční selhání

Etiologie

Kardiální příčiny

1. vrozené srdeční vady

- u tlakového přetížení srdeční komory (např. aortální stenóza, syndrom hypoplastického levého srdce atd.)
- u objemové zátěže komory (aortální insuficience atd.),
- systolická dysfunkce komory (mitrální insuficience atd.)
- kombinace uvedených faktorů (společná srdeční komora atd.)
- ischemie myokardu (anomální odstup levé koronární tepny z plicnice)

2 získaná onemocnění srdce

- arytmie (tachydysrytmie, AV bloky)
- kardiomyopatie
- myokarditida
- revmatická horečka (febris rheumatica) a revmatické srdeční onemocnění (dysfunkce chlopní)
- perikarditida
- tumory srdce (rhabdomyosarkom)

Srdeční selhání

Etiologie

Extrakardiální příčiny

- chronická obstrukce dýchacích cest
- těžká anemie, polycytémie
- metabolické vady (glykogenózy, mukopolysacharidózy, deficit karnitinu)
- degenerativní neuromuskulární onemocnění (Duchennova svalová dystrofie)
- cytostatika (doxorubicin, adriamycin)
- endokrinní poruchy (tyreopatie, adrenální insuficience)
- cévní abnormality (AV píštěle, hemangiomy, cévní tumory)
- iatrogenní (rychlé parenterální převody roztoků, zejm. krve a krevních derivátů)

Srdeční selhání

Diagnostika

Echokardiografie

RTG hrudníku

EKG

Laboratorní vyšetření

1. krevní plyny

- objemové přetížení LK s městnáním v plicním řečišti způsobí poruchu ventilace/perfuze a zvýrazní intrapulmonální P-L zkraty → hypoxémie a hyperkapnie

2. krevní obraz a sedimentace ery

- pokles hladiny Hb a hodnot hematokritu svědčí pro retenci tekutiny v organismu
- vysoké hodnoty Hb = dlouhotrvající tkáňová hypoperfuze a hypoxémie
- zánět = sedimentace zvýšená, při chronickém srdečním selhání = sedimentace snižená

Srdeční selhání

Diagnostika

Laboratorní vyšetření

3. Biochemie séra a moči

- hyponatremie dilučního původu při zadržování tekutin v organismu
- hypochloremie - důsledek vzestupu bikarbonátu a léčby kličkovými diuretiky
- hypokalemie - může být v souvislosti s podáváním kličkových diuretik a sekundárním **hyperaldosteronismem**, který srdeční selhání provází
- hyperkalemie je naopak důsledkem snížené renální funkce nebo již tkáňového poškození při významně sníženém srdečním výdeji
- zvýšení urey a kreatininu je obrazem významného snížení renálních funkcí

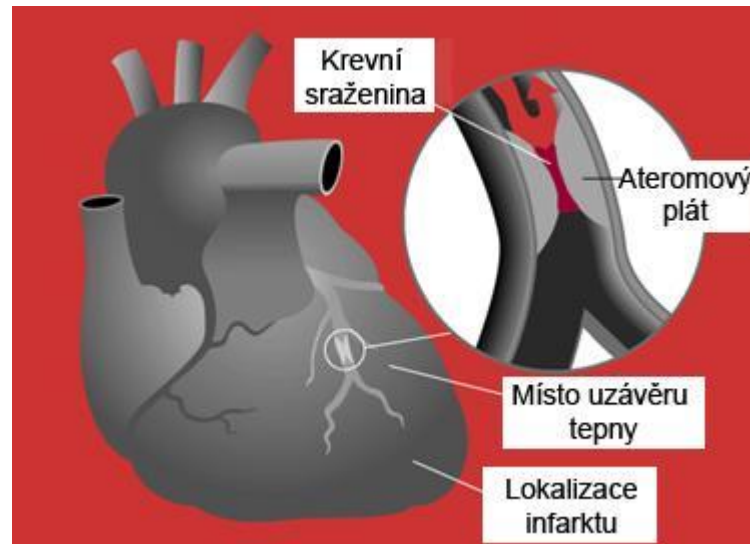
Srdeční selhání

Diagnostika (v rámci VSV v novorozeneckém a časném kojeneckém věku)

- hypoglykémie - projev deplece jaterního glykogenu
- hypokalcemie - přítomna u pacientů se známkami snížení systémové cirkulace
- vysoká osmolalita moči, často albuminurie a erytrocyturie (makroskopická i mikroskopická).
- v důsledku **sekundárního hyperaldosteronismu** je v moči nápadně nízký odpad Na při vyším odpadu K (poměr odpadu Na/K < 1, resp. U-Na < 10 mmol/l)

Ischemická choroba srdce

- onemocnění, při kterém se aterosklerotické pláty ukládají v koronárním řečišti, kde jsou příčinou sníženého průtoku krve v srdečním svalu - myokardu
- srdeční sval trpí nedokrevností - ischemií
- klinickým projevem tohoto nepoměru mezi dodávkou a poptávkou kyslíku je bolest na hrudi - angina pectoris (AP)
- finálním stádiem je koagulační nekróza srdečního svaly - infarkt myokardu



Infarkt myokardu

- srdeční mrtvice = je náhlé přerušení krevního zásobování části srdce
- akutní nekróza (smrt) okrsku kardiomyocytů vznikající v důsledku prolongované ischémie



- vyskytuje více u mužů než u žen
- nejvíce ohroženi jsou muži nad 50 let a ženy nad 60 let
- toto onemocnění se však nevyhýbá také mladším lidem, kteří mají nadměrnou srážlivost krve, genetické dispozice či velmi špatnou životosprávu
- spolu s AP jsou ischemickou chorobou srdeční (IČS), na kterou ročně umírají statisíce lidí

Infarkt myokardu

Etiologie

- příčinou ischémie je náhlý uzávěr koronární tepny nebo její extrémní progredující zúžení:
 - ruptura aterosklerotického plátu s nasedající intrakoronární trombózou (aterosklerotický plát vzniká dlouhodobým ukládáním tukových látek do stěny cévy, podkladem je tedy ateroskleróza)
 - embolizace koronární tepny - vmetek krevní sraženiny, která vznikla v jiném místě cévního řečiště
 - céva může být uzavřena také vzduchovou bublinkou (příhody při potápění)
 - spasmus, arteritida
- následek uzávěru koronární tepny může být zástava oběhu (náhlá srdeční smrt)
- v akutní fázi může nastat také kritické oslabení srdeční činnosti s kardiogenním šokem
- pokud není krevní proud v postižené tepně obnoven do 2 hodin dochází k nevratnému poškození postižené části srdce
- obnovení průtoku krve i po 2 hodinách má však dobré výsledky

Infarkt myokardu

Rizikové faktory

- porucha lipidového metabolismu
- kouření
- hypertenze
- diabetes mellitus
- břišní typ obezity
- psychosociální faktory
- nedostatečná konzumace ovoce a zeleniny
- nedostatečná pohybová aktivita
- nadměrná konzumace alkoholu



Infarkt myokardu

Příznaky

- déletrvající (přes 10 minut) tlaková krutá svíravá bolest v oblasti srdce a hrudní kosti
- bolest neustupuje a je stále silná v jakýchkoli polohách
- typické je vyzařování bolesti do ramene, krku a levé ruky a lopatky
- nadměrné pocení
- úzkost a dušnost
- mohou se také objevit bolesti zad, břicha a čelisti
- většinou se bolest dostavuje náhle, často v klidu nebo ve spánku



Akutní infarkt myokardu

- infarkt, který pacienta přímo ohrožuje na životě
- v koronárních tepnách více uzávěrů nebo se uzávěr nachází v místě nad větvením koronární tepny
- rozsah poškození srdečního svalu mnohem větší

Diagnostika

Komponenta	Mr [Da]	Biologický poločas	Lokalizace v buňce
Kreatinkináza (CK)	86 000	17 h	cytoplazma
• izoenzym MB (CK-MB)	86 000	13 h	
Laktátdehydrogenáza (LD) (především izoenzym LD ₁)	135 000	110 h	
Myoglobin	17 800	15 min	
Srdeční troponin T (cTnT) (cytoplazmatická frakce)	37 000	2-4 h	
Srdeční troponin I (cTnI) (cytoplazmatická frakce)	22 500	2-4 h	fibrilární kontraktilní komplex
Srdeční troponin T (cTnT)	37 000	2-4 h	
Srdeční troponin I (cTnI)	22 500	2-4 h	
Aspartátaminotransferáza (AST) (mitochondriální izoenzym)	93 000	34 h	mitochondrie

Akutní infarkt myokardu

Diagnostika

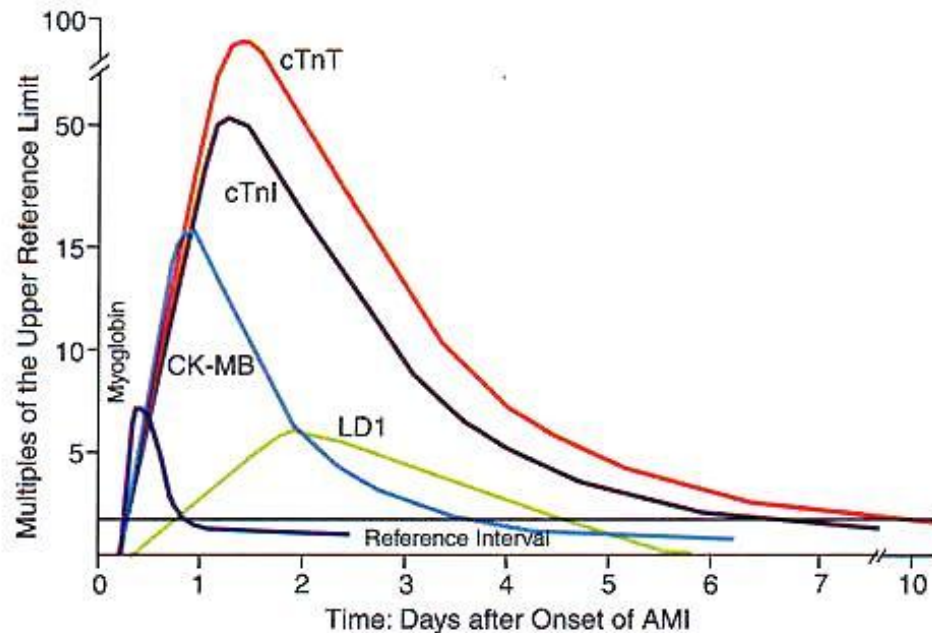


Figure 1. Release of cardiac biomarkers into blood following AMI. Time zero is defined as the moment of onset of symptoms. Marker concentrations are expressed in a common scale—as multiples of the upper reference limit for that marker.¹¹

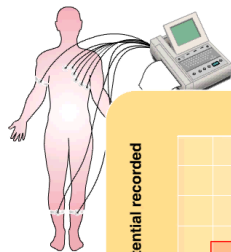
cTnT = cardiac troponin T

cTnI = cardiac troponin I

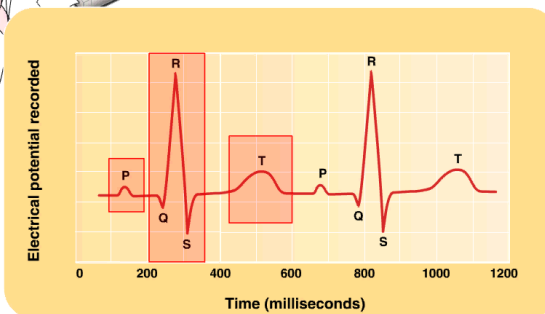
Srdce

Převodní systém

- SA - uzel
- internodální síňové spoje
- AV - uzel
- Hisův svazek
- Pravé a levé raménko Tawarovo
- Purkyňova vlákna



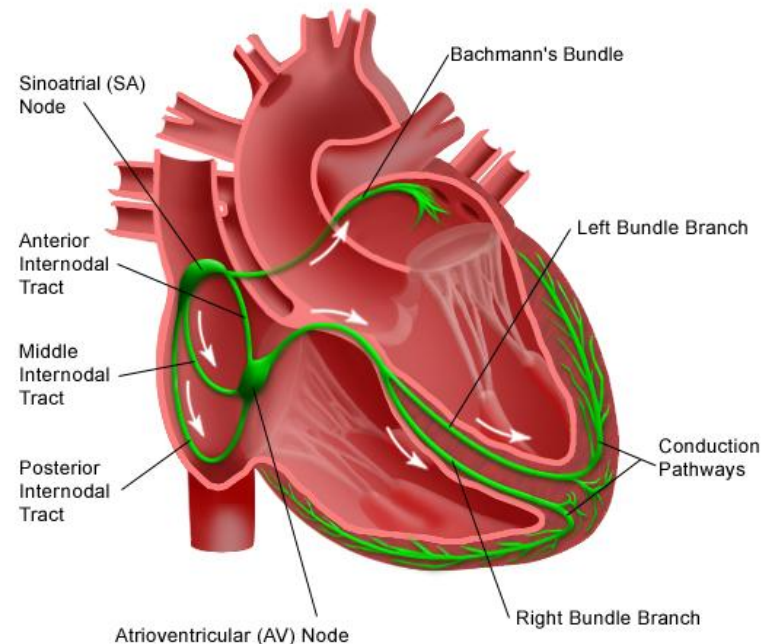
Normal ECG Tracing



When you have finished reading, click continue.

[continue](#)

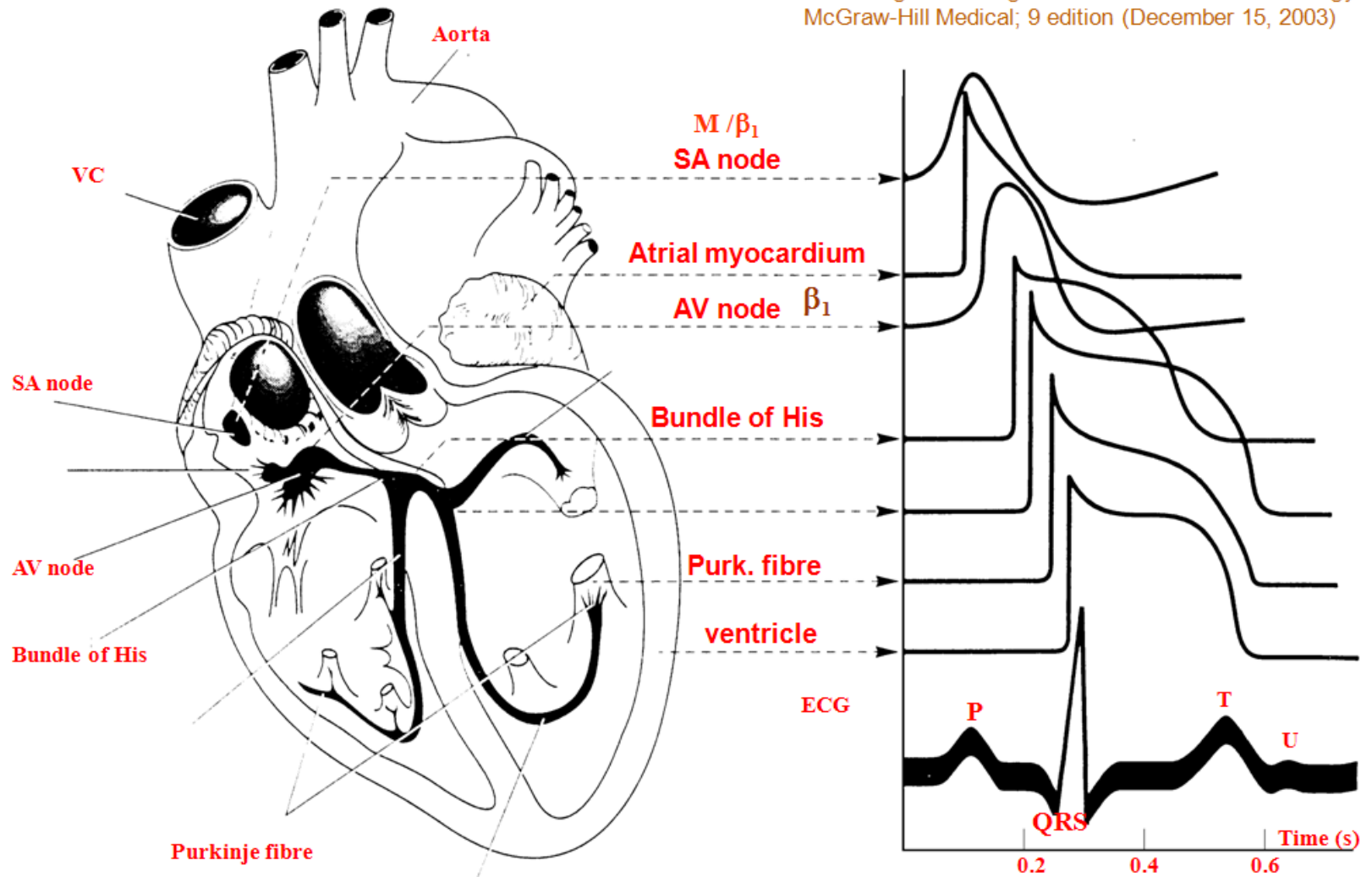
Electrical System of the Heart



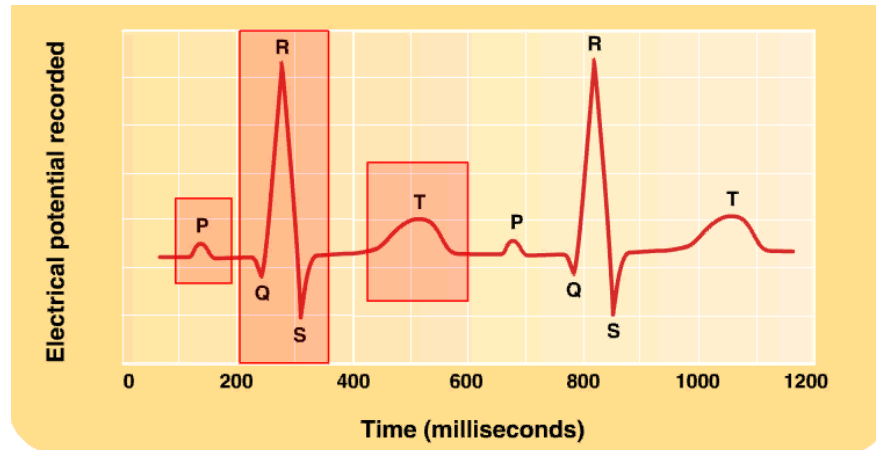
Srdce

Vedení elektrického signálu srdcem

According to Katzung's Basic & Clinical Pharmacology.
McGraw-Hill Medical; 9 edition (December 15, 2003)



EKG



vlna P	obraz elektrické aktivity síní
interval PQ	čas vedení vzruchu AV uzlem
komplex QRS	obraz elektrické aktivity komor
ST segment	mezi koncem QRS komplexu a nástupem T vlny fyziologicky v izoelektrické rovině
vlna T	obraz ústupu elektrického podráždění komor
vlna U	pozitivní či negativní vlna - nekonstantní, většinou nemá klinický význam

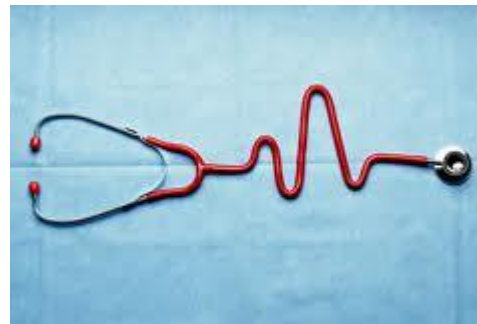
EKG

Popis EKG

- rytmus - sinusový, arytmie
- frekvence - norma 60-100/min, tachyarytmie, bradyarytmie
- popis vln, segmentů a intervalů
 - výška a tvar QRS komplexu (hypertrofie srdečních komor, perikarditida, blokády ramének, preexcitace)
 - časové intervaly - PQ, QRS, QT
 - ST segment a vlna T - diagnostika akutních koronárních syndromů
- elektrická osa srdeční
- závěr

Poruchy srdečního rytmu = arytmie

- abnormalita elektrického signálu srdce, jejíž příčinou je porucha
 1. vzniku signálu
 2. převodu
 3. obojího
- arytmie definujeme per exclusionem - tj. každý rytmus odlišný od normálního sinusového rytmu je arytmie (může být i pravidelná)



Arytmie

Etiologie (arytmogenní substrát)

- problémy vegetativního nervového systému (nervová labilita, kompenzace srdečního selhání, šok, úzkost)
- ischemie, hypoxie and reperfúze, změny pH
- iontová nerovnováha
- onemocnění myokardu - hypertrofie, dilatace, amyloidóza, jizva po AIM
- zánět (myokarditis)
- léky (β -blokátory, digitalis, antiarytmika)
- celkový stav (traumata, endokrinopatie...)
- genetické příčiny (mutace genů pro iontové kanály)
- aberantní vedení - např. Kentův svazek (WPW syndrom - přídatná dráha mezi síněmi a komorami obcházející AV uzel) - asi u 1% populace, většinou je asymptomatický

Arytmie

Arytmogenní mechanismus

- arytmie vznikají v zásadě na čtyřech principech:
 1. Změněná automaticita (závisí hlavně na poklesu membránového napětí ve fázi 4)
 2. Re-entry
 3. Spouštěná (triggered) aktivita
 4. Převodní blokády

Dělení arytmii dle

- frekvence - bradyarytmie / tachyarytmie
- lokalizace - supraventrikulární / ventrikulární
- mechanismu - porucha vzniku / vedení signálu

Arytmie

1. Bradyarytmie

- SA blok
- syndrom nemocného SA uzlu (sick-sinus syndrome)
- AV blokády

2. Tachyarytmie

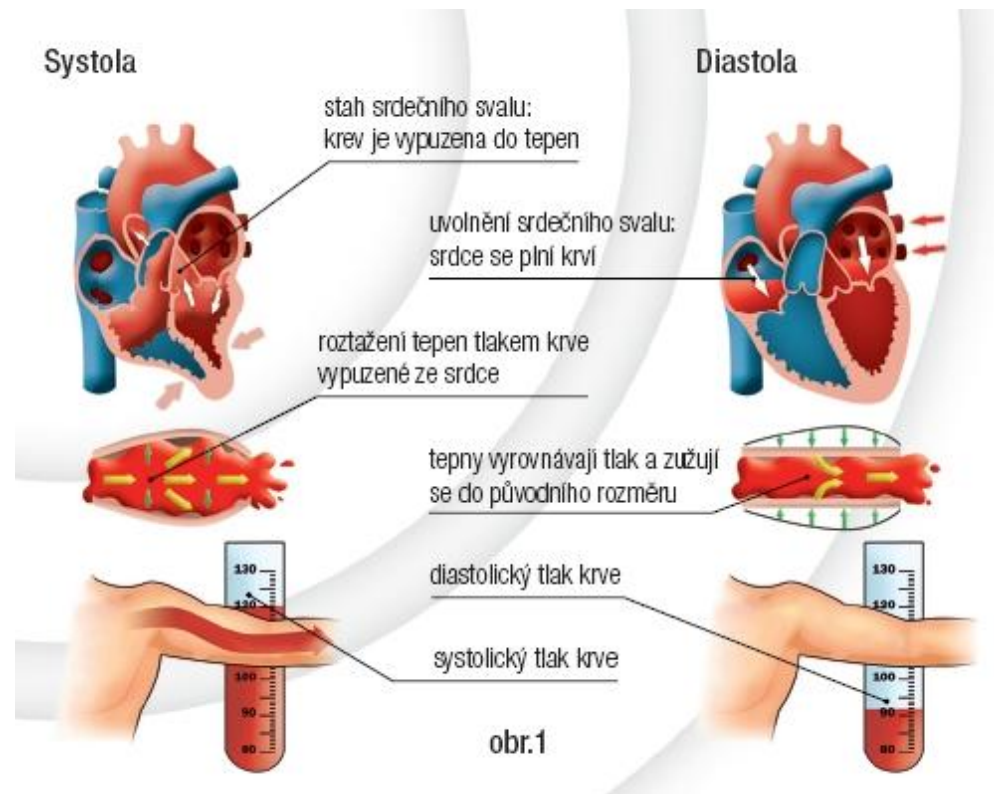
- supraventrikulární
 - SV extrasystoly - atriální, junkční
 - atriální tachykardie, flutter, fibrilace
 - AV nodální re-entry tachykardie (AVNRT)
 - AV re-entry tachykardie (Wolf-Parkinson-White syndrom)
- komorové
 - komorové extrasystoly
 - komorové tachykardie
 - fibrilace komor



Tlak krve

TK je výsledkem působení

- genetických faktorů
- faktoru zevního prostředí
- endogenních regulačních mechanismů



RAAS

Renin-angiotenzin-aldosteronový systém

- je jedním z hlavních neurohumorálních regulátorů fyziologické homeostázy
- primárním podnětem pro jeho aktivaci je vyplavení reninu z juxtaglomerulárních b., lokalizovaných v medii aferentních renálních arteriol, k tomu může dojít na základě:
 1. poklesu průtoku krve aferentní arteriolou (např. hypotenze různé etiologie, stenóza renální arterie)
 2. snížení přívodu NaCl do oblasti macula densa distálního tubulu
 3. aktivace β_1 -adrenoreceptorů v oblasti juxtaglomerulárních buněk

RAAS

Renin-angiotenzin-aldosteronový systém

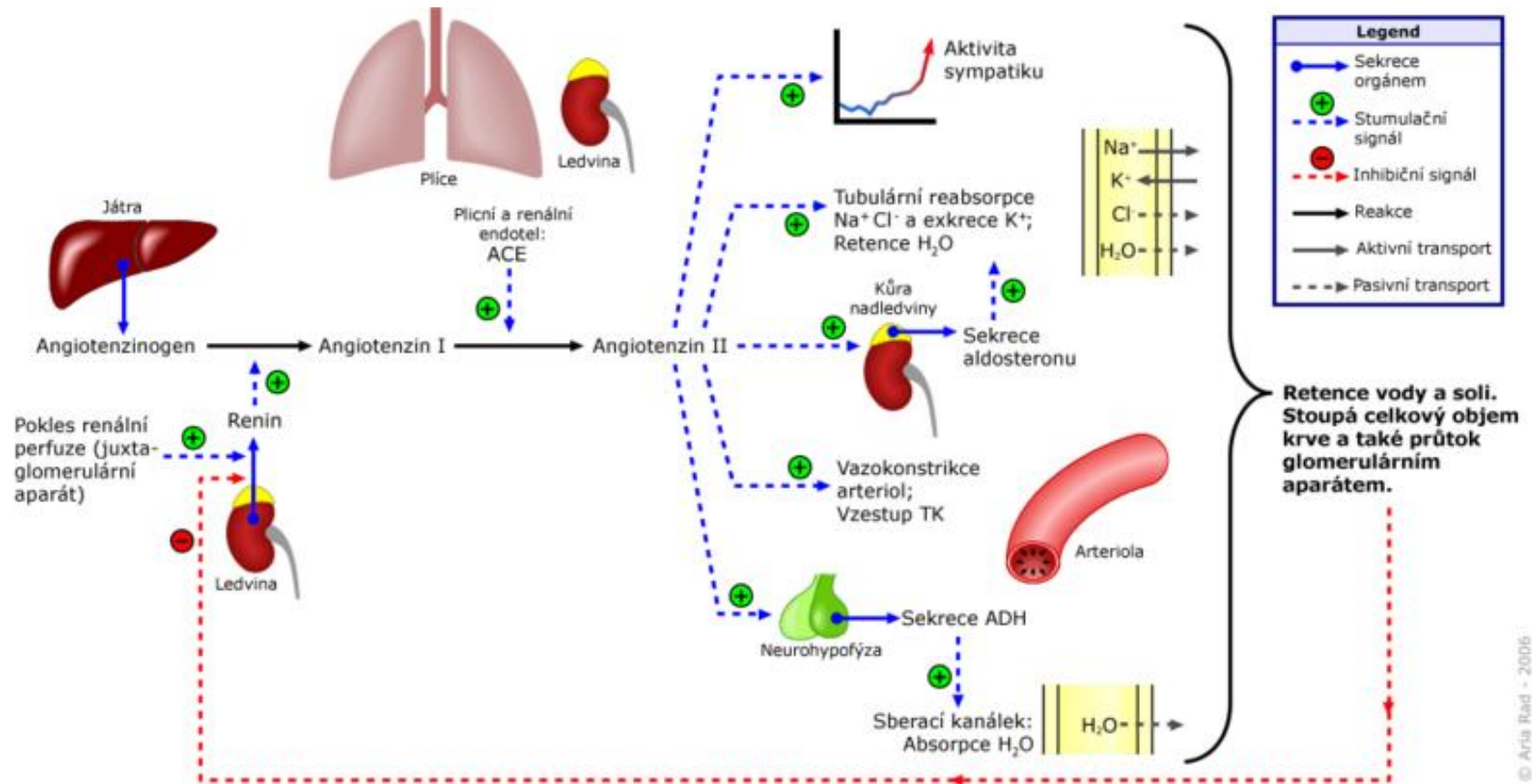
- **renin** má vliv na odštěpení dekaeptidu **angiotenzinu I (AGI)** z angiotenzinogenu
- z **AGI** je následně **angiotenzin-konvertujícím enzymem (ACE)** odštěpen histidin a leucin v pozici 9 a 10 → oktapeptid **angiotenzin II (AGII)**
- **ACE** katalyzuje rovněž inaktivaci **bradykininu** (lokální tkáňový hormon - vazodilatace a zvýšení vaskulární permeability)

- sekrece reninu je stimulována prostaglandiny (PGI₂, PGE₂) a inhibována β-blokátory



RAAS

Renin-angiotenzin-aldosteronový systém



Hypertenze

Sekundární (5 %)

- \uparrow TK je symptomem jiného primárního onemocnění
1. renální
 2. endokrinní
 - prim. hyperaldosteronismus
 - feochromocytom
 - Cushingův syndrom
 - akromegalie
 3. monogenní formy hypertenze
 - mutace genů ovlivňujících hospodaření s Na



Esenciální (95 %)

- známe mnoho patogenetických mechanismů, ale ne vlastní etiologickou příčinu
- v ledvině

Esenciální hypertenze

Kritéria

- TK \geq 140/90 mmHg u dospělého bez ohledu na věk v klidu ($>$ 10 min) opakovaně min. 2× ze 3 měření v odstupu několika dní
- u diabetiků a chronického selhání ledvin by měl být tlak $<$ 130/80 mmHg

Stupeň

- mírná 140 - 179/90 - 104
- středně závažná 180 - 199/105 - 114
- těžká \geq 200/115
- izolovaná systolická hypertenze STK $>$ 160 při DBP $<$ 90 mmHg
- rezistentní \geq 140/90 při kombinaci 3 antihypertenziv

Stádia

- I - prosté zvýšení TK bez orgánových změn
- II - hypertrofie LK, mikroalbumin-/proteinurie, kalcifikace aorty
- III - srdeční selhání, renální insuficience, CMP

Esenciální hypertenze

- není jen prostou hemodynamickou odchylkou ale je až v 80% případů sdružena s řadou metabolických odchylek
- inzulinová rezistence / porušená glukózová tolerance / diabetes
- obezita
- dyslipidemie
- jejich společný výskyt je častější než by odpovídalo náhodnému souvškytu = **METABOLICKÝ SYNDROM**

Genetický základ EH

- 20 - 40 % variability TK je určeno geneticky
- hypertenze je jednoznačným rizikovým faktorem kardiovaskulární a cerebrovaskulární mortality a rizikovým faktorem selhání ledvin
- vzestup o každých 20 mmHg SBP a 10 mmHg DBP zdvojnásobuje riziko (významně potencuje proces aterogeneze - mechanické poškození endotelu usnadňuje působení všech ostatních faktorů a při již rozvinuté ateroskleróze napomáhá její akutní manifestaci (ruptura plátu)

Esenciální hypertenze

Vnější faktory

1. příjem Na (soli)

- po snížení příjmu obvykle pokles TK (i když ne vždy)
- zvýšená citlivost k Na se uplatňuje zejm. v některých populacích (zejm. černoši), kde je příjem Na obecně nízký, a proto je zajištěna intenzivní reabsorpce Na (přetrvává i v jiných podmínkách - "gen otroků")
- na druhou stranu např. v Evropě je příjem soli obecně vysoký, a přesto ne všichni jsou hypertonici (evidentně různá citlivost)

2. chronický stres

- zpočátku reaktivní \uparrow TK vede k remodelaci cévní stěny, a tím fixaci hypertenze (prokázáno např. studii srovnávající skupiny osob stejného věku a pohlaví ale různých profesí = úrovní stresu žijících ve stejném prostředí např. jeptišky, letečtí dispečeri)

3. nárůst tělesné váhy / nadváha / obezita

4. alkohol ?

Esenciální hypertenze

Patogeneze - heterogenní onemocnění

1. vše co ovlivňuje **srdeční výdej**

- zvýšená aktivita sympatického nervového systému
- snížená citlivost k inzulínu
- snížená senzitivita baroreflexu
- aktivace osy hypotalamus - hypofýza (ACTH) - nadledvina (glukokortikoidy a aldosteron)
- zvýš. velikost levé komory

2. vše co ovlivňuje **cirkulující volum**

- vyšší plazmatické hladiny jednotlivých součástí RAS (t.j. hladina reninu, ACE, AGT)
- variabilita enzymů syntetizujících steroidy, zejm. aldosteron-syntetázy
- zvýš. citlivost k Na (centrální osmorecepce a tubuloglomerulární zpětná vazba)
- snížená citlivost k inzulínu
- změny hladin nebo působení atriálního natriuretického peptidu (ANP)

Esenciální hypertenze

3. vše co ovlivňuje **periferní rezistenci**
 - zvýšená aktivita sympatického nervového systému
 - vyšší plazmatické hladiny jednotlivých součástí RAS (t.j. hladina reninu, ACE, AGT)
 - zvýš. aktivace ATR1 jako důsledek genet. variability
 - kalikrein-kininový systém
 - poměr mezi hladinami para-/autokrinních vazopresorických (endotelin, TXA) a vazodilatačních mediátorů (NO, adenosin)
4. vše co ovlivňuje **poddajnost, hypertrofii a remodelaci cév**
 - růstové faktory jejich receptory
 - oxidační stres
 - změněné transportní procesy na buněčné membráně (Na⁺/H⁺ transport)
5. ostatní
 - snížený počet nefronů
 - fetální programování

Esenciální hypertenze

1. inzulinová rezistence

inzulin:

- má anti-natriuretický efekt (stimuluje Na^+/K^+ ATP-ázu \rightarrow zvýšená reabsorbce Na v prox. i dist. tubulu)
- zvyšuje aktivitu sympatiku (tedy \uparrow CO, perif. rezistence a vazokonstrikce v ledvině, sekrece reninu)

2. sympatický nervový systém

- kontroluje Q = průtok (tedy CO) i R = rezistence
- noradrenalin z adrenergních nerv. zakončení a cirkulující adrenalin z dřene nadledvin:
 - α_1 -receptory - konstrikce perif. arteriol (včetně afferentní a efferentní arterioly \rightarrow pokles RBF (renal blood flow) a GFR \rightarrow zvýšená resorbce Na)
 - β_1 -receptory - v srdci ionotropní a chronotropní účinek
 - β_1 -receptory - v ledvině stimulují uvolnění reninu z granulárních JG b., a tím aktivaci systémového RAS

Esenciální hypertenze

3. RAS - kaskáda enzymatických reakcí vedoucích k vytvoření ATII systémový efekt

- vazopresorický efekt
- aktivace fosfolipázy C → PIP2 (fosfatidylinositol 4,5-bifosfát) štěpen na IP3 a DAG → mobilizace intracelulárního Ca
- stimulace uvolňování **aldosteronu** v kůře nadledvin (reabsorbce Na a vylučování K v distálním tubulu a sběrném kanálku)
- ve dřeni nadledvinek AGII facilituje uvolnění **katecholaminů**
- centrálně zvyšuje tonus sympatiku (stimuluje uvolňování katecholaminů z nervových zakončení)
- v neurohypofýze AGII stimuluje sekreci **vasopresinu** (ADH) s následnou retencí vody (vazba AGII na specifický AT1-receptor)
- při dlouhodobém vzestupu koncentrace AGII → silný proonkogenní vliv - je stimulován růst hladkých svalových buněk cév a příčně pruhované svaloviny srdce, zvyšuje se syntéza kolagenu a zvyšuje se tvorba superoxidových radikálů

Esenciální hypertenze

3. RAS - kaskáda enzymatických reakcí vedoucích k vytvoření ATII

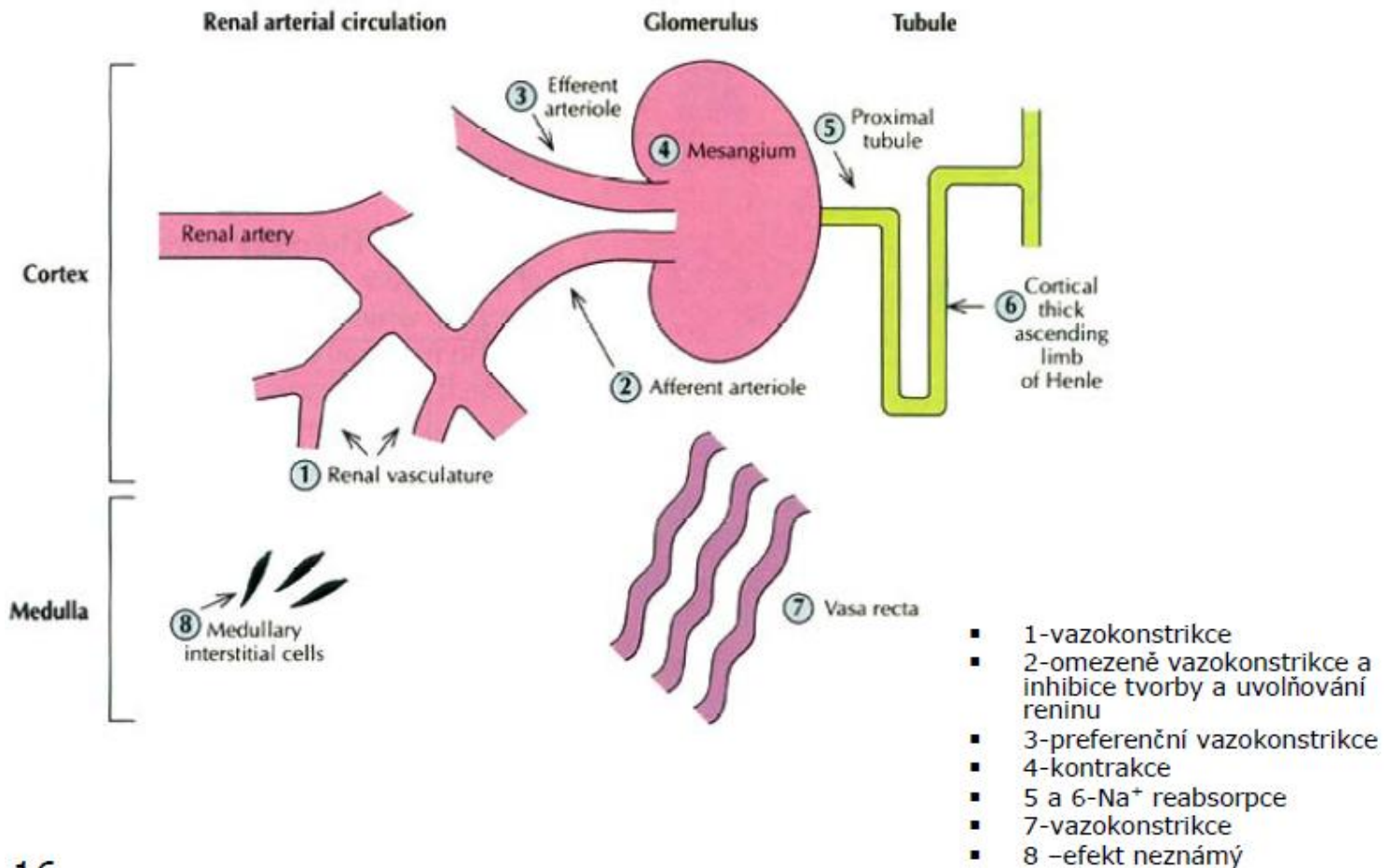
lokální účinek systémového ATII + zejm. lokálně tvořený AGT → ATII

- ATII - silný vazokonstriktor, způsobuje hypertenzi, přispívá k rozvoji aterosklerózy stimulací proliferace buněk cévní hladké svaloviny
- dlouhodobější efekt zejm. v cévní stěně, myokardu a ledvině
- hypertrofie a remodelace cévní stěny a myokardu
- v ledvině hypertrofie glomerulů, proliferace mesangia a konstrikce vasa efferentia → zvyšuje reabsorpci Na v proximálním tubulu



Esenciální hypertenze

Lokální působení AT II v ledvině



Esenciální hypertenze

4. vazokonstrikční a vazodilatační mediátory

oxid dusnatý (NO)

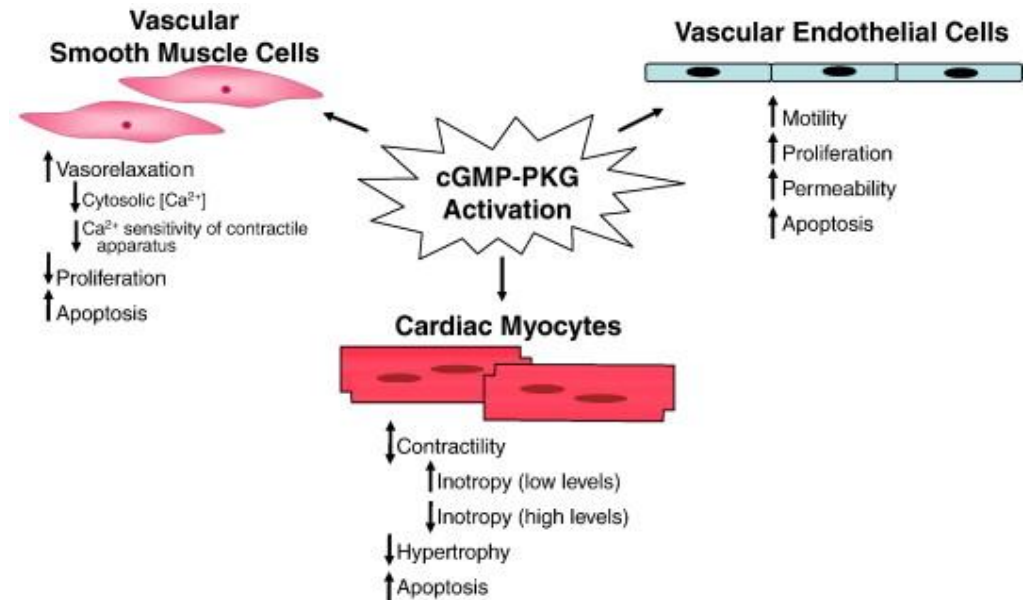
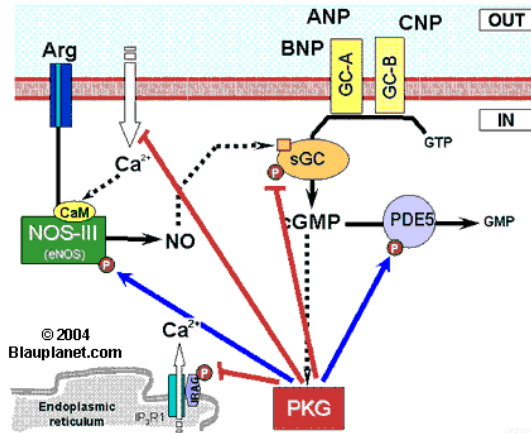
- tvořen NO syntetázou (NOS) - jednak konstitutivně exprimovanou (cNOS) a jednak indukibilní (iNOS)
- vede k relaxaci hl. svalstva cév
- inhibuje proliferaci bb.
- moduluje efekt jiných faktorů (ATII, endotelin, noradrenalin,...)

endotelin

- produkován endotelovými bb.
- velmi silný vazokonstriktor
- vazba na receptory

Esenciální hypertenze

NOS/NO/cGMP/PKG



PKG = protein kinase G enzyme

Nemoci periferních cév

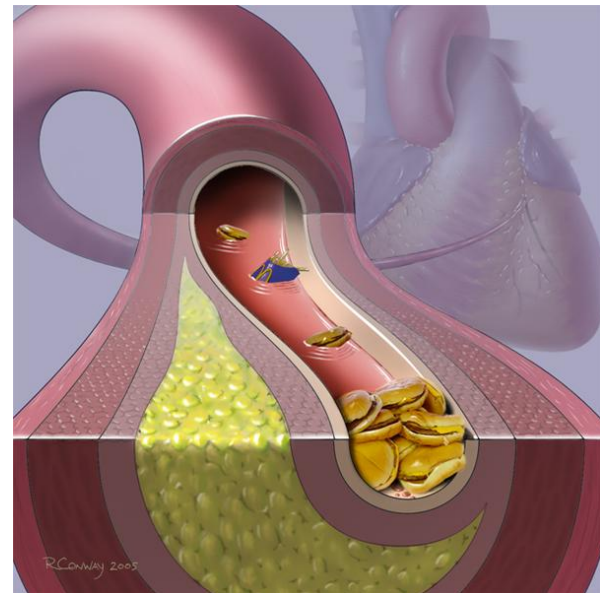
- zahrnuje všechny choroby způsobené obstrukcí velkých arterií (tepen) rukou a nohou, kdy obtíže mohou vyplynout
- z aterosklerózy (kornatění tepen)
- ze zánětlivých procesů vedoucích ke stenóze (zúžení) tepen,
- z embolismu či z trombotických formací

Ischemická choroba dolních končetin (ICHDK)

- je projevem systémové aterosklerózy v tepnách
- křečovitě svalové bolesti vázané na námahu a rychle odeznívající při odpočinku
- později - noční bolesti, nehojící se vředy, změny barvy a teploty kůže na postižené končetině, kůže bývá suchá, promodralá, chladná, zpomalený růst ochlupení a nehtů
- až amputace

Ateroskleróza

- athera = kaše, atheroma = „kašovitý tumor“, sclerosis = ztluštění
- zánětlivé onemocnění cévní stěny („kornatění tepen“) charakterizované akumulací lipidů v přeměněných makrofázích - pěnových buňkách
- vzniká tak aterosklerotický plát, který v závislosti na své stabilitě může způsobit akutní či chronickou okluzi
- způsobuje poškození cévy - rozšíření cévy, její rupturu, nejč. částečná obturace jejího lumenu

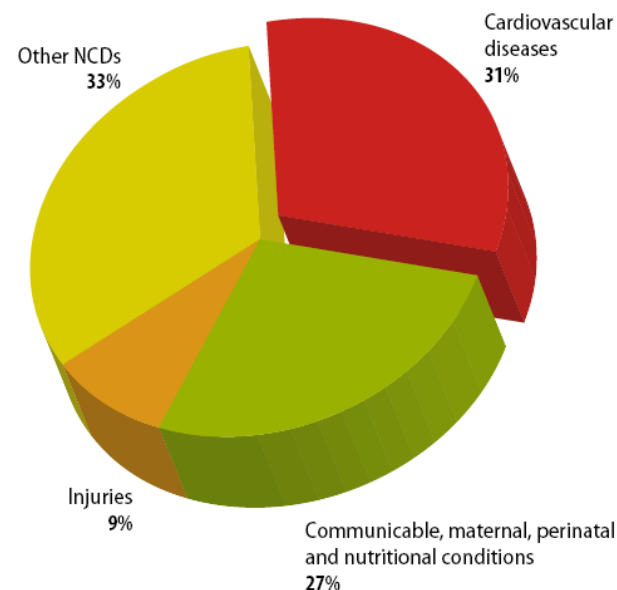


Ateroskleróza

Epidemiologie

- kardiovaskulární choroby tvoří celosvětově asi 1/3 všech úmrtí (nejčastější příčina)
- v ČR a Evropě je podíl cca $\frac{1}{2}$
- z toho asi 80 % připadá na nemoci spojené s aterosklerózou, zejména srdce a mozku
- jedná se také o nejrozšířenější příčinu morbiditu a invalidity

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



Ateroskleróza

Patogeneze aterosklerózy

- aktivované endotelové buňky přitahují do místa léze :
 - monocyty/makrofágy a T-lymfocyty z krevní cirkulace
 - buňky vaskulární hladké svaloviny z medie
- subendotelový prostor se postupně zvětšuje (**zvýšená cytoadheze**)
- současné **zvýšení permeability endotelové výstelky** umožňuje pronikání lipoproteinových částic do tohoto prostoru, dochází v nich k lipoperoxidaci působením reaktivních forem kyslíku a dusíku, které nebyly zneškodněny antioxidačním mechanismem



Ateroskleróza

Průběh aterosklerózy

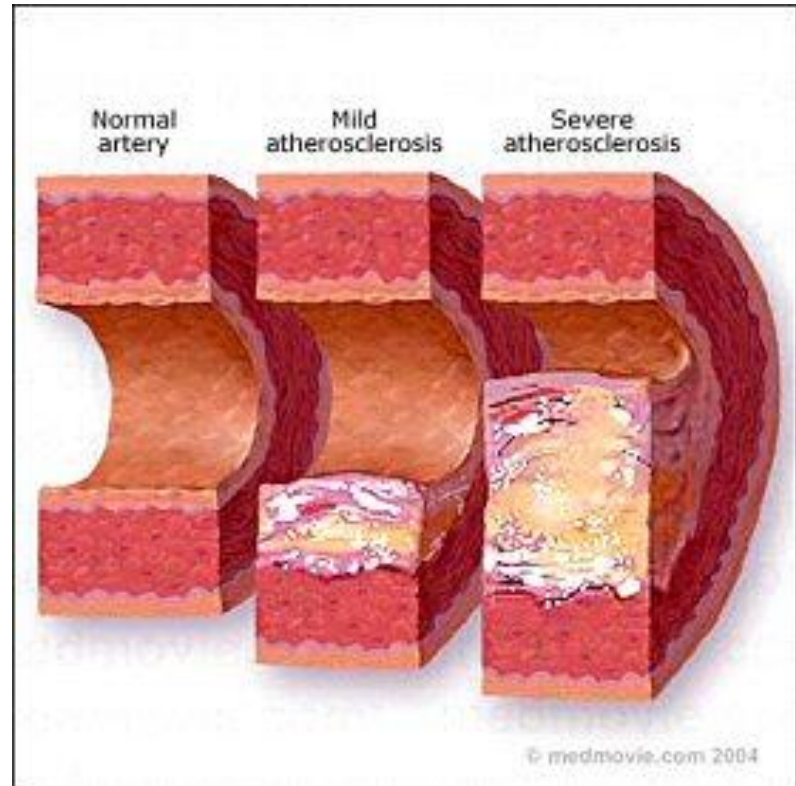
- vychytávání oxidovaných lipoproteinů (zejm. LDL) makrofágy pomocí svých „scavengerových“ (čistících) receptorů a jejich přeměna v pěnové buňky
- stěna cévy se v místě poškození ztlušťuje (migrací a proliferací buněk hladké svaloviny, tvorbou extracelulární matrix, nekrotickými depozity z rozpadlých pěnových buněk)
- stěna cévy dostává prokoagulační vlastnosti
- tvorba **aterómu** (ateromového plátu)
- klinické příznaky se projeví, až když pokročilé léze stěny cévní se komplikují rupturou obalu ateromového plátu, krvácením do plátu, vznikem trombózy nebo embolu



Ateroskleróza

Stádia aterosklerózy

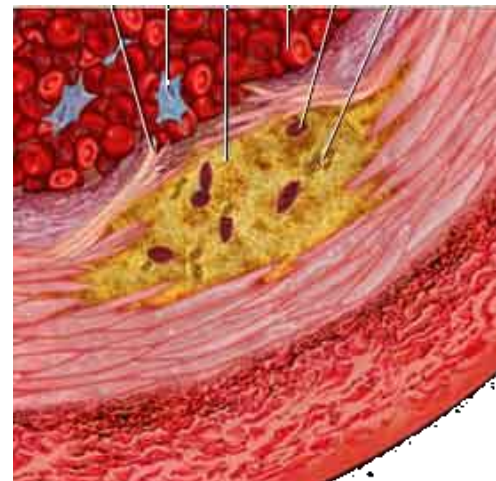
- iniciace
- zánět
- tvorba fibrózní čepičky
- ruptura plaku
- trombóza



Ateroskleróza

Patogeneze aterosklerózy - uplatňuje více mechanismů:

1. „endoteliální“ - mechanické poškození endotelu a cévní stěny
2. „zánětlivý“
3. „lipidový“ - metabolické poškození



Ateroskleróza

Fce endotelu

- antitrombotická - brání adhezi a aktivaci tro (kolagen a vWf), aktivuje fibrinolýzu, inaktivuje koagulační faktory (trombomodulin)
- ovlivňuje činnost hladkých cévních svalů, a tím cévní průsvit (NO a endotelin)
- bariéra pro přestup složek krevní plazmy do cévní stěny
- exprimuje spec. adhezivní molekuly pro leu
- vytváří některé cytokiny, kt. ovl. stabilitu cévní stěny nebo mitogenní úč. na cílové b.

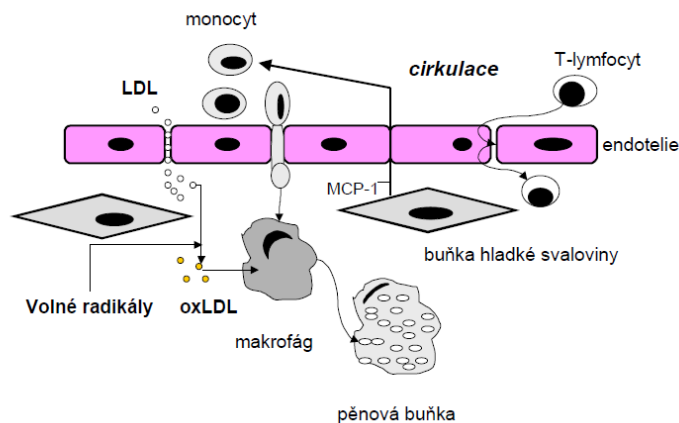


Ateroskleróza

Endoteliální dysfunkce

- zvýšená cytoadheze - protrombotické nastavení
- snížená schopnost vasodilatace
- zvýšená propustnost endotelu
- endoteliální dysfunkce časově předchází rozvoji aterosklerózy
- projevuje se zejména sníženou syntézou NO

Obr.: Schéma počáteční fáze dysfunkce endotelu



Ateroskleróza

Faktory atherogeneze

- **HT** - oxidační stres, mechanické poškození endotelu - „střižné napětí“ (shear stress) cévní stěny při arteriální HT nebo u změny způsobu proudění z laminárního na turbulentní proudění
- **diabetes** (hyperglykemie, AGE) - oxidační stres, neenzymová glykace proteinů endotelu
- **LDL - částice** modifikovány oxidací, glykací (u diabetu), agregací s proteoglykany nebo inkorporací do imunitních komplexů = lipotoxicita



Ateroskleróza

Faktory atherogeneze

- HT
- **ATII** se váže na specifický receptor (AT-1) → uvolnění reaktivních forem kyslíku a dusíku v různých buňkách stěny arterií
- oxidační stres navozuje atrakci a aktivaci monocytů, což vede k produkci MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1)
- cestou superoxidového aniontu nabuzeného AT-1 receptorem je stimulována tvorba ICAM-1 a VCAM-1 v endotelových buňkách, aktivaci fosfolipasy C (PLC) , zvýšení koncentrace intracelulárního Ca^{2+} a kontrakci hladké svaloviny
- zvyšuje se dále proteosyntéza a hypertrofie hladké svaloviny stěny cévní
- AT-1 také zvyšuje aktivitu lipoxygenasy v buňkách hladké svaloviny, což podporuje zánětlivou reakci a lipoperoxidaci LDL (exprimuje se receptor pro oxLDL - LOX-receptor)
- ATII prostřednictvím aktivace receptoru AT-1 podporuje atherogenezi ve všech stádiích vývoje
- **ACE2** (karboxypeptidasa) katalyzuje odštěpování C-terminálního konce ATI za vzniku nonapeptidu, který se po další peptidolýze mění na heptapeptid
- heptapeptid ATI nepůsobí vazokonstrikci, ale vazodilataci, a tedy nezvyšuje TK

Ateroskleróza

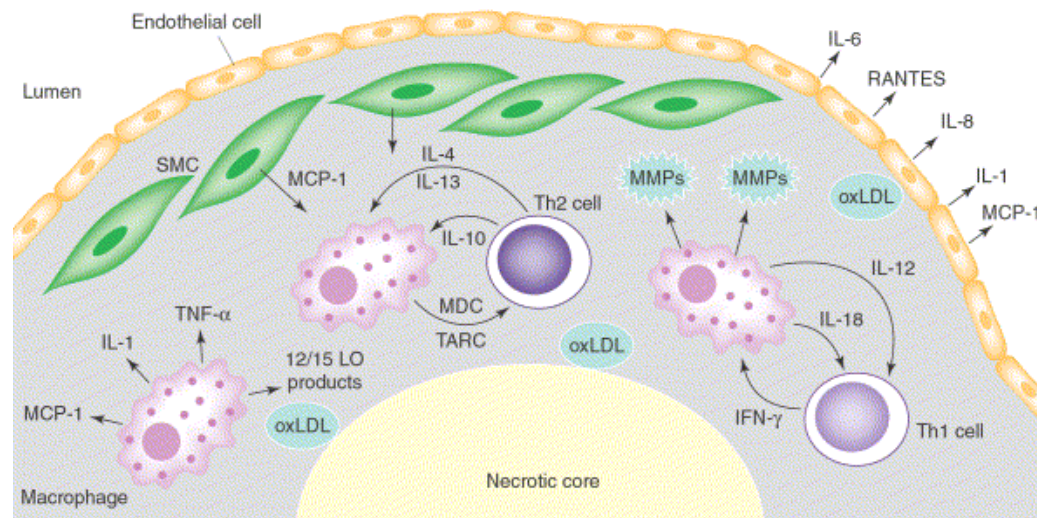
Faktory atherogeneze

- **homocystein** - zvýšená koncentrace v plasmě → zvýšená adhezivita molekul, syntéza kolagenu, oxidační stres (podávání folátu, vitamínu B₁₂ a B₆ může hladiny normalizovat)
- **infekce** - přítomnost herpetických virů a *Chlamydia pneumoniae* v ateromových plátech a protilátky proti různým infekčním agens (*Helicobacter pylori*, *CMV*, *EB virus*, *Hemophilus influenzae*...), a také chronický zánět periodontia je rizikový faktor rozvoje aterosklerózy
- **kouření cigaret** - dehet, akrolein působí na funkci leu → snižuje rezistenci vůči infekci, nikotin má imunosupresivní účinky atd.
- **zánětlivá reakce**

Ateroskleróza

Úloha zánětu v ateroskleróze

- infiltrace subendoteliálního prostoru leu
- vychytávání oxidovaných lipoproteinů makrofágy
- tvorba pěnových b., kt. produkují řadu zánětlivých mediátorů (např. cytokiny)
- zánět. mediátory podporují migraci buněk hladké svaloviny z medie do intimy a jejich proliferaci
- destabilizace a ruptura zaníceného aterosklerotického plátu



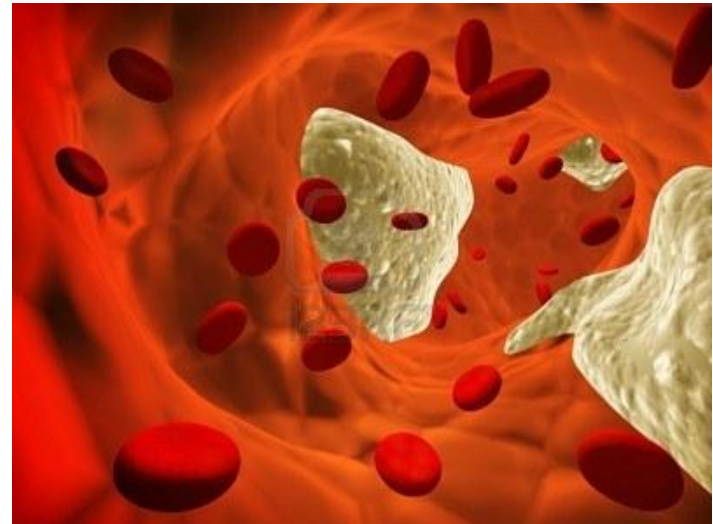
Ateroskleróza

Poruchy lipidového mechanismu

- poškození endotelu tepen oxidovanými lipoproteinovými částicemi (zejm. aterogenními)

Frakce lipoproteinů

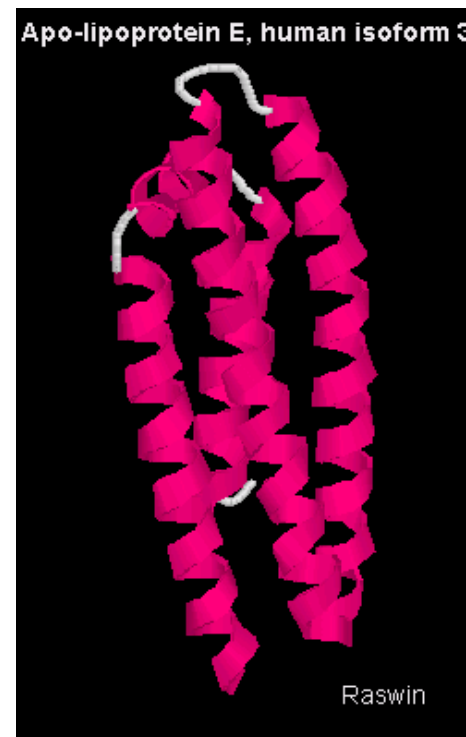
- aterogenní: LDL, remnanta chylomikronů a VLDL, ApoE
- antiaterogenní: HDL, ApoE



Ateroskleróza

Apolipoprotein E

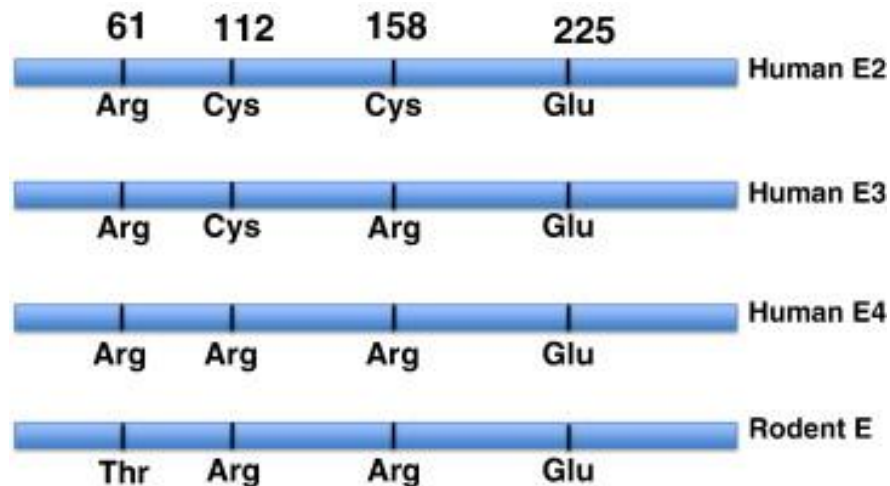
- tvořen v játrech, méně ve svalech a nadledvinách, lokálně je produkován v makrofázích a neuroglii
- transportuje lipoproteiny, vitamíny rozpustné v tucích CHL v lymfatickém systému a poté také v kvi
- na systémové úrovni je APO E součástí chylomikronů, VLDL, IDL a některých molekul HDL (HDL-APO E má antiagregační účinek)
- je ligandem LDL - receptoru a některých dalších receptorů v játrech, scavengerových receptorů makrofágů a neuronálních receptorů
- je-li přítomen na povrchu hepatocytu ve vazbě s proteoglykany, může vázat lipoproteiny neobsahující APO E
- je i součástí některých lokálně vytvářených lipoproteinových částic



Ateroskleróza

Isoformy ApoE

- celkem asi 30 isoformem apolipoproteinu E kódovaných různými alelami genu na chromosomu 19 (OMIM)
- v evropské populaci - isoformy E2, E3 a E4, lišící se aminokyselinami na 112. a 158. místě (kódovány alelami $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ a $\epsilon 4$)
- alely jsou kodominantní, existuje tedy 6 různých fenotypů (E2/E2, E2/E3, E2/E4, E3/E3, E3/E4, E4/E4)



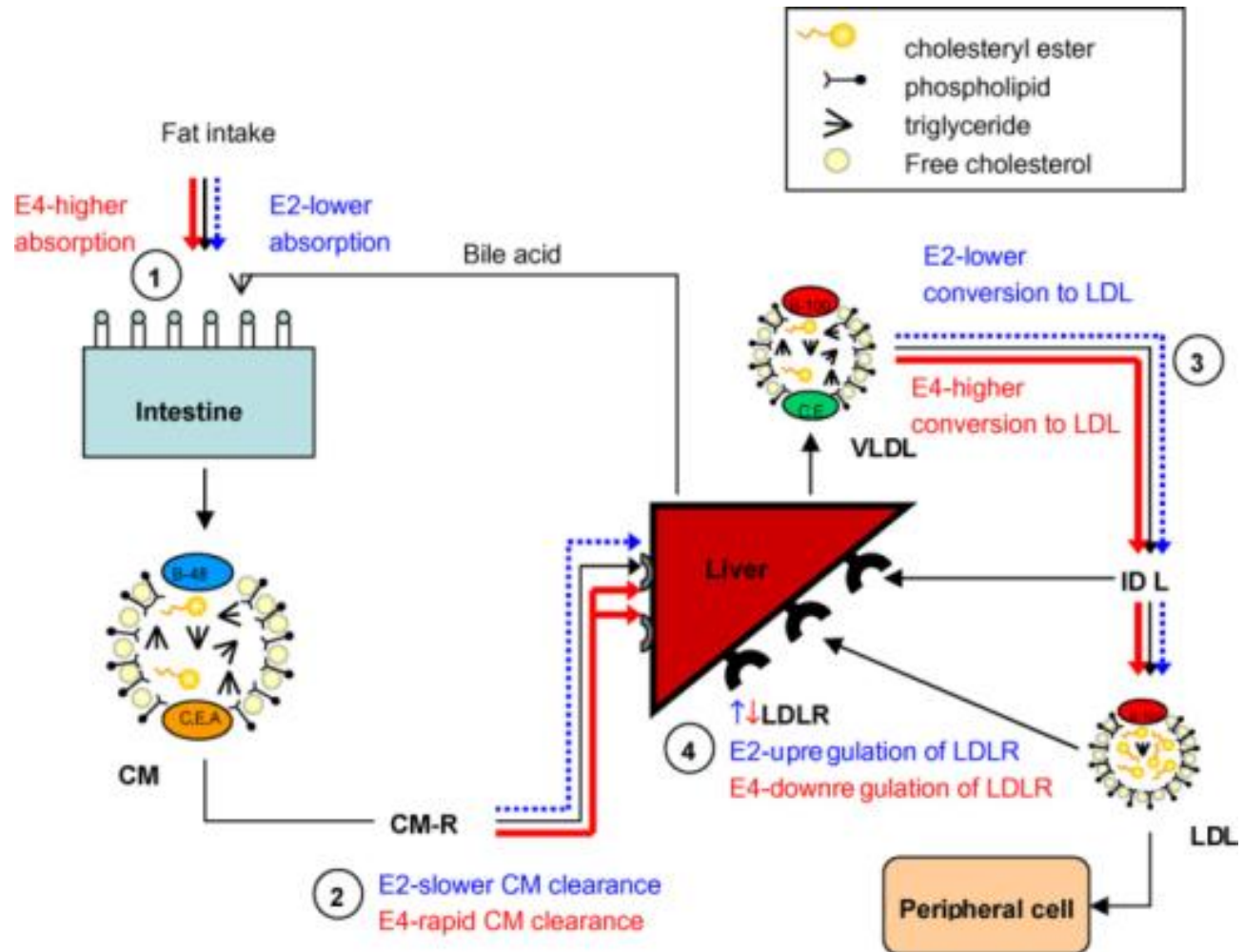
Ateroskleróza

Isoformy ApoE

- isoforma APO E4 nevytváří heterodimery, je tak ve VLDL částici koncentrovanější → výraznější vazba na jaterní LDL - receptory a následně jejich down-regulace → výsledkem je zhoršené odbourávání CHL („šetřící varianta“)
- isoforma E2 se na LDL- receptor váže s podstatně menší afinitou než E3 nebo E4 → up-regulace LDL-receptorů, zlepšení odbourávání LDL a nižší hladiny plazmatického CHL (homozygoti E2/E2 však hůře odbourávají chylomikrony a VLDL, důsledkem čehož je vyšší hladina triacylglycerolů)

Ateroskleróza

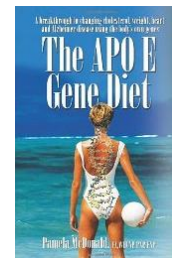
Isoformy ApoE



Ateroskleróza

Isoformy ApoE

- isoforma E3, v populaci nejvíce rozšířená, leží obecně svými biochemickými a funkčními vlastnostmi mezi E2 a E4
- nositelé alely $\epsilon 2$ se vzhledem k nejčastějšímu genotypu $\epsilon 3/\epsilon 3$ chovají obvykle opačně, než nositelé alely $\epsilon 4$ (tj. u chorob, kde alela $\epsilon 4$ vystupuje jako riziková, $\epsilon 2$ má obvykle funkci protektivní a naopak)
- genotyp $\epsilon 2/\epsilon 2$ je podmínkou nutnou, ne však postačující k rozvoji **familiární hyperlipidémie III. typu** (FHLP III se vyskytuje u <10% nositelů $\epsilon 2/\epsilon 2$, ostatní jsou spíše normo- až hypolipidemičtí)
- nosičství alely $\epsilon 4$ je vůbec nejvýznamnější genetickou determinantou pro vznik late-onset **Alzheimerovy demence**



Ateroskleróza

Apolipoprotein E

ApoE deficientní myš

- u pokusných zvířat, zejména hlodavců, je obecně problematické modelovat aterosklerózu
- knock-out genu pro APO E (alternativou je knock-outovaný LDL-receptor nebo kombinace obojího)
- APO E deficientní myš má i zhoršenou reparaci nervové tkáně a kognitivní funkce



Ateroskleróza

Onemocnění spojená s aterosklerózou

- infarkt myokardu
- ICHS (s AP)
- srdeční selhání

- cévní mozková příhoda
- vaskulární demence

- renovaskulární HT
- ISCHD
- infarkt střeva, ledviny...



Ateroskleróza

Vyšetřovací metody

- většina metod slouží k detekci stenózy vyvolané aterosklerotickou lézí
- invazivní (sonografie cév, koronarografie...) i neinvazivní (zátěžový test...)



Krevní testy

- zaměřené na rizikové faktory
- rozhodující je lipidové spektrum, hyperglykémie (s HT tvoří „metabolický syndrom“)
- při familiárním výskytu v mladším věku je vhodné provést i genetické testy na známé rizikové alely

Ateroskleróza

Evoluční hypotéza o společném základu příčin aterosklerózy a insulinové rezistence (diabetu)

- prehistorii člověka - hlavní příčinou smrti infekce a dlouhodobý nedostatek potravy → lidský genom zaměřen na podporu imunity a odpovědi na zánět a na zvládnutí metabolické situace v době krize (udržení glukoneogeneze po dlouhou dobu za stavu malnutrice)
- nejlepší adaptace = podpora zánětlivé a imunitní odpovědi a mírná insulinová rezistenci
- jiný životní styl = fyzická aktivita, proteinová výživa bez čistých cukrů = neměli aterosklerózu ani diabetes
- insulinová rezistence a diabetes mají úzký vztah k mírnému zánětu a k alteraci v imunitním systému.
- bylo prokázáno, že adipocyty produkují prozánětlivé cytokiny, tedy že centrální obezita je svázána s aterogenezí a diabetem
- zvýšení CRP a IL-6 predikuje aterotrombózu

