

PATOFYZIOLOGIE KARDIOVASKULÁRNÍHO SYSTÉMU

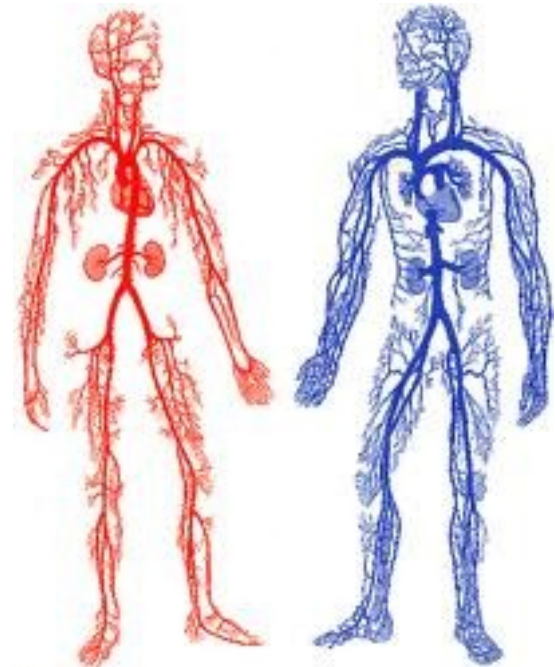
MGR. PETRA BOŘILOVÁ LINHARTOVÁ, PH.D.



MOLEKULÁRNÍ PODSTATA
PATOFYZIOLOGICKÝCH
PROCESŮ

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

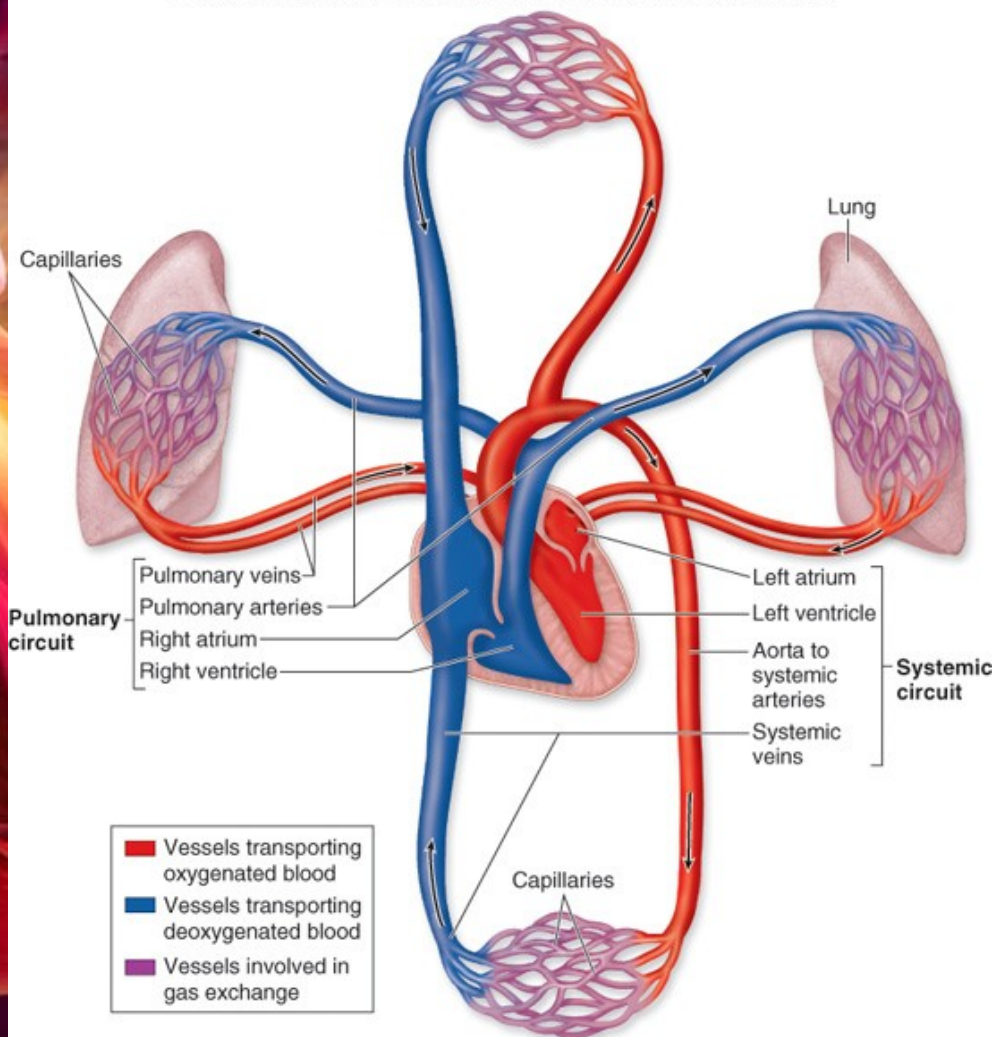
- transport živin, plynů a odpadních látek z tkání nebo do tkání
- transportním médiem je krev
- člověk a ostatní obratlovci mají uzavřenou oběhovou soustavu



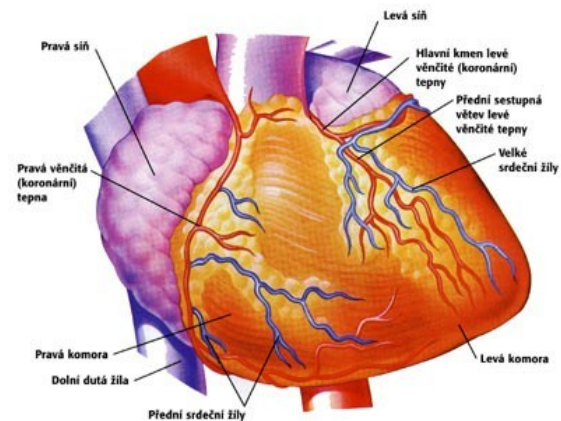
Krevní oběh

malý a velký krevní oběh

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



koronární oběh



Krevní oběh

- dva oddělené okruhy
 - **malý (plicní) oběh** je poháněn pravou komorou srdeční
 - **velký (systémový) oběh** levou komorou
- tlak v plicním oběhu je 4 - 5 krát nižší než v oběhu systémovém

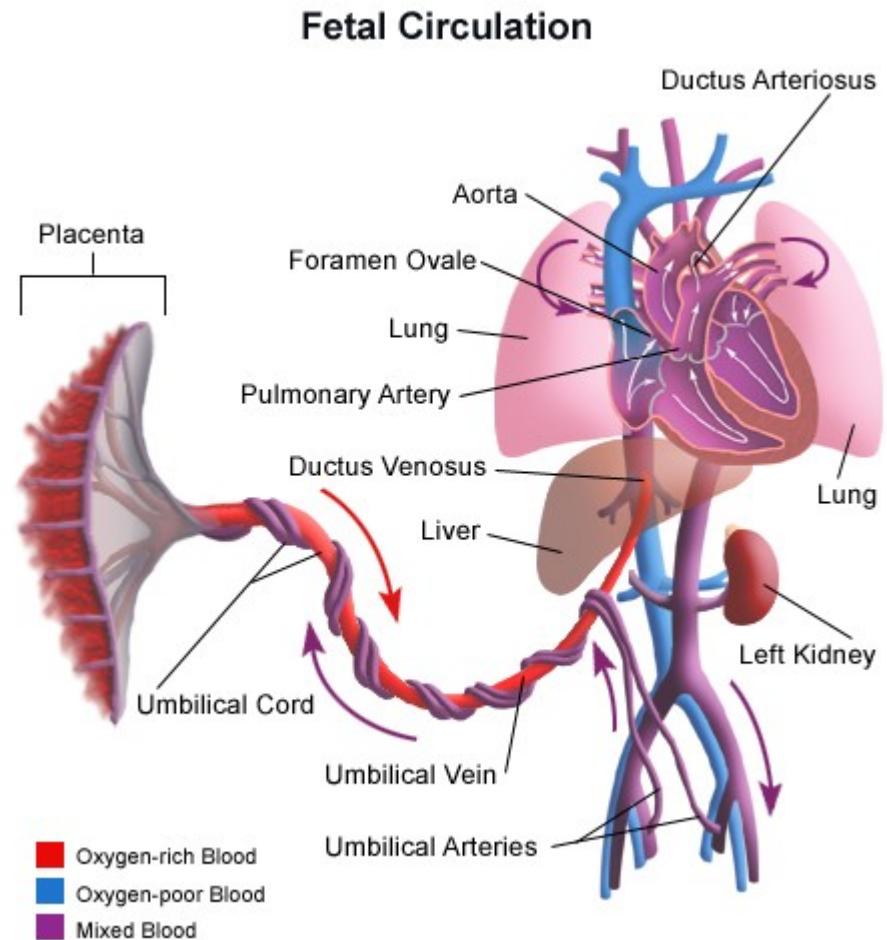
Koronární oběh

- při řízení se uplatňují hlavně humorální mechanismy:
 - s rostoucí prací stoupá mtb. obrat a množství katabolitů má **vazodilatační účinek**, nejdůležitější vazodilatans je **adenosin**
 - nepřímá vazodilatace sympatikem a **katecholaminy** (přestože primární účinek na koronární cévu je vasokontrikční), neboť zvyšuje mtb. obrat

Krevní oběh

Placentární a fetální oběh krve

- v srdci plodu spolu předsíně komunikují skrz for. ovale
- okysličená krev z placenty přes v. umbilicalis do duté žíly, odtud pak do pravé síně a skrz for. ovale do levé → levá komora → aorta
- při porodu se plíce rozedmou → klesá v nich odpor → tlak v levé předsíni převyší tlak v pravé a uzavírá se for. ovale; současně uzávěr d. arteriosus



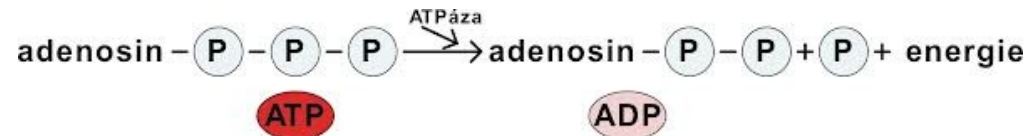
Krevní oběh

- objem krve, který je za časovou jednotku přečerpán malým a velkým oběhem, je stejný = **minutový objem srdeční**
- **srdeční výdej** je určen velikostí systolického tepového objemu (objem krve vypuzené během jedné srdeční kontrakce) a tepovou frekvencí
- srdce pracuje jako tlakové čerpadlo. Na jeho výkonu se podílí **složka statická**: překonání tlakového rozdílu mezi komorou a tepnou, a **složka kinetická**: udílí zrychlení vypuzenému množství krve.

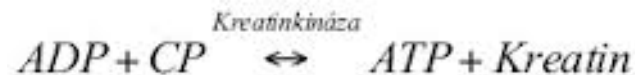


Krevní oběh

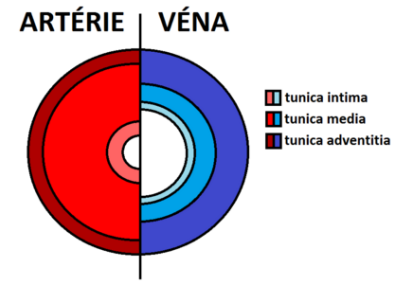
- zdrojem E pro kontrakci je **ATP**, hydrolyzován ATPasou v hlavici myosinu - energii pro resyntézu ATP získává myokard aerobně (velký počet mitochondrií)



- ve spotřebě živin je vysoký podíl FFA a schopnost metabolizovat laktát, význam této schopnosti při těžké svalové práci, kdy kosterní svaly přejdou na anaerobní glykolýzu a uvolňují do krve laktát → tím poskytují srdci „palivo“ pro jeho zvyšující se činnost + srdce zpracováním laktátu udržuje pH
- kromě ATP obsahuje **kreatinfosfát** - citlivým indikátorem dostatečného zásobení srdce živinami a kyslíkem, neboť zdroj E pro resyntézu ATP
- ↑CK - infarkt myokardu (4-8 hod.)

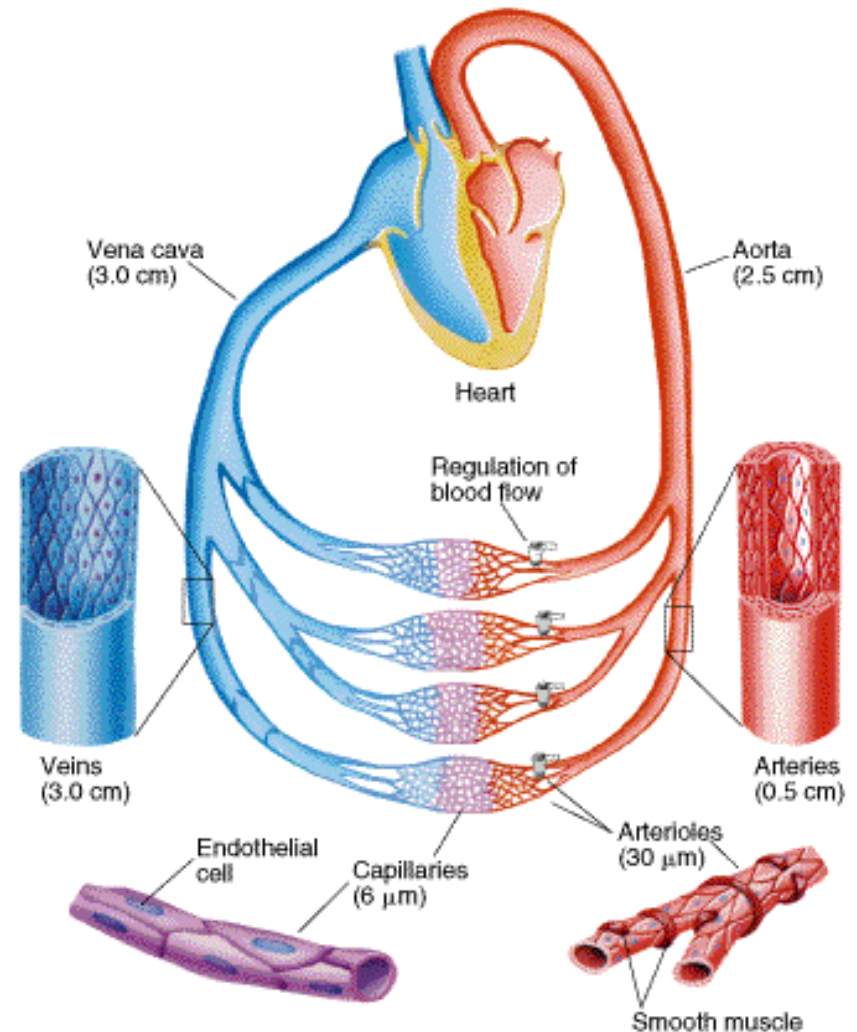
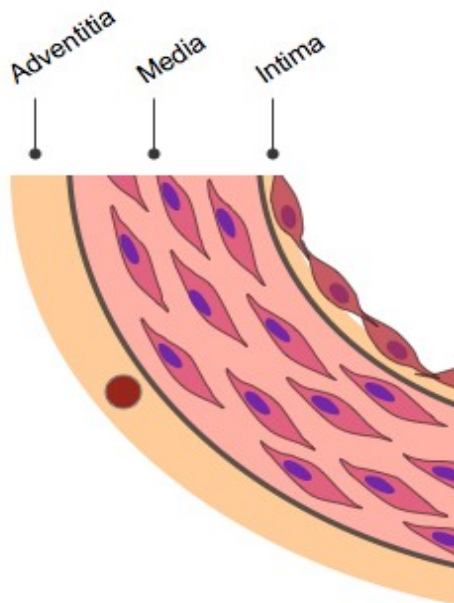


Cévní systém



Cévní stěna

- T.I. - endotel, řídké kolagenní v.
- T.M - hladké sval. b., retikulární a elast. vlákna
- T.A. - kolagenní vaz., fibroblasty, adipocyty, hladké sval. b.



Cévní systém

Chlopně (valva)

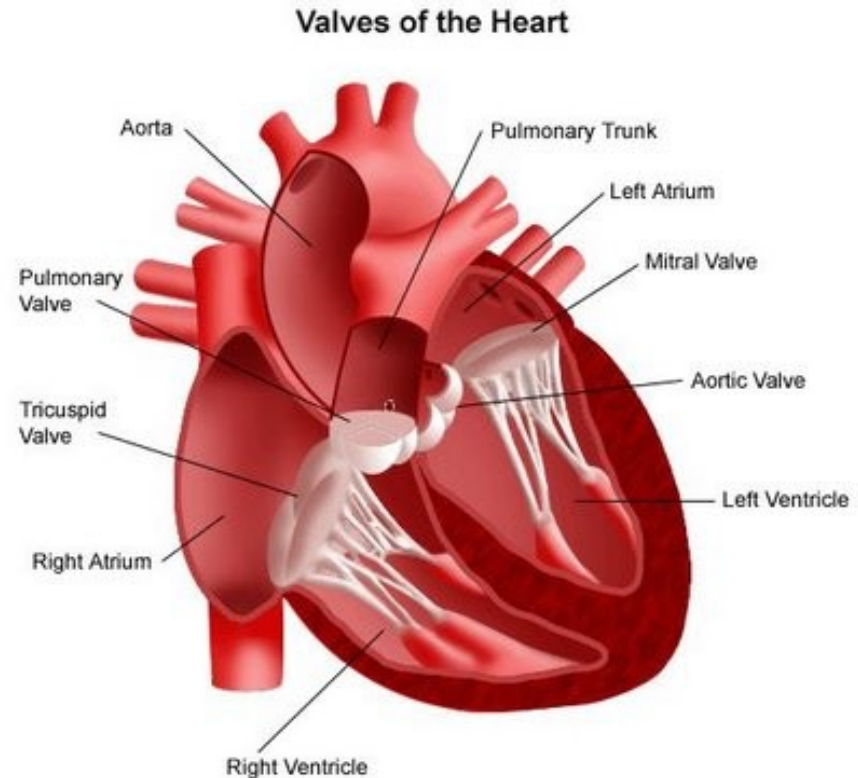
- v srdci - cípaté a poloměsíčné
- v žilách (varixy, tromby, embolie)
- v lymfatických cévách

Patologie

- stenózy
- insuficience
- hypertrofie
- ICHS

Venofarmaka

- analgetika, antiflogistika
- flavonoidy, jejich glykosidy, nebo saponiny...ženšen (ASA, antiox., exprese COX)



Srdce

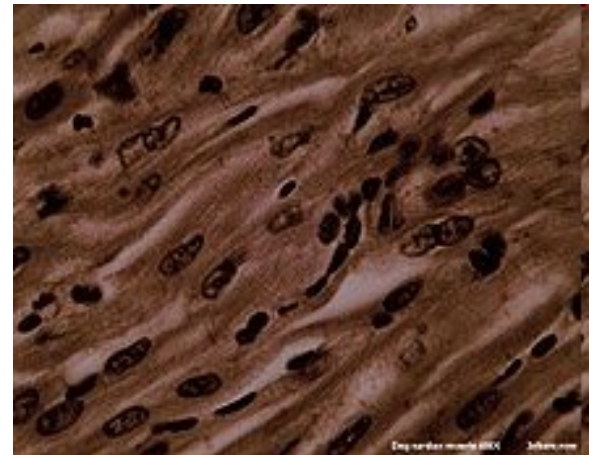
- dutý orgán, jehož stěny tvoří srdeční svalovina = speciální forma příčně pruhovaného svalstva, které je v trvalé aktivitě
- pravidelnými kontrakcemi zajišťuje neustálý oběh krve a mízy v organismu
- metabolismus srdeční svalové buňky je převážně vázán na oxidační pochody
- zdrojem energie pro srdeční činnost jsou **mastné kyseliny, laktát, glukóza** a v menší míře i **aminokyseliny**



Srdce

Kardiomyocyty - srdeční svalová vlákna

- obsahují jedno nebo dvě centrálně umístěná ovoidní jádra, mitochondrie a glykogenová granula
- v cytoplazmě kardiomyocytů (sarkoplazmě) je rovněž uložen **myoglobin**
 - . ↑myoglobin u AIM (0,5-2 hod.)
- sarkoplazmatické retikulum tvořené soustavou váčků a cisteren je zásobárnou Ca^{2+} iontů



Srdce

Myokard

- srdeční svalovina = **syncytium** (soubuní) - jednotlivé svalové buňky jsou propojeny plazmatickými můstky
- buněčná jádra jsou uložena centrálně (jako u svalů hladkých), v myofibrilách je patrné příčné pruhování (jako u svalu kosterního)
- tloušťka stěny jednotlivých srdečních dutin je rozdílná
- kromě svalových vláken, jejichž hlavní funkcí je kontrakce, lze v myokardu rozlišit i svalovou tkáň specializovanou na tvorbu a přenos vzruchů = **vodivá soustava srdeční**

Srdce

Myokard

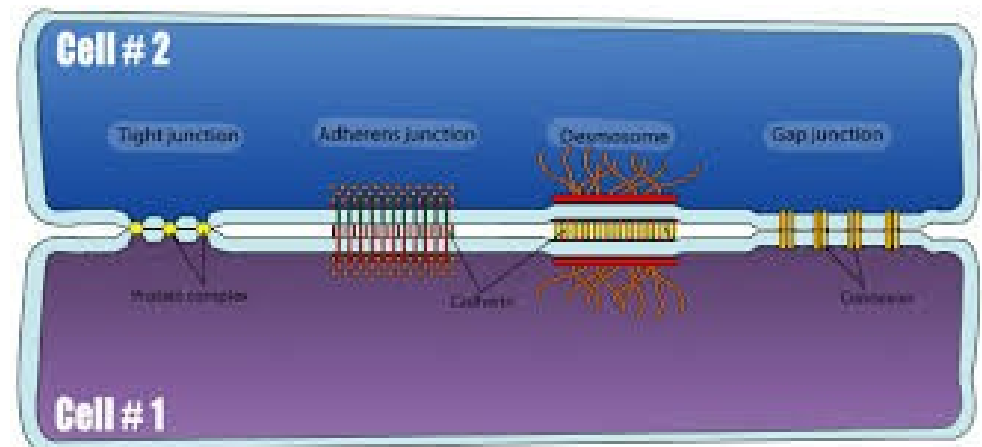
- **Automacie** (chronotropie) = schopnost vytvářet vzruchy. Výsledkem vzruchové aktivity je sled pravidelných rytmických srdečních stahů i bez vnějšího podráždění
- **Vodivost** (dromotropie) = vzruch se přenáší na celou srdeční jednotku (síně a komory), čímž je zajištěn synchronní stah všech svalových vláken
- **Dráždivost** (bathmotropie) = možnost vyvolat svalový stah dostatečně silným, nadprahovým podnětem. Zatímco podprahový podnět stah nevyvolá, nadprahový podnět různé intenzity vyvolá stejnou odpověď, pokud se dostaví v období, kdy je svalovina schopna na podnět reagovat
- **Stažlivost** (inotropie) = schopnost svalové kontrakce a její závislost na dalších faktorech, např. na výchozím napětí svalového vlákna

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 + hodnot (cca +40 mV) a uzavěru 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
- **otevřít se další „opožděný“ typ K^+ kanálu (IK)**

- během fází 0-2 jsou buňky srdečního svalu necitlivé k jakémukoli novému elektrickému signálu - refrakterní perioda

Srdce

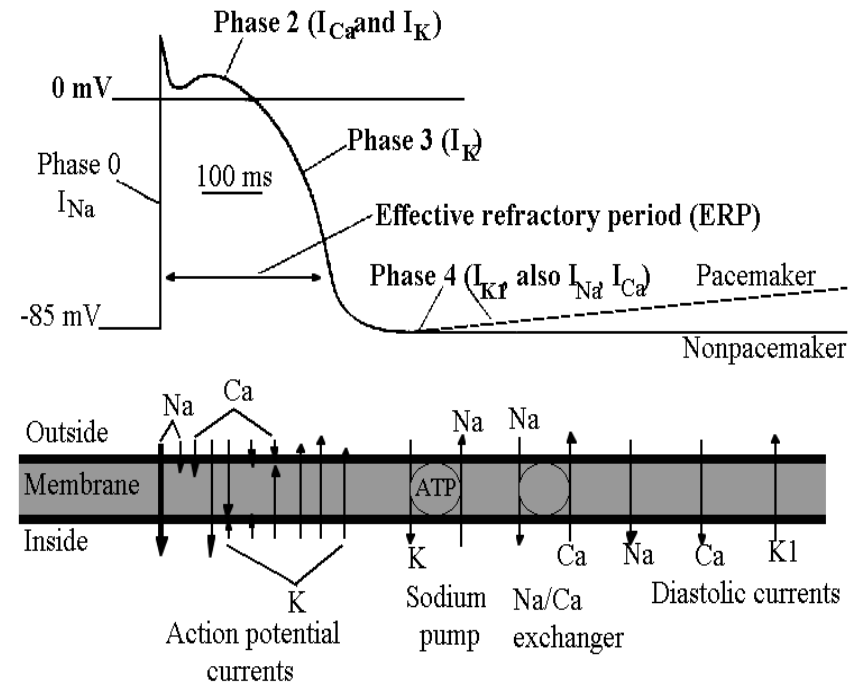
Fáze 3 - repolarizace

- 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 vracejí do buňky výměnou za Ca^{2+} prostřednictvím **specifického výměníku**
- vápník je zároveň aktivně pumpován do sarkoplasmatického retikula
- srdeční sval je ve fázi **relaxace**

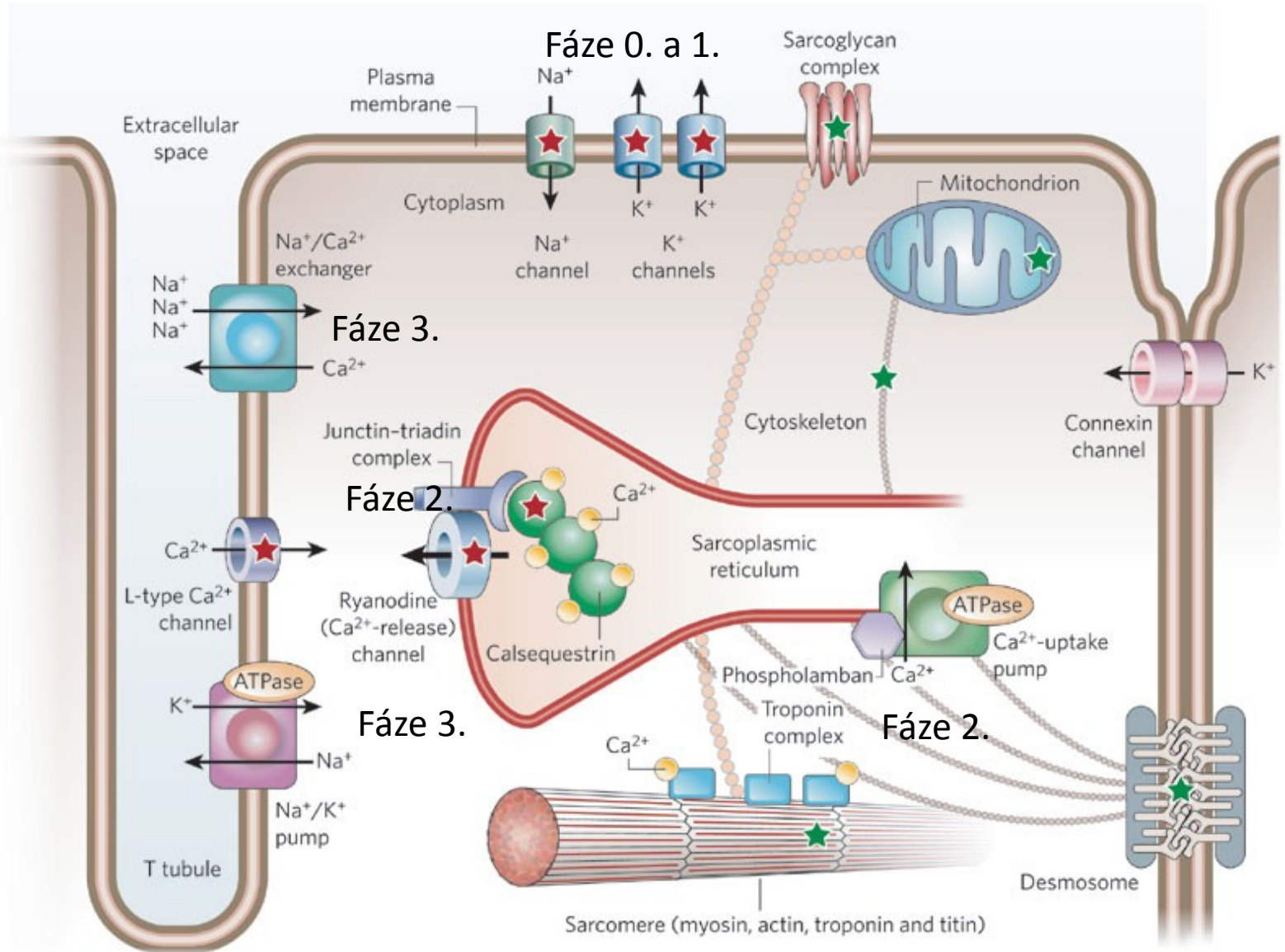
Srdce

Fáze 4 - rychlá depolarizace

- v pacemakerových buňkách zůstává část Na, K a Ca 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



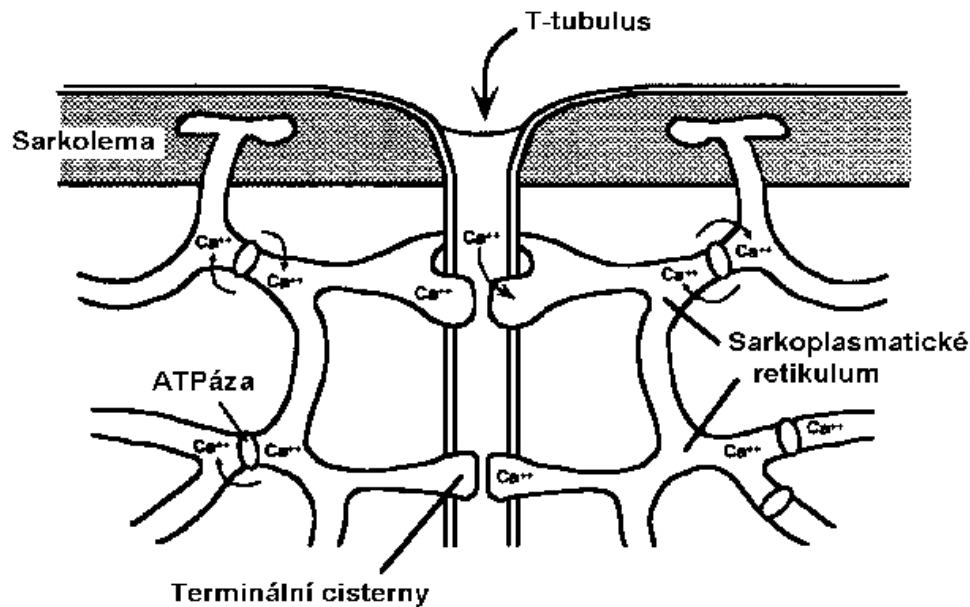
Srdce



Srdce

2. spřažení excitace a kontrakce

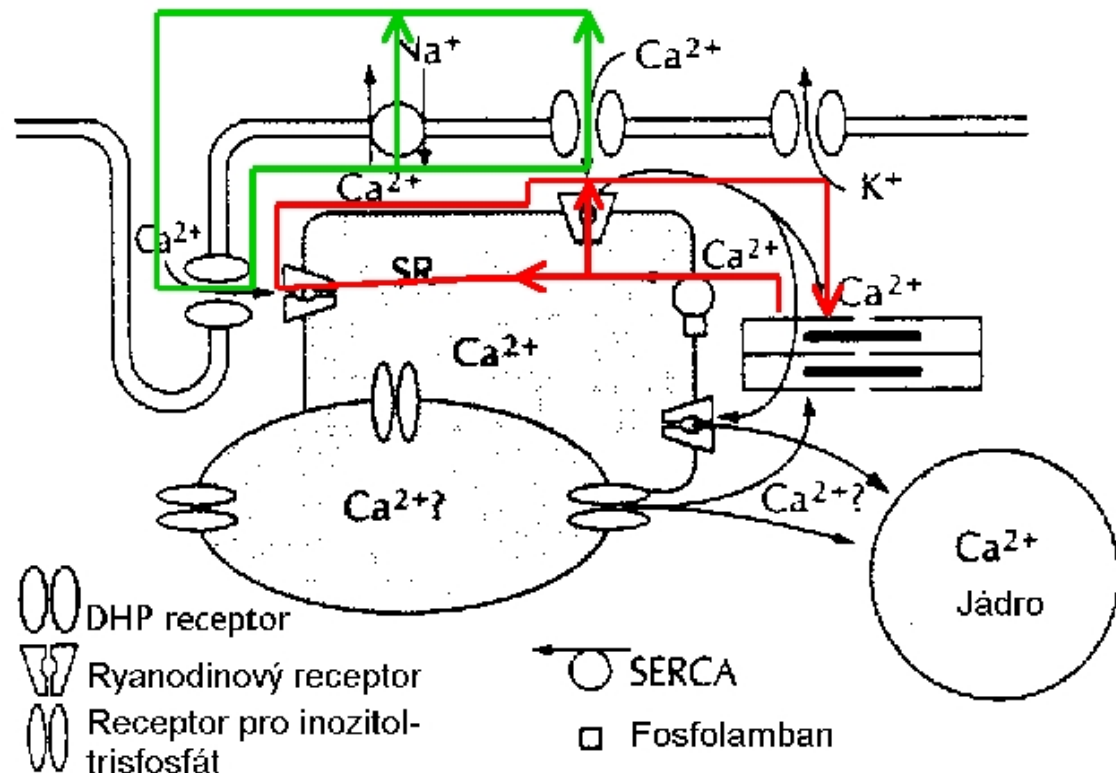
- elektrochemické spřažení mezi sarkolemou a nitrobuněčnými organelami zajišťuje systém intracelulárních membrán (sarkotubulární systém)
- kaskáda 2 okruhů pohybu Ca^{2+} iontů, jejichž činností se vyvolá vápníkový hrot v cytosolu, indukující stah myofibril



Srdce

2. spřažení excitace a kontrakce

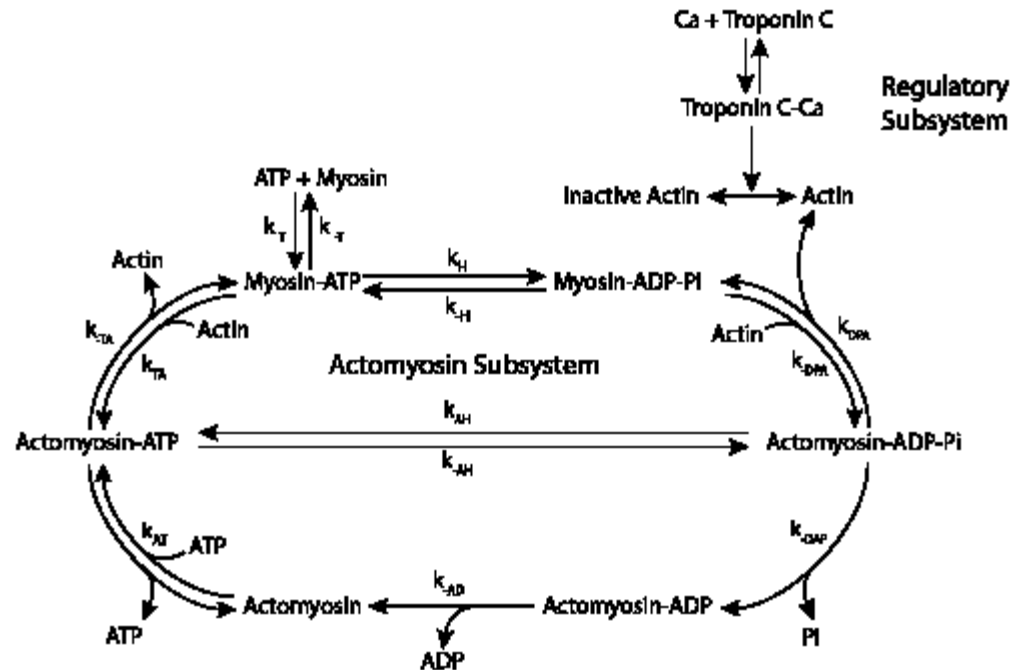
- depolarizace nebo β -adrenergní vliv \rightarrow otevření dihydropyridinových receptorů (DHP) \rightarrow Ca^{2+} z tubulů \rightarrow otevření ryanodinových receptorů \rightarrow výtok Ca^{2+} ze SR do cytosolu \rightarrow spuštění kontrakce
- $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ antiport vylučuje nadbytečné Ca^{2+} po proběhnutí akčního napětí (důležité v relaxaci)



Srdce

3. kontraktilní systém

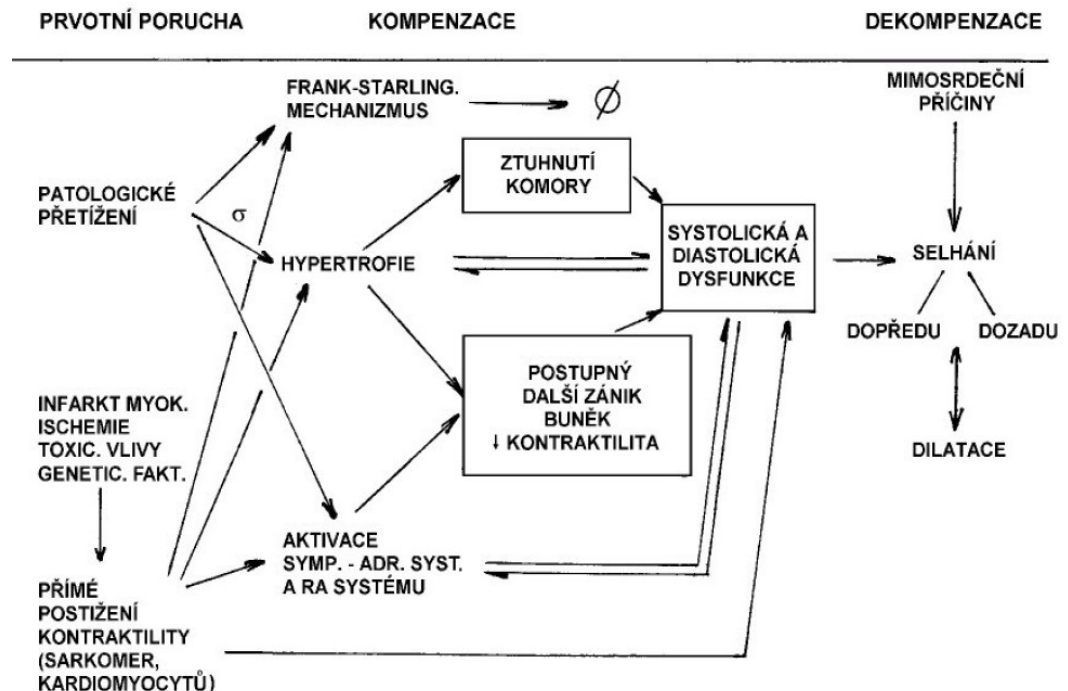
- molekulární motor hnaný ATP
- Ca^{2+} + troponin C - troponin I - vazba můstku na aktin
- β -stimulace $\rightarrow \uparrow \text{cAMP} \rightarrow \uparrow \text{PKA}$ (proteinkinázy A) \rightarrow fosforylace a otevření Ca kanálů (DHP) v T-tubulech $\rightarrow \text{Ca}^{2+} / \text{Ca}^{2+}$ kaskáda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



Patofyziologie srdce

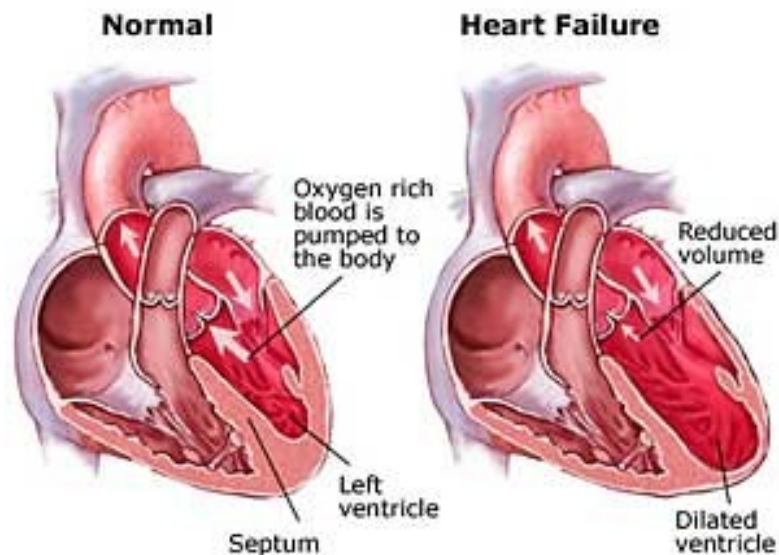
Etiopatogeneze systolické a diastolické dysfunkce LK a srdečního selhání

- 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

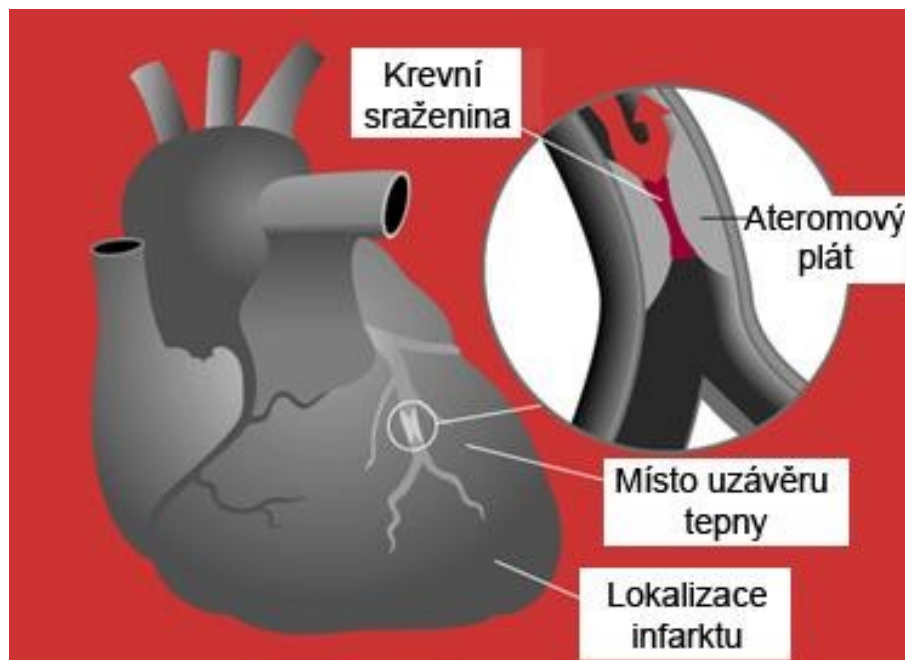
Srdeční selhání

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 vyšším odpadu K^+ (poměr odpadu $\text{Na}/\text{K} < 1$, resp. $\text{U-Na} < 10 \text{ mmol/l}$)

Ischemická choroba srdce

- srdeční sval trpí nedokrevností klinickým projevem tohoto nepoměru mezi dodávkou a poptávkou kyslíku je bolest na hrudi - angina pectoris (AP)
- finálním stádiem je koagulační nekróza srdečního svalu - 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**

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**

Následky uzávěru koronární tepny

- 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
- DM
- 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	fibrilární kontraktilní komplex
Srdeční troponin I (cTnI) (cytoplazmatická frakce)	22 500	2-4 h	
Srdeční troponin T (cTnT)	37 000	2-4 h	
Srdeční troponin I (cTnI)	22 500	2-4 h	mitochondrie
Aspartátaminotransferáza (AST) (mitochondriální izoenzym)	93 000	34 h	

Akutní infarkt myokardu

Diagnostika

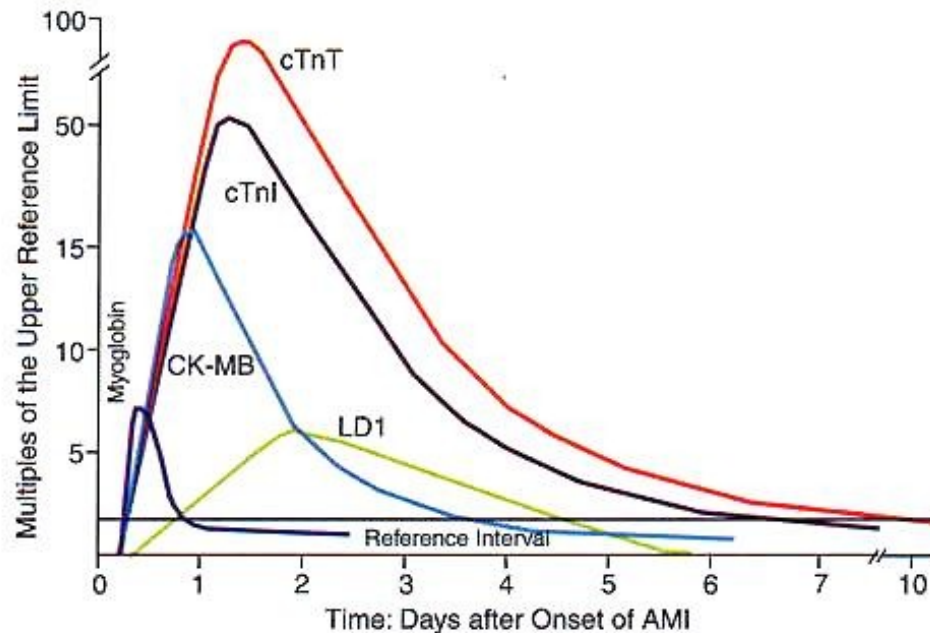


Figure 1. Release of cardiac biomarkers into blood following AMI. Time zero is defined as the moment of onset of symptoms. Marker concentrations are expressed in a common scale—as multiples of the upper reference limit for that marker.¹¹

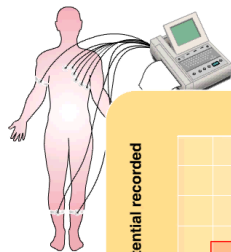
cTnT = cardiac troponin T

cTnI = cardiac troponin I

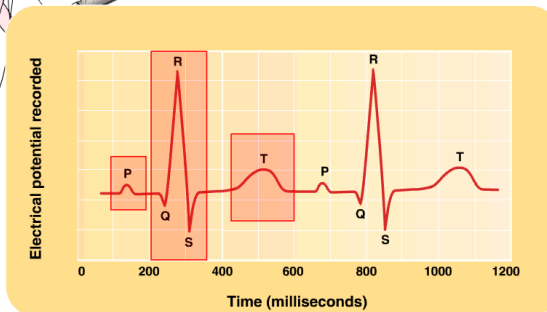
Srdce

Převodní systém

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



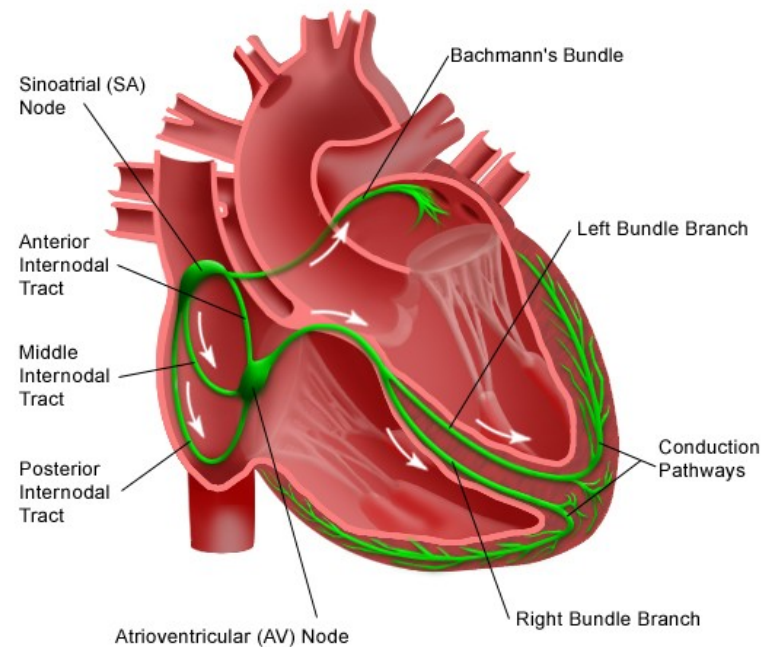
Normal ECG Tracing



When you have finished reading, click continue.

[continue](#)

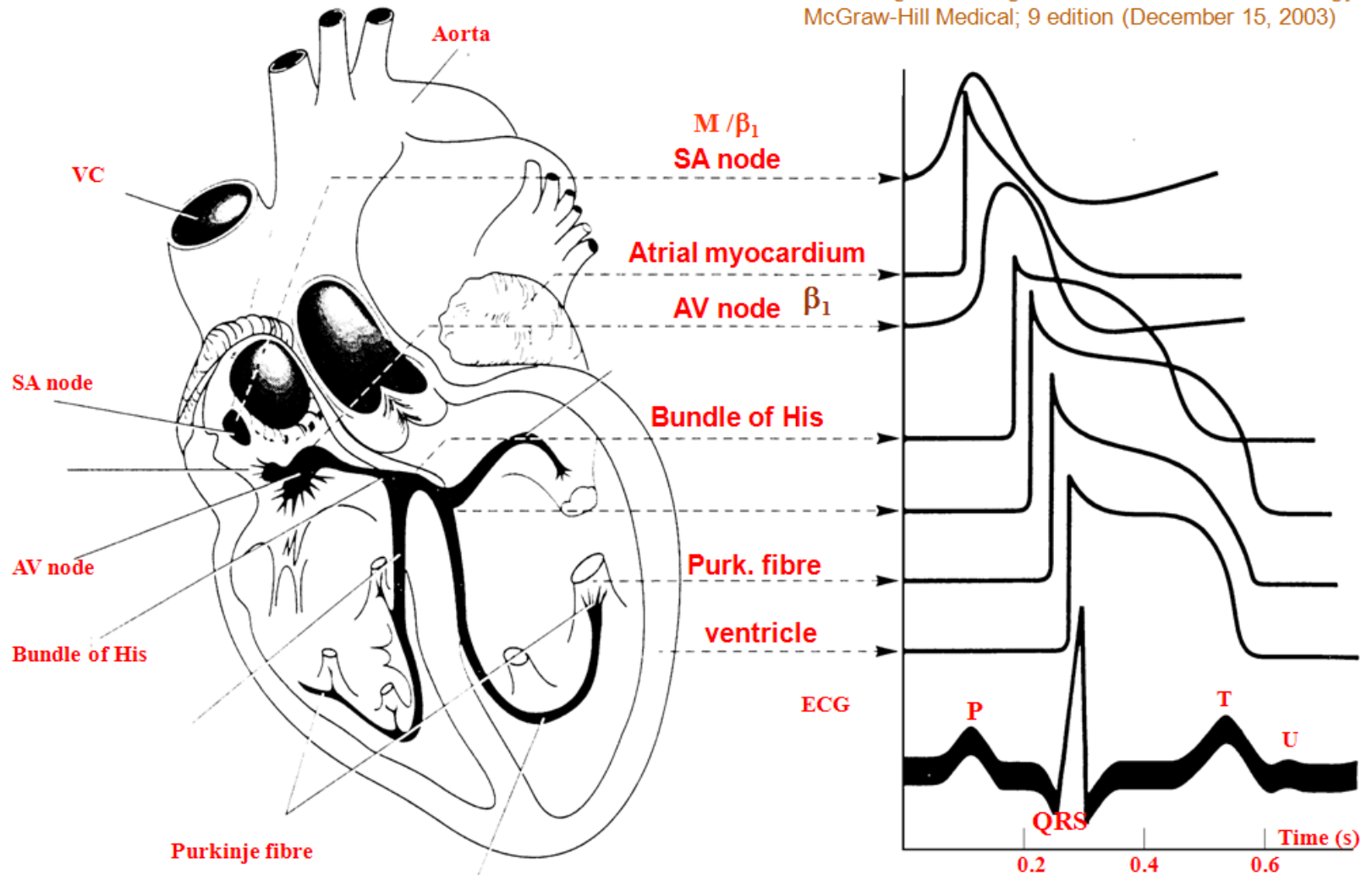
Electrical System of the Heart



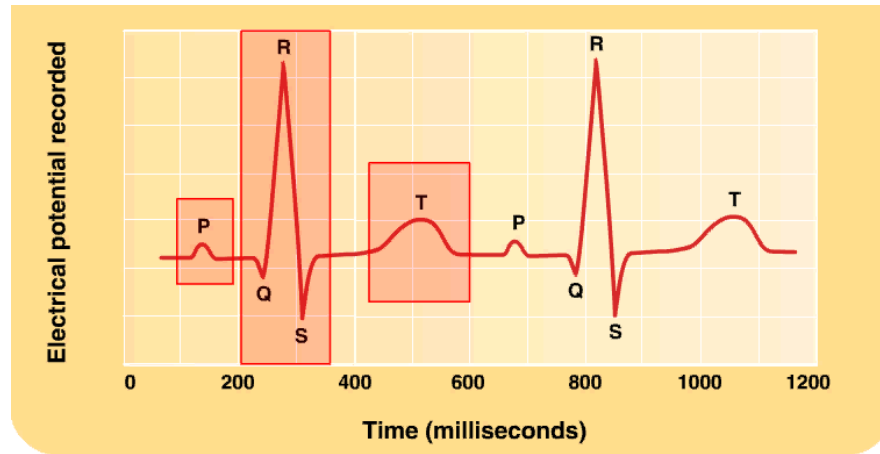
Srdce

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

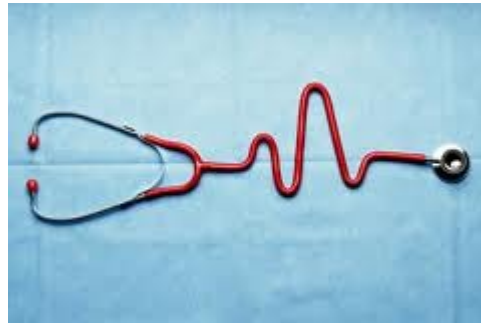
EKG

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

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

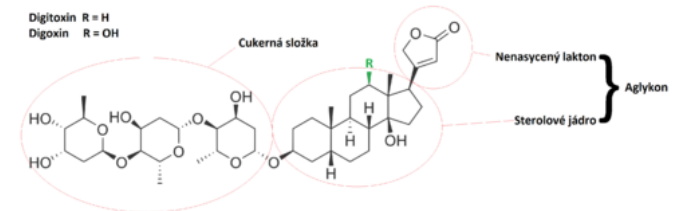
Etiologie (arytmogenní substrát)

- 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)
- 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

Arytmie v důsledku podávání léků:

- Antiarytmika
- β -blokátory
- **Digitalis** - srdeční glykosidy
 - inhibují Na^+/K^+ ATPázu srdeční sarkolemy, což vede ke zvýšení množství intracelulárního vápníku přes $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ výměňkový systém
 - zvýšení intracel. Ca^{2+} následně stimuluje uvolňování dalšího vápníku ze SR, jeho vazbu na troponin C, což zvyšuje kontraktilitu (+ inotropní)
 - působí nepřímo na zpomalení srdeční frekvence tím, že zvyšují aktivitu vagového nervu (- dromotropní a chronotropní)



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 - arytmie vzniká v oblasti AV uzlu, předpokladem je existence dvou paralelních drah v uzlu, z nichž jedna vede vzruchy pomaleji - krouživý vzruch aktivující předsíně i komory
 3. Spouštěná (triggered) aktivita
 4. Převodní blokády

Dělení arytmií 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

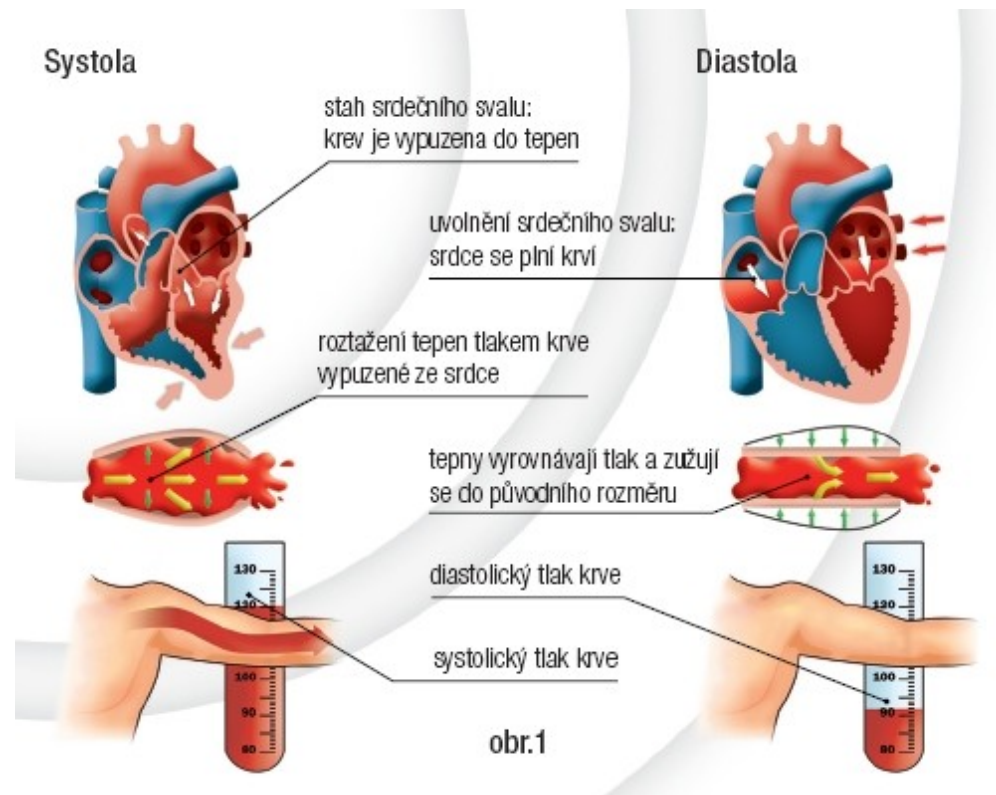
- supraventrikulární
 - SV extrasystoly - atriální, junkční
 - atriální tachykardie, flutter, fibrilace
 - AV nodální re-entry tachykardie (AVNRT)
 - AV re-entry tachykardie (Wolf-Parkinson-White syndrom)
- komorové
 - komorové extrasystoly
 - komorové tachykardie
 - fibrilace komor



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

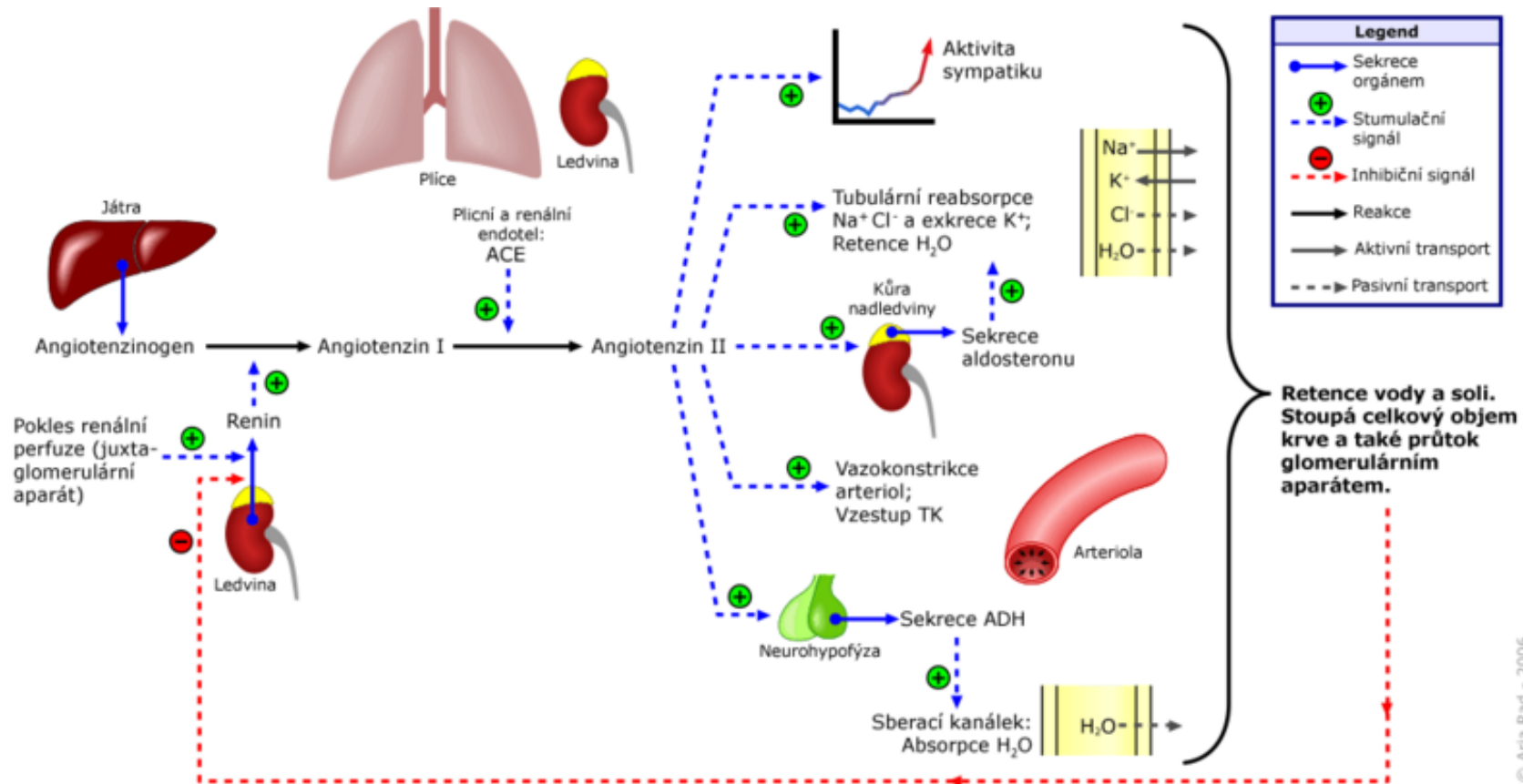
- **renin** má vliv na odštěpení dekaeptidu **angiotenzinu I (AGI)** z angiotenzinogenu
- z **AGI** je následně **angiotenzin-konvertujícím enzymem (ACE)** odštěpen histidin a leucin v pozici 9 a 10 → oktapeptid **angiotenzin II (AGII)**
- **ACE** katalyzuje rovněž inaktivaci **bradykininu** (lokální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

- ↑ 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. 2x 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 DTK $<$ 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 / DM
- 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 STK a 10 mmHg DTK 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. studiemi 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 RAAS (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. inzulínová rezistence

inzulín:

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

2. sympatický nervový systém

- kontroluje Q = průtok (tedy CO) i R = rezistenci
- noradrenalin z adrenergických nerv. zakončení a cirkulující adrenalin z dřene nadledvin:
 - α_1 -receptory - konstrikce perif. arteriol (včetně aferentní a eferentní arterioly → pokles RBF (renal blood flow) a GFR → 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 RAAS

Esenciální hypertenze

3. RAAS - kaskáda enzymatických reakcí vedoucích k vytvoření AGTII 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 AGTII facilituje uvolnění **katecholaminů**
- centrálně zvyšuje tonus sympatiku (stimuluje uvolňování katecholaminů z nervových zakončení)
- v neurohypofýze AGTII stimuluje sekreci **vasopresinu** (ADH) s následnou retencí vody (vazba AGTII na specifický AGT1-receptor)
- při dlouhodobém vzestupu koncentrace AGTII → 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. RAAS - kaskáda enzymatických reakcí vedoucích k vytvoření AGTII

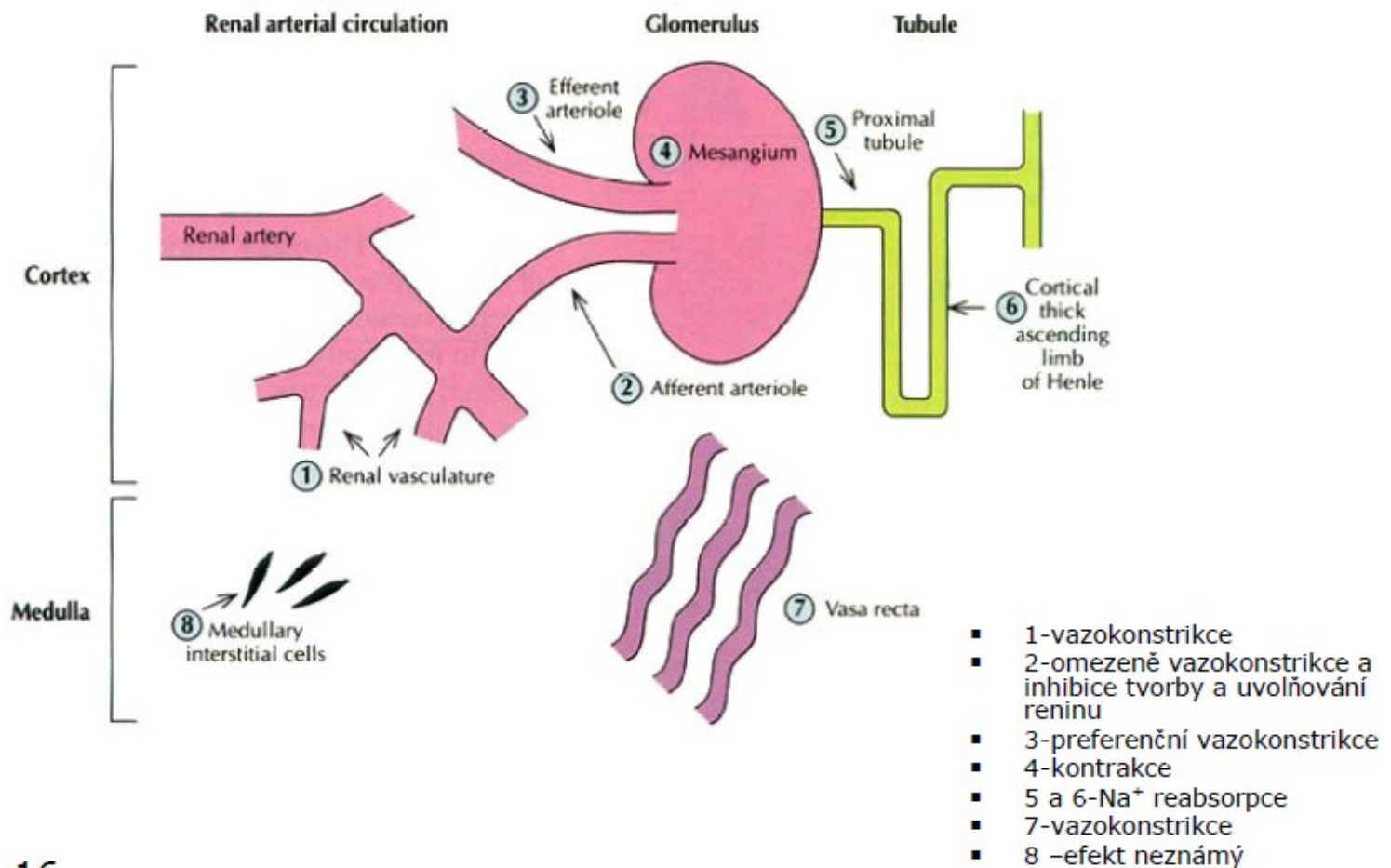
lokální účinek systémového AGTII + zejm. lokálně tvořený AGT → AGTII

- AGTII - silný vazokonstriktor, způsobuje hypertenzi, přispívá k rozvoji atherogeneze 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 vas efferens → 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 b.
- moduluje efekt jiných faktorů (AGTII, endotelin, noradrenalin,...)

endotelin

- produkován endotelovými b.
- velmi silný **vazokonstriktor**
- vazba na receptory

Nemoci periferních cév

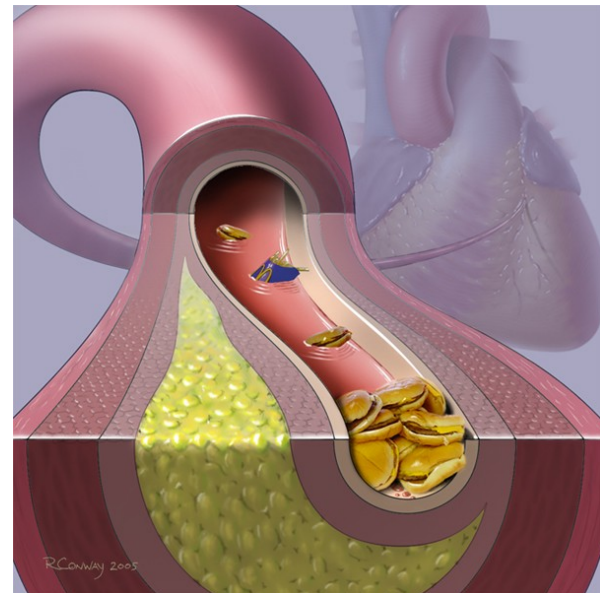
- zahrnuje všechny choroby způsobené obstrukcí velkých arterií (tepen) rukou a nohou, kdy obtíže mohou vyplynout
- z aterosklerózy (kornatění tepen)
- ze zánětlivých procesů vedoucích ke stenóze (zúžení) tepen,
- z embolismu či z trombotických formací

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

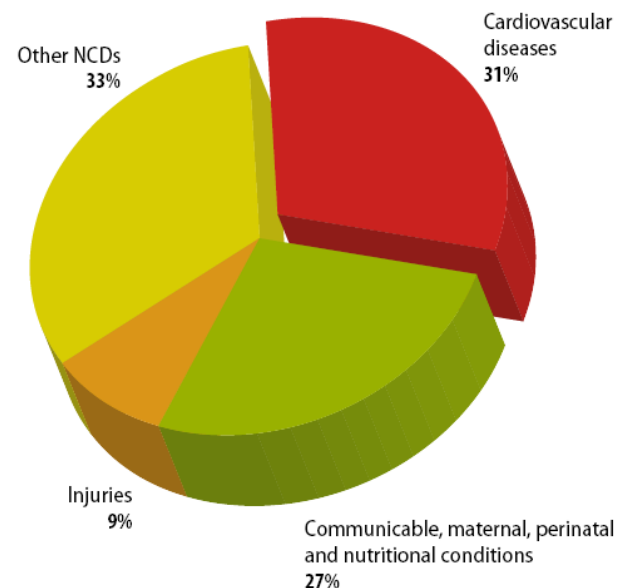


Ateroskleróza

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-lym 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

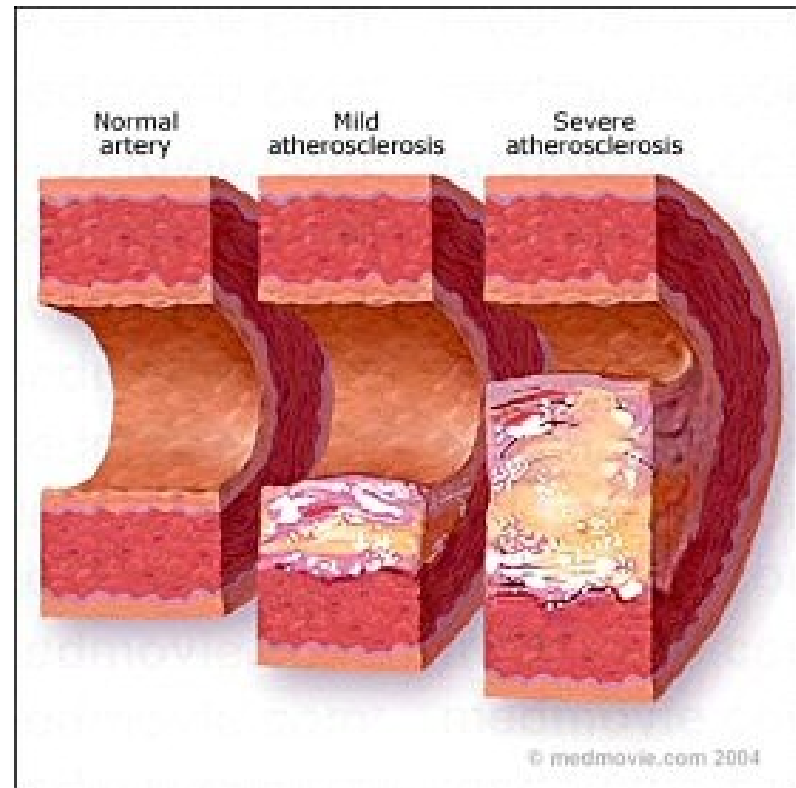
- vycytávání ox. LP (zejm. LDL) makrofágy pomocí svých „scavengerových“ (čistících) receptorů a jejich přeměna v **pěnové buňky**
- stěna cévy se v místě poškození ztlušťuje (migrací a proliferací buněk hladké svaloviny, tvorbou extracelulární matrix, nekrotickými depozity z rozpadlých pěnových buněk)
- 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

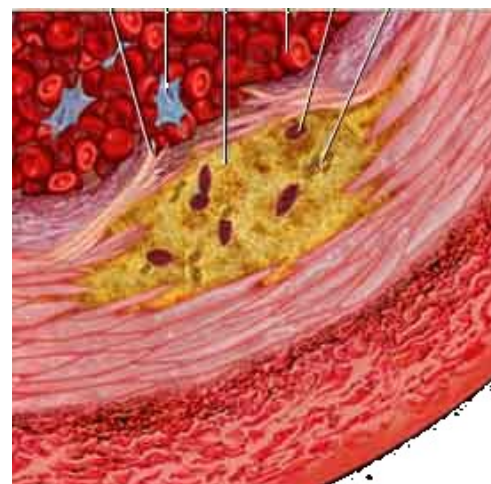
- iniciace
- zánět
- tvorba fibrózní čepičky
- ruptura plaku
- trombóza



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 endothelin)
- 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.

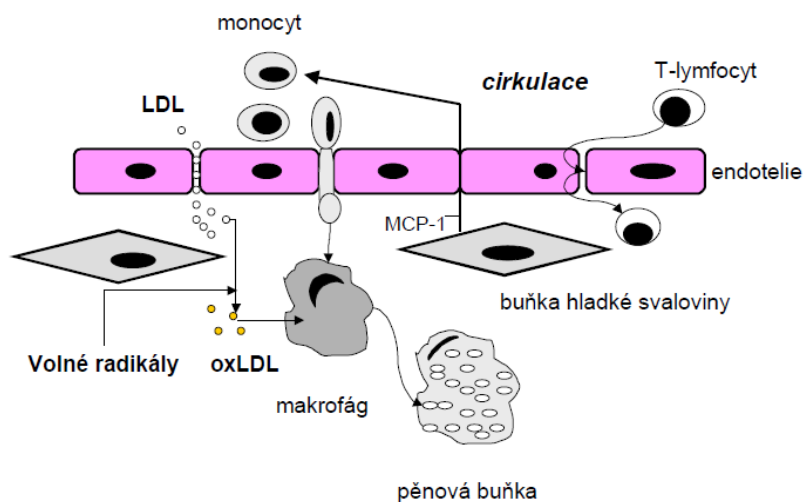


Ateroskleróza

Endoteliální dysfunkce

- zvýšená cytoadheze - protrombotické nastavení
- snížená schopnost vazodilatace
- 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
- **DM** (hyperglykemie, AGE) - oxidační stres, neenzymová glykace proteinů endotelu
- **LDL - částice** modifikovány oxidací, glykací (uDM), agregací s proteoglykany nebo inkorporací do imunitních komplexů = lipotoxicita



Ateroskleróza

Faktory aterogeneze

- HT
- **AGTII** se váže na specifický receptor (AGT1) → 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 AGT1 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
- AGT1 také zvyšuje aktivitu lipoxygenasy v buňkách hladké svaloviny, což podporuje zánětlivou reakci a lipoperoxidaci LDL (exprimuje se receptor pro oxLDL - LOX-receptor)
- AGTII prostřednictvím aktivace receptoru AGT-1 podporuje atherogenezi ve všech stádiích vývoje
- **ACE2** (karboxypeptidáza) katalyzuje odštěpování C-terminálního konce AGTI za vzniku nonapeptidu, který se po další peptidolýze mění na heptapeptid
- heptapeptid AGTI nepůsobí vazokonstrikci, ale vazodilataci, a tedy nezvyšuje TK

Ateroskleróza

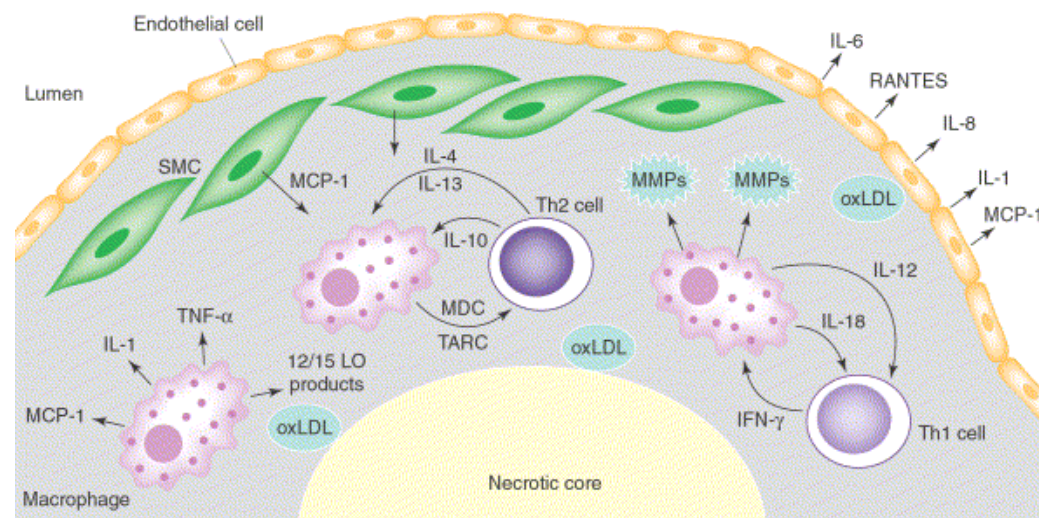
Faktory aterogeneze

- **homocystein** - zvýšená koncentrace v plasmě → zvýšená adhezivita molekul, syntéza kolagenu, oxidační stres (podávání folátu, vit. B₁₂ a B₆ může hladiny normalizovat)
- **infekce** - přítomnost herpetických virů a *Chlamydia pneumoniae* v ateromových plátech a protilátky proti různým infekčním agens (*H. pylori*, *CMV*, *EB virus*, *Hemophilus influenzae*...), a také chronický zánět parodontu 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



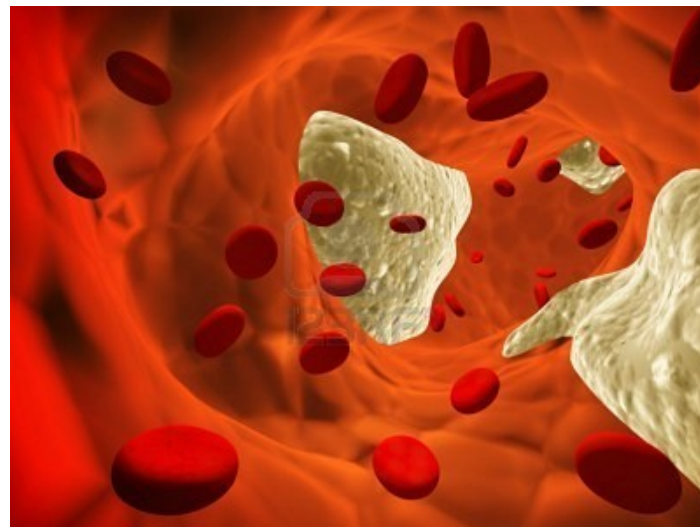
Ateroskleróza

Poruchy lipidového mechanismu

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

Frakce lipoproteinů

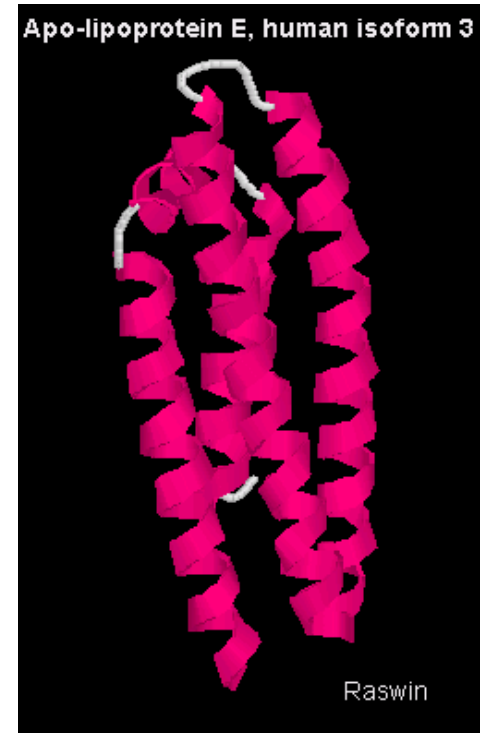
- aterogenní: LDL, remnanta chylomikronů a VLDL, ApoE
- antiaterogenní: HDL, ApoE



Ateroskleróza

Apolipoprotein E

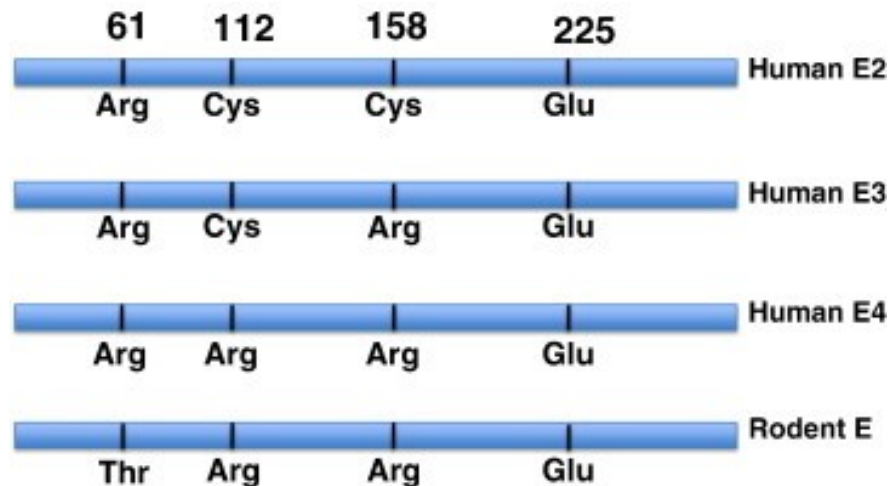
- tvořen v játrech, méně ve svalech a nadledvinách, lokálně je produkován v makrofázích a neuroglii
- **transportuje lipoproteiny, vitamíny rozpustné v tucích, CHL v lymfatickém systému a poté také v krvi**
- na systémové úrovni je APOE součástí chylomikronů, VLDL, IDL a některých molekul HDL (HDL-APOE 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 APOE
- 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)



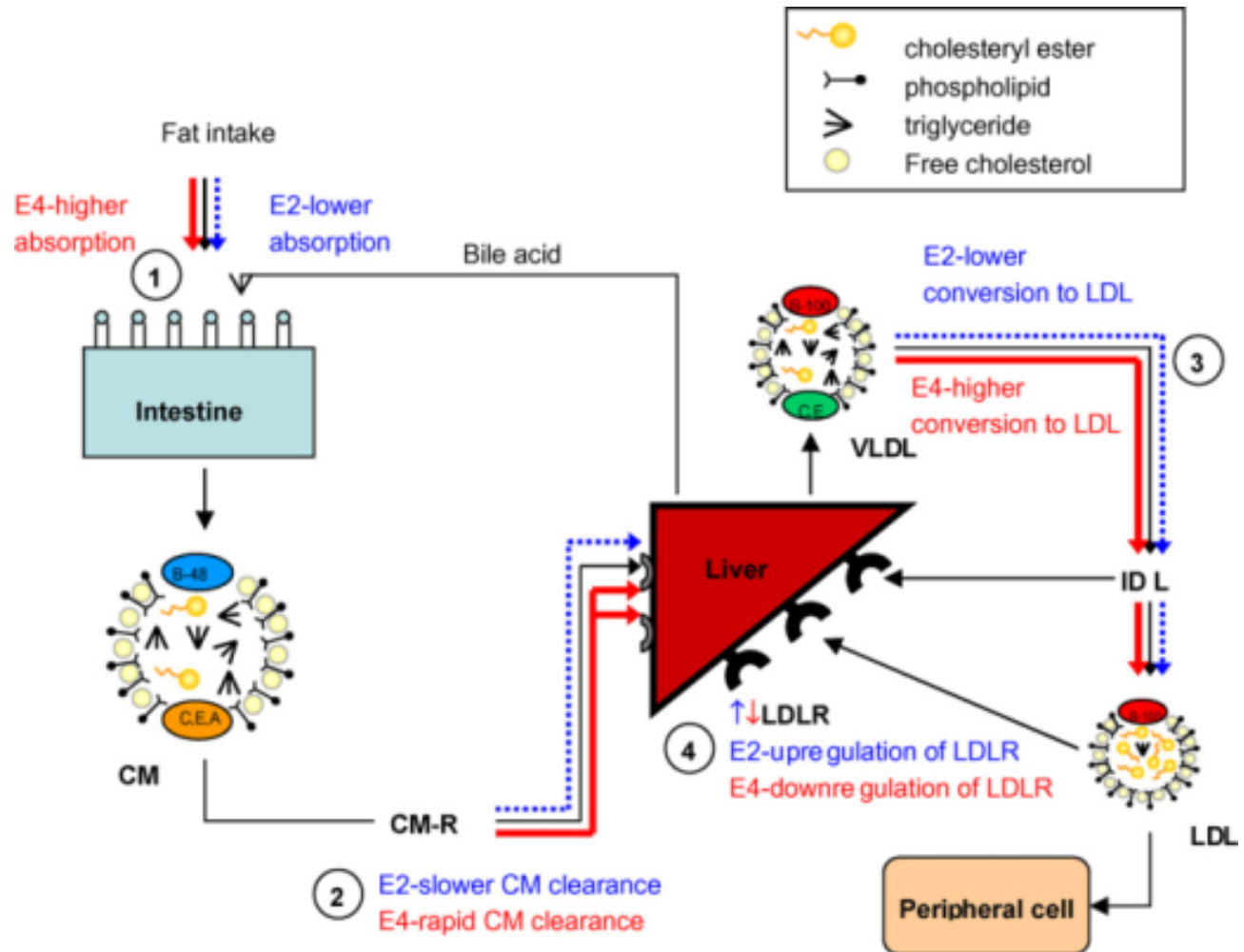
Ateroskleróza

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

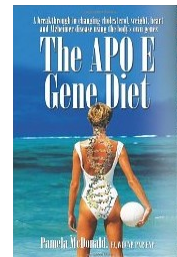
Isoformy ApoE



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 APOE (alternativou je knock-outovaný LDL-receptor nebo kombinace obojího)
- APOE 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

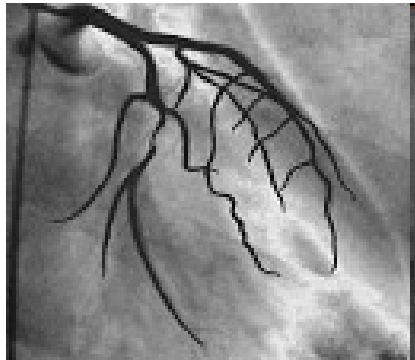
- renovaskulární HT
- ISCHD
- infarkt střeva, ledviny...



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 inzulínové rezistence (DM)

- 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 inzulínová rezistence
- jiný životní styl = fyzická aktivita, proteinová výživa bez čistých cukrů = neměli aterosklerózu ani DM
- inzulínová rezistence a DM 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 DM
- zvýšení CRP a IL-6 predikuje aterotrombózu

