



Ischemická choroba srdeční. Infarkt myokardu

31.10.2007

Ischémie myokardu

- ✓ Objevuje se při **nerovnováze mezi dodávkou kyslíku** (a dalších pro myokard podstatných živin) a **požadavky myokardu** na tyto látky. Příčiny:
- ✓ **Průtok koronárním řečištěm může být omezen mechanickou obstrukcí**
- ✓ Dochází k poklesu průtoku oxygenované krve v závislosti na:
- ✓ **Zvýšené poptávce po kyslíku** v důsledku nárůstu srdečního výdeje (např. při tyreotoxikóze) nebo při hypertrofii myokardu.
- ✓ K ischémii myokardu obvykle dochází při obstrukční **nemoci koronárních cév (CAD)** v důsledku koronární aterosklerózy.



Koronární ateroskleróza

- Koronární ateroskleróza vzniká v důsledku komplexního zánětlivého procesu (**low-grade inflammation**) charakterizovaného akumulací lipidů, makrofágů buněk hladké svaloviny v plakách umístěných v intimě epikardiálních koronárních arterií velkého a středního kalibru.
- ✓ Význam endotelu pro integritu a homeostázy je kritický. **Mechanický shear stress** (závažná hypertenze), **biochemické abnormalit** (zvýšený nebo modifikovaný LDL, diabetes mellitus), **imunologické faktory** (volné kyslíkové radikály při kouření), **zánět** (infekce způsobená *Chlamydia pneumoniae* nebo *Helicobacter pylori*) a **genetická variabilita** se mohou účastnit na prvotním poškození endotelu, což se považuje za spouštěcí faktor aterosklerotického procesu.



Rozvoj aterosklerózy

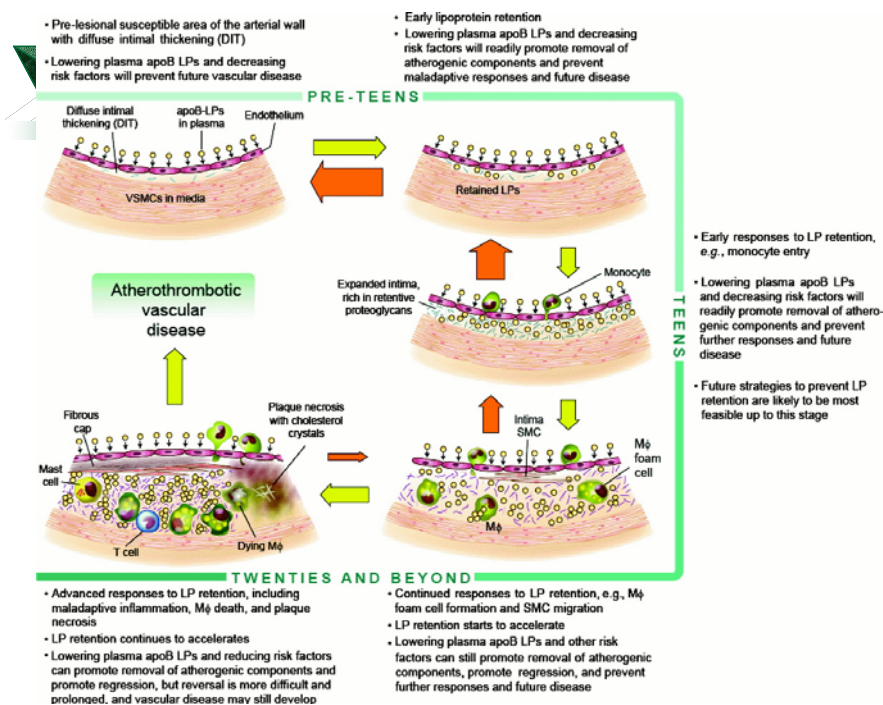
- ✓ iniciace
- ✓ zánět
- ✓ tvorba fibrózní čepičky
- ✓ ruptura plaku
- ✓ trombóza

Funkční endotel

- ✓ **Konstantní vazodilatace** (ovlivněním vazoaktivními mediátory) (epinephrin, norepinephrin, ET-1, NO, serotonin...)
- ✓ **Antiadhezivní stav endotelu** (NO, PGI₂)
- ✓ **Stálý místní antikoagulační, resp. trombolytický stav** (převaha AT III, protein C, protein S, tPA, PAI-1)

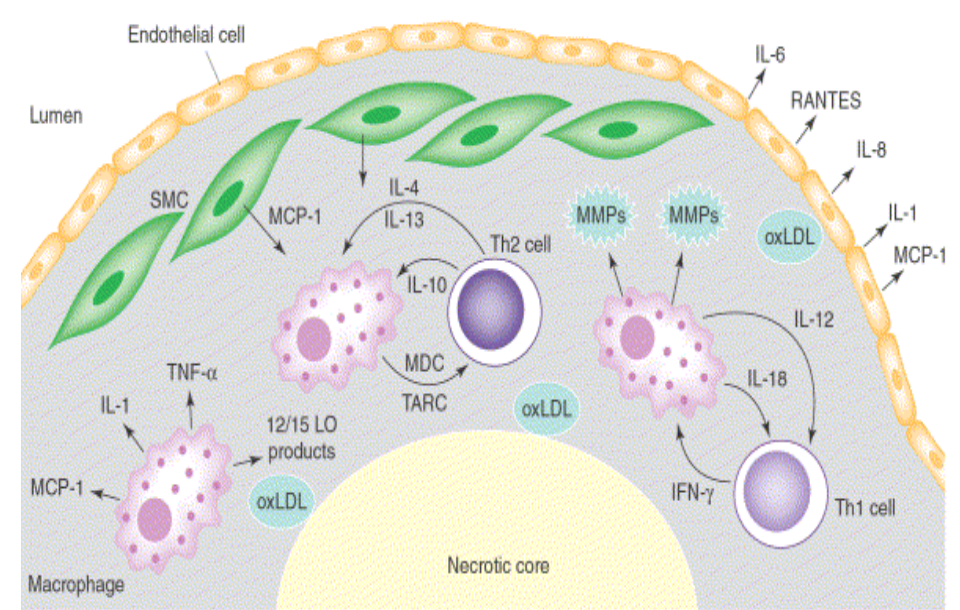
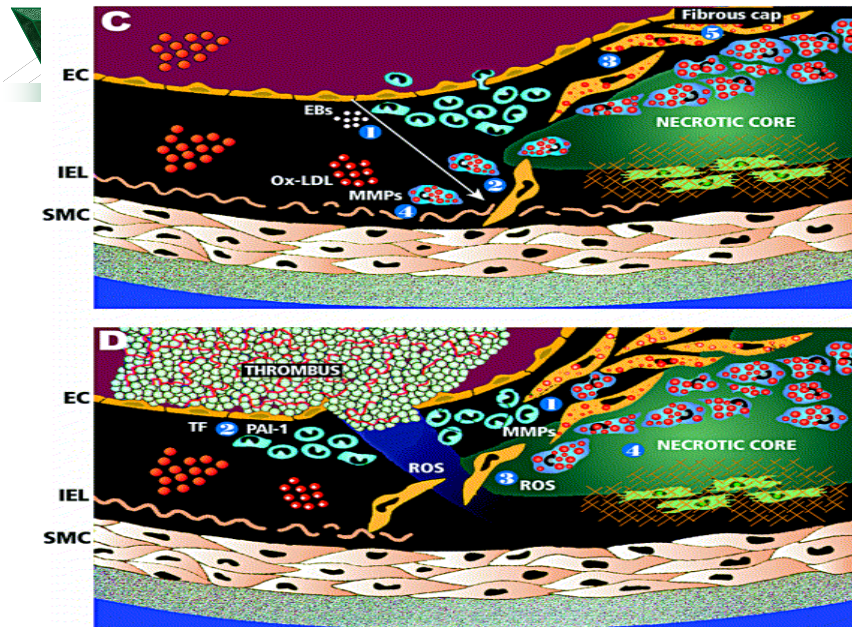
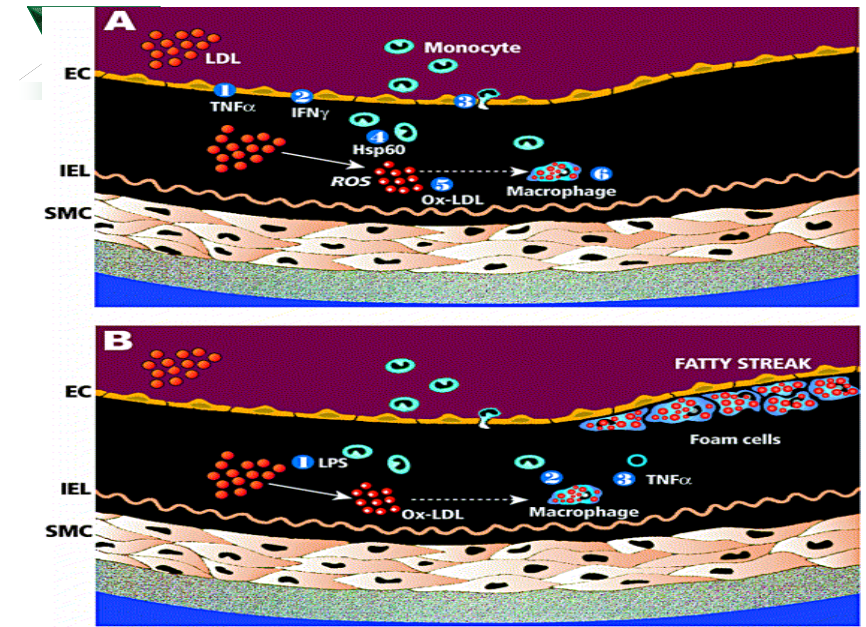
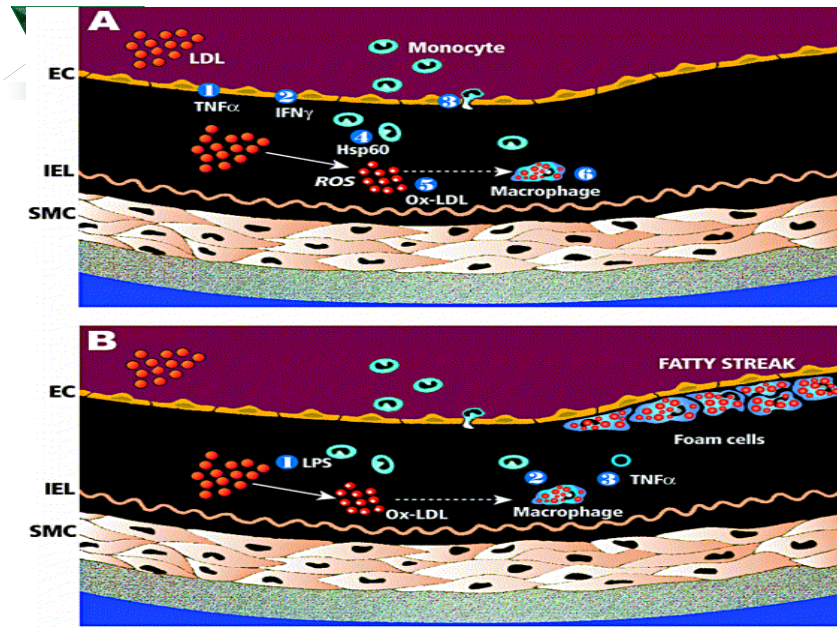
„Response to Retention“ model aterogenze

- ✓ Aterogeneze je iniciována fokální retencí ApoB na molekulách subendoteliální matrix, zejména na proteoglykanech. Tato retence je patrně podporována dalšími molekulami.
- ✓ Zachycené lipoproteiny jsou modifikovány (např. agregací nebo oxidací), což vede k maladaptní zánětlivé odpovědi. Do subendoteliálního prostoru vstupují monocyty, diferencují se na makrofágy a ty fagocytují zachycené a modifikované lipoproteiny. Postupně se stávají pěnovými buňkami. Do rozvíjející se léze vstupují další buňky jako T-lymfocyty, žírné buňky a jiné zánětlivé buňky a účastní se v maladaptní zánětlivé reakci. Tento proces je akcelerován dále zvyšovanou retencí lipoproteinů ve vznikajících plakách.
- ✓ Buňky hladké svaloviny (SMCs) migrují do intimy a podporují tvorbu kolagenní fibrózní čepičky, což je zřejmě remodelační (podobná jizvě) odpověď cévní stěny na poškození. Během progresu leze makrofágy umírají, což vede k rozvoji nekrotických okrsků s tvorbou extracelulární debris, krystalů cholesterolu, proteáz a prokoagulačního/protrombotického materiálu nekroze. However, as the lesion progresses, macrophages die and eventually give rise to areas of necrosis filled with extracellular debris, cholesterol crystals, proteases, and procoagulant/thrombotic material. These advanced plaques can lead to fibrous cap thinning, plaque rupture or erosion, and acute thrombotic vascular events such as myocardial infarction and stroke. The timeline shows that the earliest stages occur in the teen years in members of industrialized societies.
- ✓ Copyright (c) 2000-2007 [Ovid Technologies, Inc.](http://www.ovidtechnologies.com)



Dysfunkce endotelu- příčiny

- ✓ **Modifikace LDL** (oxidace, glykace, tvorba imunitních komplexů).
- ✓ **Expresse adhezivních molekul**
- ✓ **Uvolnění cytokinů** (atrakce a migrace prozánětlivých buněk do subendoteliálního prostoru).
- ✓ **Protrombotický fenotyp** dysfunkčního endotelu.



Koronární ateroskleróza

Po iniciaci endoteliální dysfunkce následuje rozvoj aterosklerotického procesu v cévní stěně.

Projevy:

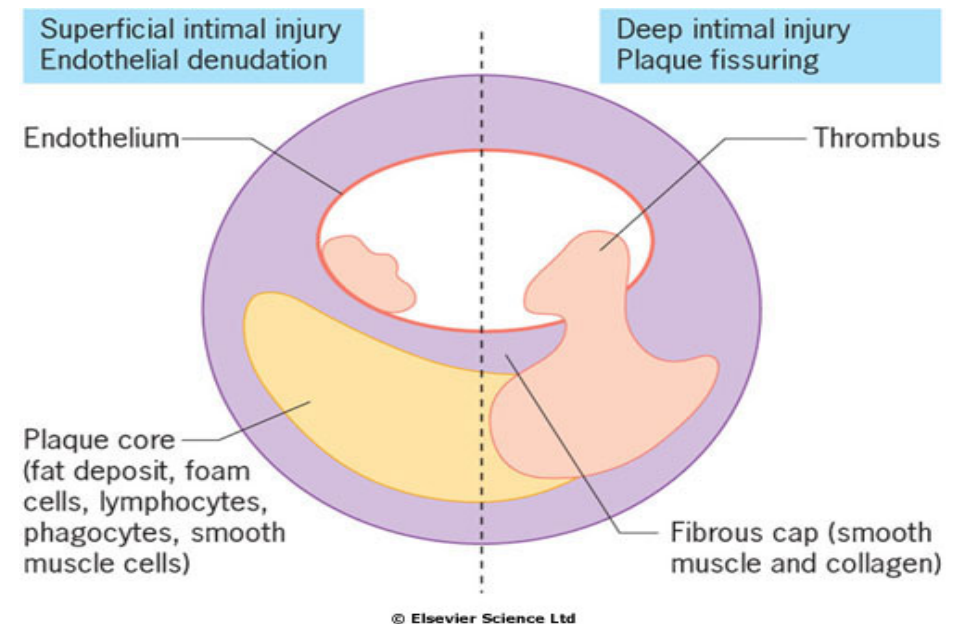
- ✓ Zvýšená permeabilita a akumulace oxidovaných lipoproteinů v cévní stěně, což vede k jejich vychytávání makrofágy a k tvorbě pěnových buněk přeplněných lipidy. Nažloutlé lipidové proužky ('fatty streak') progredují.
- ✓ Uvolnění cytokinů jako **platelet-derived growth factor a transforming growth factor- β (TGF- β)** z monocytů, makrofágů nebo poškozených endoteliálních buněk podporuje další hromadění makrofágů a migraci a proliferaci hladkých svalových buněk.

Koronární ateroskleróza

- ✓ Za rozvoj trombózy plaku odpovídají dva mechanismy:
- ✓ **Povrchové poškození cévy**, které umožní denudaci endotelu, který pokrývá plak. Subendoteliální vazivová tkáň (kolagen) je potom exponována a dochází k adhezii destiček, vznikající trombus adhezuje k povrchu plaku.

Koronární ateroskleróza

- ✓ Druhým procesem je tvorba hlubokých endoteliálních fisur v místě plaku. Cepička plaku se rozrušuje (ulceracemi, fisurami nebo rupturami), což umožňuje vstup krve dovnitř plaku. Vnitřek plaku s lamelárními lipidovými vrstvami, tkáňovým faktorem (TF-podporuje adhezi a aktivaci destiček) produkovaným makrofágy a exponovaný kolagen jsou vysoce trombogenní.
- ✓ Uvnitř plaku vzniká trombus, jehož objem se zvětšuje a tvar se mění. Může docházet k expanzi trombu dovnitř lumen cévy. 50% redukce průměru lumen (která vede k redukci obsahu příčného řezu cévou o asi 70%) způsobuje hemodynamicky významnou stenózu. V tomto bodě jsou menší distální intramyokardiální arterie a arterioly maximálně dilatovány (rezerva koronárního průtoku se blíží nule) a jakýkoliv nárůst požadavků na kyslík pro myokard vyvolává ischemii.



Mechanismus rozvoje trombózy uvnitř plaku

Table 13.25

Risk factors for coronary disease

Fixed

Age
Male sex
Positive family history
Deletion polymorphism in the ACE gene (DD)

Potentially changeable with treatment

Hyperlipidaemia
Cigarette smoking
Hypertension
Diabetes mellitus
Lack of exercise
Blood coagulation factors – high fibrinogen, factor VII
C-reactive protein
Homocysteinaemia
Personality
Obesity
Gout
Soft water
Contraceptive pill
Heavy alcohol consumption

ACE, angiotensin-converting enzyme

© Elsevier Science Ltd



Nemoc koronárních arterií (CAD)

- ✓ Etiologie CAD je multifaktoriální a při jejím vzniku se uplatňují četné rizikové faktory.
- ✓ Rizikové faktory
- ✓ *Neovlivnitelné:* genetika, věk, pohlaví, rasa, rodinná anamnéza
- ✓ *Ovlivnitelné:* celkový cholesterol, kouření, diabetes mellitus, hypertenze, životní styl.
- ✓ U některých pacientů s CAD však nejsou rizikové faktory prokazatelné.



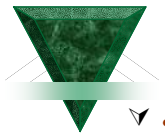
Angina

- ✓ *Varietní (Prinzmetalova) angina* je angína, která se objevuje bez provokace, obvykle v klidu, jako důsledek spazmu koronární arterie, častěji u žen.
- ✓ Během bolesti elevace ST na EKG záznamu.
- ✓ Diagnóza se někdy potvrzuje provokačními testy (hyperventilation aj.).
- ✓ Rozvoj tachyarytmie a srdečních blokády během epizod.



Angina pectoris

- ✓ Diagnóza založena do značné míry na klinickém stavu.
- ✓ *Bolest na hrudníku* (pocit tíhy, napětí nebo svírání. Lokalizace retrosternální s iradiací do jícnu nebo paže. Rozsah od tupé bolesti až po bolesti es vegetativními příznaky – pocení, pocit úzkosti. Někdy dušnost.
- ✓ Klasická angína je provokována fyzickou aktivitou, hlavně po jídle a při chladném větrném počasí, a zhoršuje se při rozčilení nebo vzrušení. Bolest rychle ustupuje (během minut při odpočinku. Někdy mizí při cvičení ('chůze přes bolest')). U většiny pacientů je *práh pro rozvoj bolesti variabilní*, jen u části pacientů je prediktabilní.
- ✓ *Dekubitální angína* se objevuje po ulehnutí. Obvykle se rozvíjí při funkční poruše levé komory v důsledku závažné nemoci koronárních arterií.
- ✓ *Noční angína* se objevuje v noci a může pacienty budit. Může být provokována sny. Objevuje se také u pacientů se závažnou koronární nemocí a může být důsledkem vazospazmu.

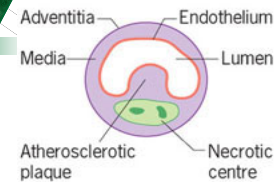


Angina

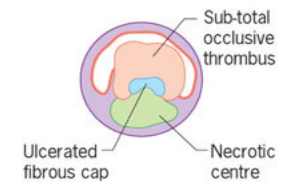
- ▼ **Srdeční syndrom X** je u pacientů s pozitivní anamnézou anginózních bolestí, pozitivním zátěžovým testem a normálním koronarografickým nálezem. Heterogenní skupina, častější výskyt u žen. Dobrá prognóza, někdy potíže s vysokou symptomatologií a špatnou odpovídatostí na léčbu. Příčinou je snad abnormální metabolická odpověď na stres (P-31 NMR spektroskopie myokardu), což je konzistentní s předpokladem, že myokardiální ischemie je v tomto případě výsledkem abnormální dilatační odpovědi koronární mikrovaskulatury na stres.
- ▼ **Nestabilní angína** je angína čerstvě diagnostikovaná (méně než 1 měsíc), zhoršující se nebo angína v klidu.



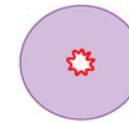
Stable angina pectoris



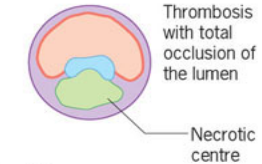
Unstable angina pectoris



Prinzmetal's angina



Myocardial infarction



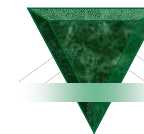
© Elsevier Science Ltd

Vztahy mezi stavem koronárních cév a klinickým syndromem



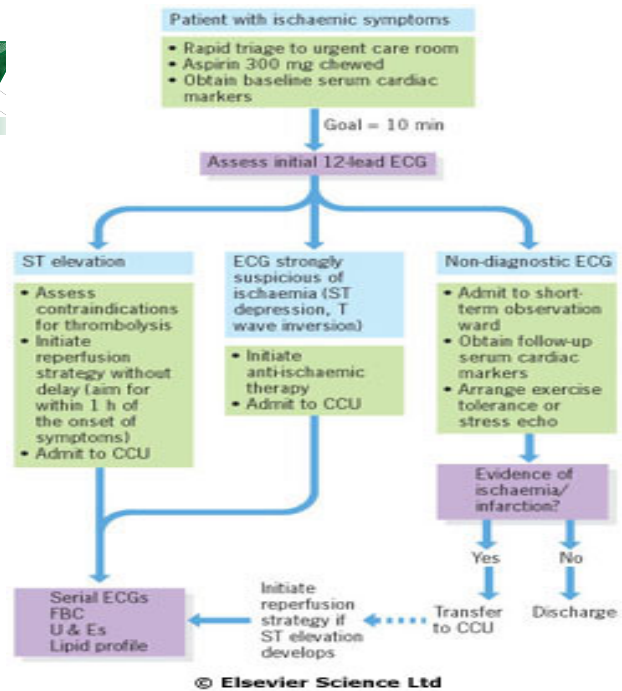
Infarkt myokardu

- ▼ Velmi častá příčina smrti.
- ▼ IM se obvykle rozvíjí u pacientů s koronární aterosklerózou jako následek ruptury plaku a následné tvorby trombu. Za cca 6 hod od začátku rozvoje IM je myokard prosáklý a bledý, za 24 hod se objevuje tmavě červená nekrotická tkáň (hemoragie). Za několik týdnů se objevuje zánětlivá reakce, tkáň postižená IM šedne a postupně se tvoří jizva. V remodelační fázi hojení dochází ke změně velikosti tvaru i tloušťky myokardu postiženého infarktem a ke kompenzační hypertrofii nepostiženého myokardu. Cílem remodelace je udržení srdečního výdeje.



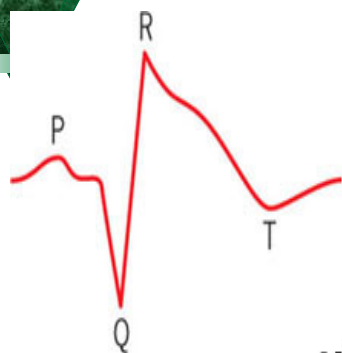
Infarkt myokardu

- ▼ **Klinické symptomy:**
- ▼ **Bolest**, charakterem podobná angině po zátěži. Začátek rychlý, často v klidu, přetrvávající několik hodin. Intenzita bolesti velmi kolísá, až 20% pacientů s IM bolesti nepocítuje. Tzv. 'tiché' IM obvyklejší u diabetiků a starých jedinců.
- ▼ IM doprovázen *vegetativními příznaky* pocení, pocit nedostatku dechu, nausea, zvracení, neklid. Pacienti bledí, šedí, zpocení
- ▼ **Sinusová tachykardie** (aktivace sympatiku) a 4. ozva přítomny
- ▼ Lehká horečka (do 38°C) během prvních 5 dnů.



Diagnóza IM

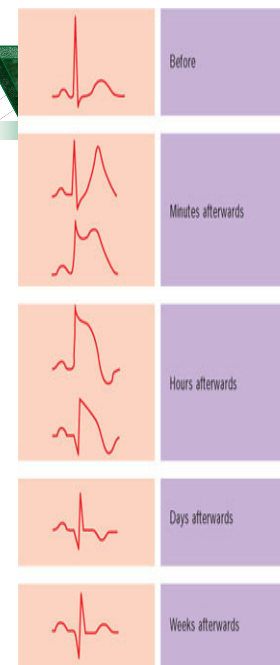
- ✓ Diagnóza založena alespoň na dvou příznacích:
- ✓ Přítomnost bolesti na hrudníku
- ✓ Odpovídající změny EKG
- ✓ Vzestup srdečních enzymů nebo troponinů.



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

© Elsevier Science Ltd

Příznaky IM na EKG:
Vlna Q, elevace ST, inverze vlny T



Vývoj obrazu IM na EKG

© Elsevier Science Ltd

Table 13.29

Typical ECG changes in myocardial infarction

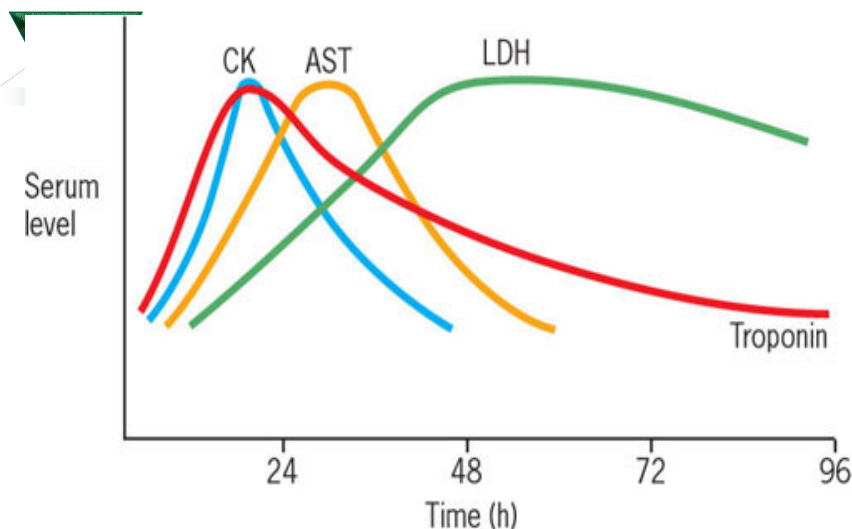
Infarct site	Leads showing main changes
Anterior	
Small	V ₃ -V ₄
Extensive	V ₂ -V ₅
Anteroseptal	V ₁ -V ₃
Anterolateral	V ₄ -V ₆ , I, AVL
Lateral	I, II, AVL
Inferior	II, III, AVF
Posterior	V ₁ , V ₂ (reciprocal)
Subendocardial	Any lead
Right ventricle	VR ₄

© Elsevier Science Ltd



Ischémie myokardu

- ✓ Časná diagnostika a terapie mají velký význam.
- ✓ Na EKG se ischémie projevuje jako pomalé dynamické změny segmentu ST a vlny T.
- ✓ Dlouhodobé EKG záznamy (např. Holterovy záznamy, kontinuální monitoring na koronárních jednotkách), jsou jednoduché a neinvazivní vysoce senzitivní metody.
- ✓ Rozvoj automatizovaných analytických technik pro dlouhodobé záznamy velmi zefektivňují informační přínos.



© Elsevier Science Ltd

Srdeční markery u akutního IM

CK, kreatin kináza; AST, aspartát aminotransferáza; LDH, laktát dehydrogenáza



Srdeční markery

- ✓ Poškozené myokardiální buňky uvolňují do krve některé enzymy a proteiny:
- ✓ *Kreatin kináza (CK)*. Dosahují vrcholu za 24 hod a do 48 hodin se vrací do normálních hodnot. Je uvolňována také při poškození skeletálního svalstva a mozku. Je možno měřit srdečně specifické izoenzymy (CK-MB), které jsou diagnosticky specifičtější. Nárůst hladin proporcionalní rozsahu poškozeného myokardu.
- ✓ *Aspartát aminotransferáza (AST) a laktát dehydrogenáza (LDH)*. Upouští se od nich pro jejich nespecifitu. LDH dosahuje vrcholu za 3-4 dny a zůstává vysoká 10 dní. Může být užitečná při přetrvávajících bolestech na hrudi pro dif. Dg.



Srdeční markery

Troponinové produkty

Troponinový komplex je heterodimer, který hraje důležitou roli v regulaci kontrakce příčně pruhovaných svalů i myokardu. Skládá se ze 3 podjednotek: troponin I (TnI), troponin T (TnT) and troponin C (TnC).

Každá podjednotka odpovídá za část funkce komplexu. TnI inhibuje ATP-ázovou aktivitu aktomyozinu. TnT a TnI se exprimují v srdeční svalovině v jiných formách než v myokardu. Pro srdeční sval je popsána jen jedna tkáňově specifická izoforma: cTnI.

cTnI se nyní považuje za senzitivnější a vysoce specifitější než CK-MB, myoglobin nebo LDH isoenzymy. cTnI je detekovatelný v krvi pacienta 3 - 6 hodin po začátku bolesti na hrudníku, s vrcholem hladin mezi 16 - 30 hod.

cTnI je také užitečný pro pozdní diagnózu AIM, protože zvýšené koncentrace je možno detekovat ještě 5 - 8 dní po začátku rozvoje IM.



Troponin I

- ✓ Je pokládán za specifitější než TnT pro poškození myokardu. Zvýšení po atace AMI nastává za 3, 5 hod (medián) a zůstává zvýšen nejméně 4 dny; zvýšení je též u pacientů (6 ze 7) s *nestabilní anginou pectoris v klidu*.
- ✓ Na rozdíl od TnT nedochází u TnI k druhému maximu po několika dnech. Jinak je průběh u AMI podobný průběhu TnT; pouze vrcholu dosahuje o něco dříve (mezi 9 - 17, 6 hod, medián=15, 5 hod); také vrcholová hodnota po úspěšné reperfúzi nastupuje dříve.
Fyziologická hodnota: < 0,10 µg/l



Srdeční markery

Vysoce senzitivní C-reaktivní protein (hsCRP).

Mezi jinými markery zánětu vykazují nejsilnější asociace s kardiovaskulárními příhodami CRP a IL-6.

Vysoce senzitivní CRP (hsCRP) mohou být užitečné pro predikci srdečních atak.

Fatty Acid Binding Protein (FABP)

FABP je malý cytosolový protein odpovědný za transport a depozici FA do buňky. Srdeční izoforma (cFABP) se exprimuje zejména v myokardu a v signifikantně nižších koncentracích i v příčně pruhovaném svalstvu. cFABP je časný marker. Má tutéž kinetiku uvolňování do krve jako myoglobin, ale je senzitivnějším markerem smrti myokardiální buňky.

Srdeční markery



- ✓ *Glykogen fosforyláza, izoenzym BB (GPBB)*
- ✓ GPBB je enzym hrající roli v obratu glykogenu. Jedná se o homodimer.
- ✓ *Mozkový S-100 protein*
- ✓ S-100 protein je kyselý protein, který váže kalcium. Syntetizuje se převážně v astroglálních buňkách ve dvou izoformách (S-100a- alfa-beta heterodimer nebo S-100b- beta-beta homodimer). Senzitivní marker poškození CNS. Strukturální poškození gliálních buněk vede k uvolnění S-100 proteinu do extracelulární matrix a do cerebrospinální tekutiny a následně do krevního oběhu.

Srdeční markery



- ✓ *Albumin v moči*
- ✓ Microalbuminurie (nárůst exkrece albuminu močí větší nebo rovný 15 ug/min, nedetekovatelný metodikami pro stanovení makroproteinurie) umožňuje predikci kardiovaskulárních příhod napr. u pacientů s esenciální hypertenzí. Patofyziologický podklad této skutečnosti nejasný.
- ✓ *NT-proBNP/proBNP*
- ✓ Srdeční komory jsou velkým zdrojem produkce plasmatického mozkového natriuretického faktoru (BNP). BNP je syntetizován jako prohormon (proBNP) a ten je štěpen na dva fragmenty, C-terminální, biologicky aktivní fragment (BNP) a N-terminální, biologicky inaktivní fragment (NT-proBNP). BNP a NT-proBNP nezávisle predikují prognózu u pacientů časné po AIM a u pacientů s chronickým srdečním selháním.

Komplikace IM



- ✓ V akutní fázi-první 2-3 dny po IM hrozí arytmie, srdeční selhání a perikarditida
- ✓ Později nový IM, angína, trombembolizace, regurgitace mitrální chlopně a ruptura komorového septa nebo komorové stěny
- ✓ Pozdní komplikace jsou post-MI syndrom (Dresslerův syndrom), ventrikulární aneurysma a srdeční arytmie.