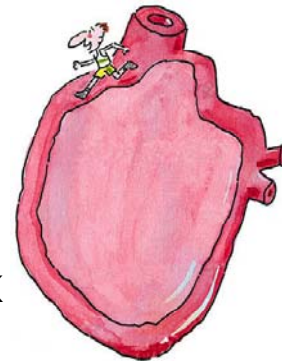
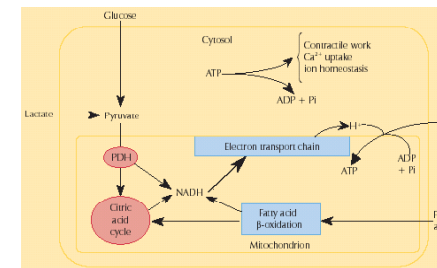
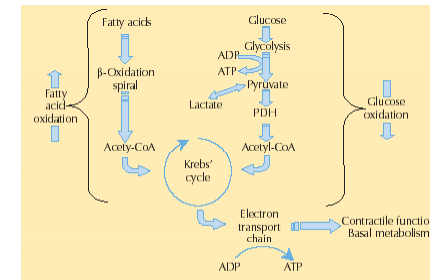


Ateroskleróza a ischemická choroba srdeční/mozku/DKK

Rizikové faktory AS
 Patogeneze AS
 Manifestace ICHS/COM/ICHDK

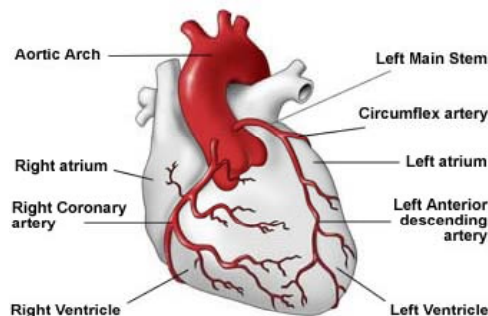


Myokardiální metabolismmus



- srdce musí kontinuálně zajišťovat 2 procesy:
 - **automacie** (tvorba akčního potenciálu)
 - **kontrakce**
- myokard má tudíž velmi vysoké nároky na dodávku **ATP**
 - pro kontrakci
 - aktin/myosin – ATP
 - manipulace s Ca^{2+} (Ca^{2+} ATPáza)
 - pro repolarizaci
 - Na^+/K^+ ATPáza
- ATP je produkováno oxidací substrátů
 - FFA
 - glukóza (glykogen)
 - ketolátky, AK, laktát
- myokard tedy vyžaduje **značné množství O_2 !!!**

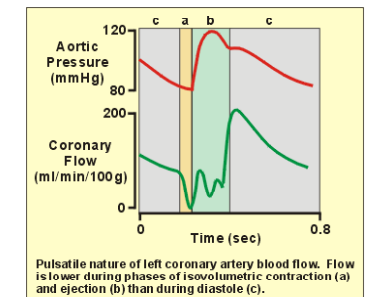
Krevní zásobení srdce



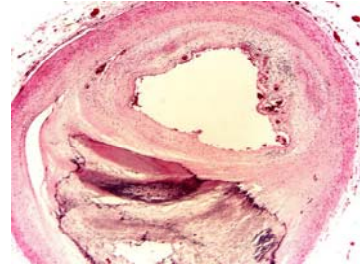
- dodávka O_2 je zajišťována cévním zásobením – **koronární arterie** – větve sestupné aorty
 - (1) levá koronární arterie
 - (a) levá přední sestupná větev
 - přední část LK a PK a přední část septa
 - (b) ramus circumflexus
 - levá a zadní část LK
 - (2) pravá koronární arterie
 - zásobuje PK

Koronární průtok

- průtok je omezen během systoly protože:
 - (1) dočasná blokáda ústí koronárních tepen aortální chlopní
 - (2) rychlý průtok během systoly "vysává" krev do hl. toku (Venturiho efekt)
 - (3) komprese cév během systolické kontrakce
- většina **průtoku se realizuje během diastoly**
 - endokard je tudíž více náchylný k ischemii, zejm. při ↓ perfuzního tlaku nebo ↑ intrakardiálního tlaku
 - tachykardie zkracuje diastolu a tím průtok



Tepny postižené AS



5

Ateroskleróza (AS)

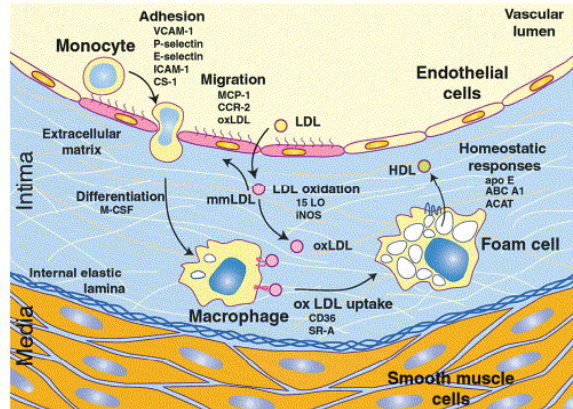
- AS představuje degenerativní proces ve stěně cév na podkladě **chronického zánětu**
- je důsledkem **multifaktoriálního** působení endogenních faktorů (velmi čas to še silnou genetickou komponentou) a faktorů zevního prostředí
- teoreticky může postihnout jakoukoliv cévu, prakticky hlavně arterie (= arterioskleróza)
 - což podtrhuje velkou roli krevního tlaku
 - z arterií zase obzvláště některé v predilekčních lokalizacích (bifurkace a nelaminární proudění)
 - koronární řečiště, mozková cirkulace, odstup a. renalis, truncus coeliacus, bifurkace tepen dolních končetin
- v patogenezi se uplatňují čtyři nejdůležitější faktory
 - (1) modifikované lipoproteiny (LDL)
 - (2) makrofágy odvozené z monocytů
 - (3) T lymfocyty
 - (4) normální bb. stěny cév
- morfologicky se rozlišuje několik stádií (nálezů při) AS procesu:
 - (1) tukový proužek
 - (2) fibrózní plát
 - (3) komplikovaný plát

6

Rizikové faktory rozvoje AS
Faktory s významným podílem genetiky
↑ hladiny LDL a VLDL, ↓ hladiny HDL
↑ lipoprotein apo(a)
hypertenze
diabetes mellitus
mužské pohlaví
↑ hladina homocysteinu
↑ hladina hemostatických faktorů (např. fibrinogen, PAI, ..)
metabolický syndrom/inz. rezistence
obezita
chronický zánět
Faktory zevního prostředí
kouření
fyzická inaktivita
vysoký příjem tuků v dietě
infekce

(1) iniciace AS - tvorba tuk. proužku

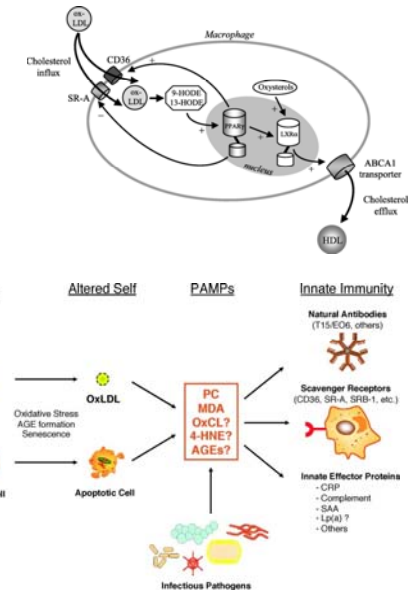
- LDL je oxidativně modifikován** (a jinak modifikován (v cirkulaci i v subendoteliálním prostoru) na zpočátku minimálně modifikované LDL (mmLDL) a poté to extenzivně oxidované LDL (oxLDL)
- mmLDL a oxLDL působí cytotoxicky a prozánětlivě a zvyšují **expresi adhezivních molekul na endotelu** (VCAM, ICAM, selektiny)
- monocyty** a T lymf. adheřují k endotel. bb. a migrují do subendoteliálního prostoru, monocyty zde **diferencují na makrofágy**
 - neutrofilů, které jsou normálně hl. typem bb. v zánětl. lézích, zde chybí, což není doposud úplně vysvětleno (různé spektrum cytokinů? - exprese MCP-1 (monocyte chemoattractant protein) endotelovými bb.)
- makrofágy pohlcují oxLDL prostřednictvím scavengerových receptorů (SR-A a CD36) a vytváří tak **"pěnové" bb.**
 - makroskopicky patrné jako ploché žlutavé tečky či pružky v subendotelu, odtud **"tukové proužky"**
- volný cholesterol z oxLDL v makrofázích a je znovu esterifikován prostřednictvím ACAT-1 (acyl-CoA cholesterol acyltransferázy) a skladován spolu s lipidy, naopak, může být rovněž znovu převeden do solubilní formy pomocí hormon senzitivní lipázy, zabudován do membrány a exportován z buňky (pomocí transportéru ABCA1 a HDL)
- reverzní transport CH prostřednictvím HDL je důležitý anti-aterogenní mechanismus
- vzhledem k zásadní úloze fyziologické integrity endotelu při udržení normální morfologie cévy je **endotelová dysfunkce** významný pro-aterogenní faktor zvyšující adhezivitu a permeabilitu, zejm. v důsledku:
 - zvýšeného tlaku na cévní stěnu (hypertenze), mechanického shear stresu (turbulentní proudění), biochemických abnormalit (glukózou modifikované proteiny vč. LDL při hyperglykemii, zvýš. homocysteinu aj.), oxidacího stresu (kyslíkové radikály tvořené při kouření či zánětu), některých infekci (Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori)



7

Role makrofágů v AS

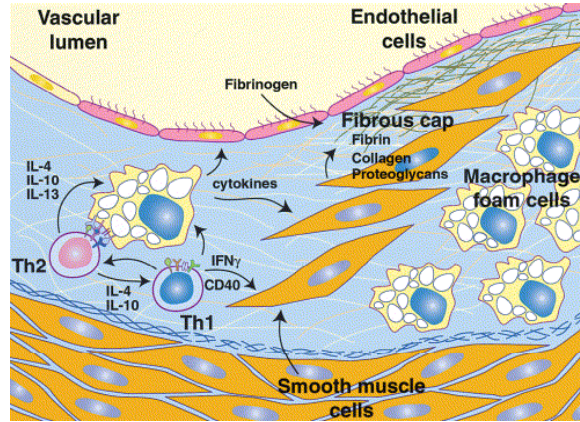
- scavengerové receptory** makrofágů pro modifikované makromolekuly hrají fyziologicky důležitou roli při obraně buněk proti jejich cytotoxickému působení, ale zároveň to může být patogenní mechanismus za podmínek:
 - vysoké hladiny CH
 - vysoké intenzity jeho modifikace
 - oxidace, glykace
 - poruše reverzního transportu CH
 - Tangierská choroba (mutace ABCA1)
 - abnormální stimulaci monocytů
- scavengerové receptory** jsou součástí mechanismů **nespecifické imunity** - přirozené protilátky a některé receptory - které se vyakceltovaly v průběhu evoluce na základě četnosti výskytu antigenů
 - (1) přirozené protilátky (nejč. IgM) proti některým epitopům
 - nejč. bakteriálních, tzv. pathogen-associated molecular patterns [PAMPs]
 - (2) receptory, které se podle své funkce nazývají pattern-recognition receptors (PPRs)
 - např. SR-A, CD36, TLR (Toll-like receptor)
- oxidované molekuly (t.j. konkrétní epitopy) mají velmi často charakter PAI



8

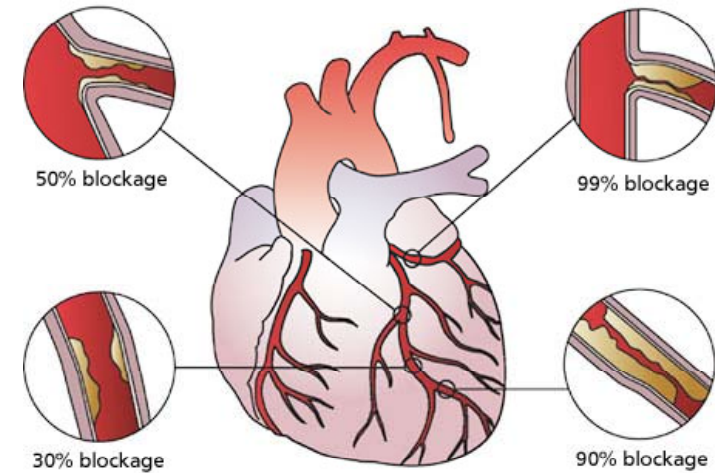
(2) progresa AS – tvorba plátu

- imunologická interakce mezi **makrofágy a T lymfocyty** (Th1 a Th2 subpopulace) udržuje lokálně **chronický zánět**
 - produkce jak pro-aterogenních Th1 cytokinů (MCP-1, IL-6, TNF- α , ...) tak anti-aterogenních Th2 (IL-4)
 - na posunu rovnováhy se podílí další faktory
- makrofágy jako antigen prezentující buňky rovněž napomáhají aktivaci B lymfocytů a produkci **autoprotilátek** proti oxLDL \rightarrow imunokomplexy \rightarrow zánět
- cytokiny stimulují další bb., zejm. **hladké svalové buňky** medie k migraci do intimy, proliferaci (ztluštění stěny) a sekreci proteinů extracelulární matrix (**kolagen**) \rightarrow vytvoření **fibrozního plátu**
- patologická **kalcifikace** ateroskleroticky změněné stěny cév není pasivní důsledek ukládání kalcia, ale je důsledkem změny genové exprese makrofágů (osteopontin)



9

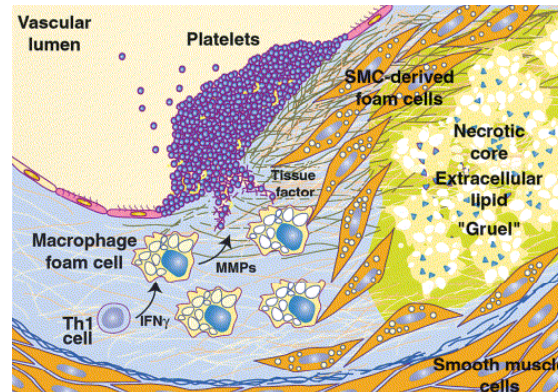
Obturace lumen cévy AS



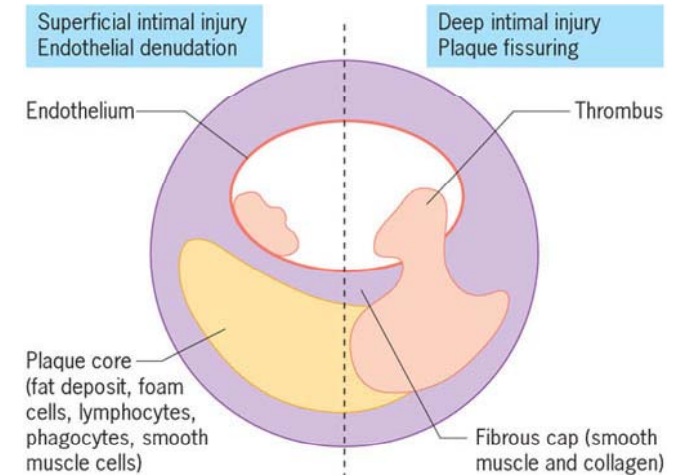
10

(3) komplikace – ruptura a trombóza plátu

- plak může růst pozvolna a postupně obturovat lumen a nebo se stane nestabilní, vede k trombóze a akutní obstrukci \rightarrow **"komplikovaný plát"**
- zánikem makrofágů a hladkých sval. bb. (nekróza a cytokiny indukovaná apoptóza) se vytváří **nekrotické jádro plaku** s akumulovaným cholesterolem
- stimulované a hypoxické makrofágy produkují proteolytické enzymy degradující složky extracelulární matrix (**matrix metaloproteinázy, MMPs**), které zodpovídají za oslabování fibrozního plaku
- ruptura plaku (nejč. excentrického a bohatého na cholesterol, ke které dojde v místě přechodu v normální stěny cévy) exponuje akumulované lipidy a tkáňová faktor destičkám a koagulačním faktorům a vede k **trombóze**
- velmi často se výše uvedené děje děledobějí, opakují se cykly ruptury a mikrotrombóze, s násl. fibrinolýzou a hojením \rightarrow **"nestabilní plát"**



11

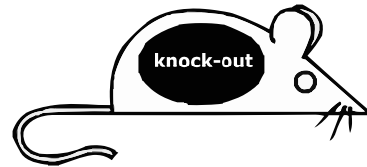
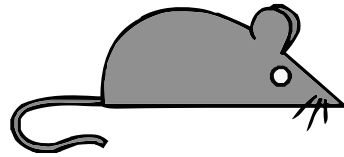


© Elsevier Science Ltd

12

Zvířecí modely AS - myš

- sice nejvíce studovaný model ale ne úplně podobný člověku
- exp. model AS
 - indukovaná
 - dietně + denudace endotelu + hypertenze
 - spontánní (knock-out)
 - ApoE -/- myš
 - LDL-R -/- myš
- exp. model spontánního IM
 - indukovaný
 - ligace koronární tepny
 - spontánní
 - komb. apoE/LDL-R -/- + mentální stres + hypoxie



13

Prevence a léčba AS

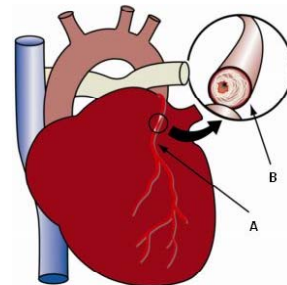
- řada faktorů je ovlivnitelná (celoživotní) úpravou životního stylu
 - dieta, kouření, fyzická aktivita, tělesná váha
- ostatní vyžadují (po využití výše zmíněného) farmakologické ovlivnění
 - tukový metabolismus
 - krevní tlak
 - diabetes
 - trombofilie
- vzhledem k důležitosti lipidů (TAG) a cholesterolu jako faktorů přímo i nepřímo ovlivňujících cévní stěnu je hypolipidemická léčba zásadní pro primární i sekundární prevenci
 - ovlivnění enzymů
 - ovlivnění transkripčních faktorů

Rizikové faktory rozvoje AS
Faktory s významným podílem genetiky
↑ hladiny LDL a VLDL, ↓ hladiny HDL
↑ lipoprotein apo(a)
hypertenze
diabetes mellitus
mužské pohlaví
↑ hladina homocysteinu
↑ hladina hemostatických faktorů (např. fibrinogen, PAI, ..)
metabolický syndrom/inz. rezistence
obezita
chronický zánět
Faktory zevního prostředí
kouření
fyzická inaktivita
vysoký příjem tuků v dietě
infekce

14

Klinická manifestace AS

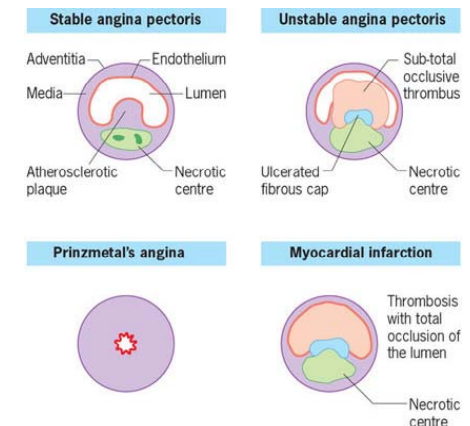
- (1) mozek – cévní onemocnění mozku (COM)
- (2) dolní končetiny – ischemická choroba dolních končetin (ICHDK)
- (3) srdce - ischemická choroba srdeční (ICHS)
 - chronická ICHS
 - stabilní angina pectoris
 - variantní/vazospastická angina
 - nemá myokardiální ischemie
 - ☛ zejm. u diabetiků - neuropatie
 - akutní koronární syndromy
 - nestabilní angina pectoris
 - infarkt myokardu
 - ☛ subendokardiální (bez EKG známek elevace ST-segmentu)
 - ☛ transmurální (na EKG elevace ST-segmentu)
 - náhlá smrt
 - ☛ do 1 hodiny po objevení příznaků v důsledku kardiogenního šoku nebo fatální arytmie



15

Angina pectoris

- anamnéza
 - bolest na hrudi, typicky za sternem, může vyzařovat do ramene nebo čelisti
 - často spojena s dušností, nevolností, pocením aj.
- klinické typy AP:
 - (1) stabilní
 - provokována fyzickou námahou nebo rozrušením, často po jídle a v chladu
 - bolest se objevuje pravidelně při jisté míře námahy a ustupuje v klidu (práh pro obnovení bolesti je ve vztahu ke stupni stenózy)
 - (2) nestabilní
 - nově objevená angina (během 1. měsíce)
 - zhoršující se angina (předtím stabilní po nějaký čas)
 - angina v klidu
 - (3) variantní (Prinzmetalova) angina
 - objevuje se bez provokace, typicky v klidu a v noci, častěji u žen
 - důsledek koronárního spasmu
 - (4) kardiální syndrom X
 - angina v anamnéze + pozitivní zátěžový test (depresce ST segmentu na EKG) + angiograficky normální koronární arterie
 - heterogenní skupina (častěji u žen)
 - důsledek mikrovaskulárních abnormalit

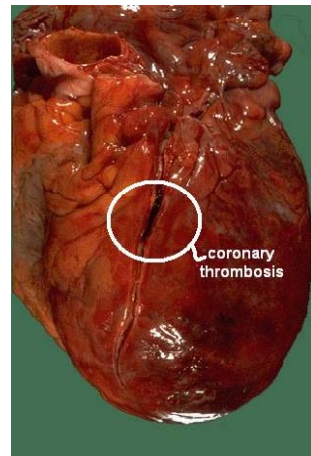


16

Akutní koronární syndromy



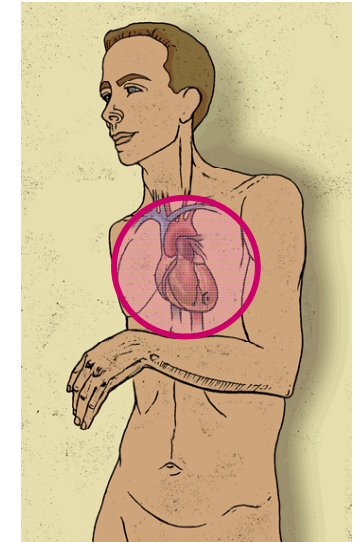
-Fig.2-



17

Infarkt myokardu

- nejčastěji důsledek ruptury AS plátu a následné trombotizace
 - kompletní uzávěr arterie vede k ireverzibilním změnám během 20 - 40 min
- klinické známky IM
 - prudká bolest na hrudi
 - náhlý začátek, trvá několik hodin
 - u cca 20% pacientů ale bezbolestný
 - 'němá' ischemie
 - IM je často doprovázen pocením, dušností, nauseou, nevolností, zvýšením teploty (do 38°C)
- diagnostika IM
 - EKG - ve svodech blízko nekrózy
 - elevace srdečních markerů
 - látky uvolněné z nekrotického myokardu
- komplikace IM
 - arytmie
 - kardiogenní šok
 - perikarditida



18

Diagnostika MI

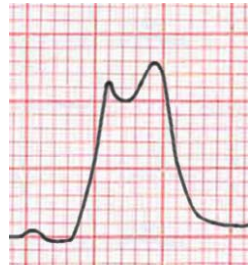
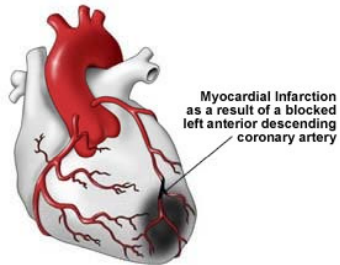
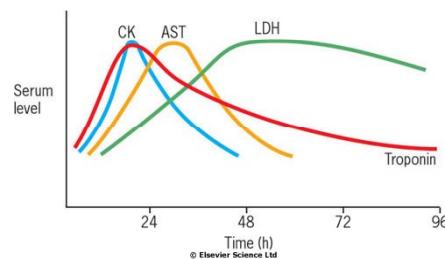


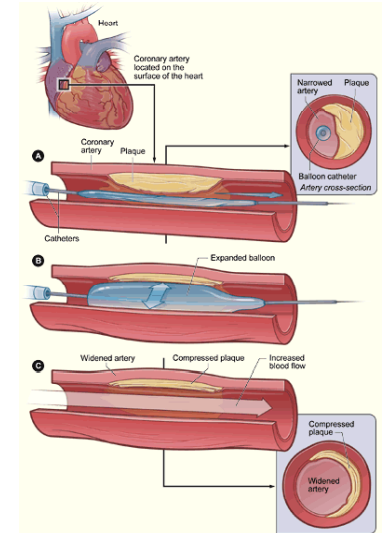
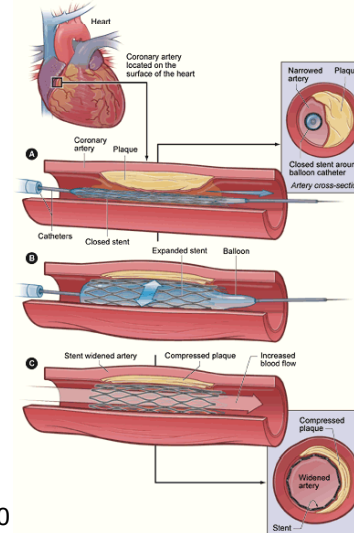
Table 13.29
Typical ECG changes in myocardial infarction

Infarct site	Leads showing main changes
Anterior	
Small	V ₁ -V ₄
Extensive	V ₁ -V ₆
Anteroseptal	V ₁ -V ₃
Anterolateral	V ₁ -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



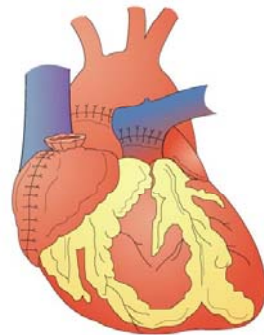
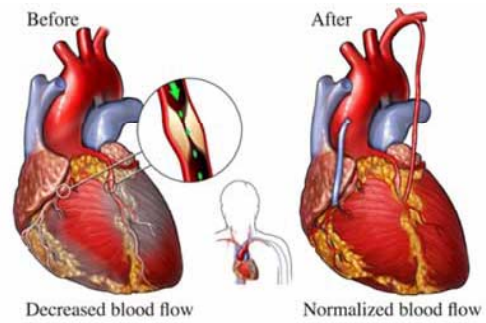
19

Akutní intervence – stenting & angioplastika (PTCA)



20

Následné intervence – chirurgický by-pass & transplantace



21



22