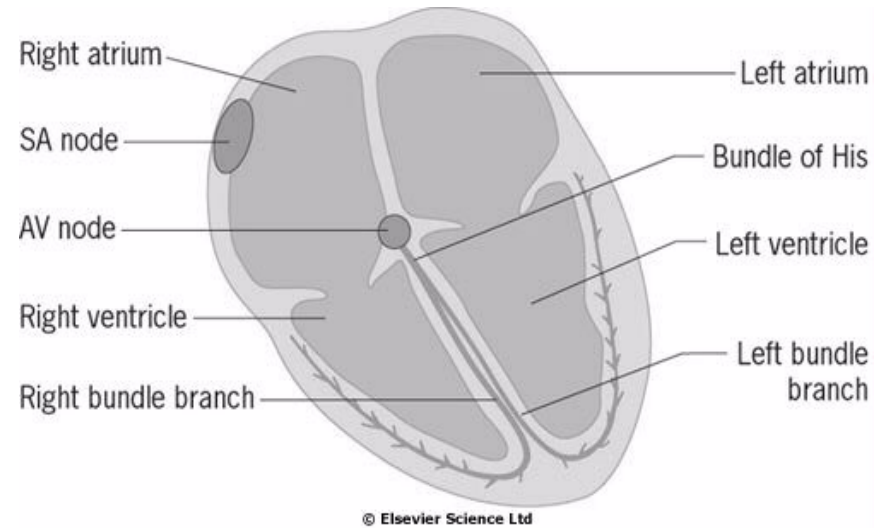


Kardiovaskulární systém

7.3.2005



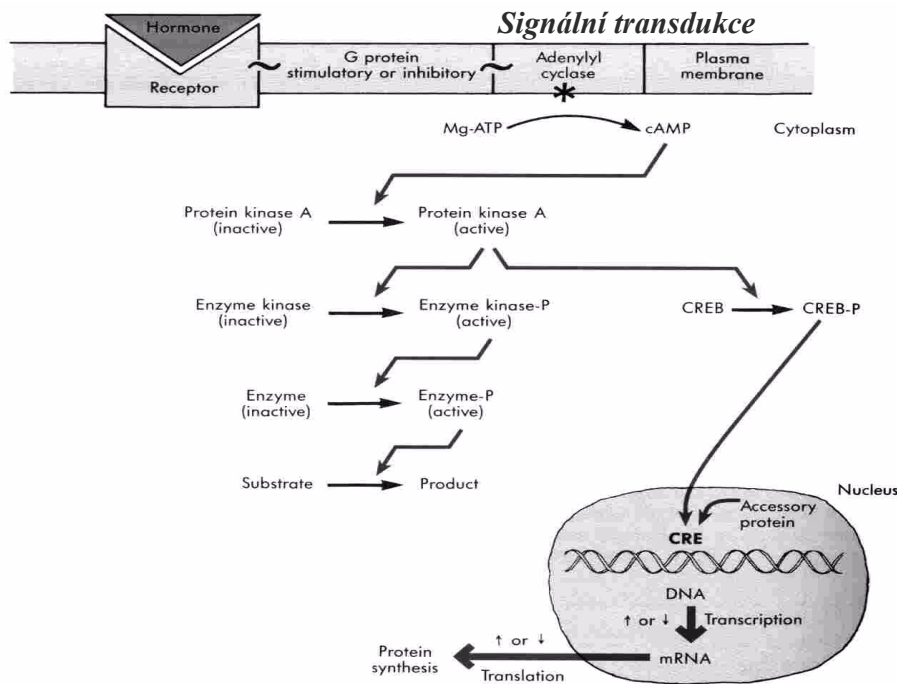
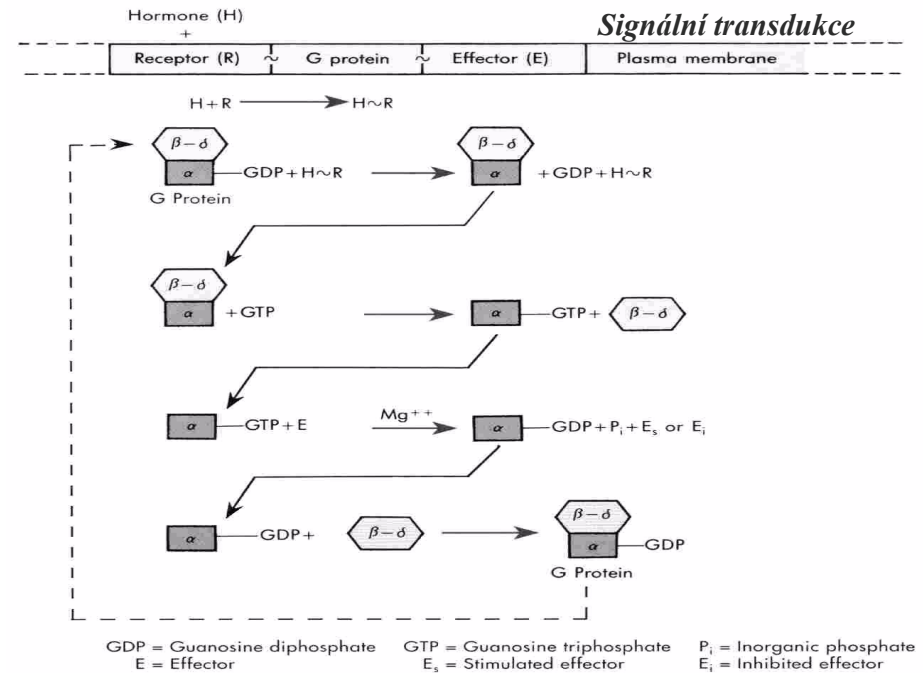
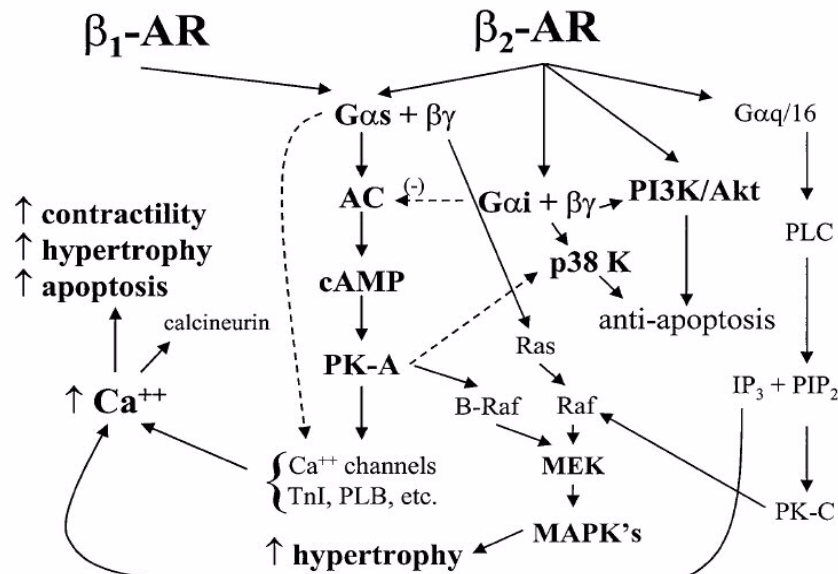
Převodní systém normálního srdce

Inervace kardiovaskulárního systému

- Atriální a ventrikulární svalové fibrily a převodní systém inervují adrenergní nervy. β_1 -receptory převažují. Reagují na A i NA.
- β_2 -receptory převažují v hladkých svalových buňkách a způsobují vazokonstrikci.
- Cholinergní nervstvo zásobuje zejména SA a AV uzly via M2 muskarinových receptorů. Komorový myokard je řídicí inervován n. vagus. Za bazálních podmínek převažují vagové inhibiční účinky nad excitačními účinky sympatiku.

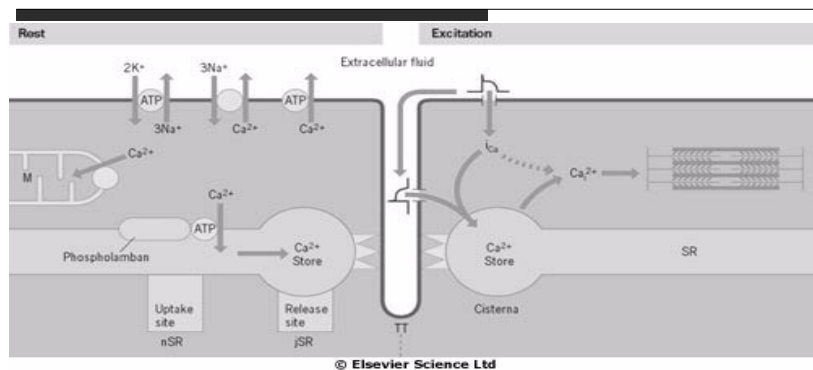
-adrenergní stimulace a buněčná signalizace

- -adrenergní stimulace podporuje vstup Ca^{2+} do myocytu a tak zvyšuje kontraktilitu.
- Vazba katecholaminů na β_1 -adrenergní receptor myocytů stimuluje membránové adenylát-cyklázy. To vede k tvorbě cAMP, který aktivuje intracelulární proteinkinázy. PK fosforylují buněčné proteiny včetně kalciových kanálů typu L.
- -adrenergní stimulace myocytů podporuje také relaxaci myocytů. Návrat Ca^{++} z cytosolu do sarkoplasmatického retikula je regulován fosfolambanem, nízkomolekulárním proteinem sarkoplasmatické membrány. Fosfolamban ve své nefosforylované podobě inhibuje vychytávání Ca^{2+} pomocí SERCA.

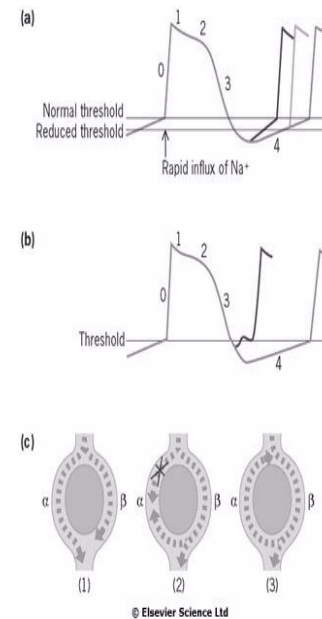


-adrenergní stimulace a buněčná signalizace

- 1-adrenergní aktivace protein kinázy fosforyluje fosfolamban a snižuje jeho inhibiční efekt.
- Následné rychlé vychytávání Ca⁺⁺ sarkoplasmatickým retikulem urychluje snížení hladiny Ca⁺⁺ v cytosolu a podporuje relaxaci myocytů.
- Zvýšená koncentrace cAMP vede také k fosforylaci troponinu- I, která inhibuje interakci aktin-myosin a dále tak podporuje relaxaci myocytů.
- Produkce sarkoplasmatických proteinů Ca²⁺ ATPázy a fosfolambanu je navíc transkripčně regulována hormonem štítné žlázy T₃.



Kalciový cyklus



Mechanisms of arrhythmogenesis.

(a) and (b) Action potentials (i.e. the potential difference between intracellular and extracellular fluid) of ventricular myocardium after stimulation. **(a) Increased (accelerated) automaticity** due to reduced threshold potential or an increased slope of phase 4 depolarization.

(b) Triggered activity due to 'after' depolarizations reaching threshold potential.

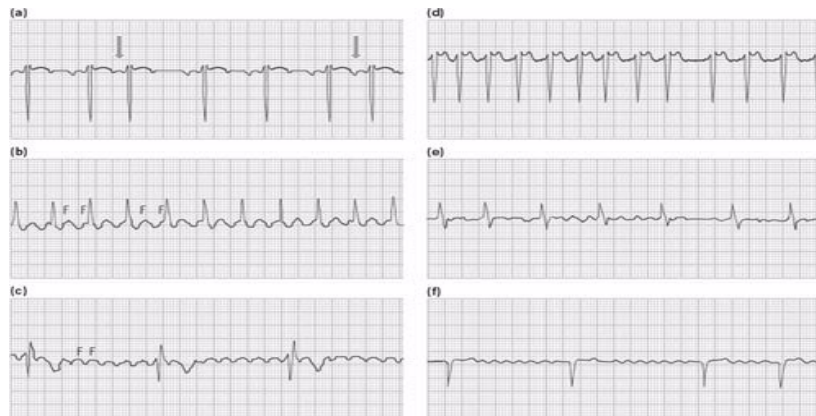
(c) Mechanism of circus movement or re-entry. In panel (1) the impulse passes down both limbs of the potential tachycardia circuit. In panel (2) the impulse is blocked in one pathway (α) but proceeds slowly down pathway β , returning along pathway α until it collides with refractory tissue. In panel (3) the impulse travels so slowly along pathway β that it can return along pathway α and complete the re-entry circuit, producing a circus movement tachycardia.

Arytmogenní mechanismy

- **Akcelerovaná automaticita.** Normálním mechanismem srdeční rytmicity je pomalá depolarizace transmembránového potenciálu během diastoly. Po dosažení prahového potenciálu rychlé Na^+ kanály dochází k akčnímu potenciálu. Tento mechanismus je možno ovlivnit zrychlením diastolické depolarizace nebo změnou prahového potenciálu. K těmto změnám dochází při sinusové tachykardii, extrasystolách a u akcelerovaných junkčních rytmů.
- **Spouštěná aktivita** Poškození myokardiálních buněk má za následek oscilace v transmembránovém napětí na konci akčního potenciálu. Tyto oscilace mohou dosáhnout až hladin prahového napětí a mají za následek rozvoj arytmií. Tyto abnormální oscilace se mohou zvyšovat kardiostimulací nebo katecholaminy. Síňové tachykardie v důsledku toxicity digitalis a ventrikulární arytmie při syndromu dlouhého QT vznikají tímto mechanismem.

Arytmogenní mechanismy

- **Re-entry.** Tento mechanismus se uplatňuje, když prstenec srdeční tkáně obklopuje neexcitabilní vnitřek (např. jizevnatého myokardu).
- Spouští se tachykardie, pokud ektopické místo najde refrakterní místo, takže v jednom směru se vzruch šíří a ve druhém nikoliv.
- Refrakterní místo se aktivuje retrográdně se zpožděním. Pokud je doba vedení kolem prstence delší než refrakterní fáze uvnitř prstence, udrží se tento způsob aktivace v dané oblasti, a tedy tachykardie. Většina pravidelných paroxysmálních tachykardií se udržuje tímto mechanismem.



© Elsevier Science Ltd

EKG u atriálních arytmií.

- (a) Atriální extrasystoly
- (b) Atriální flutter
- (c) Atriální flutter s frekvencí 305/min.
- (d) Nepravidelná odpověď komor
- (e) Moderovaný převod atriální fibrilace
- (f) Tzv. pomalá atriální fibrilace

Ischémie myokardu

- Objevuje se při **nerovnováze mezi dodávkou kyslíku** (a dalších pro myokard podstatných živin) a **požadavky myokardu** na tyto látky.
- Příčiny poklesu průtoku oxygenované krve koronárním řečištěm:
- Mechanická obstrukce koronárního řečiště** (nemoc koronárních cév-CAD)
- ✓ **Zvýšená poptávka po kyslíku**
- ✓ při nárůstu srdečního výdeje (např. při tyreotoxikóze)
- ✓ při hypertrofii myokardu

Buněčná odpověď na hypoxii	Geny exprimované u hypoxie
Glykolýza/transport glukózy	Aldoláza A, pyruvát kináza, fosfoglycerát kináza, GLUT 1
Erytropoéza	Erythropoetin, ERBP
Transkripční regulace	HIF-1, EPAS-1, NF IL-6
Angiogeneza	VEGF, PDGF-R, vFGR, TGF-beta
Suprese tumorů	P53
Adrenergní signální transdukce a cévní tonus	$\beta 1$ - AR, $\beta 2$ - AR \downarrow , $\alpha 1$ -AR \downarrow , tyrosin hydroxyláza
Endoteliální regulace	ANP, eNOS, iNOS, endotelin, ER
Regulace eikosanoidů	COX1, COX2, fosfolipázy
Záněť	IL-1 α , IL-6, IL-8

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.
- Etiologické faktory koronární aterosklerózy
- Dysfunkce endotelu**
- Mechanický shear stress** (závažná hypertenze),
- Biochemické abnormality** (zvýšený nebo modifikovaný LDL, insulinová rezistence nebo diabetes mellitus, zvýšený plasmatický homocystein)
- Imunologické faktory** (volné kyslíkové radikály při kouření)
- Zánětlivé faktory** (infekce způsobená *Chlamydia pneumoniae* nebo *Helicobacter pylori*)
- Genetická variabilita** se mohou účastnit na prvotním poškození endotelu, což se považuje za spouštěcí faktor aterosklerotického procesu.

Rozvoj aterosklerózy

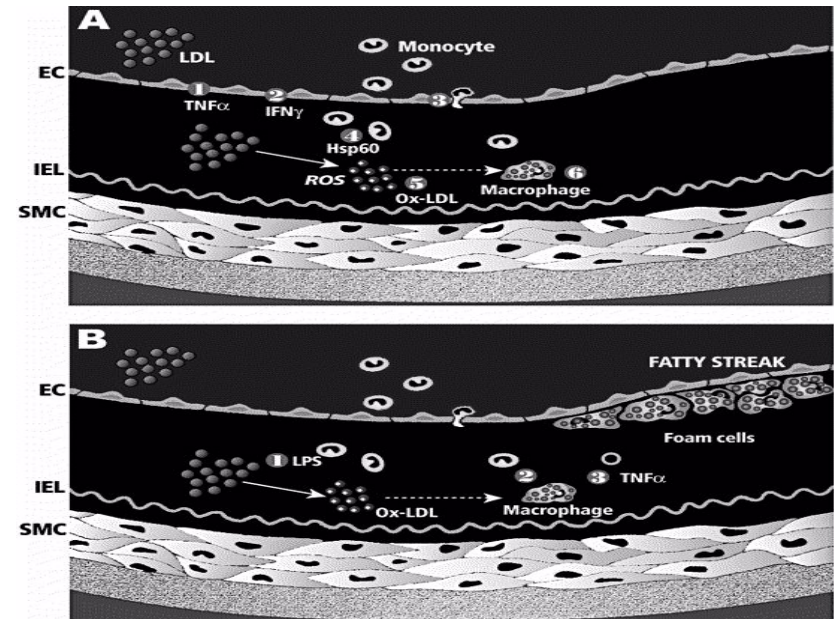
- iniciace
- zánět
- tvorba fibrózní čepičky
- ruptura plaku
- trombóza

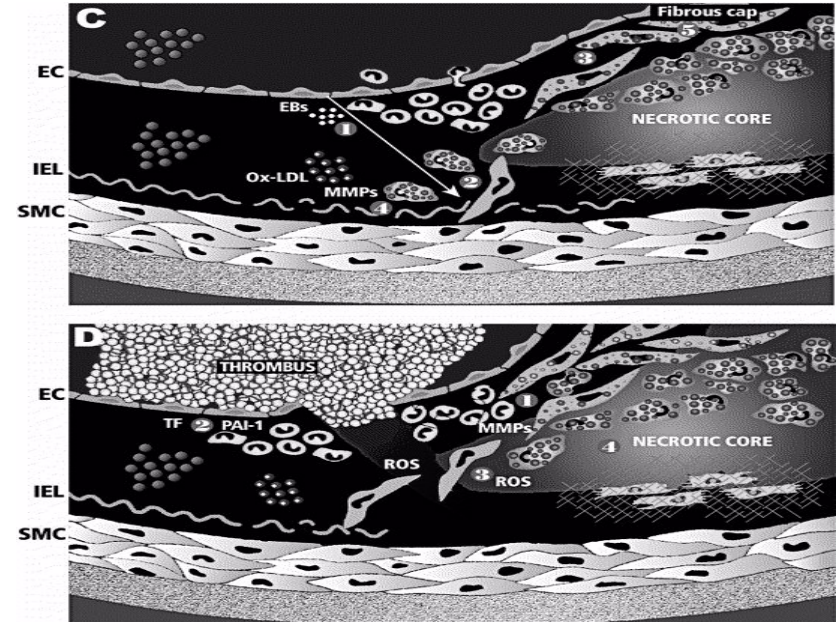
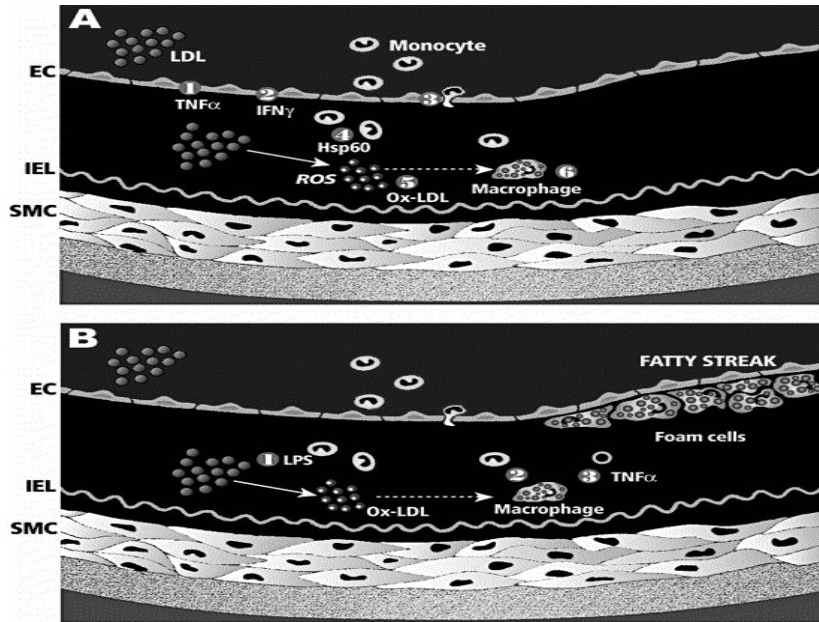
Funkční endotel

- 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)

Dysfunkce endotelu- příčiny

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





Koronární ateroskleróza

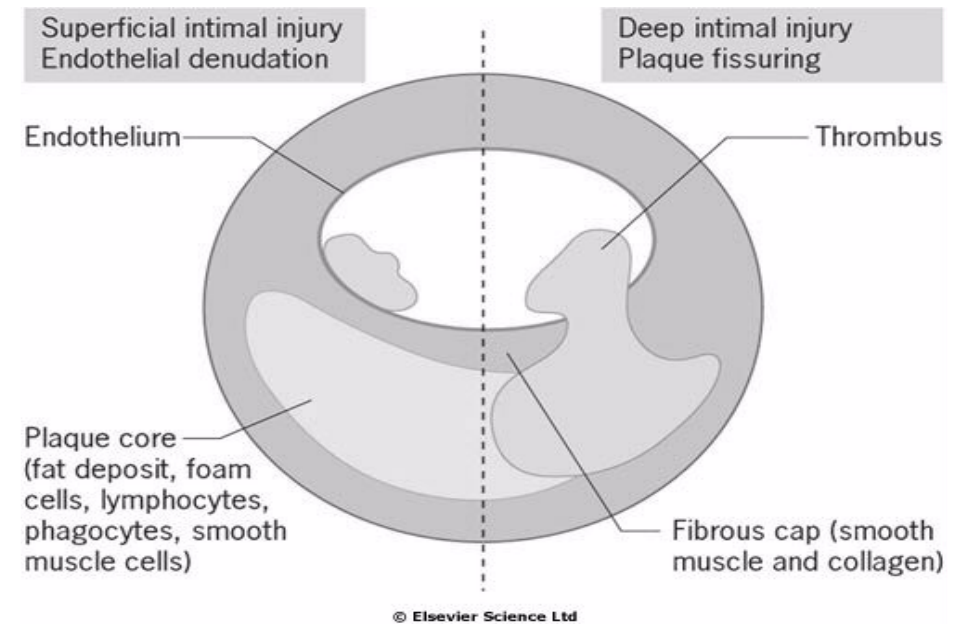
- Po iniciaci endoteliální dysfunkce následuje rozvoj aterosklerotického procesu v cévní stěně. Projevy:
- Zvýšená permeabilita a akumulace oxidovaných lipoproteinů v cévní stěně, což vede k jejich vychytávání makrofágy a k tvorbě pěnových buněk přeplněných lipidy. Nažloutlé lipidové proužky ('fatty streak') progredují.
- Uvolnění cytokinů jako **platelet-derived growth factor a transforming growth factor- β (TGF- β)** z monocyty, 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:
- **1. Poškození vnitřního povrchu cév**
- denudace endotelu, který pokrývá plak
- expozice subendoteliálního kolagenu
- adheze a aktivace destiček, vazba destiček na fibrinogen umožněná expozicí glykoproteinů IIb/IIIa na povrchu aktivovaných destiček
- tvorba trombu, který je přichycen na povrchu plaku.

Koronární ateroskleróza

- 2. *Tvorba hlubokých endoteliálních fisur v místě plaku.* Čepička plaku se rozrušuje (ulceracemi, fisurami nebo rupturami), což umožňuje vstup krve dovnitř plaku.
- Trombogenní vnitřek plaku
- lamelární lipidové vrstvy
- tkáňový faktor TF (produkován makrofágy) podporuje adhezi a aktivaci destiček
- exponovaný kolagen
- 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 redukcii obsahu příčného řezu cévou o asi 70%) způsobuje hemodynamicky signifikantní 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

Nemoc koronárních arterií (CAD)

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

Angina Pectoris

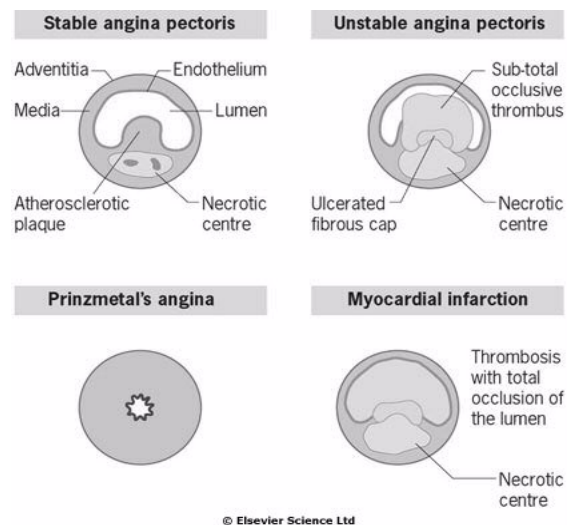
- Diagnóza založena do značné míry na klinickém stavu.
- *Bolest na hrudníku* (pocit tíhy, napětí nebo svírání. Lokalizace retrosternální s iradiací do jícnu nebo paže. Rozsah od tupé bolesti až po bolesti s vegetativními příznaky – pocení, pocit úzkosti. Někdy dušnost.
- *Klasická angína* je provokována 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

- **Variantní (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 bloků během epizod.

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 koronárního cévního řečiště na stres.
- **Nestabilní angína** je angína čerstvě diagnostikovaná (méně než 1 měsíc), zhoršující se nebo angína v klidu.



Vztahy mezi stavem koronárních cév a klinickým syndromem.

Infarkt myokardu

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

Diagnóza IM

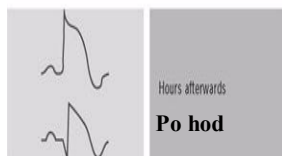
- Diagnóza založena alespoň na dvou příznacích:
- Přítomnost bolesti na hrudníku
- Odpovídající změny EKG
- Vzestup srdečních enzymů nebo troponinů.



Q ≥ 1 mm wide (0.04 s)
and/or
Q ≥ 2 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

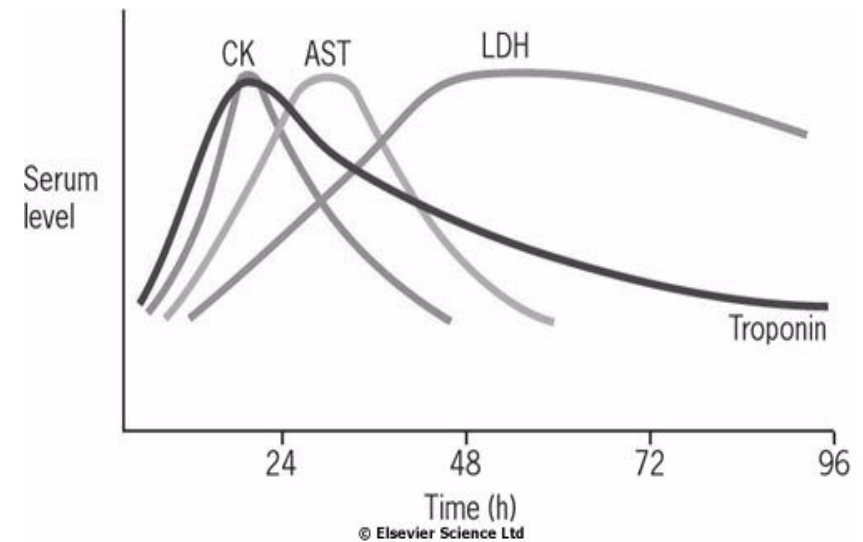
Table 13.29
Typical ECG changes in myocardial infarction

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. Holterové záznamy, kontinuální monitoring na koronárních jednotkách), jsou jednoduché a neinvazivní vysoce senzitivní metody.



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).*
- nárůst hladin proporcionální rozsahu poškozeného myokardu
- hladiny dosahují vrcholu za 24 hod a do 48 hodin se vrací do normálních hodnot
- uvolňována také poškozením skeletálním svalstvem a z mozku.
- srdečně specifické izoenzymy (CK-MB), které jsou diagnosticky specifičtější..
- *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. Pro srdeční sval je popsána jen jedna tkáňově specifická izoforma: cTnI.

cTnI se nyní považuje za senzitivnější a vysoce specifičtější než CK-MB, myoglobin nebo LDH isoenzym y.

cTnI je detekovatelný v krvi pacienta 3 – 6 hours po začátku bolesti na hrudníku, s vrcholem hladin mezi 16 – 30 hod.

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

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)** 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

- **Glycogen Phosphoryláza, izoenzym BB (GPBB)** je enzym hrající roli v obratu glykogenu. Jedná se o homodimer.
- **Mozkový 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 např. 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 časně 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, trombolizace, regurgitace mitrální chlopně a ruptura komorového septa nebo komorové stěny
- Pozdní komplikace jsou post-MI syndrom (Dresslerův syndrom), ventriculární aneurysma a srdeční arytmie