

# *Ateroskleróza – rizikové faktory a patogeneze*

## *Snížená koronární rezerva*

Michal Procházka  
KTL 2. LF UK a FNM



# Ateroskleróza

- “atero” ... kaše
  - “skleróza” ... tvrdnutí
  - výsledek 3 základních procesů v cévní stěně (t. intima)
    - akumulace hladkých svalových buněk, makrofágů a T lymfocytů
    - produkce mezibuněčné hmoty svalovými buňkami (kolagen, elastin, proteoglykany)
    - akumulace lipidů v buňkách a mezibuň. hmotě
- 
-

# Ateroskleróza

- = chronické progresivní zánětlivé onemocnění cévní stěny, které začíná v dětství a klinicky se manifestuje ve středním věku až stáří
  - postihuje všechny cévy, nicméně hlavně aortu, koronární, cerebrální a popliteální arterie
  - ve vyvinutých zemích zodpovídá asi za 50% všech úmrtí
- 
-

# *Ateroskleróza – spouštěcí faktory*

- hypotéza “odpověď na poranění”
  - trigger – poškození endotelu
- “oxidační” hypotéza
  - trigger – oxidované LDL částice



# *Endotel - funkce*

- regulace cévního tonu
  - regulace adhezivity a migrace leukocytů
  - regulace funkce trombocytů
  - regulace koagulačních dějů
  - regulace fibrinolýzy
- 
-

# Endotel - funkce

- regulace cévního tonu
    - prostacyklin – produkován endotelem z kys. arachidonové - vazodilatátor
    - tromboxan 2 – produkován trombocyty – vazokonstriktor, podpora agregace trombocytů
    - rovnováha mezi nimi zajišťuje lokální vazokonstrikci a hemostázu v místě poranění a zároveň zajišťuje normální průtok v okolní zdravé tkáni
- 
-

# Endotel - funkce

- regulace cévního tonu
  - prostacyklin i tromboxan 2 produkovány za stejného prekursoru a obě reakce katalyzovány **cyklooxygenázou** ... ireverzibilním inhibitorem aspirin ... endotel si novou vyrobí X destičky ne ... aspirin snižuje tvorbu krevních sraženin ... prevence IM, iktu, TIA

# Endotel - funkce

- regulace cévního tonu
    - NO
    - dříve nazýván “endothelium-derived relaxing factor”
    - tvorba z argininu, rce katalyzována NO syntázou (aktivována **acetylcholinem**, **bradykininem** – vazodilatátory, aktivována též teplem a shear stresem)
    - difuze do okolních buněk hladké svaloviny ... aktivace guanylyl cyklázy ... produkce cyklického guanosin monofosfátu (cGMP) ... vlastní mediátor relaxace buňky hladké svaloviny
    - zodpovědný za reaktivní hyperémii
- 
-



# *Endotel - funkce*

- regulace cévního tonu
- endoteliny
  - nejsilnější vazokonstriktory vůbec
  - fce nejasná, parakrinní působení



# Endotel - funkce

- regulace funkce trombocytů
  - subendoteliální matrix protrombogenní (“*endotel brání tvorbě trombu tím, že je nepoškozený*”)
  - také NO a prostacyklin působí proti agregaci trombocytů
  - pro agregaci působí např. von Willebrandův faktor, (nebo tromboxan 2 – proudkce v destičkách)

# Endotel - funkce

- *regulace adhezivity a migrace leukocytů*
  - *skrze adhezní molekuly: selektiny, intercellular adhesion molecule (ICAM), vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1),..*

# *Endotel - funkce*

- *regulace koagulačních dějů*
  - *inhibice skrze protein C a S a antitrombin III*



# *Endotel - funkce*

- *regulace fibrinolýzy*
  - + *tissue type plasminogen activator (tPA)*
  - - *plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)*



# Endoteliální dysfunkce

- *obecně – porucha rovnováhy mezi výše uvedenými mechanismy*
  - *důsledkem*
    - *porucha vazodilatace (zvláště produkce NO)*
    - *zvýšení permeability*
    - *agregace trombocytů*
    - *up-regulace adhezních molekul*
    - *adheze a migrace leukocytů do cévní stěny*
    - *tvorba prozánětlivých mediátorů*
- 
-

# Ateroskleróza - patogeneze

- poškození endotelu/oxidace LDL ... infiltrace modifikovaného (oxidovaného volnými radikály, glykovaného při hyperglykémii,...) LDL subendoteliálně + produkce zánětlivých mediátorů endotelem ... chemotaxe makrofágů (vliv modLDL i mediátorů) a T lymfocytů ... vazba modLDL na **scavenger** receptor makrofágu ... fagocytóza ... inhibice motility makrofágu + akumulace cholesterolu v makrofázích (i extracelulárně) ... vznik **pěnové buňky**
- 
-

# Ateroskleróza - patogeneze

- pěnová buňka + T lymfocyty = Časná léze (“fatty streak”)
  - aorta – první dekáda Života
  - koronární arterie – druhá dekáda
  - cerebrální arterie – třetí a čtvrtá dekáda



# Ateroskleróza - patogeneze

- persistence příčiny poškození (endoteliální dysfunkce/modLDL) ... pokračující zánětlivá odpověď ... stimulace migrace buněk hladkého svalu (z medie do intimy), jejich proliferace a produkce mezibuněčné hmoty (např. kolagen)... vznik **intermediární léze** ... ztlustění stěny ... dilatace arterie za účelem zachování lumen = remodelace

# Ateroskleróza - patogeneze

- pokračující zánět ... zvyšování počtu makrofágů a lymfocytů ... jejich aktivace ... uvolnění hydrolytických enzymů, cytokinů, růstových faktorů ... další poškození tkáně ... fokální nekróza
  - fokální nekróza a lipidové jádro kryty fibrózní čepičkou (“jizva”) = **pokročilá (komplikovaná) léze** – může kalcifikovat, zúžit lumen cévy
- 
-

# *Ateroskleróza - patogeneze*

- komplikovaná léze – stabilní X nestabilní
  - stabilní – densní fibrózní čepička
  - nestabilní – tenká fibrózní čepička – kontinuální influx a aktivace makrofágů ... sekrece protreolytických enzymů (metaloproteinázy) ... degradace matrix

# Regulace koronárního průtoku

- extrakce kyslíku myokardem 70-80% ... při vyšší potřebě kyslíku **nutnost zvýšit průtok**
- max. zvýšení průtoku 4-5x = koronární rezerva
- klid
  - systola ... max. intrakardiální tlak ... utlačení koronárních cév ... průtok nízký
  - diastola ... nejvyšší průtok koronárním řečištěm – zásadně ovlivněn mechanickými extravaskulárními faktory
- zátěž
  - zkrácení diastoly X větší perfuzní tlak v systole ... relativní nárůst průtoku v systole

# *Koronární průtok v diastole*

- **trvání diastoly** (tachykardie)
  - **napětí srdeční stěny v diastole**
    - schopnost relaxace svaloviny
    - pasivní vlastnosti svaloviny (poddajnost)
    - diastolický tlak
    - objem a tloušťka stěny
  - poruchy koronárního průtoku se více projevují **subendokardiálně** (fyziologicky subendokardiální průtok větší; cévy probíhají od epi- intramurálně k endokardu)
- 
-

# Potřeba energie v myokardu

- 20% buněčný metabolismus
- 80% srdeční práce
  - napětí ve stěně komory
  - kontraktilita
  - frekvence
- adaptace průtoku v oblasti muskulárních arteriol

# Snížení koronární rezervy

- vyšší klidový průtok
  - vyšší metabolické požadavky myokardu (hypertyreóza, horečka, vyšší srdeční práce v klidu...)
- omezení maximálního průtoku
  - zúžení cévy



# Ateroskleróza - klinika

- klinická manifestace v kterémkoliv orgánu v těle (nemoc cév)
  - asymptomatická dokud se nevyvine komplikace
  - ruptura fibrózní čepičky ... formace trombu ... uzavření lumen cévy ... **ischemická nekróza = infarkt**
  - koronární cirkulace
    - redukce průsvitu koronárních cév o více než 75% ... **angina pectoris** (příznak **ICHS**) - bolest na hrudi – **stabilní** (v klidu OK, při zvýšených nárocích na O<sub>2</sub> relativní hypoxie) [X **nestabilní** (bolest i v klidu, spazmy koronárek)]
- 
-



# Ateroskleróza - klinika

- koronární cirkulace
    - ruptura plátu ... trombus ... uzavření průsvitu koronární cévy ... **infarkt myokardu**
    - EKG
      - AP – reverzibilní deprese ST úseku, inverze T vln při zvýšené potřebě O<sub>2</sub> – princip zátěžového testování (diagnostika)
      - IM – deprese ST, inverze T, patol. Q kmit, Paardeho vlna
  - cerebrální cirkulace
    - **ischemický iktus**
  - břišní aorta
    - aneuryzmata, dilatace ev. až ruptura
  - tepny DK
    - **claudicatio intermitens**
-

# Angina pectoris

- nejč. jako konsekvence aterosklerózy x spazms „zdravé“ cévy, vzácněji spazmus na základě vrozené anomálie, embolie, vaskulitidy
  - též bez výskytu obstrukce – hypertrofie myokardu, aortální stenóza/insuficience, zvýšené metabolické požadavky (hypertyreóza, anémie, tachykardie)
  - vzácně bez identifikovatelné příčiny
- 
-

# Angina pectoris - anamnéza

- bolesti při aktivitě x ústup při odpočinku
  - bolesti více vleže než vstoje/vsedě (proč?)
  - práh bolesti nižší po jídle, při rozčilení, při expozici chladu (proč v chladu a ne v horku?)
  - bolesti mohou při odpočinku/v noci (spazmus)
- 
-

# Angina pectoris - anamnéza

- spíše než ostrá bolest si pacient stěžuje na pocit tlaku na hrudi, pálení, tupou bolest,.. (viz kazuistiky)
  - bolest nejč. za sternem, může vyzařovat do deramtomu C8-T4, nejč, levé rameno, paže, loket, předloktí, zápěstí, čtvrtý a pátý prst
  - ataka trvá nejč. 3 min, poté úplná úprava, ataka trvající déle než 30 min ... susp. IM/další diag.
  - efekt nitroglycerinu
- 
-

# *Angina pectoris - diagnóza*

- klidové EKG (často bez jasné patologie)
  - zátěžové EKG
  - (perfuzní scintigrafie myokardu)
  - ECHO (fce. LV)
  - (CT, MRI)
  - EKGH
  - koronární angiografie (definitivní diagnóza)
- 
-

# Angina pectoris - léčba

- akutní
  - nitroglycerin (snížení art. a venózního tonu, preloadu, afterloadu, snížení myokardiální potřeby kyslíku)
- prevence dalších záchvatů
  - vyhýbání se potencujícím faktorům (HT, selhání LV, ARY, intenzivní PA, chlad, stres)
  - nitráty
  - beta blokátory – redukce myokardiální potřeby kyslíku snížením TF, kontraktility, TK
  - blokátory kalciových kanálů (vazodilatace, snížení TF)
  - antiagregační terapie
  - redukce rizikových faktorů

# Angina pectoris - léčba

- prevence dalších záchvatů
  - perkutánní transluminální koronární angioplastika (PTCA) = balonková dilatace, možná restenóza ...  
implantace stentu
  - CABG

# AIM

- na rozdíl od anginy bolest začíná v klidu
  - lokalizace obdobná, bolest intenzivnější, nitráty bez většího efektu
  - bolest doprovázena studeným potem, slabostí, hledáním úlevové polohy, dušností, ortopnoí, nauseou a zvracením, strachem ze smrti,...
  - 1/3 pacientů bez bolesti
  - 50% úmrtí náhlých – pp. arytmie
- 
-



# AIM

- terapie
  - aspirin
  - trombolýza
  - PCI (stent)
  - ...



# AIM

- komplikace
  - **arytmie**
  - dysfunkce myokardu
    - selhání LV
    - hypotenze/šok
  - mechanické defekty
    - ruptury
  - aneurysmata



# *Ateroskleróza – rizikové faktory*

- nemodifikovatelné
  - věk
  - pohlaví
  - rodinná anamnéza

# Ateroskleróza – rizikové faktory

- modifikovatelné (farmakoterapií a/nebo změnou životního stylu)
    - dyslipoproteinémie
    - kouření (podle WHO 1 rok po zanechání klesá risk CAD o 50%)
    - obezita
    - fyzická inaktivita
    - hyperhomocysteinémie
    - hypertenze
    - inzulinrezistence/DM
    - chronické onemocnění ledvin
    - hypothyreóza
    - (zánět)
- 
-

# Ateroskleróza – dyslipoproteinémie

- transport lipidů
    - TG a chol z potravy navázány na proteiny (nerozpustné) ... chylomikra ... uvolnění TG do tukových zásob a svalů (*lipoproteinová lipáza*) ... zbytky chylomiker vychytávány játry
    - játra: syntéza chol a jeho vazba na proteiny ... **very low-density lipoproteins (VLDL)**... vstup do cirkulace ... uvolnění TG do tkání (*lipoproteinová lipáza*) ... vznik částic bohatých na chol – **intermediate-density lipoproteins (IDL)** a **low-density lipoproteins (LDL)**
- 
-

# *Ateroskleróza – dyslipoproteinémie*

- LDL
  - dodávka chol do tkání (stavba membrán, tvorba steroidních hormonů)
- HDL
  - odnímání chol tkáním + transport do jater, kde metabolizace ... snižování plazmatických hladin chol



# Ateroskleróza – dyslipoproteinemie

- dědičná (porucha lipoproteinové lipázy, porucha LDL receptorů v játrech) X získaná
  - vysoký LDL a TG (a další aterogenní lipoproteiny – Lp(a)) + nízký HDL
  - volné radikály ... oxLDL
    - rychlé vychytávání makrofágy a tvorba pěnových buněk
    - chemotaktický pro cirkulující monocyty a T lymfocyty
    - podpora diferenciacie monocyty na makrofág a aktivace makrofágu ... uvolnění metaloproteináz
    - uvolnění “macrophage colony stimulating factoru” z endoteliálních buněk
- 
-

# *Ateroskleróza – dyslipoproteinémie*

- Lp(a)
  - tendence k agregaci a precipitaci
  - schopnost vázat se na glykosaminoglykany a další struktury cévní stěny
  - indukce proliferace buněk hladkého svalů
  - omezení fibrinolýzy



# Ateroskleróza – rizikové faktory

- věk
    - morbidita a mortalita roste po 45. (muži) resp. 55. (ženy) roku života
  - pohlaví
    - estrogen zvyšuje odstraňování chol játry  
pravděpodobně zvýšením počtu LDL receptorů
  - rodinná anamnéza ICHS/iktu/ICHDK
    - genetika
- 
-

# Ateroskleróza – rizikové faktory

- kouření
  - pravděpodobnost úmrtí u muže kouřícího krabičku denně je o 70% vyšší než u nekuřáka...
  - poškození endotelu hypoxií indukovanou oxidem dusnatým, toxicita nikotinu, tvorba volných radikálů
- obezita
  - asociována s DM II. typu, dyslipidémií a hypertenzí = **metabolický syndrom**

# Ateroskleróza – rizikové faktory

- fyzická inaktivita
  - nízký HDL
  - rezultuje z ní nízká **tělesná zdatnost** – nezávislý rizikový faktor všeobecné a kardiovaskulární mortality
- hyperhomocysteinémie
  - homocystein – intermediární metabolit v syntéze metioninu
  - zdroj volných radikálů ... oxidace LDL
  - protrombogenní (mj. stimulace tvorby T2 v destičkách)
  - deskvamace endotelu
  - podpora proliferace hladké svaloviny
  - metabolizován enzymy závislými na vitamínech B6, B12 a folátu

# Ateroskleróza – rizikové faktory

- hypertenze
    - zvýšení napětí v cévní stěně ... potenciace endoteliální dysfunkce
    - zvýšení srdeční práce ... snížení koronární rezervy ...  
RF ICHS
  - izulinrezistence/DM
    - snížené vychytávání LDL játry
    - zvýšená glykosylace kolagenu ... potenciace vazby LDL na cévní stěnu
    - glykosylace LDL
    - ateroskleróza – makrovaskulární komplikace DM
- 
-

# Ateroskleróza – rizikové faktory

- hypothyreóza
    - snížení exprese LDL receptorů na hepatocytech
  - chron. onemocnění ledvin
    - asociováno s hypertenzí, dyslipidemií, inzulinrezistencí
  - (zánět)
    - zvýšené hladiny zánětlivých markerů jsou asociovány s vyšší morbiditou a mortalitou na komplikace aterosklerózy ... otázkou je co bylo dříve ... tzv. low-grade zánět spíše markerem rizika než vlastním RF
- 
-

# Prevence ICHS

- primární, sekundární, terciární
  - modifikace modifikovatelných faktorů
    - zanechání kouření
    - úprava dyslipoproteinémie
      - dieta, PA, statiny
    - snížení TK
    - zvýšení PA
    - antiágregační terapie (kys. acetylsalicylová)
- 
-

***Díky za Vaši pozornost...***

