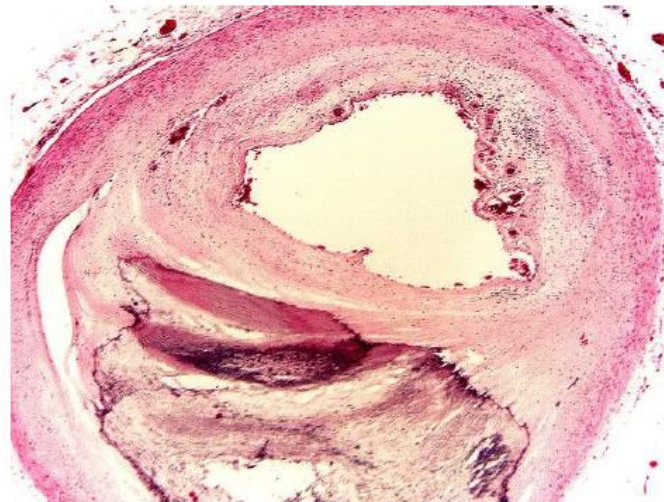


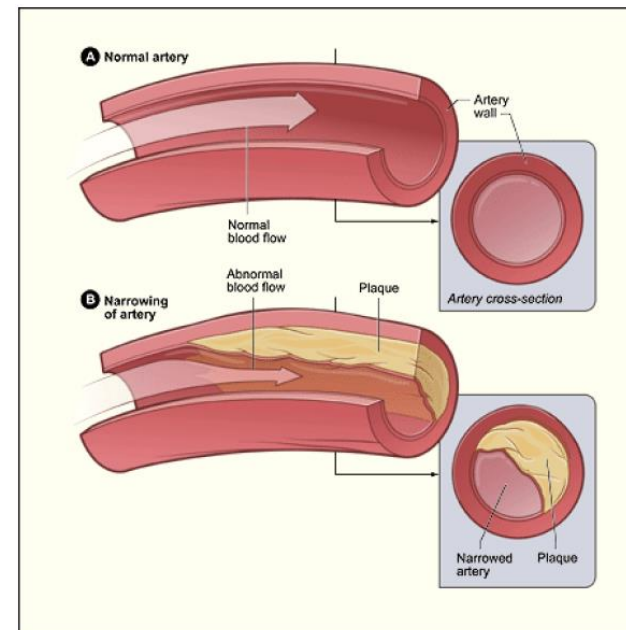
# Ateroskleróza

# Tepny postižené aterosklerózou (AS)



# AS – základní fakta

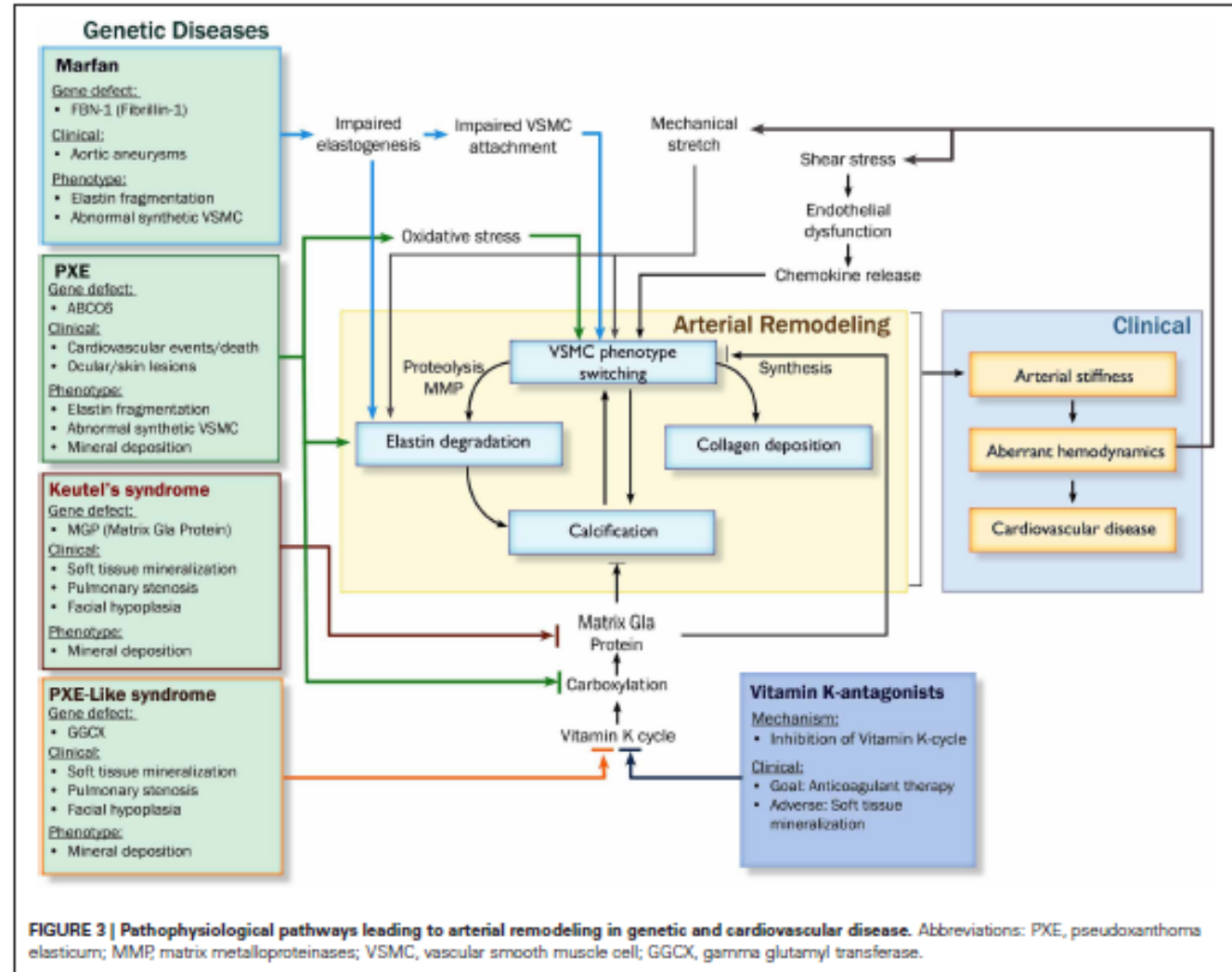
- AS je nejčastějším typem arteriosklerózy
  - tj. jakékoliv snížení elasticity cévy, např. AS, kalcifikace medie aj.
- AS představuje degenerativní proces ve stěně cév (na začátku zejm. intima) **na podkladě chronického zánětu**
- je důsledkem **multifaktoriálního** působení endogenních faktorů (velmi často s určitou genetickou komponentou) a faktorů zevního prostředí
- teoreticky může postihnout jakoukoliv cévu, prakticky hlavně **arterie** (= arterioskleróza)
  - což podtrhuje velkou roli **krevního tlaku**
  - z arterií ale zase ne všechny, ale zejména ty **v predilekčních lokalizacích** (tj. bifurkace a nelaminární proudění)
    - např. koronární řečiště, mozková cirkulace, odstup a. renalis, truncus coeliacus, bifurkace tepen DKK
- v patogenezi se uplatňují zejm.
  - (1) modifikované lipoproteiny (LDL)
  - (2) makrofágy odvozené z monocytů
  - (3) normální bb. stěny cév
- morfologicky se rozlišuje několik **stádií** (resp. mikroskopických nálezů při rozvoji AS procesu):
  - (1) tukový proužek
  - (2) fibrózní plát
  - (3) komplikovaný plát



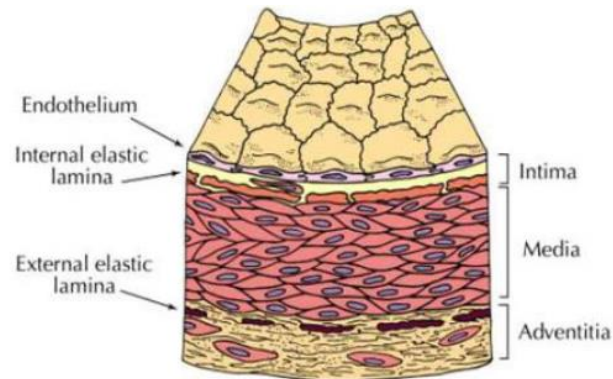
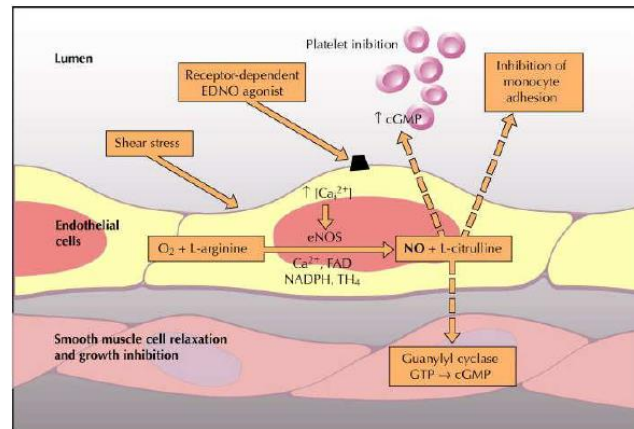
# Rizikové faktory

- identifikace rizikových faktorů AS pomocí **prospektivních** studií
  - **Framinghamská studie** – identifikace hl. KV rizikových faktorů: ↑ TK, ↑ cholesterol, ↑ triglyceridy, ↓ HDL, kouření, obezita, diabetes, fyzická inaktivita, ↑ věk, pohlaví (mužské) a psychosociální faktory
    - originální kohorta (od r. 1948)
      - 5,209 osob (32 – 60 let) z Framingham, Massachusetts, USA
      - detailní vyšetření každé 2 roky
    - II. kohorta (od r. 1971)
      - 5,124 dospělých potomků
    - III. kohorta
      - 3,500 dětí (vnuků původních participantů)
  - pozdní klin. manifestace dlouhodobě nekompensované hypertenze
    - IM, mozková mrtvice (→ ateroskleróza)
    - srdeční selhání (→ levostranná srd. hypertrofie)
    - selhání ledvin (→ hyperfiltrace, nefroskleróza)
    - retinopatie

Rizikové faktory rozvoje AS
<b>Faktory s význ. podílem genetiky</b>
↑ 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 (resp. některé adipokiny, ...)
chronický zánět (CRP, cytokiny, ...)
<b>Faktory zevního prostředí</b>
kouření
fyzická inaktivita
vysoký příjem tuků v dietě
některé infekce



# Funkce endotelových bb.



## • (1) vazodilatace

- hl. sval. bb. (SMC) medie cév – zvláště arteriol – pracují v těsném spojení s endoteliemi
- účinkem hormonů, neurotransmiterů (**ACh**) nebo deformace endotelových bb. (**shear stress**) dochází k reakcím ovlivňujícím SMC prostřednictvím druhých posílů
  - fosfolipázy A2 (**PLA2**), která aktivuje cyklooxygenázu (**COX**) a prostacyclin syntázu (PCS) k produkci prostaglandinů (**PGI<sub>2</sub>**). Ty snadno difundují k SMC
  - syntetáza oxidu dusnatého (L-argináza, **NOS**) produkuje vysoce difuzibilní plyný "neurotransmitter" **NO**, který účinkuje na SMC skrze G-proteinovou signalizaci a přímo přes iontové kanály

## • (2) antiadhezivní /protizánětlivý účinek

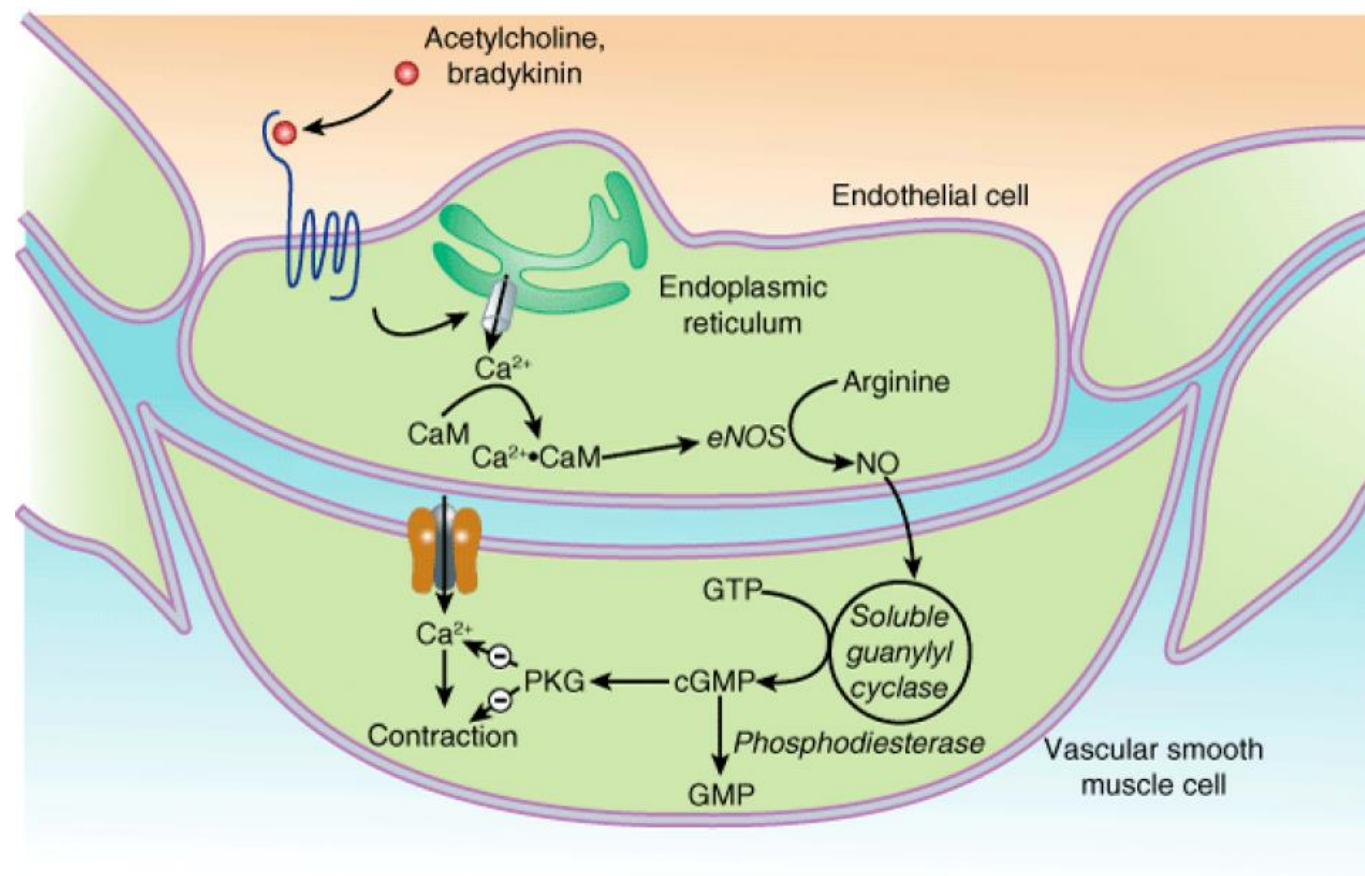
- fyziologický endotel netvoří VCAM, ICAM, selektiny, ...

## • (3) antitrombotický, antiagregační a fibrinolytický účinek

- heparansulfát
- thrombomodulin
- tPA



# Působení agonistů na produkcí NO

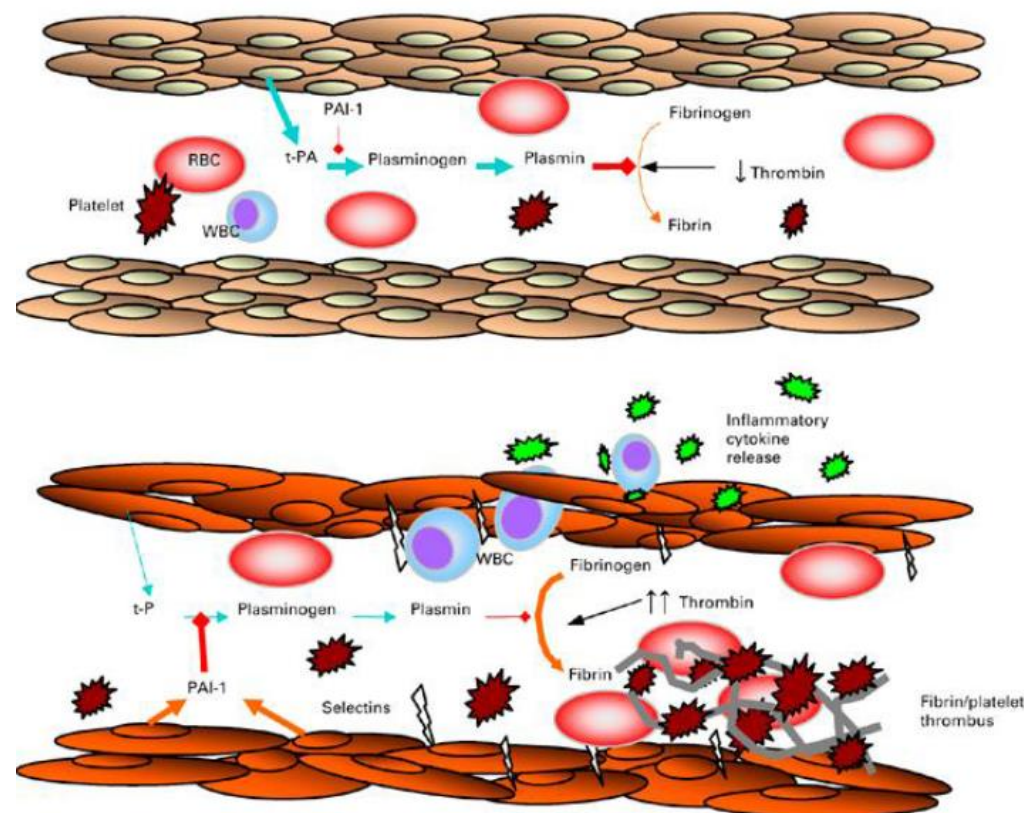


Source: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ: *Basic & Clinical Pharmacology*, 11th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

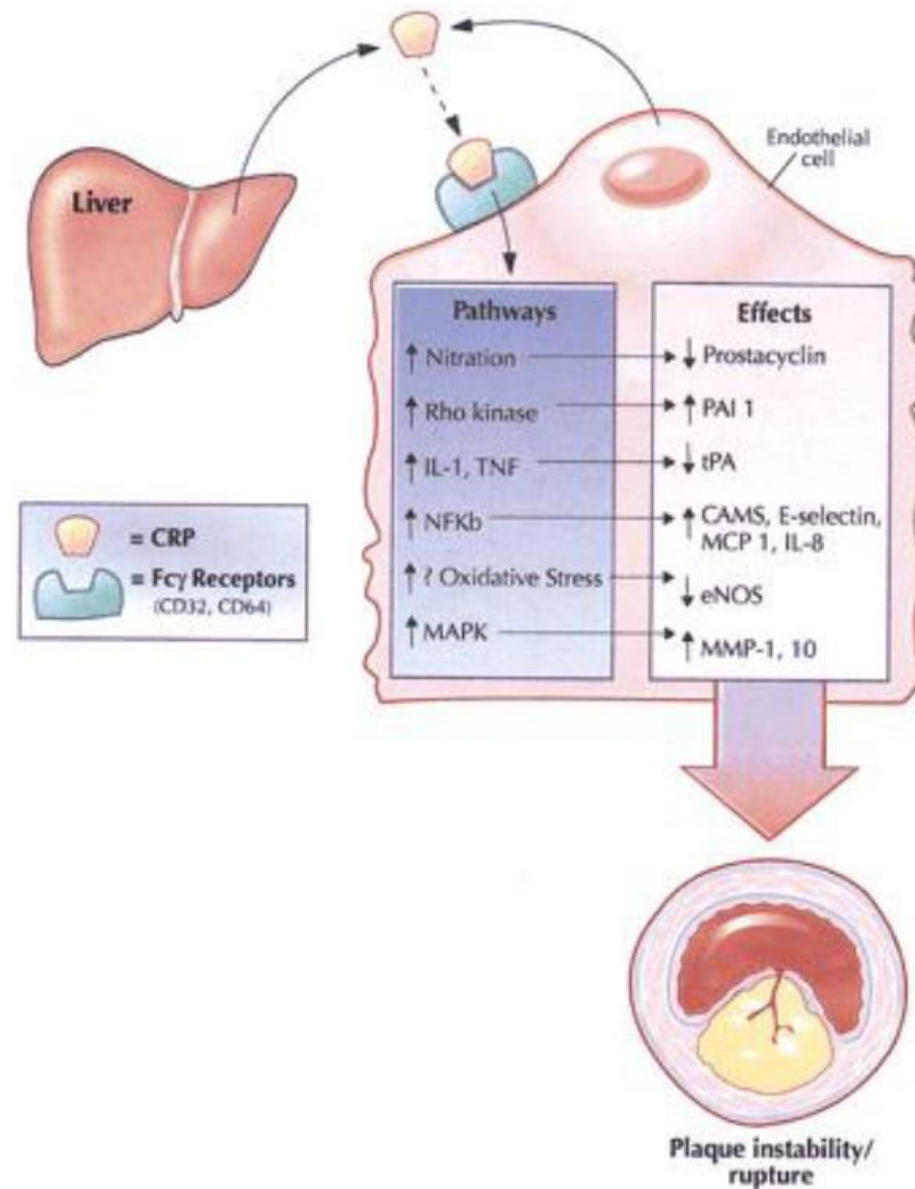
# Endotelová (dys)funkce

- endotel má zásadní regulační vliv na funkci a morfologii cévy
- může být porušen mnoha různými mechanickými, chemickými i biologickými inzulty, zejm. v důsledku:
  - zvýšeného tlaku na cévní stěnu (hypertenze)
  - nepřiměřený mechanický shear stres (turbulentní proudění - bifurkace)
  - biochemických abnormalit
    - oxidativně a glukózou modifikované proteiny
      - např. LDL
    - zvýš. homocystein
  - oxidačního stresu
    - volné kyslíkové radikály tvořené při kouření či zánětu
  - zánětových markerů
    - např. CRP
  - některých infekcí
    - Chlamydia pneumoniae
    - Helicobacter pylori
- endotelová dysfunkce je významný a iniciální pro-aterogenní faktor zvyšující
  - konstriční potenciál
  - adhezivitu a permeabilitu
  - protrombotický potenciál





# Efekt zánětu na endotel

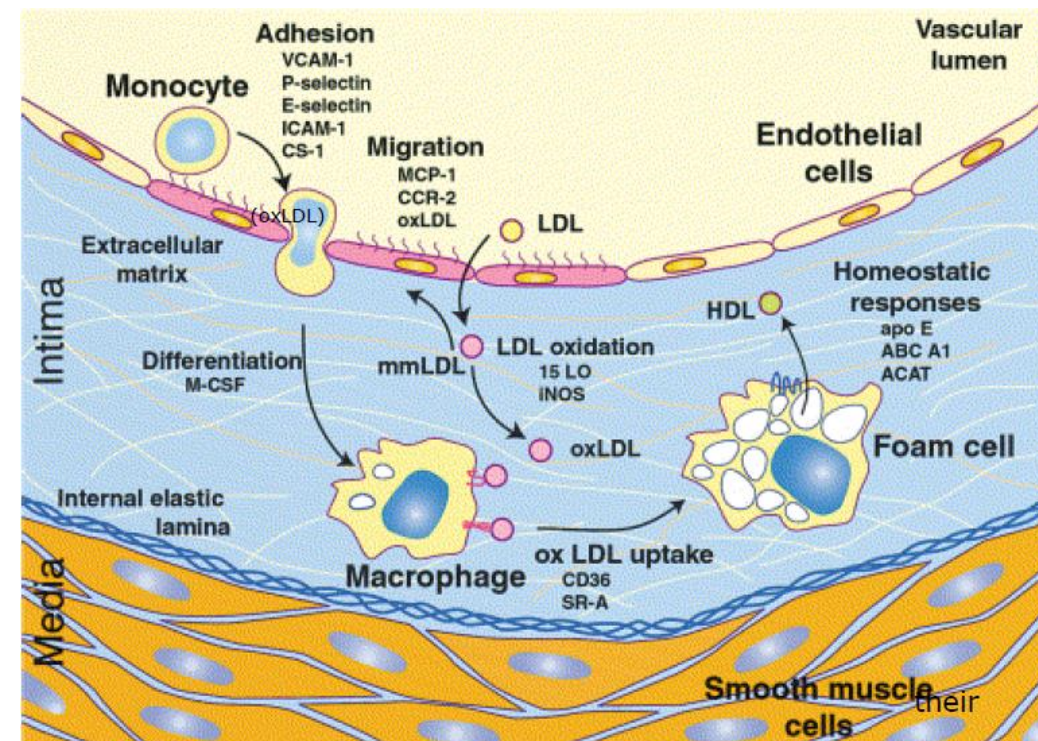


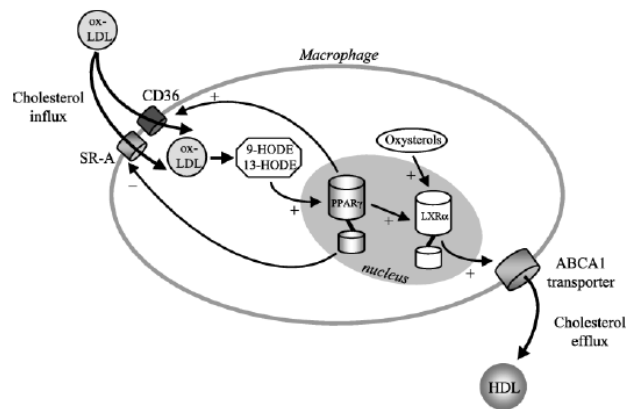
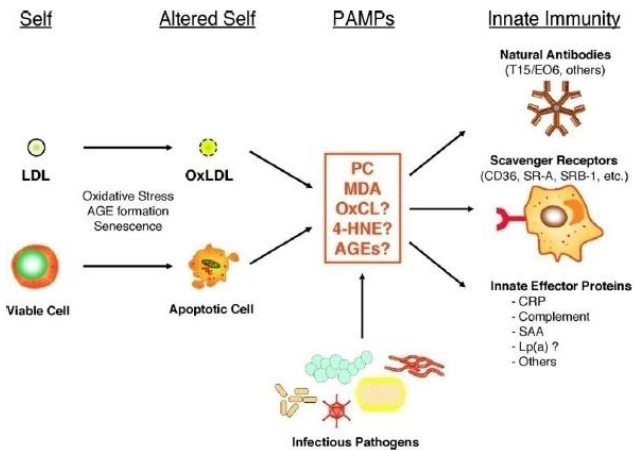
# Endotel - shrnutí

Funkční	Dysfunkční
konstantní vazodilatace v důsledku mechanických stimulů (shear stress) a mediátorů (Ach, bradykinin) zprostředkovaná NO, PGI <sub>2</sub> (popř. adenosinem)	větší citlivost k syst. a parakrinním vazokonstrikčním mediátorům (adrenalin, noradrenalin, AT II, serotonin) a aktivní tvorba vazokonstriktorů (ET-1)
antiadhezivní / protizánětlivý stav (NO, PGI <sub>2</sub> ), inhibice exprese adhezivních proteinů	exprese adhezivních molekul (ICAM, VCAM, selektiny), produkce cytokinů (např. MCP-1) vedoucí k atrakci a migraci prozánětlivých buněk do subendoteliálního prostoru
stálý místní antikoagulační, (heparansulfát, trombomodulin) antiagregační resp. trombolytický stav (tPA)	protrombotický fenotyp (vWf, TF, PAI-1)

# (1) iniciace AS - tvorba tuk. proužku

- LDL je oxidativně (a jinak) modifikován (v cirkulaci i v subendoteliálním prostoru) na zpočátku minimálně modifikované LDL (mmLDL) a poté mmLDL a oxLDL působí cytotoxicky a prozánětlivě a zvyšují expresi adhezivních molekul na endotelu
  - VCAM, CAM, selektiny
- monocyty a T lymf. adherují k endotel. bb. a migrují do subendoteliálního prostoru, monocyty zde diferencují na makrofágy
  - různé spektrum cytokinů? – exprese MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1) endotelovými bb.
- makrofágy pohlcují oxLDL prostřednictvím tzv. scavengerových receptorů (SR-A a CD36) a vytváří tak **“pěnové” bb.**
  - makroskopicky patrné jako ploché žlutavé tečky či proužky v subendotelu, odtud **“tukové proužky”**
- volný cholesterol z oxLDL v makrofázích 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
  - ..... podrobněji viz letní semestr – Poruchy metabolismu lipidů !!!





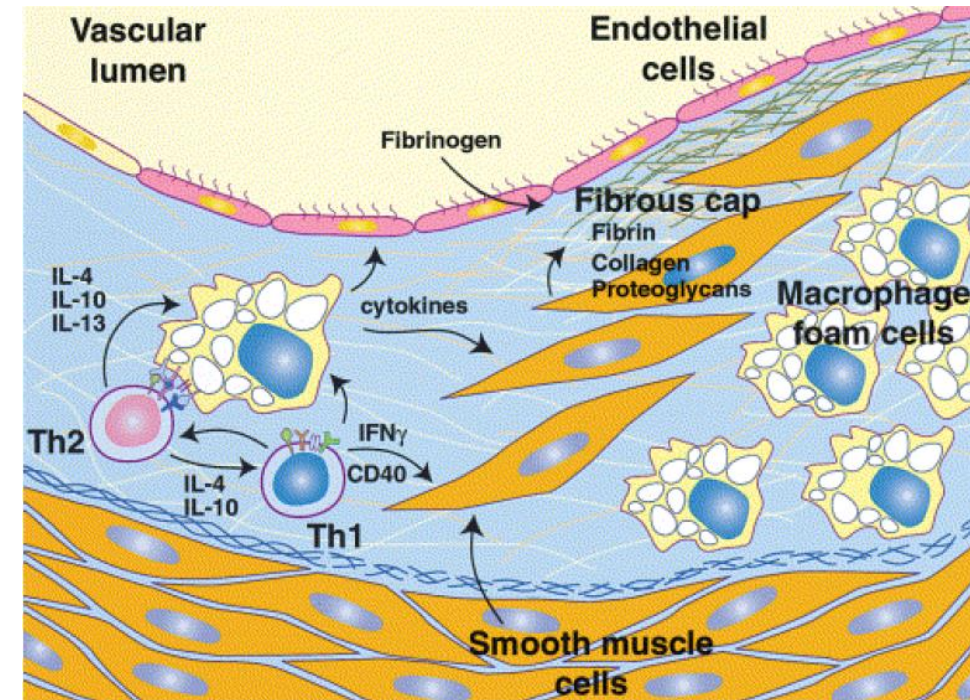
# Role makrofágů v iniciaci AS

- 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
    - např. Tangierská choroba (mutace ABCA1)
  - abnormální stimulace monocytů
- scavengerové receptory jsou součástí mechanismů nespecifické imunity - přirozené protilátky a některé receptory – které se vyselektovaly 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) aj.
- **oxidované molekuly (t.j. konkrétní epitopy) mají velmi často charakter PAMP**



## (2) progresse AS – tvorba plátu

- imunologická interakce mezi makrofágy a T lymf. (Th1 a Th2 subpopulace) udržuje lokálně chron. zánět
  - produkce jak proaterogen. Th1 cytokinů (MCP-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , ...) tak antiaterogen. Th2 (IL-4)
  - na konkrétním posunu rovnováhy se podílí mnohé faktory
- makrofágy jako antigen prezentující bb. rovněž napomáhají aktivaci B lymf. a produkci autoprotilátek např. proti oxLDL → imunokomplexy → zánět
- cytokiny stimulují další bb., zejm. hladké svalové buňky medie k migraci do intimy, proliferaci (ztluštění stěny) a sekreci proteinů extracelulární matrix (kolagen) → vytvoření **fibrózního plátu**





# Stimuly změny fenotypu bb. hladké svaloviny

Inflammation

Oxidative stress

Hemodynamic shear stress

Mechanical stretch

Advanced glycation end products (AGE)

Increased calcium-phosphate product

## SYSTEMIC HORMONAL

Angiotensin II (Ang II)

Aldosterone

## PARACRINE STIMULI

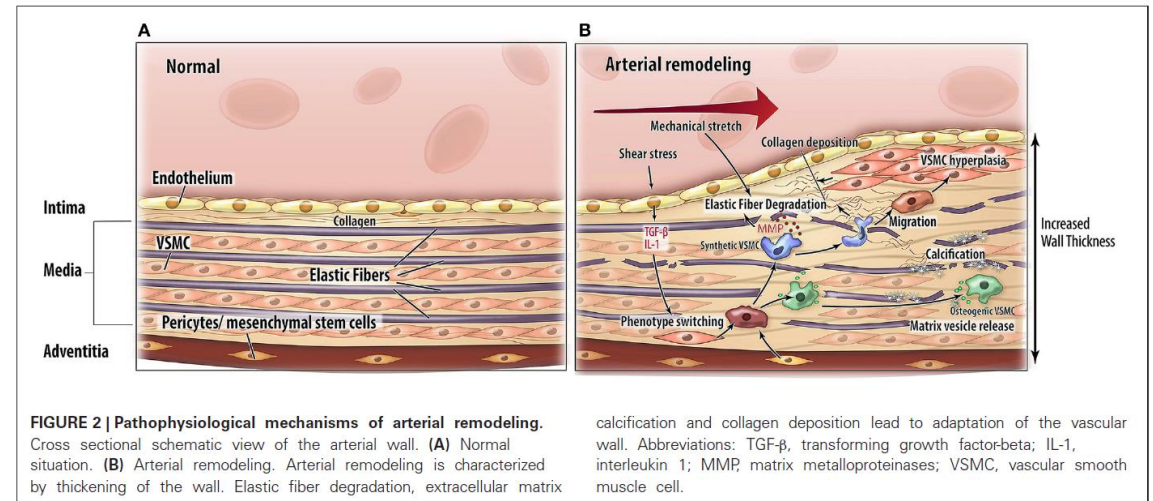
Transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ )

Fibroblast growth factor (FGF)

Endothelial growth factor (EGF)

Platelet derived growth factor (PDGF)

Matrix metalloproteinases (MMP)



# Faktory regulující kalcifikaci

- patologická kalcifikace ateroskleroticky změněné stěny cév není pasivní důsledek ukládání kalcia, ale je důsledkem změny genové exprese makrofágů (osteopontin)

## FACTORS PROMOTING CALCIFICATION

Bone morphogenetic protein 2 (BMP-2)

↑ Calcium-phosphate product

Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )

Interleukin 6 (IL-6)

Receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ B (RANK) ligand (RANKL)

Insulin-like growth factor I (IGF-I)

Insulin

↑ Glucose

↑ Parathyroid hormone

Matrix metalloproteinases (MMP)

Elastin degradation

Hydroxyapatite crystals

## FACTORS INHIBITING CALCIFICATION

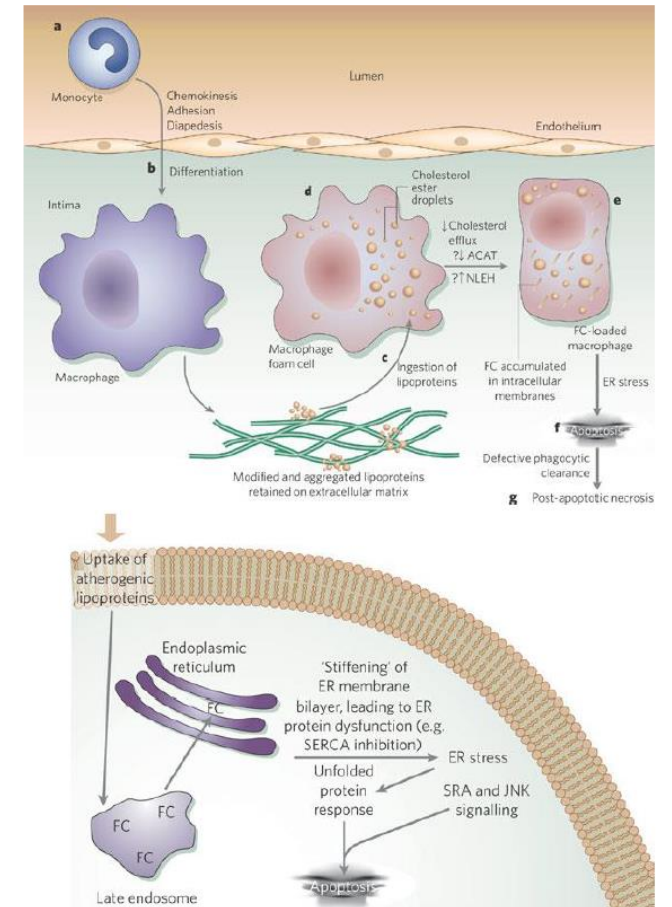
Fetuin-A

Matrix gla protein (MGP)

Osteoprotegerin (OPG)

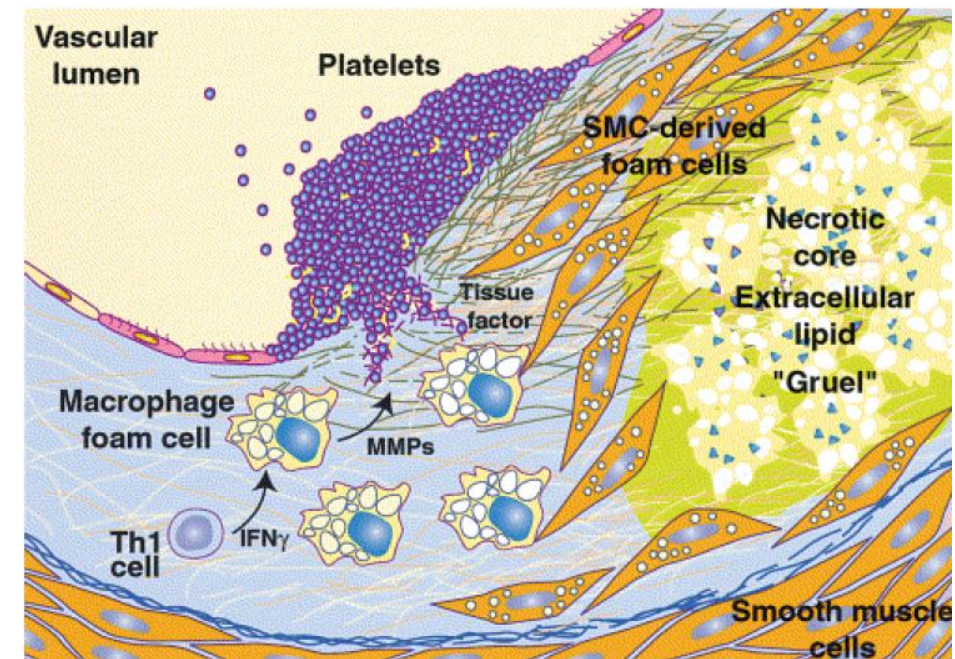
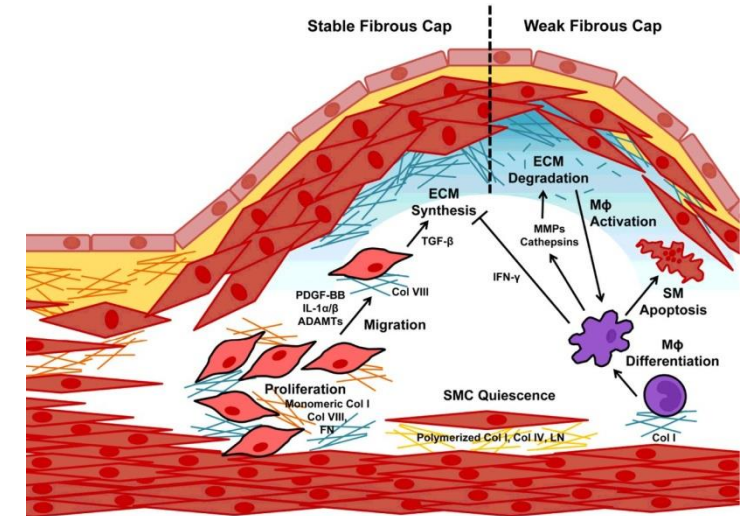
# Makrofágy u pokročilé AS – role při její progresi

- M v časně lézi
  - většina Ch ve formě **esterů** (enzym ACAT)
    - netrombogenní
  - HDL reverzní transport funguje
- M v pokročilé lézi
  - kumulace **volného Ch** (FCH)
    - vysoce trombogenní
  - FCH v membráně endoplasmatického retikula mění jeho permeabilitu a konc. Ca uvnitř → stres ER → **apoptóza makrofágů** → více volného extracelulárního Ch → zvýšení trombogenicity a prozánětlivosti atheromu
  - produkce MMPs



# (3) komplikace – ruptura a trombóza plátu

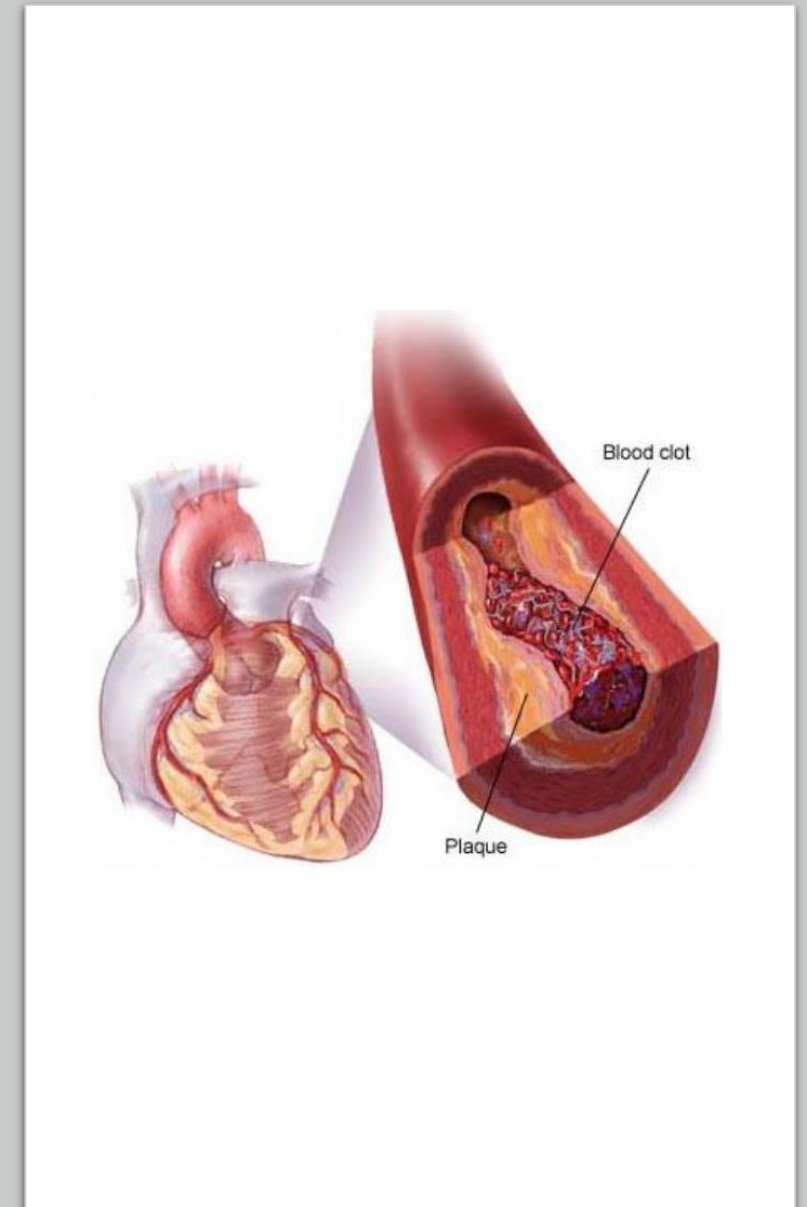
- plak může růst pozvolna a postupně obturovat lumen a nebo se stane ak. nestabilní trombotizací a ak. obstrukcí (tzv. “komplikovaný plát”)
- zánikem makrofágů a hlad. sval. bb. (nekróza a cytokiny indukovaná apoptóza) se vytváří nekrotické jádro plaku s akumulovaným cholesterolem
- stimulované a hypoxické makrofágy produkují proteolytické enzymy degradující složky extra-celulární matrix (MMPs, matrix metaloproteinázy), které zodpovídají za oslabování fibrózního plaku
- **ruptura plaku** (nejč. excentrického a bohatého na cholesterol, ke které dojde v místě přechodu v normální stěny cévy) exponuje akumulované lipidy a tkáňový faktor destičkám a koagulačním faktorům a vede k **trombóze**
- velmi často se výše uvedené děje děledoběji, opakují se cykly ruptury, mikrotrombotizace, násl. fibrinolýzy a hojení → **“nestabilní plát”**





# Trombóza AS plátu

- dva různé mechanismy:
  - (1) povrchová **denudace endotelu** překrývajícího plát
    - pokud je subendotelové pojivo odkryto, dochází k adhezi destiček a vzniku nástěnného trombu
  - (2) hluboká **fisura** pokročilého plátu s lipidovým jádrem
    - pokud dojde k natržení či prasknutí plátu, krev se dostane do kontaktu s trombogenním volným cholesterolem, navíc je uvolněn tkáňový faktor
    - trombus vznikající v ruptuře plátu zvětšuje jeho volum a uzavírá lumen cévy





Superficial intimal injury  
Endothelial denudation

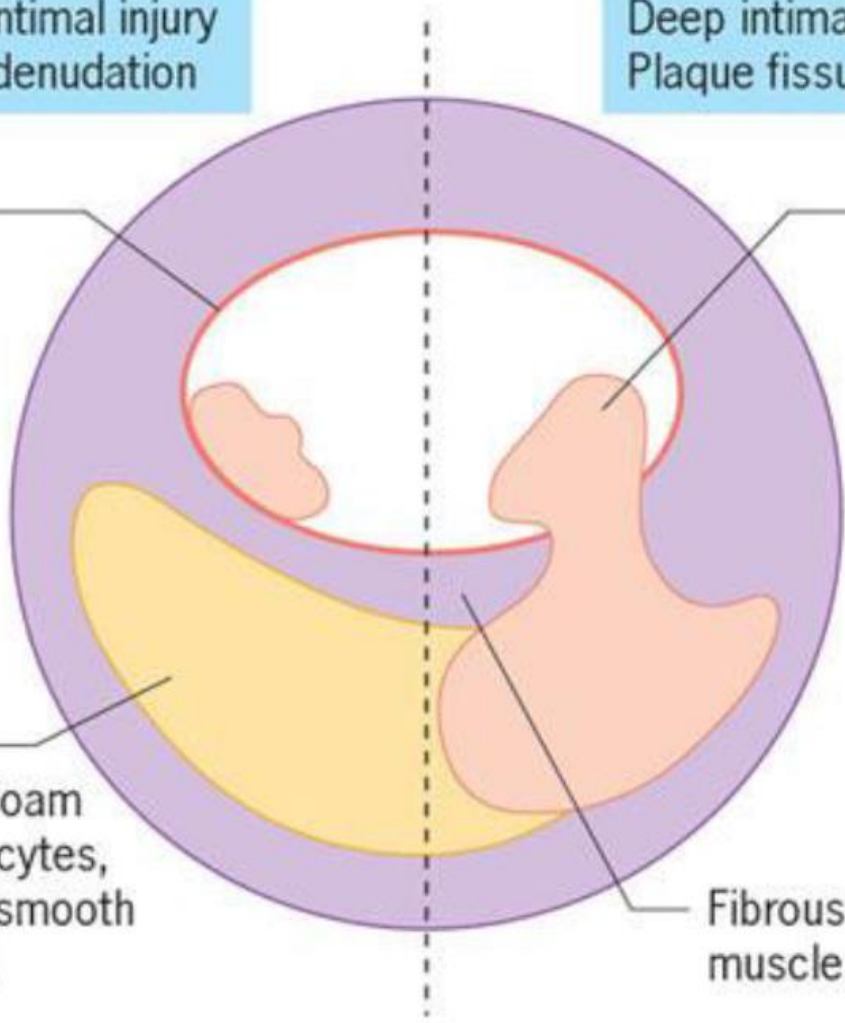
Deep intimal injury  
Plaque fissuring

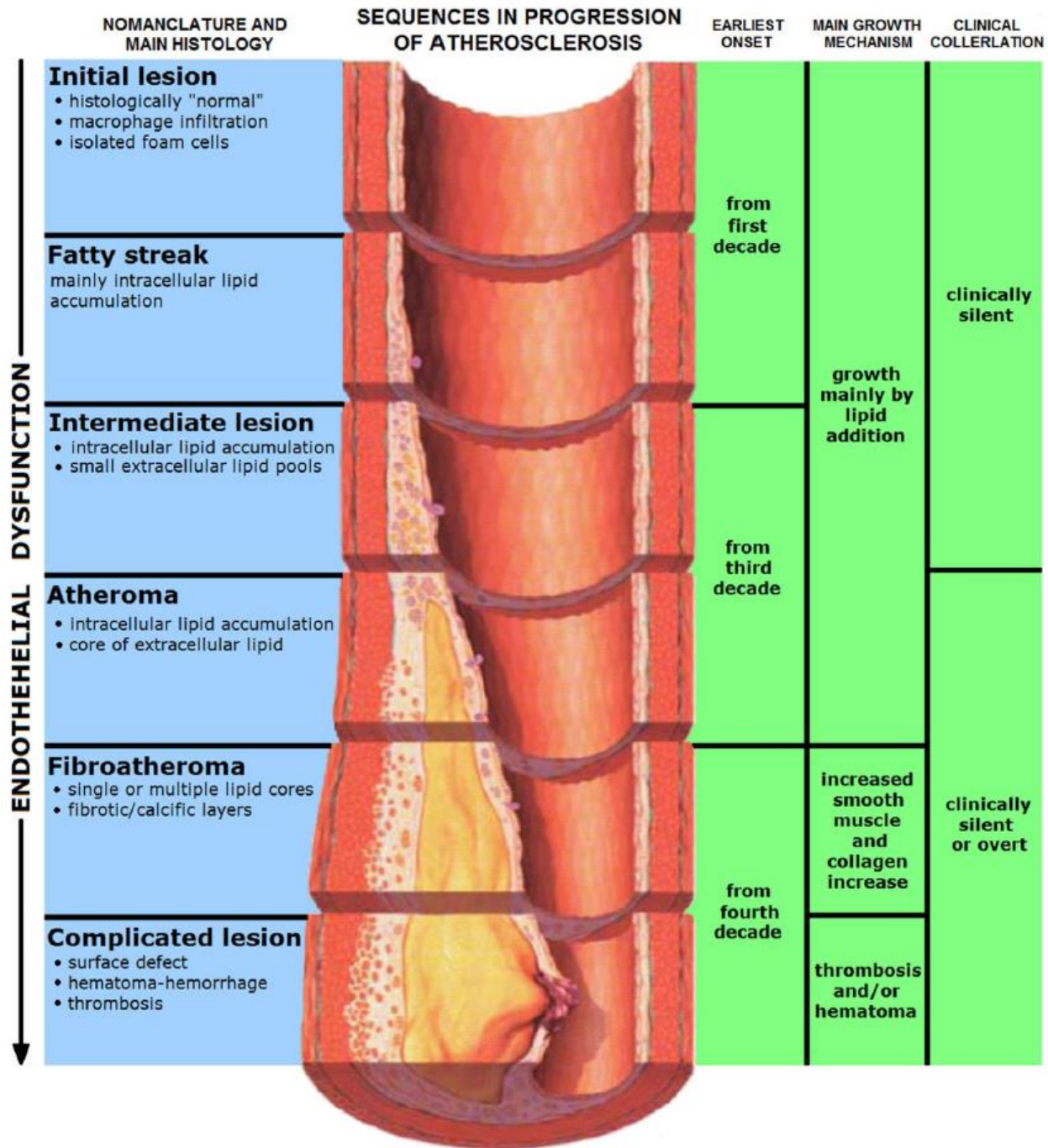
Endothelium

Thrombus

Plaque core  
(fat deposit, foam  
cells, lymphocytes,  
phagocytes, smooth  
muscle cells)

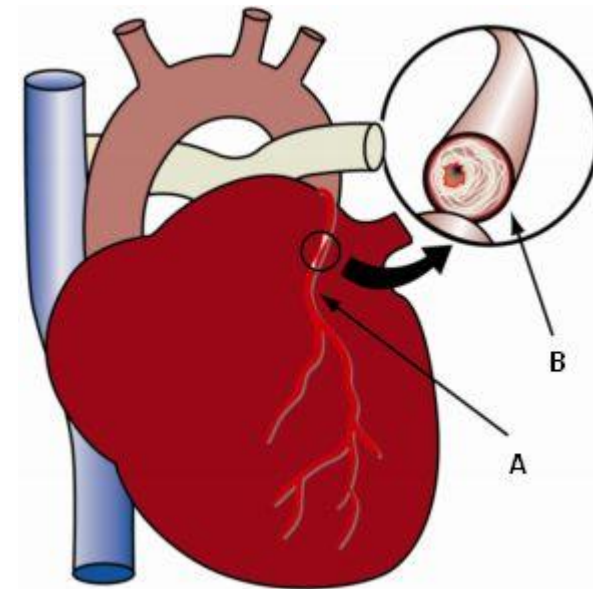
Fibrous cap (smooth  
muscle and collagen)





# Klinická manifestace AS

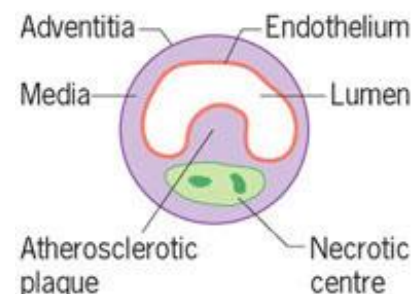
- chronická ischemická choroba srdeční (ICHS)
  - stabilní angina pectoris
  - variantní/vazospastická angina
  - „němá“ myokardiální ischemie
    - u osob s neuropatií, často např. diabetici
- akutní koronární syndromy
  - nestabilní angina pectoris
  - infarkt myokardu
    - subendokardiální (bez elevace ST-segmentu, nagl. non-STEMI)
    - transmurální (s elevací ST-segmentu, angl. STEMI)



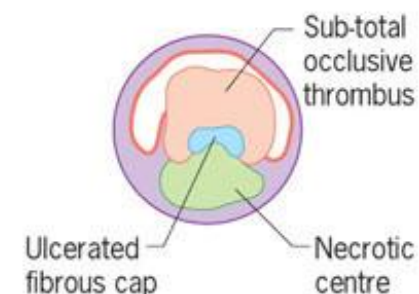
# Angina pectoris - formy

- diagnóza je založena na anamnéze
  - bolest na hrudi ("svíravá", "těžká", ...)
  - typicky jde o bolest centrální/retrosternální, která může vyzařovat do čelisti nebo ramene
  - bolest může být doprovázena pocením, anxiozitou, pocitem dušnosti
- typy:
  - (1) stabilní
    - provokována fyzickou námahou, po jídle či v chladu
    - zhoršována rozčilením a vzrušením
    - bolest se dostavuje typicky při konstantním stupni námahy a mizí po zklidnění (tolerance zatížení závisí na rozsahu stenózy)
  - (2) nestabilní
    - angina, která se objevila nově (lido jednoho měsíce)
    - zhoršující se angina (před tím stabilní po nějakou dobu)
    - angina v klidu
  - (3) variantní (Prinzmetalova) angina
    - objevuje se bez provokace, typicky v klidu v noci, je následkem spazmu koronární arterie
    - častější u žen
  - (4) koronární syndrom X
    - anamnesticky angina + pozitivní zátěžový EKG test + angiograficky normální koronární arterie
    - heterogenní skupina (častěji u žen)
    - zpravidla v důsledku nemoci malých tepen (mikroangiopatie)

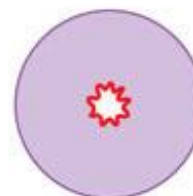
**Stable angina pectoris**



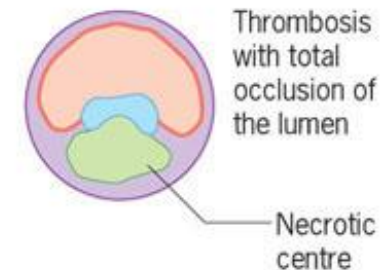
**Unstable angina pectoris**



**Prinzmetal's angina**



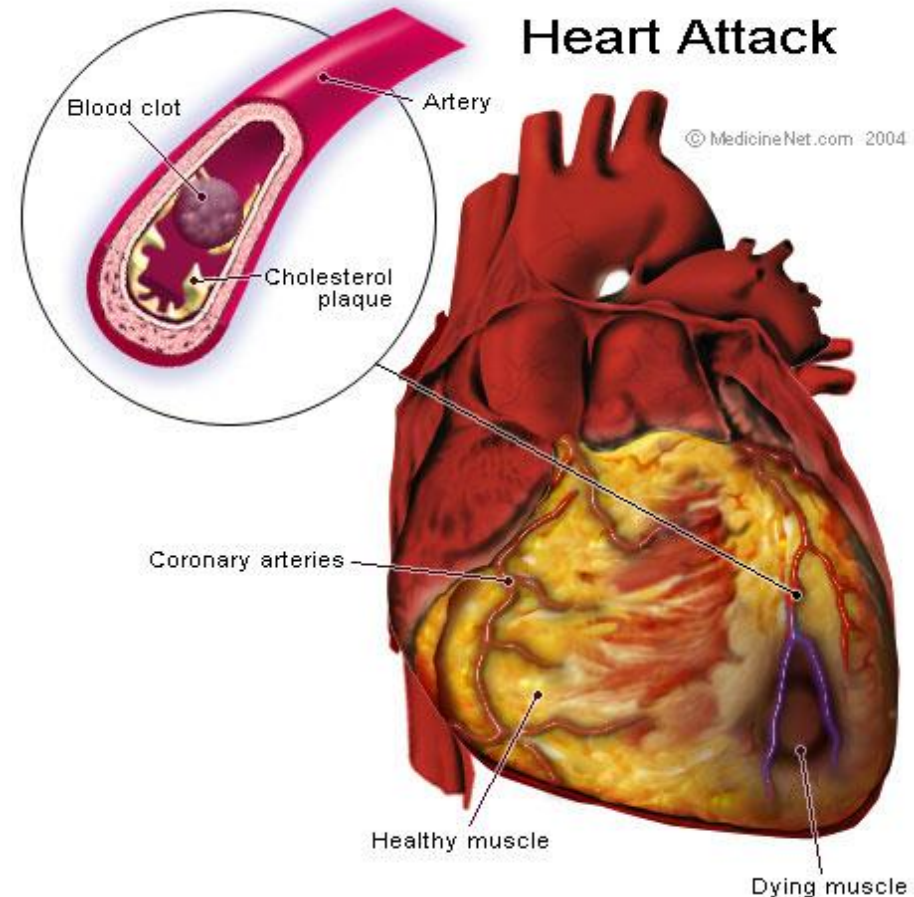
**Myocardial infarction**





# Infarkt myokardu (IM)

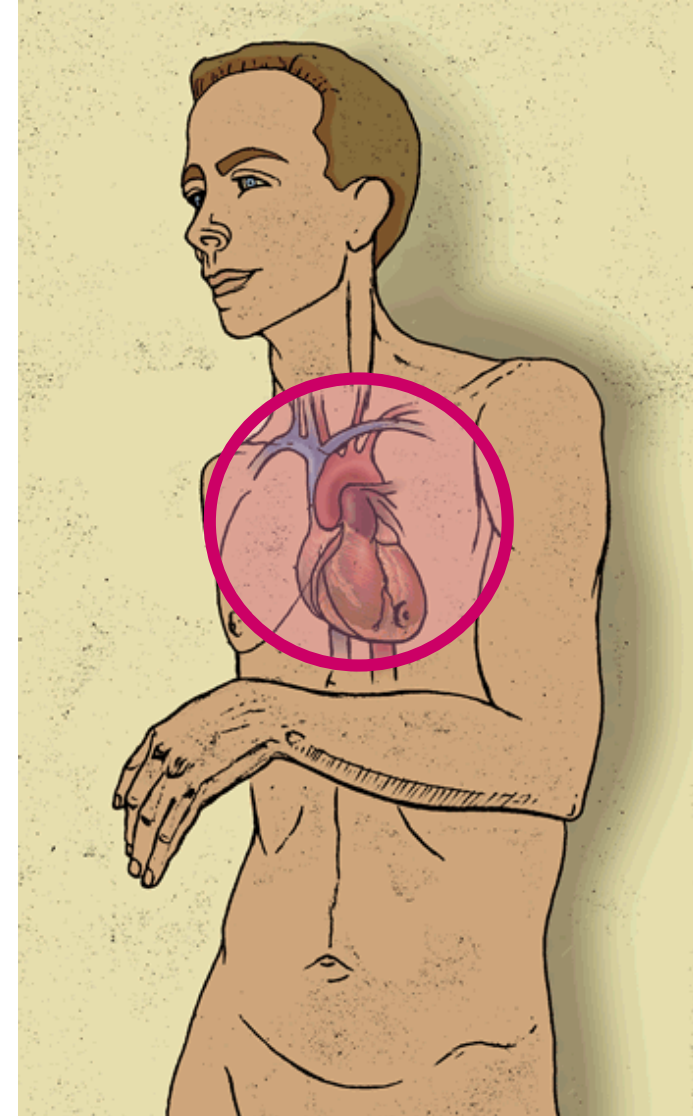
- důsledkem ruptury plátu s následnou trombotizací
  - okluzivní trombus je tvořen na destičky bohatým jádrem a ('white clot') a okolním fibrinovým trombem ('red' clot)
- průběh
  - ireverzibilní změny (nekróza) v myokardu se rozvíjejí po 20-40 min po kompletní okluzi arterie
    - v okolí kriticky ischemická ale stále viabilní tkáň → co nejrychlejší reperfuze
  - 6 hodin po začátku symptomů je postižený myokard oteklý a bledý
  - za 24 hodin je nekrotická tkáň temně rudá v důsledku hemoragie
  - během následujících několika týdnů se rozvíjí zánětlivá reakce a tvoří se jizva
  - pozdní remodelace
    - změny velikosti, tvaru a tloušťky myokardu jak v místě jizvy tak v okolí (kompenzatorní hypertrofie)



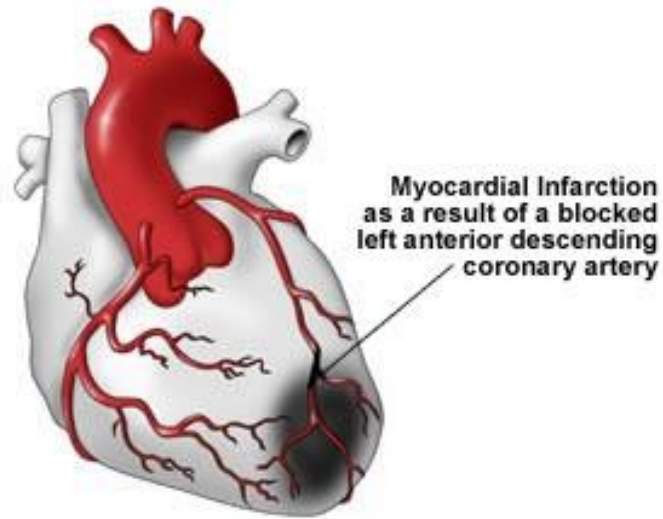


# Klinické známky IM

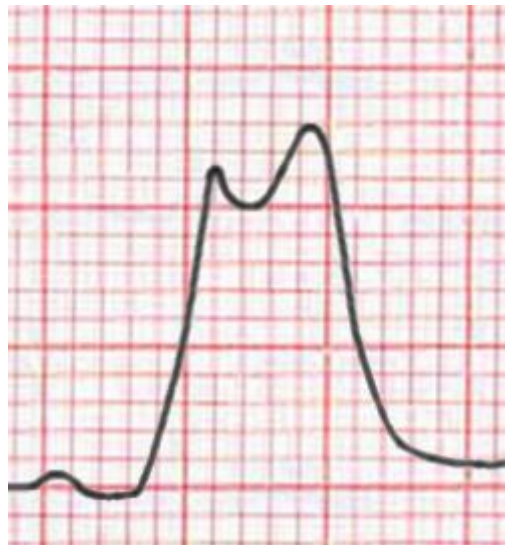
- silná bolest na hrudi
  - nástup je obvykle náhlý, trvá v nezměněné intenzitě až několik hodin
  - ale až u 20% nemá IM bolestivý projev
    - tzv. 'němý' IM, často u diabetiků a starých lidí
- IM je často provázen pocením, dušností, nauseou, zvracením a neklidem
  - diferenciální diagnostika!
- častá sinusová tachycardie a přítomnost čtvrté ozvy
- subfebrilie (do 38°C) v důsledku nekrózy během prvních 5 dní jsou možné



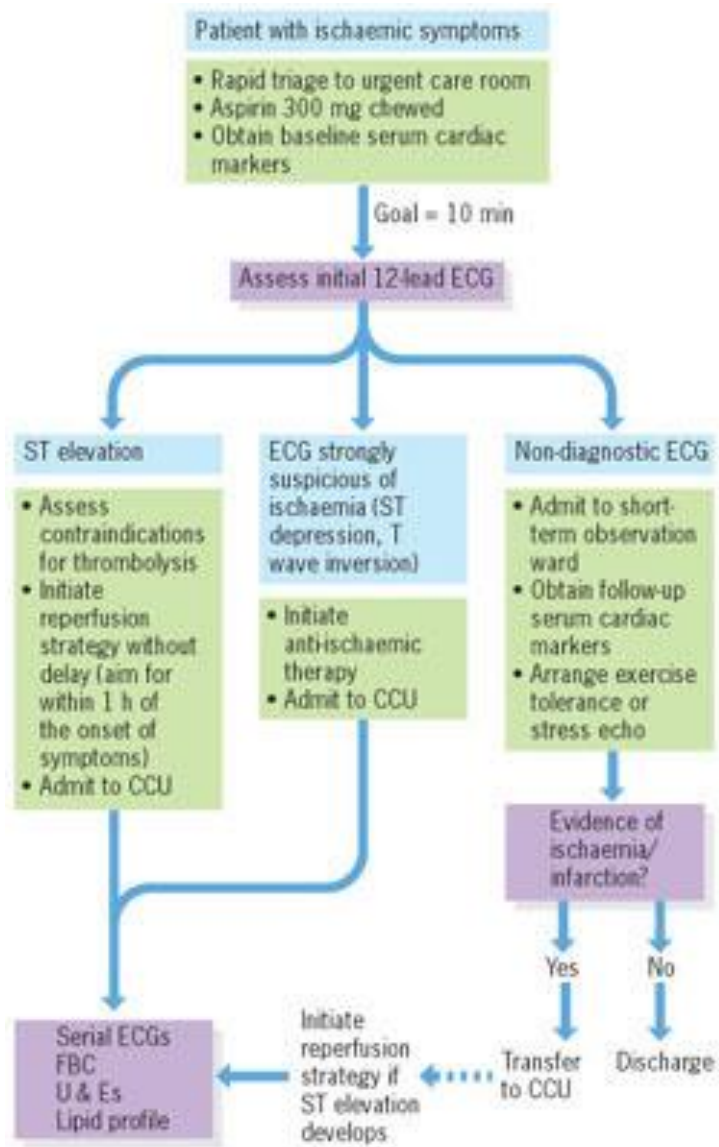
# Lokalizace a rozsah IM



- větev/povodí koronární arterie
  - LCA
    - sestupná
    - r. circumflexus
  - RCA
- stenóza/okluze
  - epikardiální
  - subendokardiální



# Diagnostika IM



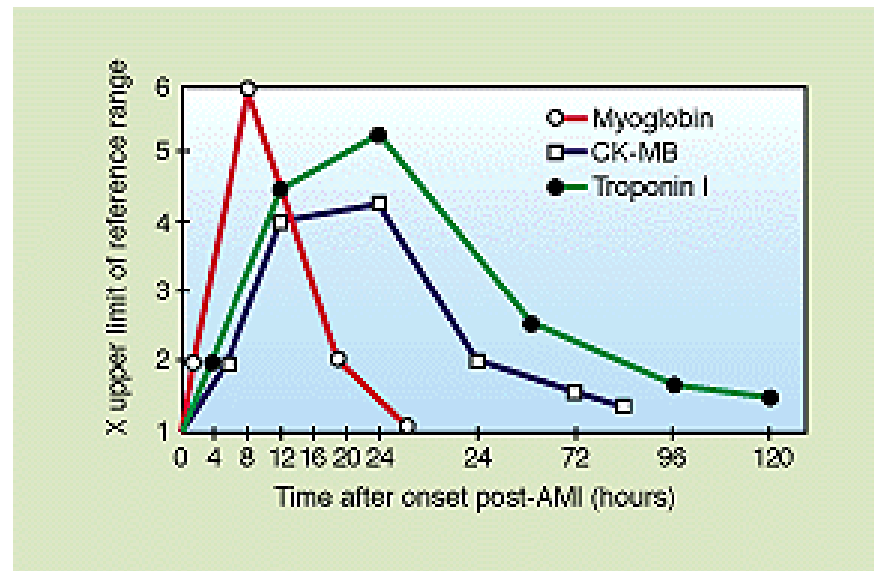
- alespoň dva z následujících příznaků:
  - anamnéza bolesti na hrudi
  - typické EKG známky v příslušných svodech
  - vzestup srdečních markerů
    - enzymy a strukturální proteiny

## Typical ECG changes in myocardial infarction

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

# Srdeční markery akutního IM

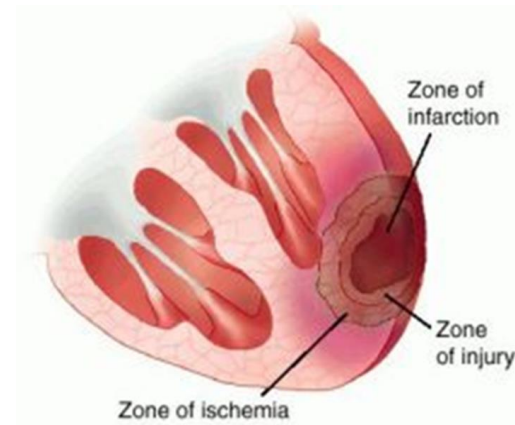
- nekrotická srdeční tkáň uvolňuje intracel. enzymy a proteiny detekovatelné v séru:
  - CK - kreatinkináza
    - peak během 24 hod., zpravidla zpátky k normálu za 48 hod (je rovněž produkován kosterním svalem a mozem)
    - srdečně-specifická izoforma (CK-MB) přesnější
    - zvýšení je rámcově proporční rozsahu infarktového ložiska
  - troponiny I a T
    - tvořeny 3 podjednotkami, troponin I (TnI), troponin T (TnT) a troponin C (TnC), každá podjednotka má jinou funkci v troponinovém komplexu
      - TnI inhibuje ATP-ázovou aktivitu komplexu aktin-myosin. cTnT a cTnI jsou specifické pro srdeční sval (jiné formy ve kosterním svalu)
    - mají vyšší senzitivitu a výrazně vyšší specifitu v diagnostice IM než CK-MB a LDH izoenzymy
    - cTnI může být detekován za 3–6 hod. po vypuknutí bolestí na hrudi, dosahuje peaku za 16–30 hod.
  - myoglobin
  - historicky také AST (aspartátaminotransferáza) a LDH (laktátdehydrogenáza)
    - AST a LDH jsou dnes zřídka užívány pro diagnostiku IM
    - LDH peak za 3-4 dny, zůstává zvýšen po cca 10 dní – může být tudíž užitečný pro pozdní potvrzení IM u pacientů s prolongovanou bolestí na hrudi nebo přicházejících pozdě



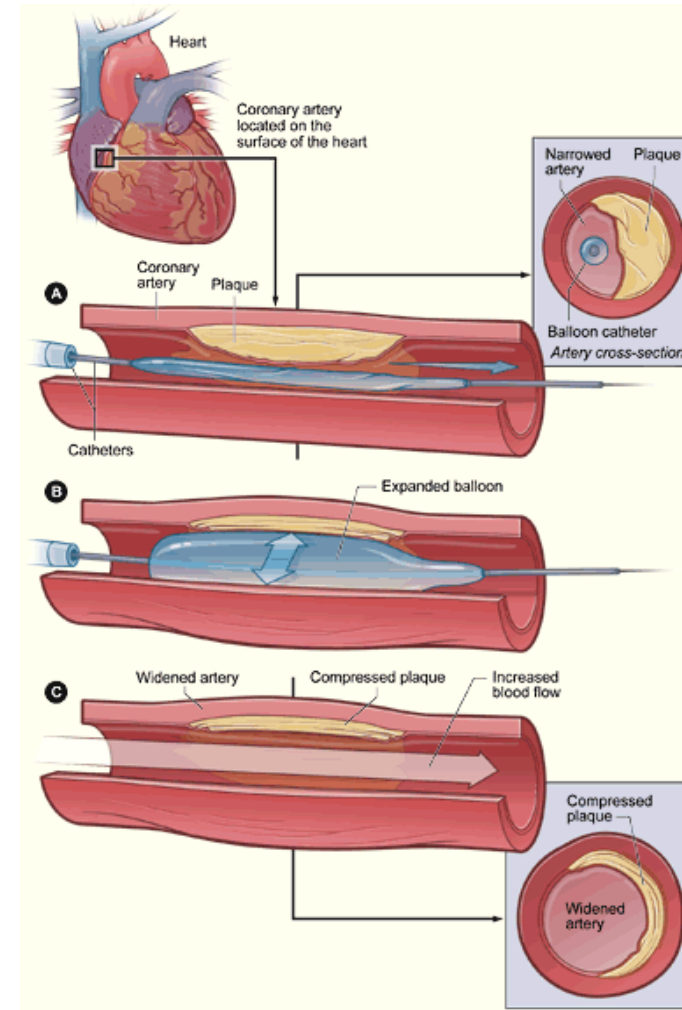
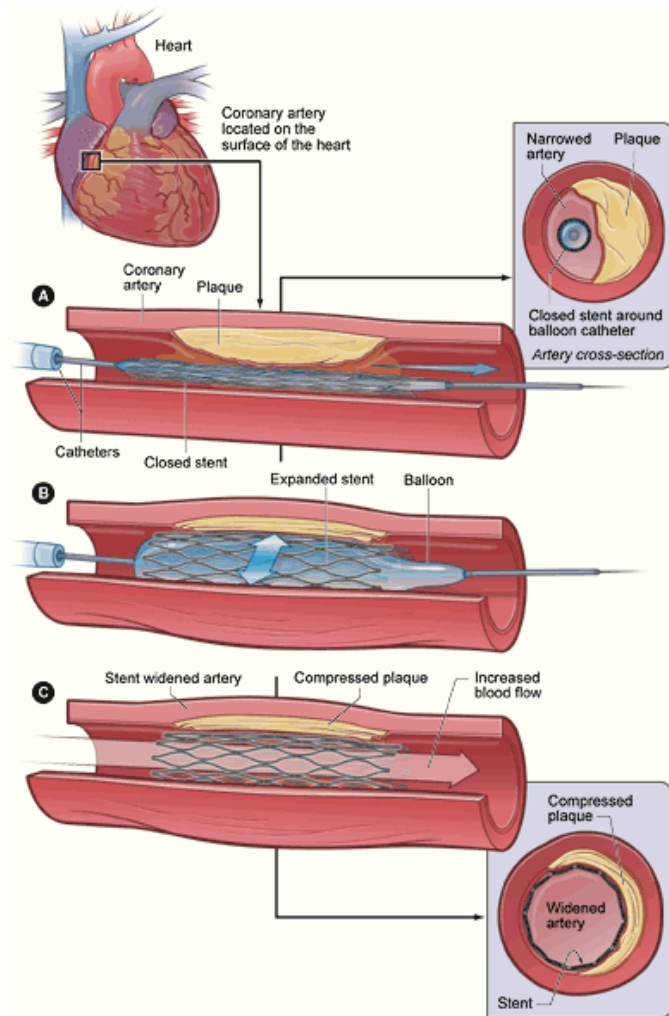


# Komplikace IM

- časná fáze (dny po IM)
  - arytmie
    - ventrikulární extrasystoly
    - ventrikulární tachykardie (může progredovat fibrilace komor)
    - atriální fibrilace (u cca 10% pacientů s IM)
    - sinusová bradykardie (u infarktu spodní stěny)
      - uniklý rytmus např. idioventrikulární (široké QRS komplexy pravidelně 50-100/min) nebo junkční (úzké QRS komplexy)
    - sinusová tachykardie
    - AV nodální zpoždění (AV blokáda 1. stupně) nebo vyšší stupň
      - může se objevit u akutního IM, zvláště spodní stěny (pravá koronární arterie obvykle zásobuje SA a AV uzel)
      - akutní I přední stěny může zasáhnout zbytek převodního systému (blokáda Hissova svazku či Tawarových ramének)
      - rozvoj kompletní AV blokády znamená velký IM a špatnou prognózu
  - srdeční selhání resp. kardiogenní šok
  - perikarditida
- později
  - rekurentní infarkt
  - nestabilní angina
  - trombembolismus
  - mitrální regurgitace (ruptura papilárního svalu)
  - ruptura komorového septa nebo stěny
- pozdní komplikace
  - post-infarktový syndrom (Dresslerův syndrom)
    - chronická, v.s. autoimunitní perikarditida
  - aneurysma komory
  - závažné komorové arytmie ohrožují pacienta po IM kdykoliv!!!



# Akutní intervence – stenting & angioplastika (PTCA)



# Cévní mozkové příhody

# Definice a příčiny CMP

**CMP je akutně vzniklá neurologická dysfunkce cévního původu s rychle se rozvíjejícími známkami ztráty mozkových funkcí**

## Patologie cév

- Porucha permeability cévní stěny
- Porucha cévní kontraktility
- Okluze cévního lumen
  - ✓ Trombus
  - ✓ Embolus
- Ruptura cévy

## Ateroskleróza

### Typy cévních mozkových příhod

- Ischemické (70%)
- Hemoragické (30%)
  - ✓ Intracerebrální hematom
  - ✓ Subarachnoidální krvácení





# Ischemické CMP

## Kritické faktory

- Rozsah ischemického procesu
- Čas trvání

## Ateroskleróza

### Ischemické příhody fokální

- **Přechodné**
  - ✓ Tranzitorní ischemická ataka (TIA)
  - ✓ Protrahovaný reverzibilní neurologický deficit
- **S trvalými následky**
  - ✓ Mozkový infarkt
    - ❖ Embolie
    - ❖ Trombóza

### Ischemické příhody globální

- **Přechodné**
  - ✓ Synkopa
- **S trvalými následky**
  - ✓ Hypoxicko – ischemická encefalopatie



## Proč je mozek náchylný k ischemii?



<http://assassinscreed.ubi.com>

*Odolnost tkání vůči ischemii*

Mozek:	< 5 min
Játra a ledviny:	15-20 min
Kosterní sval:	60-90 min
Hladký sval:	24-72 h
Vlas:	několik dní

### Vysoká metabolická aktivita

- Udržení membránového potenciálu – repolarizace (Na/K pumpy)
- Téměř výhradně oxidativní fosforylace
- Spotřeba
  - ✓ Kyslík - 20% celkové tělesné spotřeby
  - ✓ Glukóza – 25% celkové tělesné spotřeby

### Malé energetické zásoby

# Mozková ischemie

## Jádro infarktu

- Neurony poškozené ireverzibilně
- Primární poškození

## Penumbra (okraj infarktu)

- Neurony poškozené reverzibilně
- Riziko sekundárního poškození

*Primární poškození mozku*  
Přímý důsledek infarktu  
Vzniká v době infarktu  
Terapeuticky neovlivnitelné

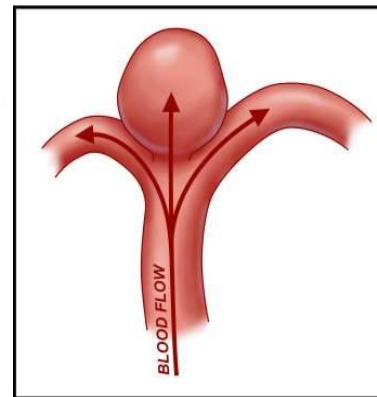
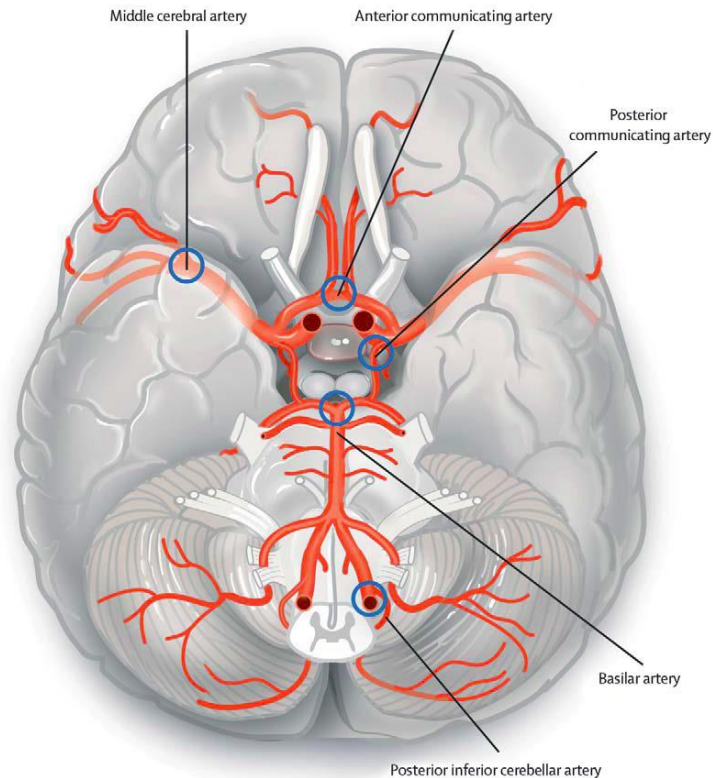
*Sekundární poškození mozku*  
Důsledek odpovědi organismu na  
primární infarkt  
Vzniká opožděně  
Terapeuticky ovlivnitelné

# Hemoragické CMP Subarachnoidální krvácení (SAK)

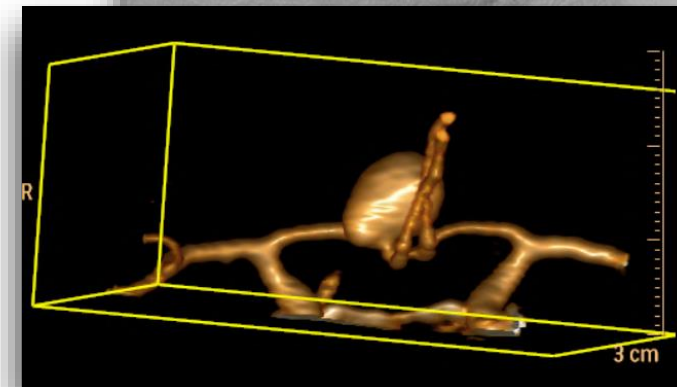
Krvácení do subarachnoidálního prostoru (extraaxiální)

Nejčastější příčina - ruptura aneuryzmatu mozkové tepny

Nejčastější lokalizace aneuryzmat - Willisův okruh



<http://chicago.medicine.uic.edu>



van Gijn J, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management. *Brain*.2001;124:249–278.



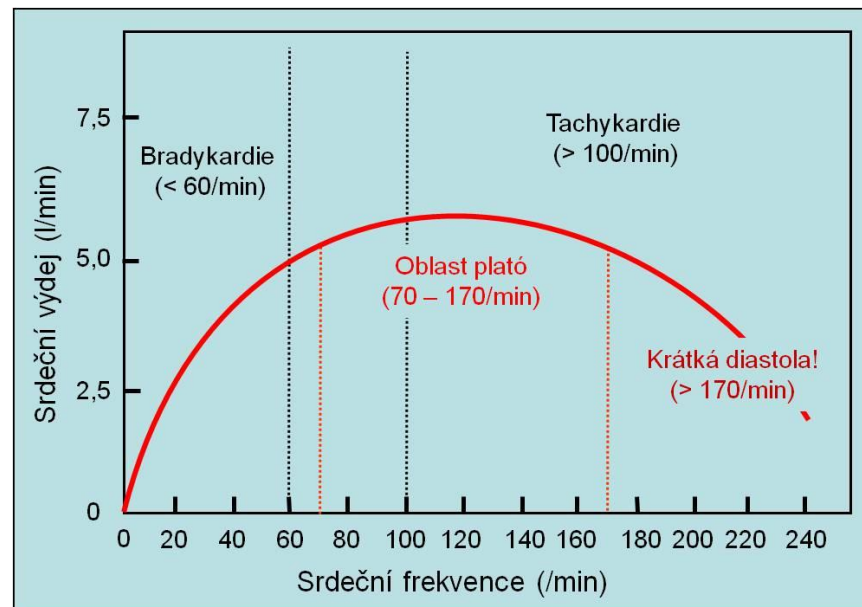
Šokové stavy

# Fáze šoku

- Kompenzace vyvolávající příčiny
- Dekompenzace
- Refrakterní šok

# Kompenzační mechanismy a jejich limity

- Aktivace sympatiku (desítky sekund)
- Aktivace RAAS (cca hodina)
- Vasokonstrikce (je-li možná)
- Vasodilatace ve vybraných orgánech (zejm. myokard)
- Pozitivně inotropní účinek sympatiku na srdce (je-li možný) – ale za cenu vyšších nároků na myokard
- Zvýšení TF – ale při vysoké frekvenci CO klesá
- Udržení cirkulujícího volumu snížením diurézy – ale za cenu akutního renálního selhání
- Přesun tkání na anaerobní metabolismus - ale za cenu ↓ ATP a ↑ laktátu (acidóza)
- Posun saturační křivky hemoglobinu doprava (↑ 2,3-DPG)
- Hyperglykémie – ale utilizace Glc v periférii je snižena



# Dekompenzace šoku

- ↓ TK
- ↓ diuréza
- Hypoperfúze mozku – zhoršení mentálních funkcí
- Akrocyanóza
- Tachypnoe
- Léčba – koloidní roztoky, katecholaminy



# Refrakterní šok

- Bludné kruhy

- 1) Vazodilatace  $\leftrightarrow$  hypoperfúze

- Endoteliální buňky disponují dvěma izoformami syntázy oxidu dusnatého – konstitutivní (eNOS) a inducibilní (iNOS)
- Při trvající hypoxii endoteliálních buněk je vystupňována aktivita iNOS (primárně fyziologický mechanismus)
- Vzniklý NO tak prohlubuje hypotenzi

- 2) Hypoxie myokardu  $\leftrightarrow$  snížení kontraktility

- Snížení perfúze myokardu vede k  $\downarrow$ CO, což dále snižuje koronární průtok
- Myokard nebenefituje z posunu saturační křivky hemoglobinu – extrakce kyslíku z krve je už fyziologicky na maximu

- 3) Hypoperfúze mozku  $\leftrightarrow$   $\downarrow$ aktivity sympatiku

- Snížení perfúze vazomotorického centra vede nejdříve k hyperaktivitě SNS, která je však vystřídána jeho útlumem
- To vede k  $\downarrow$ perfúze mozku

# Formy šoku

- a) Hypovolemický šok (tj. absolutní ztráta tekutin)  
– snížení preloadu
- b) Distribuční („teplý“) šok – snížení afterloadu,  
CO může být zvýšený
- c) Kardiogenní šok – normovolémie,  
normodistribuce, snížení CO při poruše funkce  
srdce
- d) Obstrukční šok – snížení preloadu jedné z  
komor při normovolémii a následné snížení CO  
– patofyziologie obdobná kardiogennímu šoku

# Hypovolemický šok - příčiny

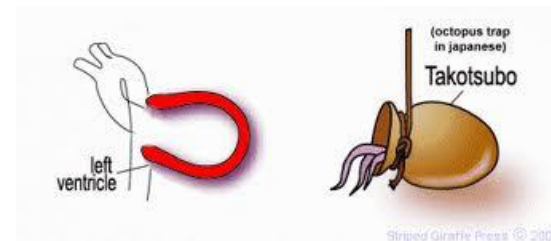
- Akutní krvácení
- Popáleniny, traumata
- Rychlý vznik ascitu
- Akutní pankreatitida
- Těžká dehydratace
  - Zvracení, průjmy
  - Excesivní diuréza (např. diabetes insipidus)

# Distribuční šok - příčiny

- Anafylaktický šok
- Anafylaktoidní šok
  - Účast mediátorů žírných buněk, ale bez IgE
  - Např. hadí jedy, radiokontrastní látky
- Septický šok
  - Účast bakteriálních lipopolysacharidů
  - Bakteriální toxiny
  - IL-1, TNF- $\alpha$  – stimulují tvorbu PGE<sub>2</sub> a NO
- Neurogenní šok
  - Vazodilatace v důsledku poruchy vazomotorického centra nebo jeho drah

# Kardiogenní šok - příčiny

- Infarkt myokardu
- Arytmie
- Chlopenní vady (např. ruptura papilárních svalů)
- Dekompenzace selhání při dilatační kardiomyopatii, restriktivní kardiomyopatii, amyloidóze...
- Přetížení srdce katecholaminy („tako-tsubo kardiomyopatie“ – akinéza hrotu + hyperkinéza báze)



- Ruptura komorového septa
- Obstrukční šok – např. srdeční tamponáda, masivní plicní embolie, disekce aorty



# Orgánové komplikace při šoku

- Plíce
  - ARDS
- Játra
  - nekróza hepatocytů
- GIT
  - stresový vřed
  - nekrotické poškození střevní sliznice → sepse
- Ledviny
  - akutní renální selhání při konstrikcii arteria afferens
  - akutní tubulární nekróza při ischemii

# Diseminovaná intravaskulární koagulopatie (DIC)

- Systémová expozice trombinu
- 2 fáze:
  - 1) Tvorba mikrotrombů (s lokální ischemií)
  - 2) Vyčerpání koagulačních faktorů a orgánové krvácení
- Důsledek poškození cévní výstelky
- Navíc zpomalení toku krve (urychluje koagulační reakce)
- Zvláště častá u septického šoku

