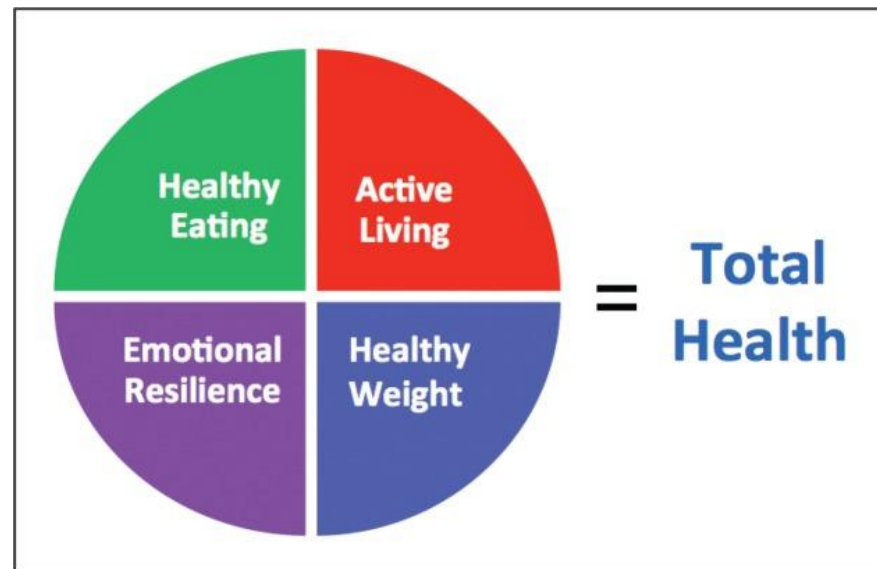
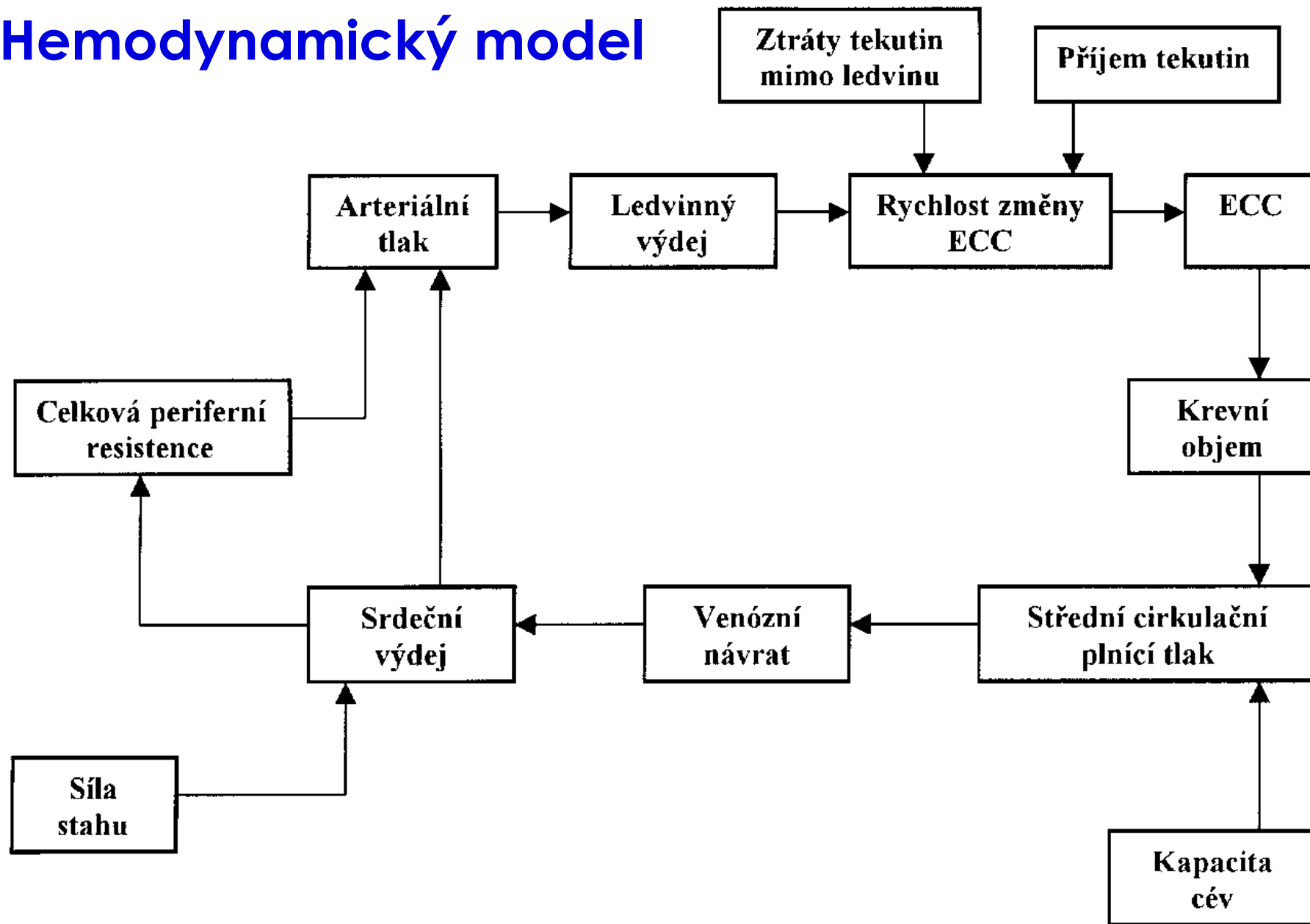


Tlakové a objemové přetížení srdce, Srdeční selhání. Kardiogenní šok

2.10. 2019



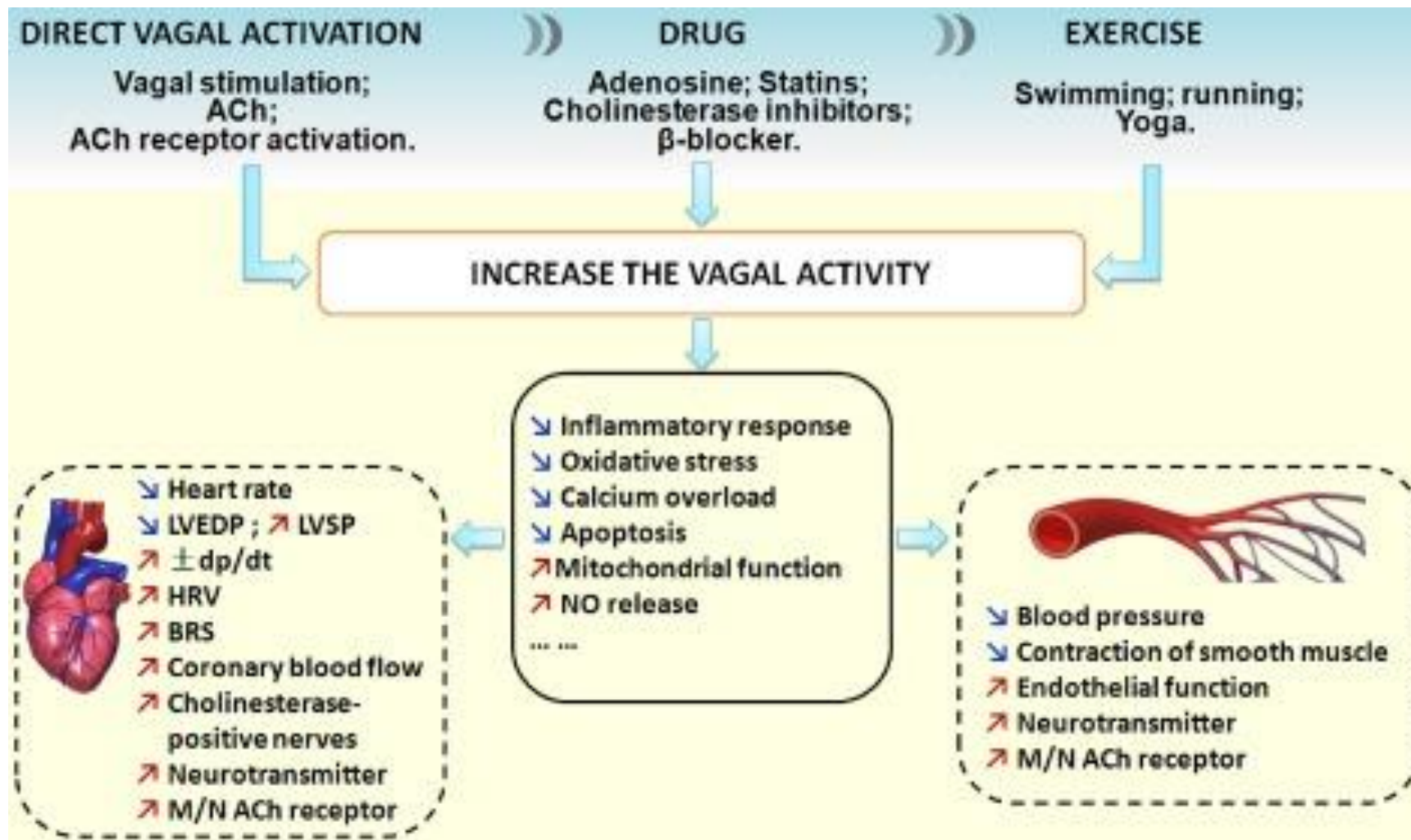
Hemodynamický model



Heart rate

- The heart rate is modulated from beat to beat by efferent vagal and sympathetic fibers, the former being the predominant mediators of the chronotropic influence of arterial baroreceptors and respiration and the latter being important in the cardiac responses to physical and mental stress.
- Cardiac vagal influences are modulated by a number of factors. These can be grouped as: 1) neural factors, such as the wakefulness-sleep cycle, the alerting reaction, and exercise; 2) humoral-pharmacological factors, such as angiotensin II, atrial natriuretic factor, cardiac glycosides; 3) normal aging; 4) a number of cardiovascular and other diseases, such as arterial hypertension, coronary artery disease, congestive heart failure and diabetes mellitus.

[Journal of Cardiovascular Electrophysiology](#) 14; 8, 2003, 791-799



Beneficial effects on cardiac and vascular function are provided by the modulation of vagal activity, including direct vagal activation (vagal stimulation, ACh administration and ACh receptor activation), pharmacological modulation (adenosine, cholinesterase inhibitors, statins) and exercise training.

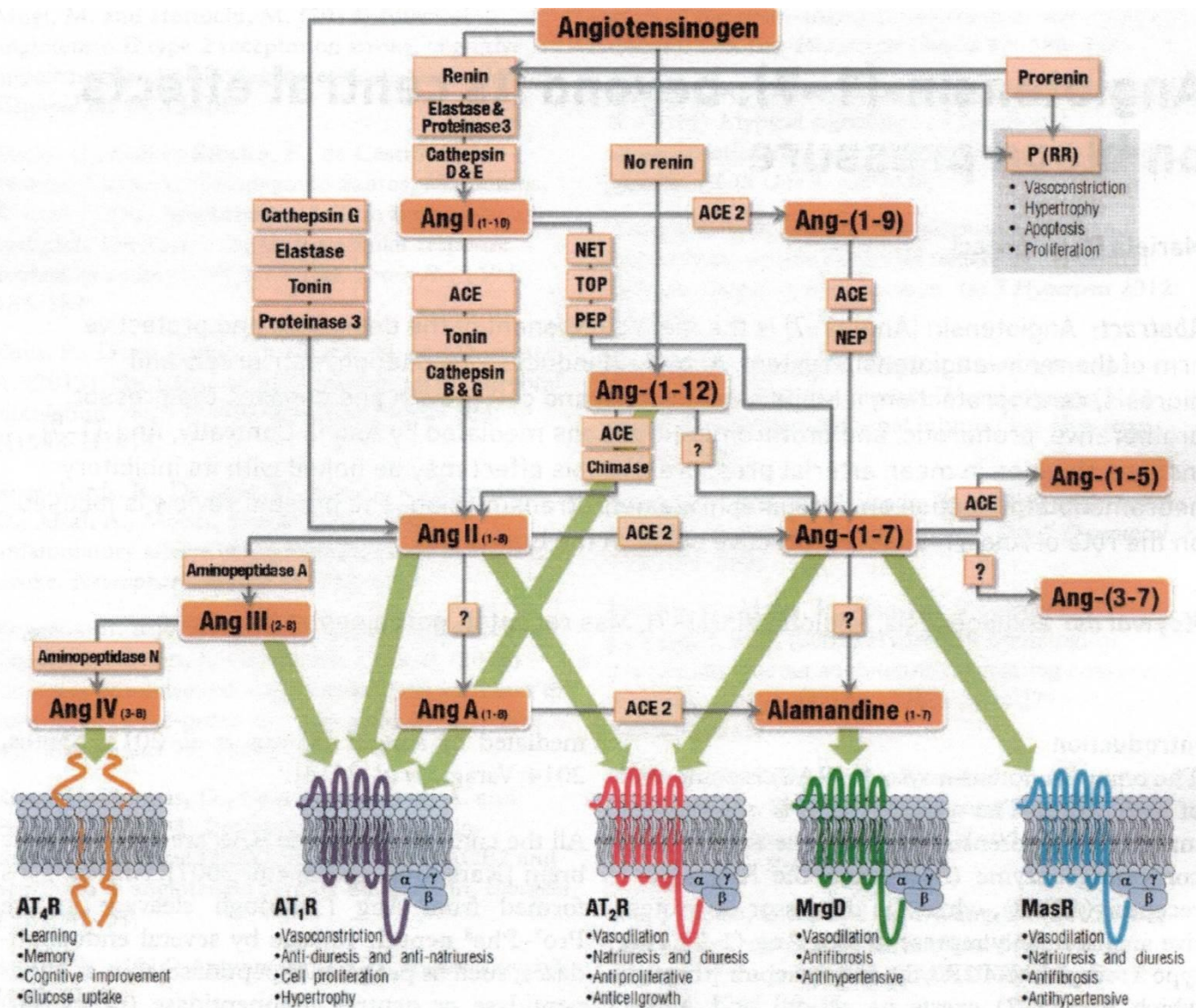
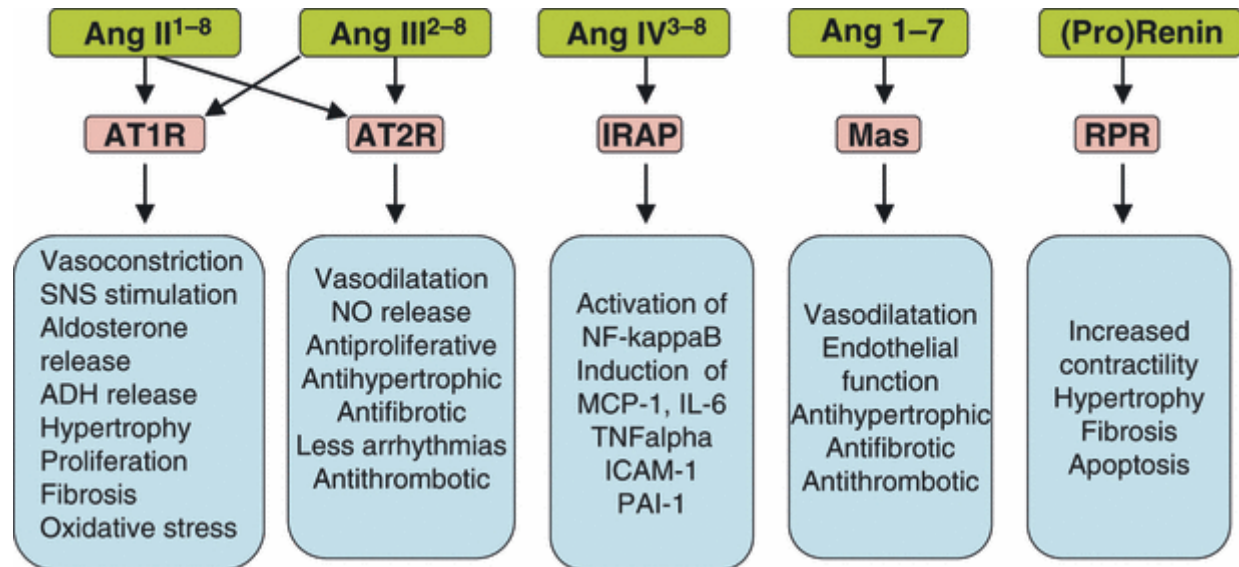
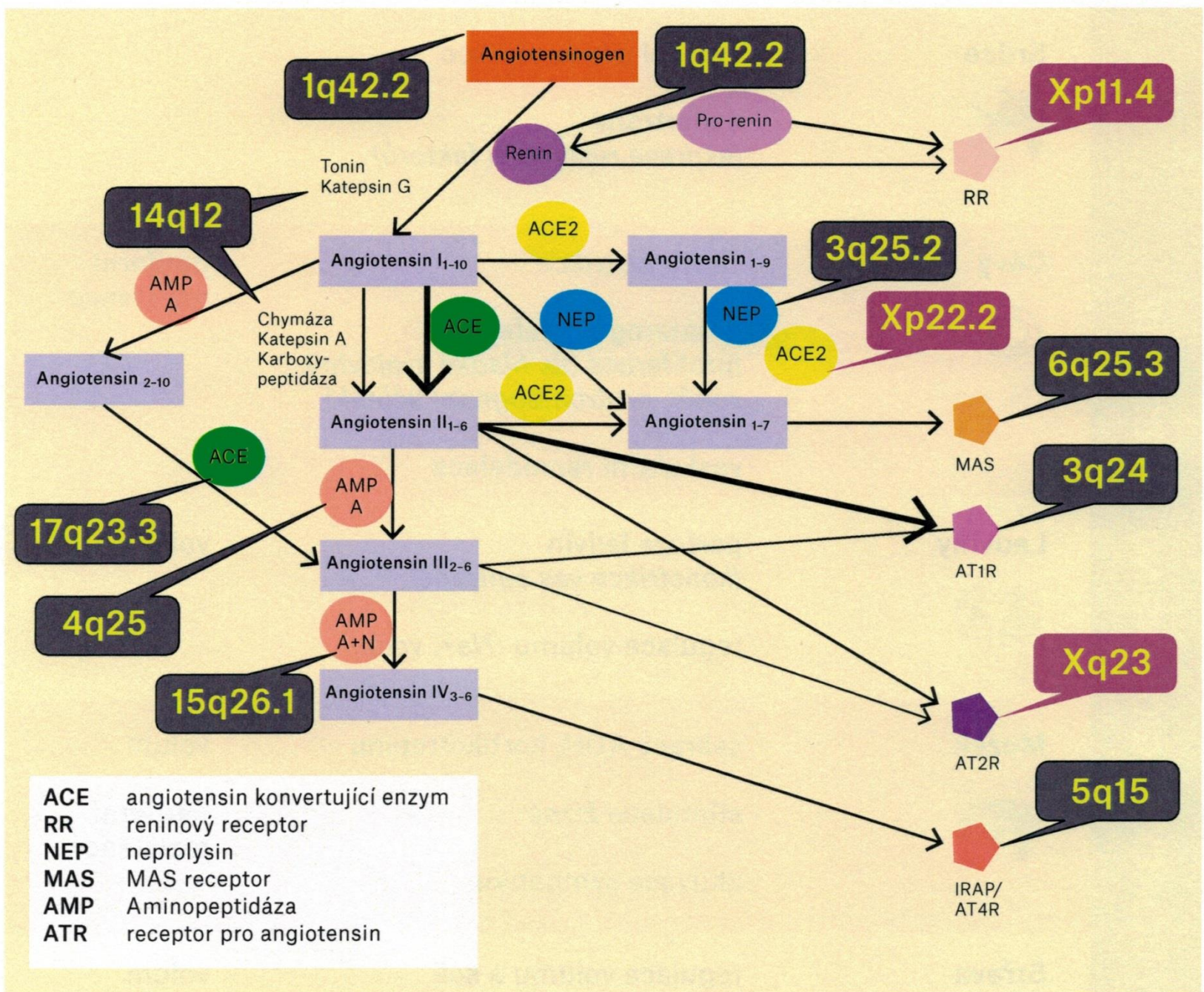


Figure 1. Brain renin–angiotensin system.

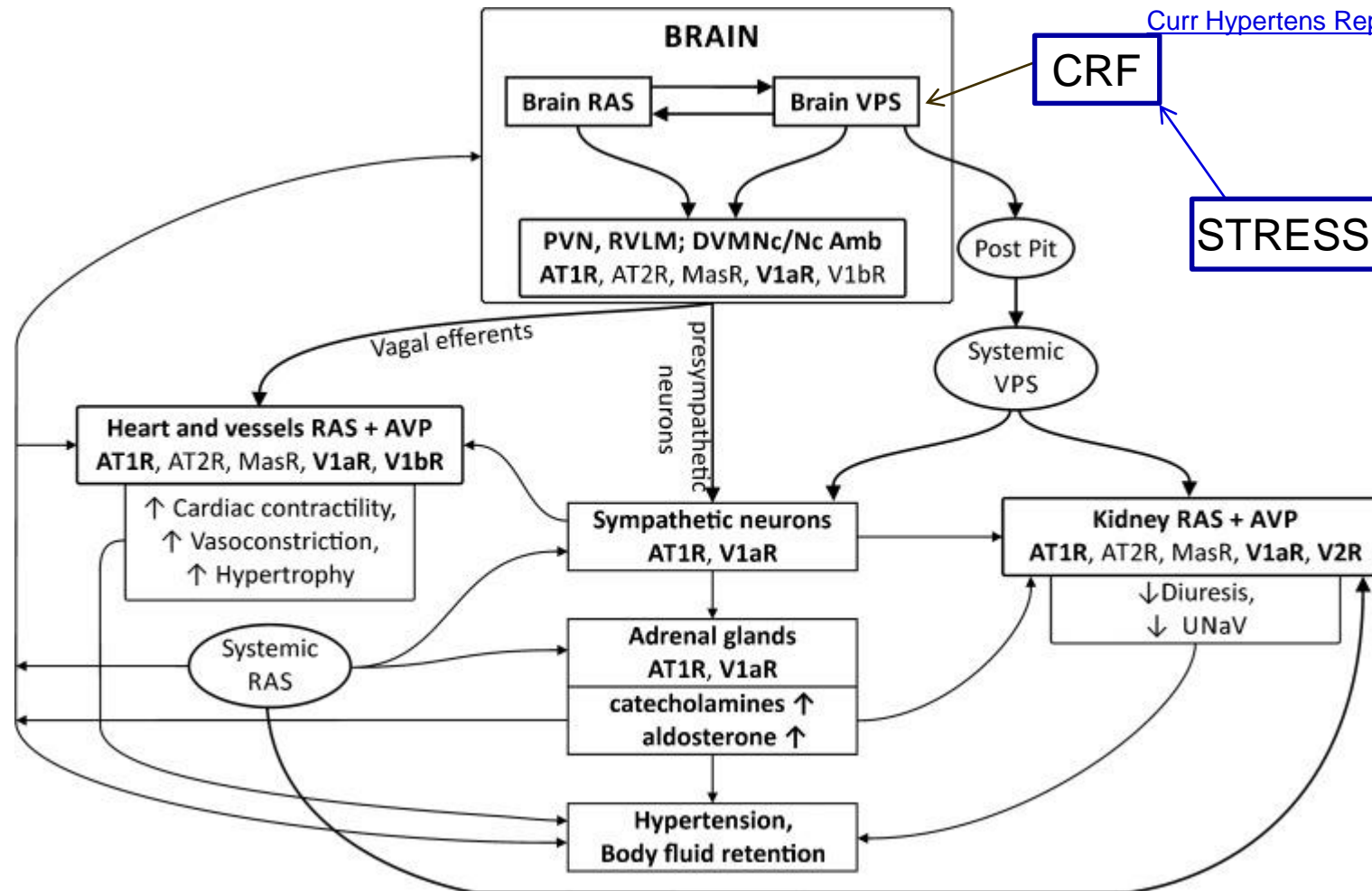
ACE, angiotensin-converting enzyme; ACE2, angiotensin-converting enzyme 2; Ang, angiotensin; AT₁ R, angiotensin type 1 receptor; AT₂ R, angiotensin type 2 receptor; AT₄ R, angiotensin type 4 receptor; Mas R, Mas receptor; MrgD, Mas related G-protein coupled receptors; NEP, neutral endopeptidase (neprilysin); PEP, prolyl endopeptidase; P(RR), prorenin receptor; TOP, thimet oligopeptidase.



J Intern Med. 2008 Sep;264(3):224-36.
Renin-angiotensin system revisited.
[Fyhrquist F](#), [Saijonmaa O](#).



ACE angiotensin konvertující enzym
RR reninový receptor
NEP neprolysin
MAS MAS receptor
AMP Aminopeptidáza
ATR receptor pro angiotensin



Interakce systému renin-angiotensin - aldosteron (RAS) a vasopresinergního systému (VPS) při regulaci krevního tlaku, krevního objemu a tonicity
 AT2R, angiotensin AT2 receptors; AVP, arginine vasopressin; DVMNc/Nc Amb, complex of the dorsoventromedial nucleus of the vagus and the nucleus ambiguous; MasR, Mas receptor of angiotensin- (1-7); Post Pit, the posterior pituitary; PVN, the paraventricular nucleus of the hypothalamus; RVLM, the rostral ventrolateral medulla of the brain; UNaV, sodium excretion

Interactions of the renin-angiotensin system (RAS) with the vasopressinergic system (VPS) in the regulation of blood pressure and body fluid volume.

- RAS and VPS closely cooperate in adjusting blood pressure to cardiovascular challenges. The cooperation takes place in the cardiovascular regions of the **brain**, in the **cardiovascular and the sympathoadrenal systems**, and in the **kidney**.
- Multiple synergistic and/or antagonistic actions of angiotensin peptides and vasopressin, as well as positive and negative feedbacks between RAS and VPS are involved in the regulation of cardiovascular functions.
- Dysregulated interaction of RAS and VPS in the brain and in the peripheral tissues results in **excessive stimulation of angiotensin AT1 receptors (AT1R), and vasopressin V1a (V1aR) and V2 (V2R) receptors**, and in the development of hypertension and/or body fluid retention.

Srdeční selhání a GIT

- Střevní mikroflóra hraje podstatnou roli při extrakci energie z jídla a v regulaci místní i systémové imunity

Gut microbiota

- The healthy and complete mucus layer only enables intestinal microbiota to attach to the mucus layer instead of the direct touch of intestinal epithelial cells. There are four phyla of microbiota in normal human intestine including *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, and *Proteobacteria*, two of which (*Bacteroidetes* and *Firmicutes*) are dominant in the gut. In the intestinal tract of healthy people, *Firmicutes*, a community of Gram-positive bacteria, are classified into two main groups: *Bacilli* and *Clostridia* (primarily *Clostridium* cluster IV and *Clostridium XIVa*). The Gram-negative *Bacteroidetes* resides in the gut as one of the most abundant genera.

Gut microbiota

- The colon has two mucus layers, which is different from the small intestine with a single layer of mucus. The inner layer is a mucous lining that is closely linked to the intestinal epithelium, which provides a sterile environment. Outer layer is a mucous layer of varying thickness, composed of mucins, trefoil peptides, and secretory IgA. Although there is bidirectional effects between the microbiota and the host, its direct effects on intestinal epithelial cells are limited by mucus layers and antimicrobial peptides (AMPs) such as defensins and regenerating islet-derived 3 gamma (Reg3g).

Střevní mikroflóra

- Participuje na trávení dvěma katabolickými cestami.
- **V sacharolytické cestě** jsou střevní mikroorganismy odpovědné za tvorbu mastných kyselin s krátkým řetězcem, které mají protektivní funkci a pozitivní imunomodulační aktivitu, což je významné pro udržování zdraví organismu.
- **Fermentace proteinů** také indukuje produkci MK s krátkým řetězcem, ale vede také k tvorbě metabolitů, jako je **amoniak, aminy, thioly, fenoly a indoly**, z nichž některé mohou být toxické a považují se za **mikrobiální uremické toxiny**.

Srdeční selhání a GIT

- Střevní mikroflóra a složení mikrobiomu se účastní v patogeneze nemocí, jako je **obezita, diabetes, gastrointestinální nemoci, nádory a kardiovaskulární nemoci, včetně srdečního selhání.**

[Curr Heart Fail Rep.](#) 2016 Apr;13(2):103-9. doi: 10.1007/s11897-016-0285-9.F.

Heart Failure

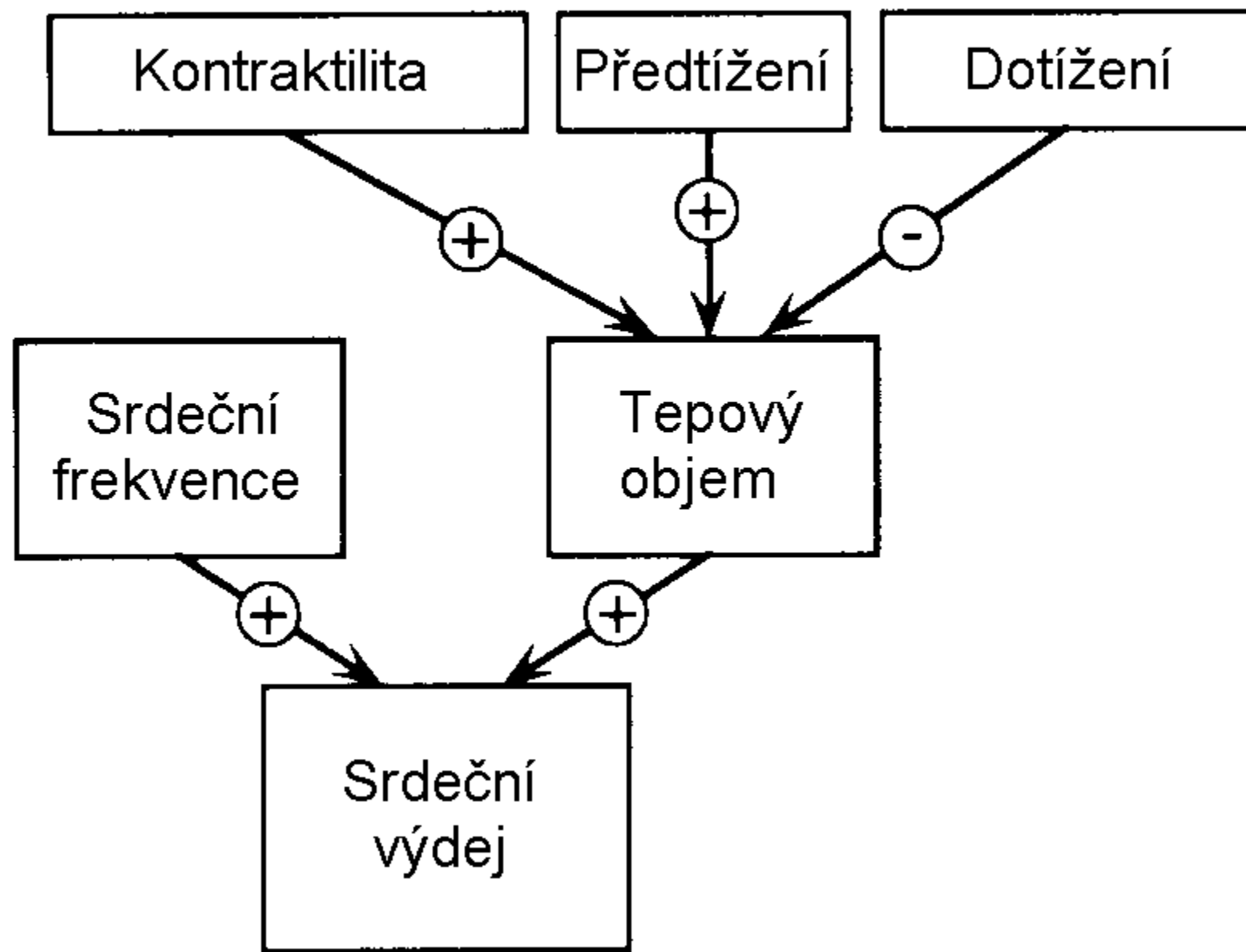
- **Trimethylamine N-oxide (TMAO)**, which is derived from gut microbiota produced metabolites of specific dietary nutrients, has emerged as a key contributor to CV disease pathogenesis.
- Changes in composition of gut microbiota, called **dysbiosis**, can contribute to higher levels of TMAO and the generation of uremic toxins, progressing to both HF and renal impairment.

Preference energetických substrátů v myokardu

- × Fetus a novorozenec-glykolýza
- × Dospělý jedinec-FFA
- × Dospělý jedinec s ICHS: anaerobní glykolýza
- × Dospělý člověk s DM: glykolýza
- × Dospělý člověk se srdeční hypertrofií: glykolýza
- × Dospělý člověk se srdečním selháním: glyko- a lipotoxicita?

Intaktní srdce

- Základní fyzikální parametry funkce:
- **VOLUM**- korelace s délkou svalů tvořící stěnu komory
- **TLAK**- korelace s tenzí stěny komory
- Rychlost stahu (**VELOCITY**)-korelace s rychlostí změny objemu nebo tlaku



Kontraktilita

dP/dt je závislá na preloadu i afterloadu. Křivka spojující end-systolické tlakově objemové body je na obou parametrech nezávislá a odpovídá kontraktilitě daného myokardu.

Preload

u zdravého srdce odpovídá diastolický objem komory relaxované délce svalových elementů stěny komory.

Klinicky odpovídá preload **end-diastolickému volumu**.

End-diastolický tlak (= střední síňový tlak) lze také použít jako pendant preloadu.

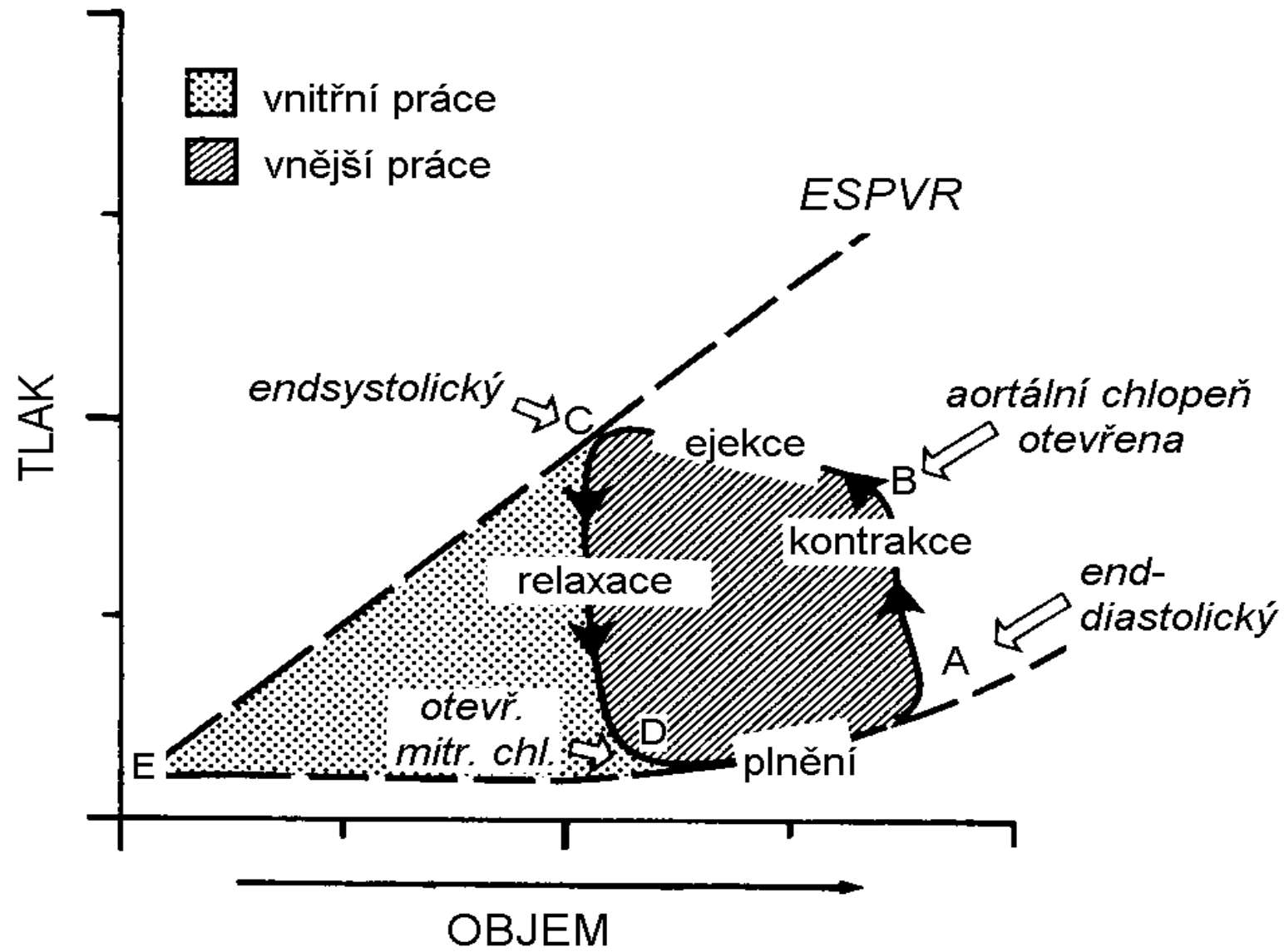
Afterload

jsou síly bránící eejekci krve ze srdce.

Pro praktické účely se používá arteriální tlak, obvykle peak STK nebo MAP.

Po přesný výpočet je nutno vzít v úvahu velikost komory, její tvar a tloušťku srdeční stěny.

- **ISOVOLEMICKÁ KONTRAKCE** se objevuje se na začátku systoly před otevřením aortálních a pulmonálních chlopní.
- **ISOVOLEMICKÁ RELAXACE** se objevuje v časně diastole po uzavření aortálních a pulmonálních chlopní a před otevřením trikuspidální a mitrální chlopně.
- **ISOTONICKÁ KONTRAKCE** nevzniká v intaktním srdci nikdy. Dokonce i při maximální eejekci dochází ke změně afterloadu.
- **RYCHLOST EJEKCE** odpovídá rychlosti zkrácení. **Ejekční frakce** (= % end diastolického volumu , které je vypuzeno během následující systoly). Podle rychlosti eejekce se posuzuje systolická funkce nebo kontraktilita.



Dysfunkce myokardu

Systolická dysfunkce

zahrnuje především poruchy kontraktility.

Etiologie:

- myokarditis
- alkoholismus
- toxiny (včetně drog)
- ischemie
- idiopatické kongestivní kardiomyopatie

Snížená kontraktilita

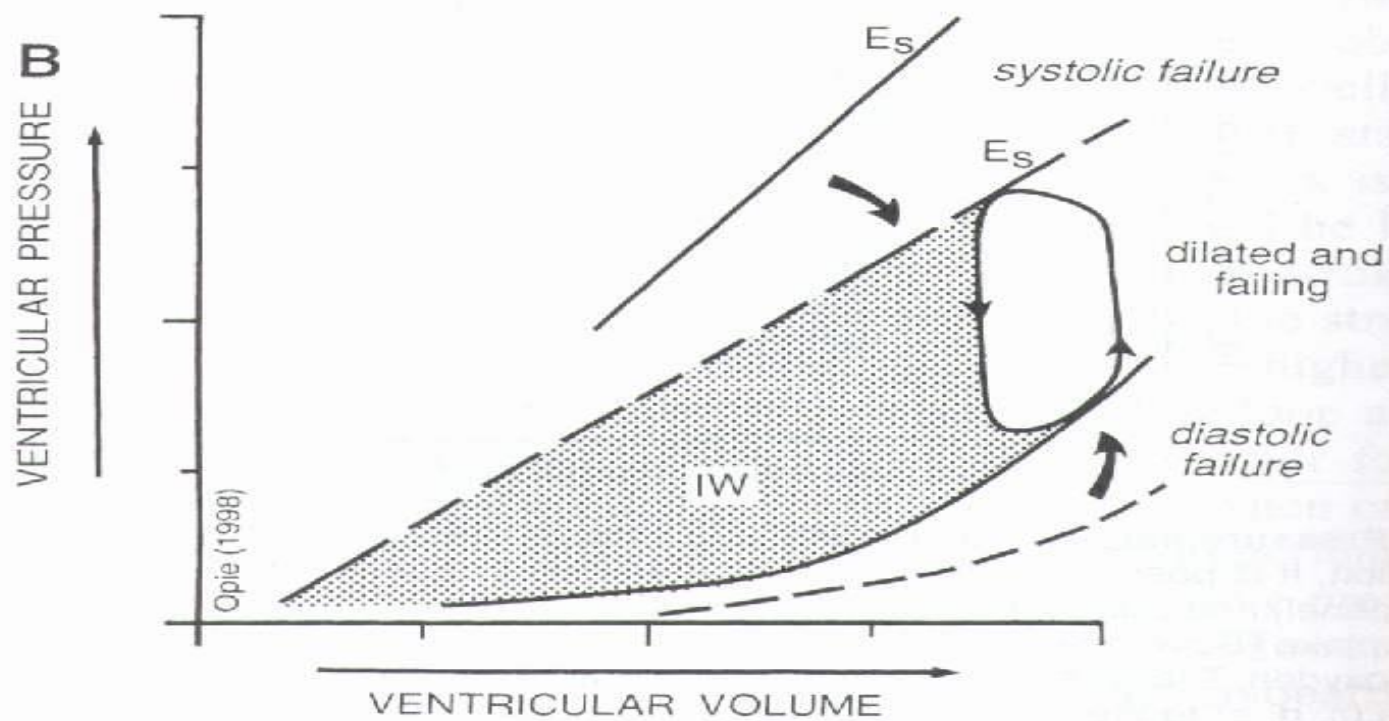
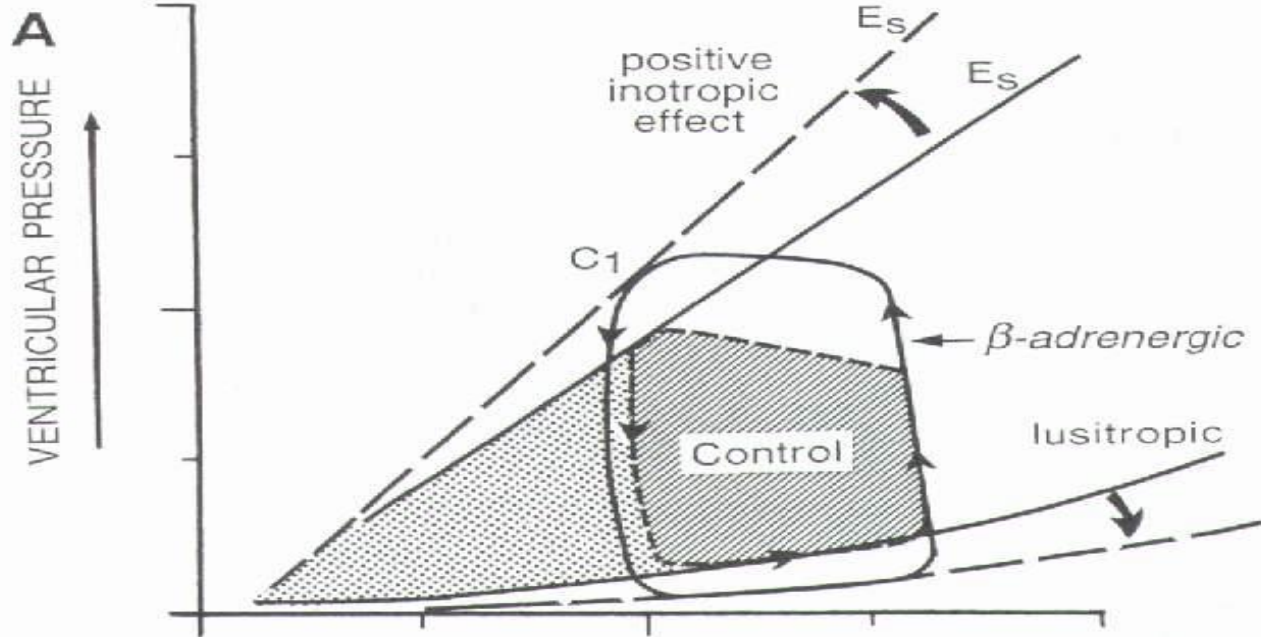
Při poškození myokardu se zbylé myocyty snaží kompenzovat ztrátu srdeční funkce zvýšením kontraktility. To vede časem k ireversibilním změnám myocytů, které dále prohlubují omezení kapacity pumpy a podporují srdeční selhání. Při ztrátě více než 40% myokardu se rozvíjí kardiogenní šok.

Diastolická dysfunkce

důsledek nižší poddajnosti myokardu

Etiologie:

- Srdeční nemoci s restrikcí myokardu
- Amyloidoza
- Zjizvený myokard po masivním infarktu
- Hypertrofický myokard
- Srdeční ischemie-nedostatečná relaxace během diastoly v důsledku nižších energetických rezerv (ATP).
(Aktivní funkce endotelu)



Patofyziologické mechanismy srdečního selhání

Tlakové přetížení

Etiologie:

Levá komora- systemová hypertenze nebo obstrukce výtokového traktu-stenóza aortální chlopně

Pravá komora- obvykle sekundární při levostranném tlakovém přetížení vážná stenóza a. pulmonalis plicní hypertenze

Patofyziologie tlakového přetížení:

Zvýšený afterload, který má za následek zpomalené vyprazdňování komory během systoly. Stoupá end-diastolický volum. Zvýšený preload zvyšuje kontrakci myokardu prostřednictvím Frank-Starlingova principu, což vede ke zvýšení tlaku a udržení normálního tepového objemu. Homometrickou autoregulací roste kontraktilita, takže i při menším end-diastolickém volumu je možno dosáhnout zvýšení tlaku a ejekce.

Primární kompenzační změnou je koncentrická hypertrofie myokardu. Ta má za následek nižší poddajnost komor, horší diastolickou funkci a nárůst end-diastolického tlaku v komoře. Následně stoupá tlak v plicní nebo systémové cirkulaci.

Objemové přetížení

Levé srdce:

➤ regurgitace přes mitrální nebo aortální chlopeň

➤ stavy s vysokým srdečním výdejem (sekundárně) při:

hyperthyreoidismu

anemii

hepatické cirhóze

intrakardiálních shuntech

Patofyziologie objemového přetížení

Stoupá diastolický volum a komory podléhají excentrické hypertrofii.

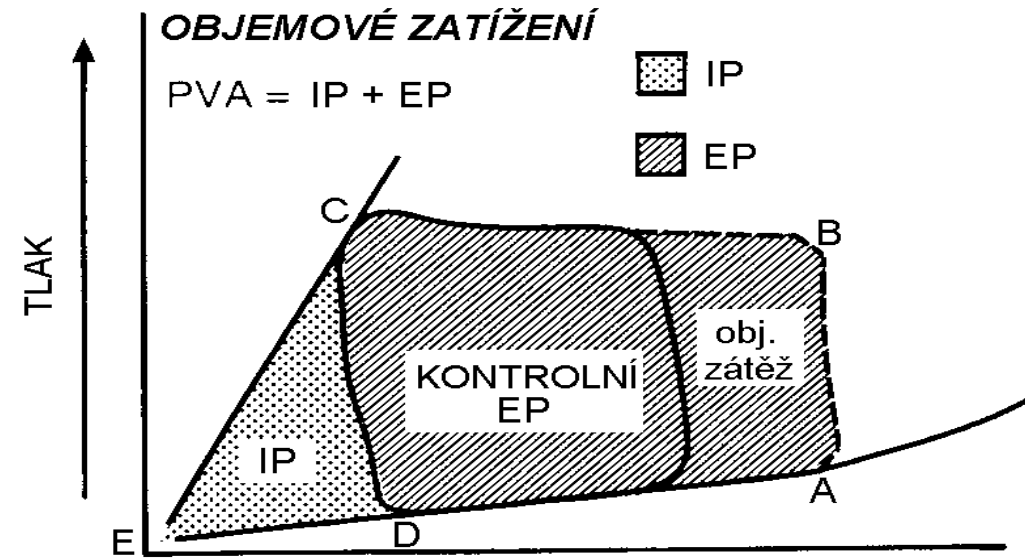
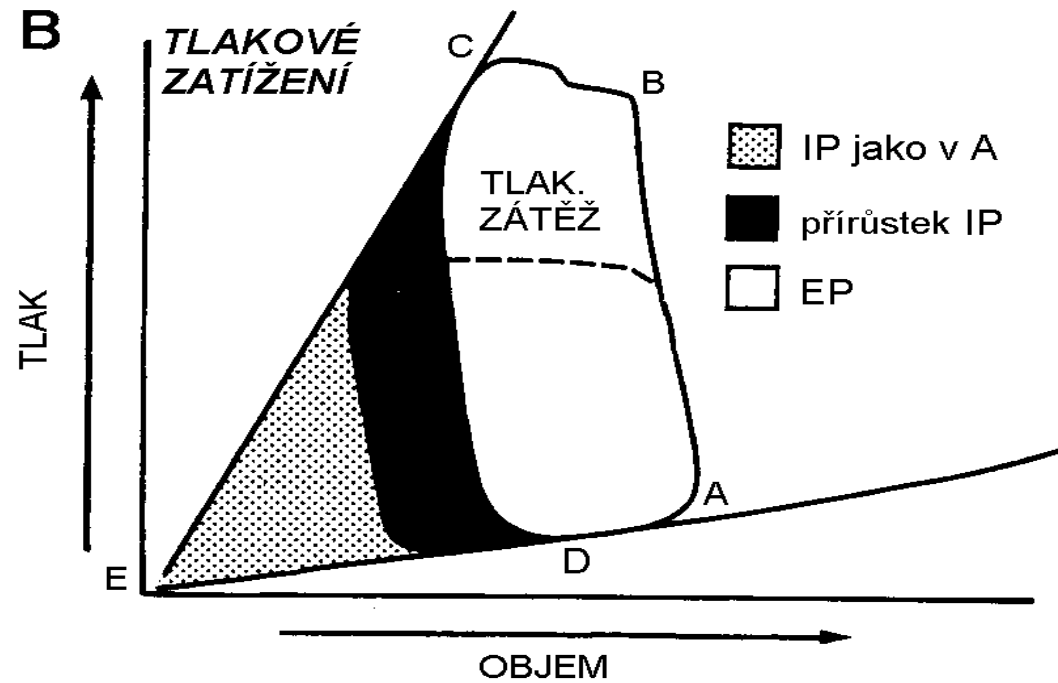
Klesá kontraktilita v důsledku remodelingu myokardu a srdce selhává. Při akutním rozvoji selhání LK akutní edém plic.

Porucha nebo restrikce plnění

Extrinsické faktory: srdeční tamponáda
konstriktivní perikarditida

Intrinsické faktory: zvýšená nepoddajnost
komory (hypertrofická kardiomyopatie,
hypertenze, amyloid)

Patofyziologie: Restrikce plnění komor vede k poklesu end-diastolického volumu a preloadu. Paradoxně se zvyšuje end-diastolický tlak v důsledku redukované poddajnosti komor nebo perikardu nebo obou.

A**B**

Hypertrofi miokardu

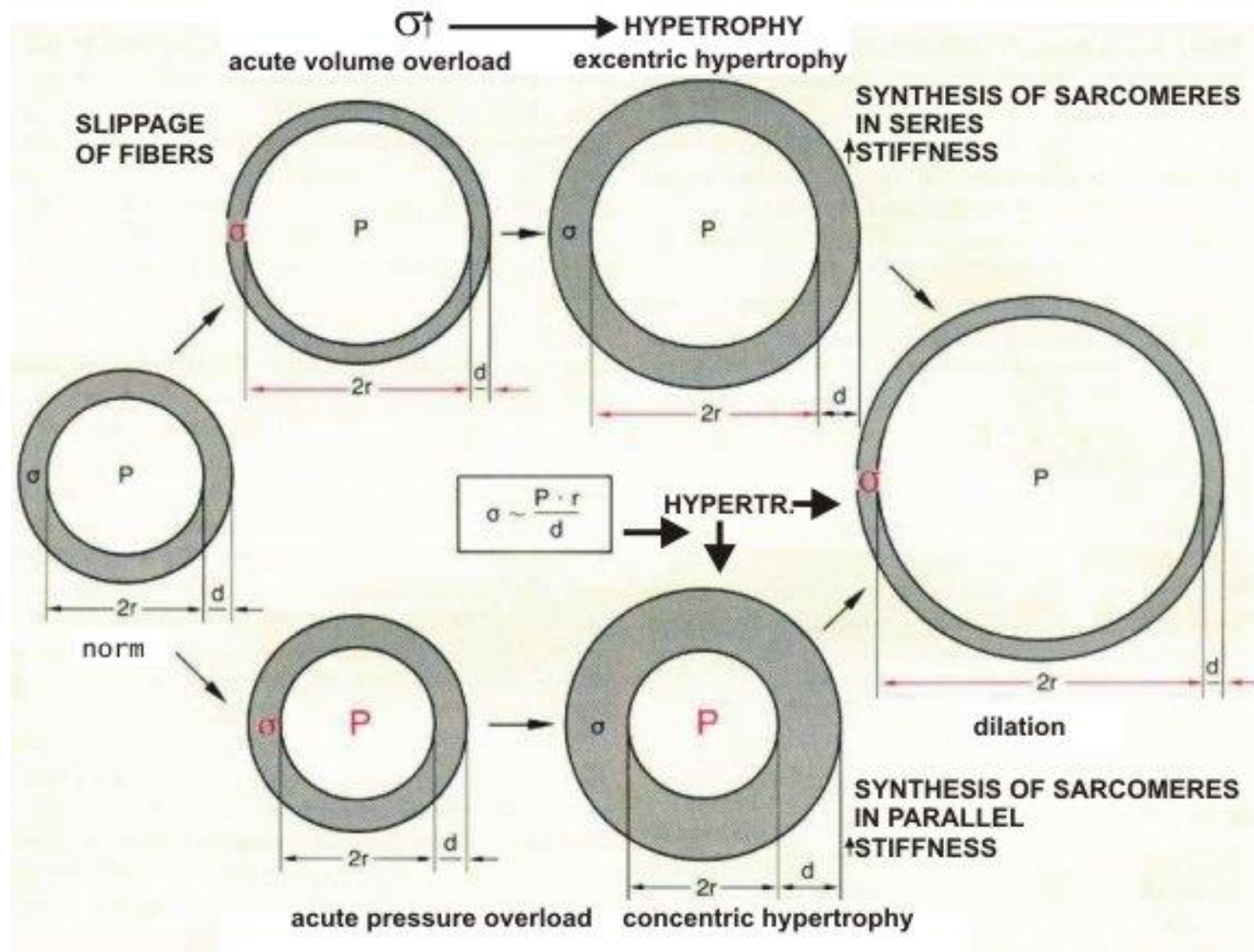
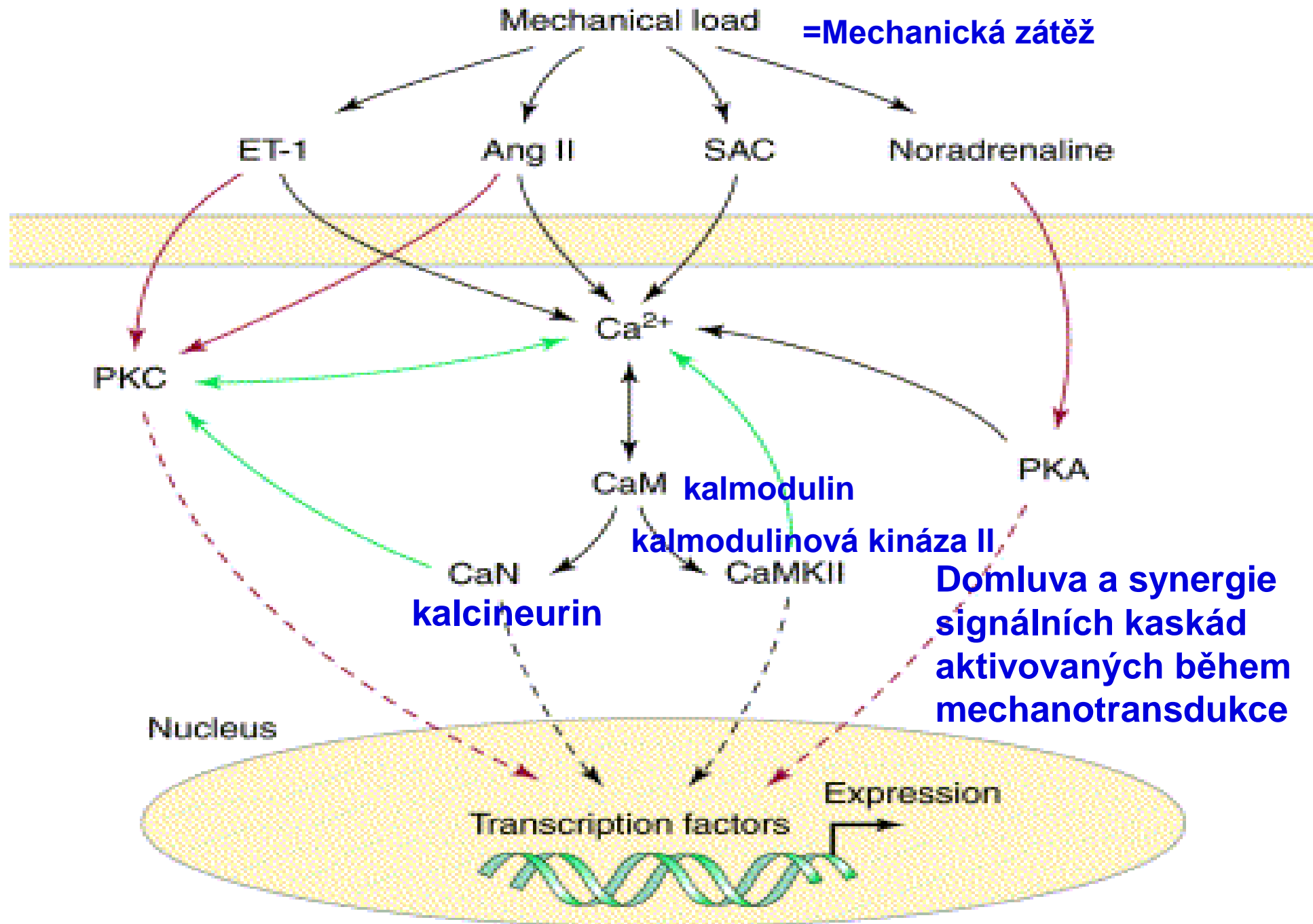


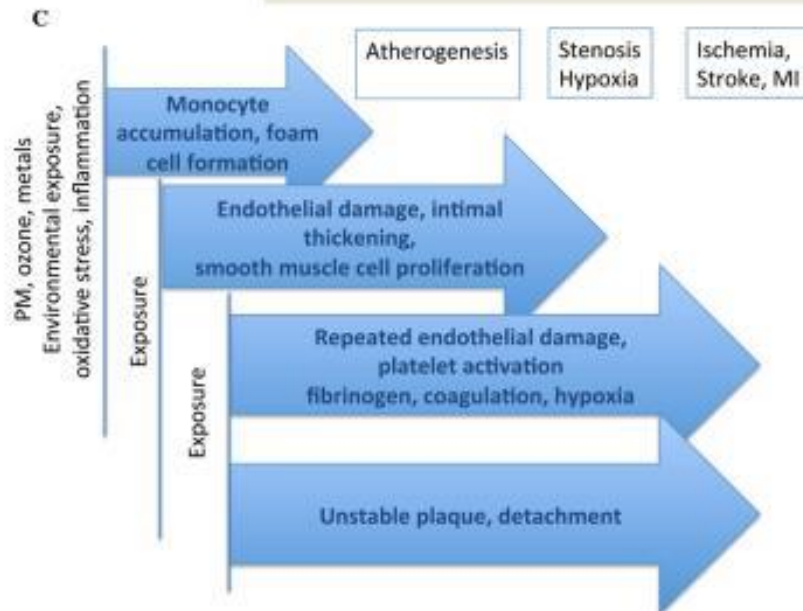
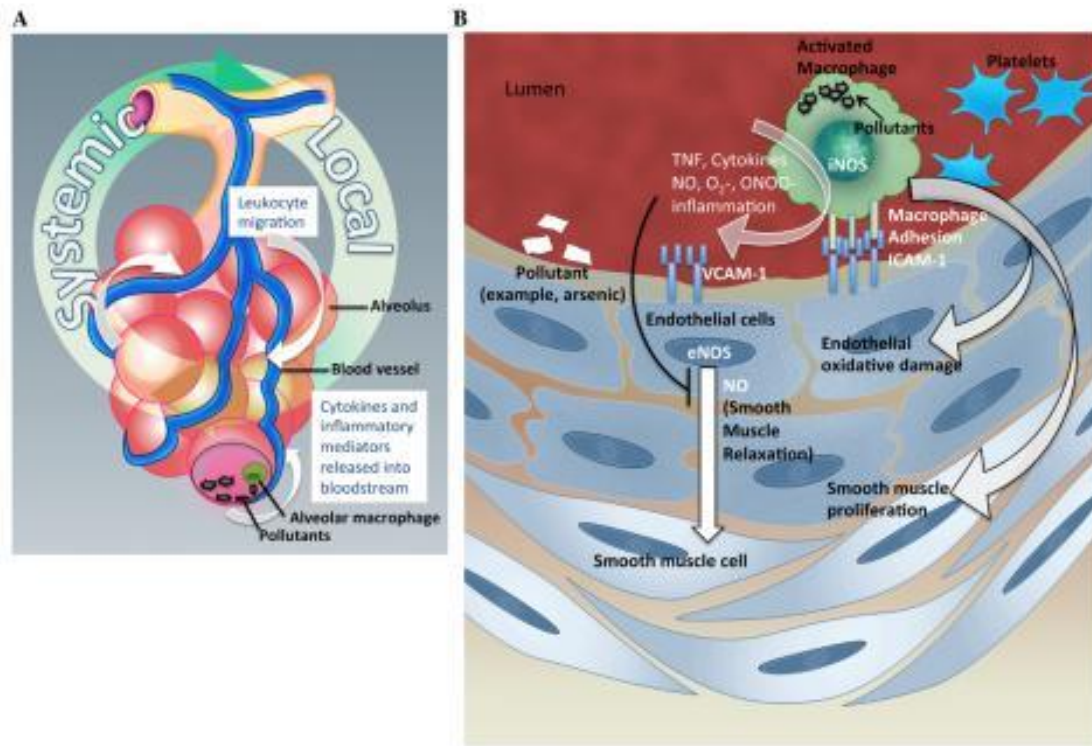
Table 1 Summary of characteristics for the hypertrophy patterns (concentric and eccentric) and haemodynamic mechanisms influencing pathological and physiological left ventricular hypertrophy (LVH)

	Pathological LVH		Physiological LVH	
	Concentric	Eccentric	Concentric	Eccentric
Stimulating haemodynamic mechanism	Increased pressure (afterload)	Increased volume (preload)	Increased pressure (afterload)	Increased volume (preload)
Potential aetiology of stimulus	Hypertension, aortic stenosis	Valvular disease	Strength training	Long-term endurance exercise
Ventricle morphology	Parallel addition of new myofibrils (wall thickening), frequently with myocyte necrosis and increased fibrosis	Series addition of sarcomeres (wall dilation and thinning) frequently with myocyte necrosis	Parallel addition of new myofibrils (wall thickening) with increased capillary density	Series addition of new sarcomeres (chamber volume enlargement)
Ventricular mechanics	Diastolic dysfunction with stiffness and decreased contractility	Decreased contractility often associated with side-to-side slippage of myocytes	Normal or enhanced contractility and myocardial efficiency	Normal or enhanced contractility and myocardial efficiency
Ventricular function	Abnormal	Abnormal	Normal	Normal or supranormal
Potential to regress	No	No	Yes	Yes

Mechanotransdukce

- = proces vnímání mechanických sil srdeční buňkou a následné fyziologické odpovědi na tuto stimulaci.
- Hypertrofie a zásahy ovlivňující hypertrofii srdeční mohou měnit i normální adaptaci srdce na zátěž a mechanotransdukci.



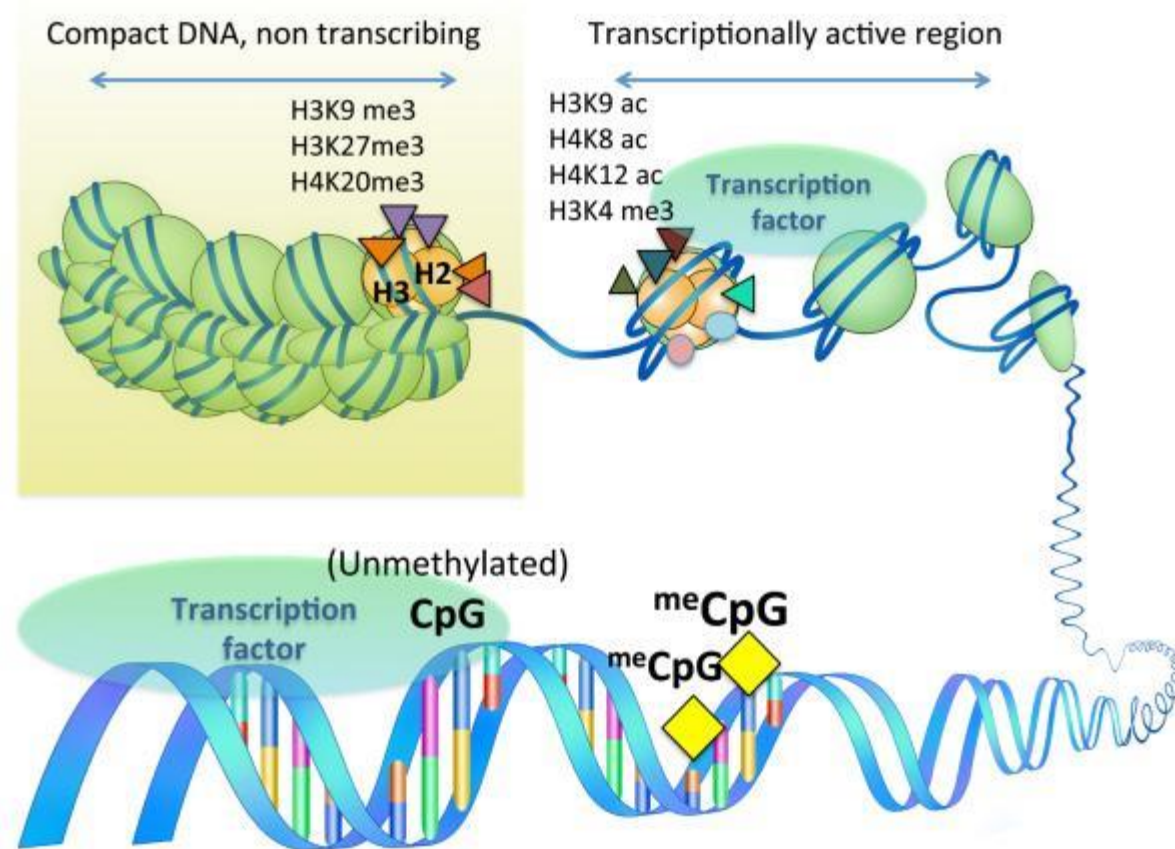


Mechanism of environmental exposure mediated cardiovascular outcome.

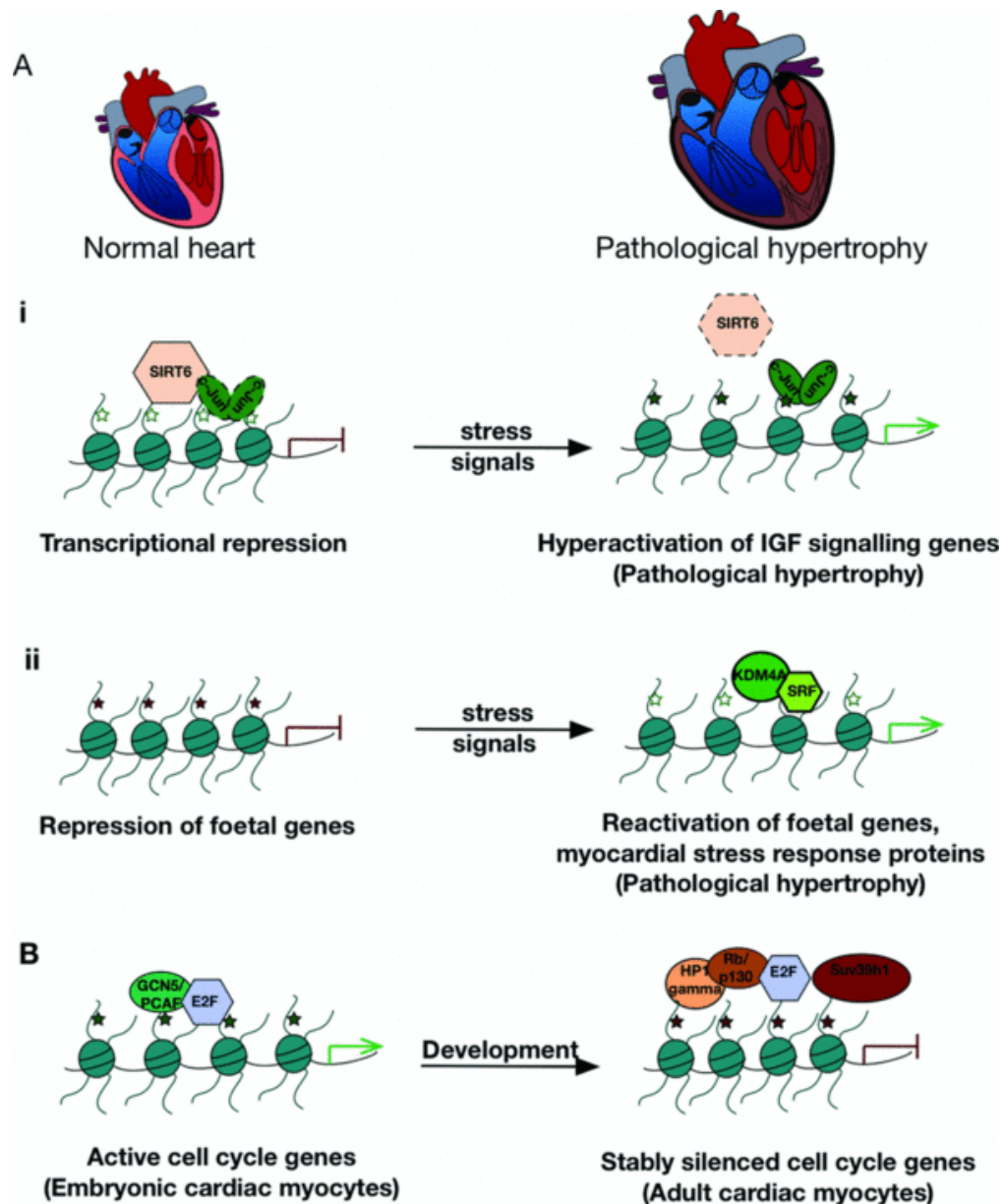
A. Air pollution induces release of cytokines and chemokines, causing inflammatory cellular recruitment and local inflammation and cyclical systemic impact through the vasculature.

B. Inflammatory and oxidative stress induces atherosclerotic processes. Ingestion of particulate matter activates macrophages, induces reactive oxygen species, monocyte adhesion molecules and accumulation of monocytes on endothelial layer, foam cell transformation. Subsequently, endothelial cell dysfunction and smooth muscle cell proliferation take place. TNF, tumor necrosis factor; iNOS, inducible nitric oxide synthase; NO-, nitric oxide, O₂-, superoxide; ONOO-, peroxyntirile; ICAM-1 Intercellular adhesion molecule 1; VCAM-1, Vascular cell adhesion molecule 1; eNOS, endothelial nitric oxide synthase.

C. Exposure to environmental pollutants causes oxidative stress and inflammation, which triggers onset of, or exacerbates cardiovascular disease process at any stage of progression.



Epigenetické modifikace nukleosomálních histonů a DNA, které regulují expresi genů. Histonové modifikace kompaktně svinutého heterochromatinu nebo relaxovaného transkripčně aktivního chromatinu. H, histone; K, lysine; me, methylation; me3, trimethylation; ac, acetylation; DNA methylation silencing the gene; ^{me}CpG, methylated Cytosine in Cytosine-Guanine dinucleotide sequences within the DNA.



★ H3K9me3 ☆ H3K9 ★ H3K9Ac

Acetylační a metylační modifikace H3K9 regulují expresi srdečních genů.

Signály srdečního stresu indukují patologickou hypertrofii prostřednictvím ztráty transkripční represe modulované SIRT6 (=histon acetyláza), kterou zajišťují geny pod vlivem IGF (insulin-like growth factor) (A, i) nebo prostřednictvím reaktivace fetálních genů a myokardiálních genů odpovídajících na stres (modulováno KDM4A =histon demetyláza (A, ii).

Trimetylace H3K9me3 pomocí Suv39h1 (=metyl transferáza) a následná represe genů buněčného cyklu udržuje postmitotický fenotyp zralých srdečních kardiomyocytů (B).

Biochemical Society Transactions (2013) 41, (789–796) (Printed in Great Britain)

Kardiomyopatie

Klasifikace

- Dilatační (kongestivní)
- Hypertrofické
- Restrikční

Dilatační kardiomyopatie

Ejekční frakce-- <40%

- Mechanismus selhání
 - Porucha kontraktility (systolická dysfunkce)
- Příčiny
 - Idiopatické, alkohol, období kolem porodu, genetika, myokarditida, hemochromatóza, chronická anémie, doxorubicin, sarcoidóza
- Nepřímé příčiny (nejsou považovány za čisté kardiomyopatie)--
 - Ischemická choroba srdeční, porucha chlopní, kongenitální onemocnění srdce

Hypertrofické kardiomyopatie

- Ejekční frakce- 50-80%
- Mechanismus selhání– porucha compliance (diastolická dysfunkce)
- Příčiny– idiopatické, genetické, Friedreichova ataxie, DM u matky
- Nepřímé příčiny– hypertenzní srdce, stenóza aorty

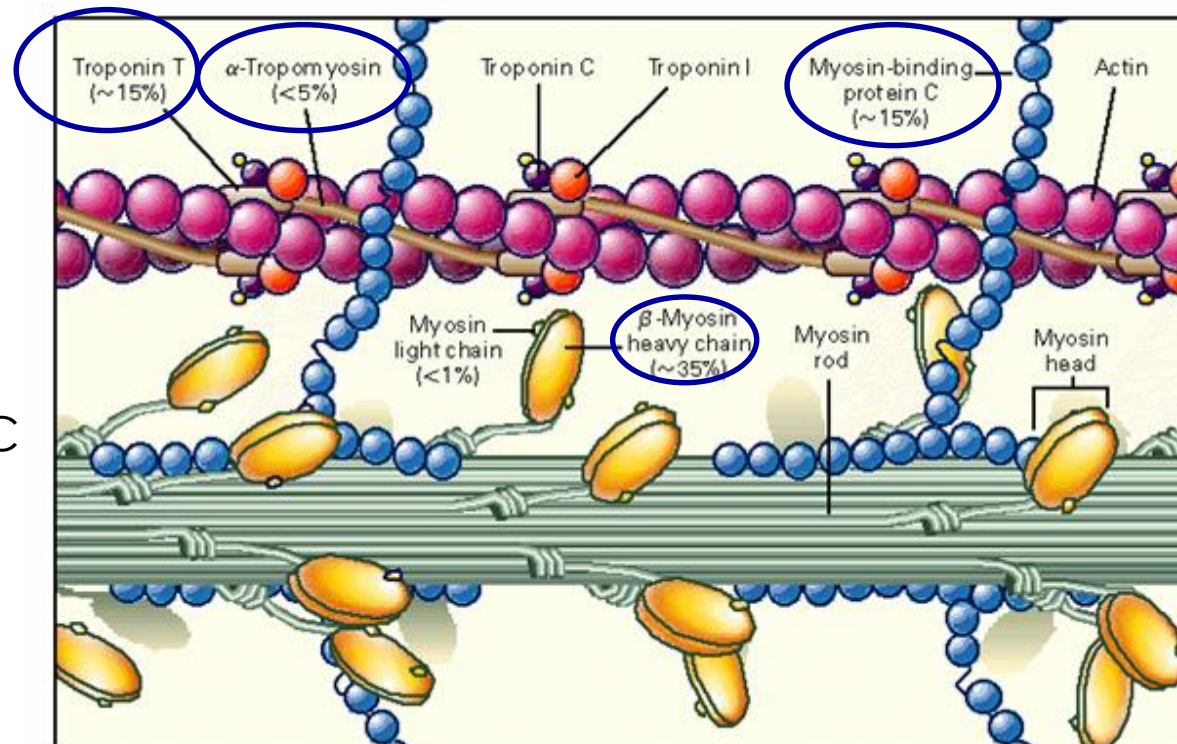
Etiology

Familial in ~ 55% of cases with autosomal dominant transmission

Mutations in one of 4 genes encoding proteins of cardiac sarcomere account for majority of familial cases

Remainder cases are spontaneous mutations

- β -MHC
- cardiac troponin T
- myosin binding protein C
- α -tropomyosin



Restrikční kardiomyopatie

- Ejekční frakce-- 45-90%
- Mechanismy selhání – porucha compliance (diastolická dysfunkce)
- Příčiny-- idiopatické, amyloidóza, fibróza indukovaná radiací
- Nepřímé příčiny– perikardiální konstrikce

Etiologie

**TABLE 4. CAUSES OF RESTRICTIVE
CARDIOMYOPATHY.**

Myocardial

Noninfiltrative disorders

- Idiopathic disease
- Familial disease
- Hypertrophy
- Scleroderma
- Diabetes mellitus
- Pseudoxanthoma elasticum

Infiltrative disorders

- Amyloidosis
- Sarcoidosis
- Gaucher's disease
- Hurler's syndrome
- Fatty infiltration

Storage disorders

- Hemochromatosis
- Fabry's disease
- Glycogen storage disease

Endomyocardial

- Endomyocardial fibrosis
- Hyper eosinophilic (Löffler's) syndrome
- Carcinoid syndrome
- Metastatic cancer
- Exposure to radiation
- Toxins
 - Anthracycline (doxorubicin or daunorubicin)
 - Serotonin
 - Methysergide
 - Ergotamine
- Mercurial agents
- Busulfan

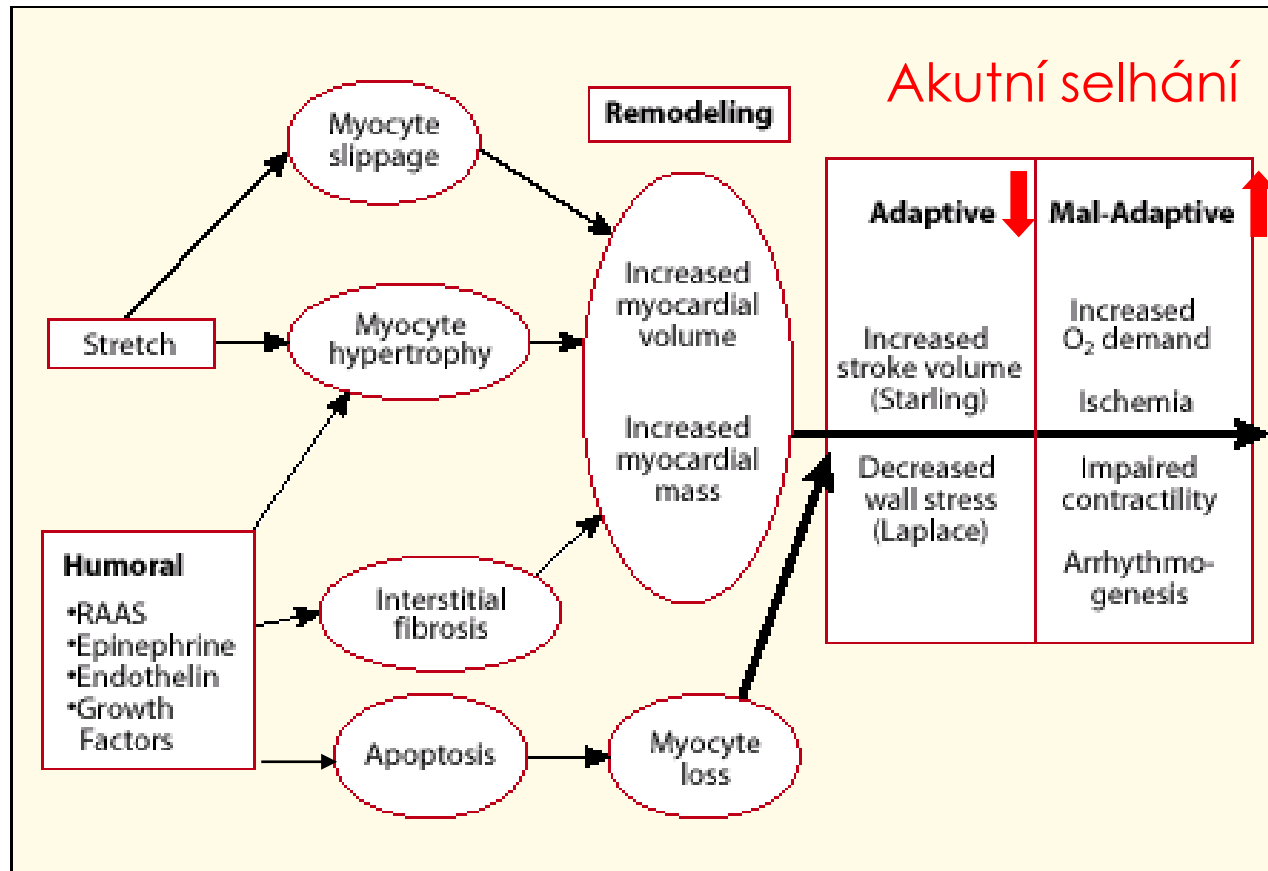
Srdeční selhání

- je multisystémové onemocnění, které postihuje kromě kardiovaskulárního systému také svalovou soustavu, skelet, ledviny a imunitní systém.
- je polyetiologické onemocnění (ICHS, idiopatická dilatační kardiomyopatie, chlopenní dysfunkce).

Příčiny srdečního selhání

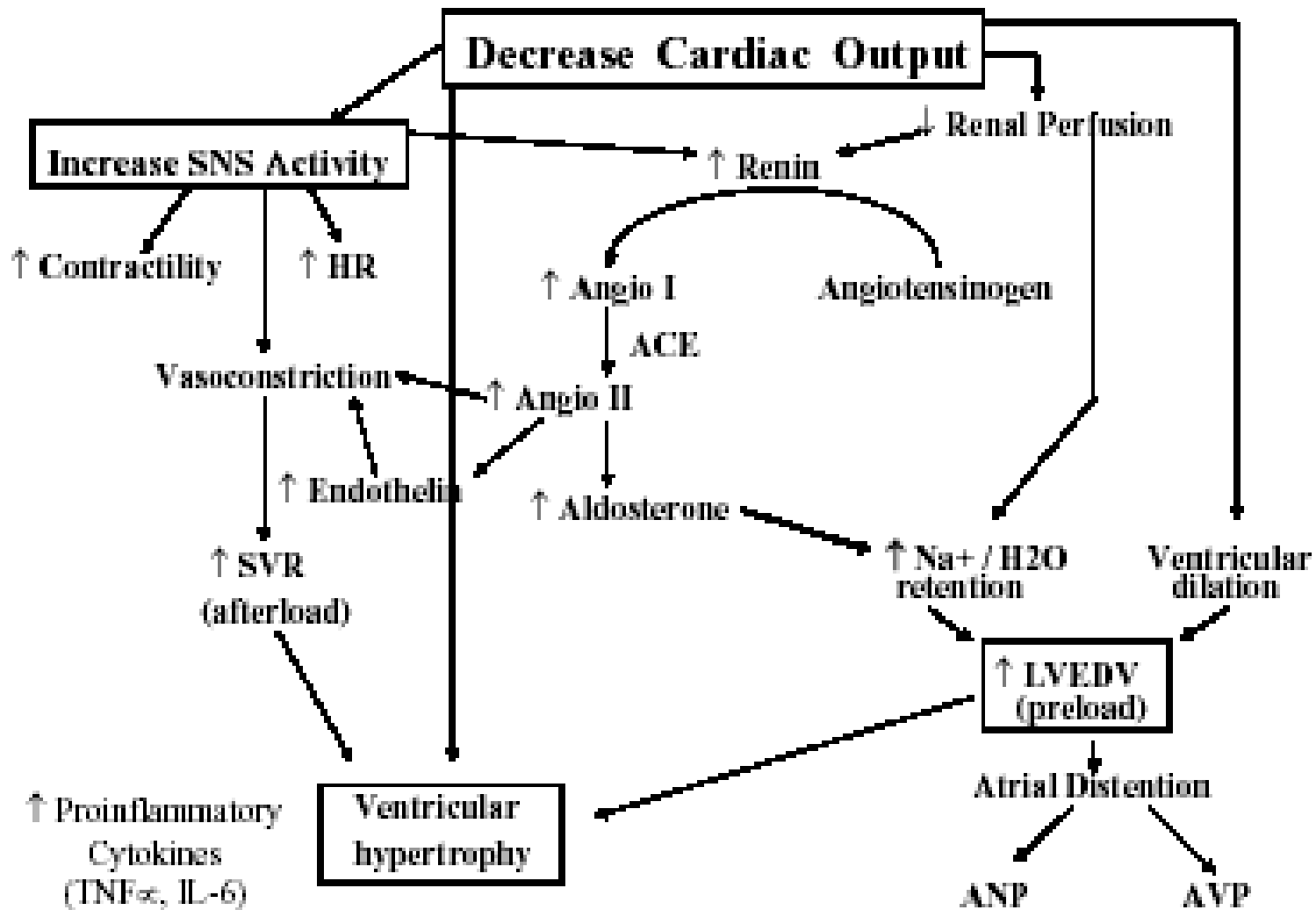
1. ischemie
2. nutriční změny, léky nebo kombinace
3. zvýšená stresová zátěž
4. arytmie
5. infekce
6. komorbidita
7. nekorigovaná hypertenze
8. nový stav se zvýšeným srdečním výdejem (anemie, hyperthyreóza)
9. embolie a. pulmonalis
10. mechanické poškození srdce (ruptura,..

Patofyziologie akutního srdečního selhání



Kompenzační mechanismy u srdečního selhání

- ↑ preload
- ↑ tonus sympatiku
- ↑ hladiny cirkulujících katecholaminů
- ↑ aktivace systému renin-angiotensin-aldosteron
- ↑ hladina vazopresinu
- ↑ atriální natriuretický faktor



Neurohumorální mechanismy CHF

- **Komponenty**
- Endotelin-1
- Vazopresin (ADH)
- Natriuretické peptidy
- NO
- RAAS
- SNS
- Cytokiny

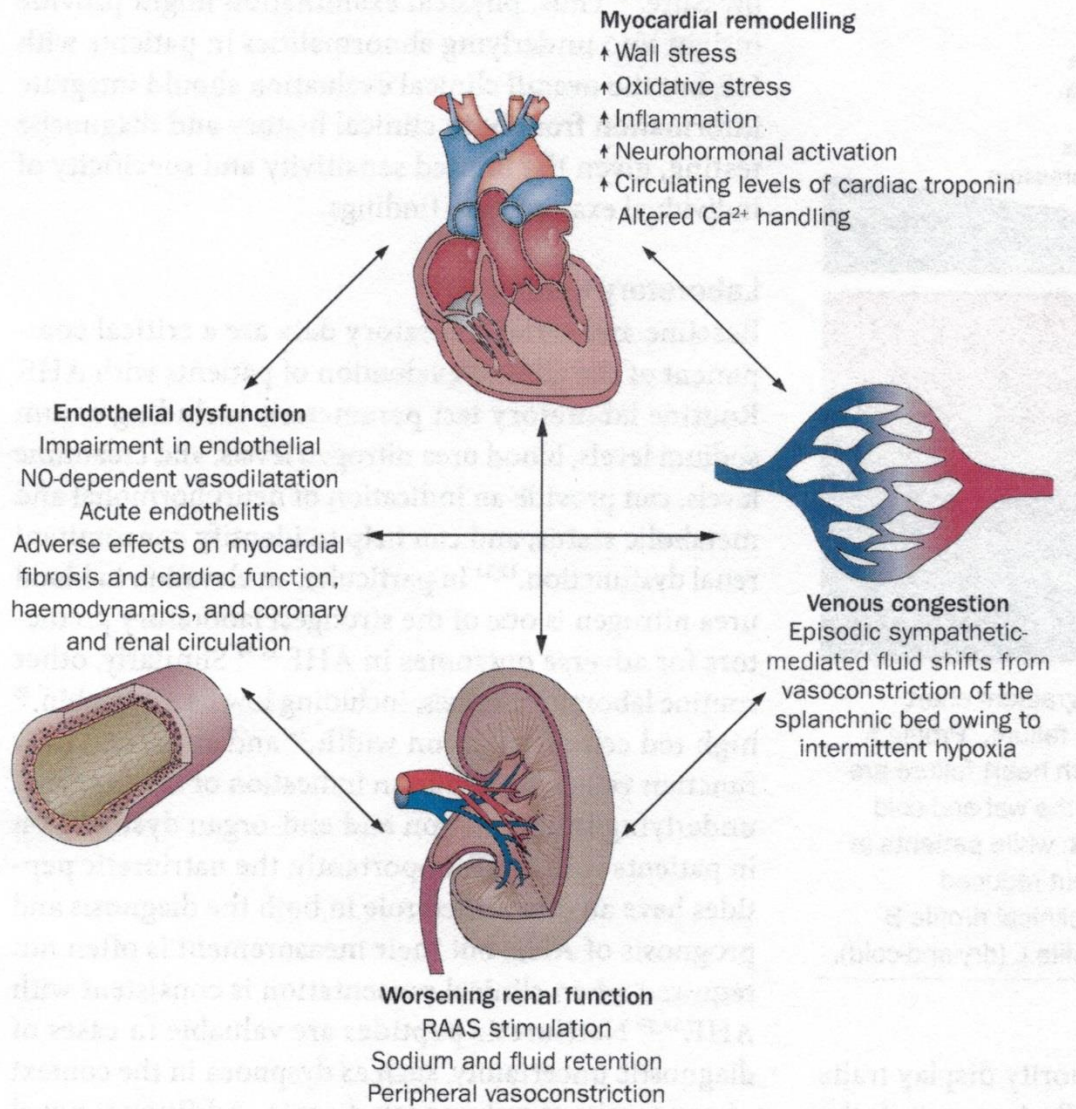
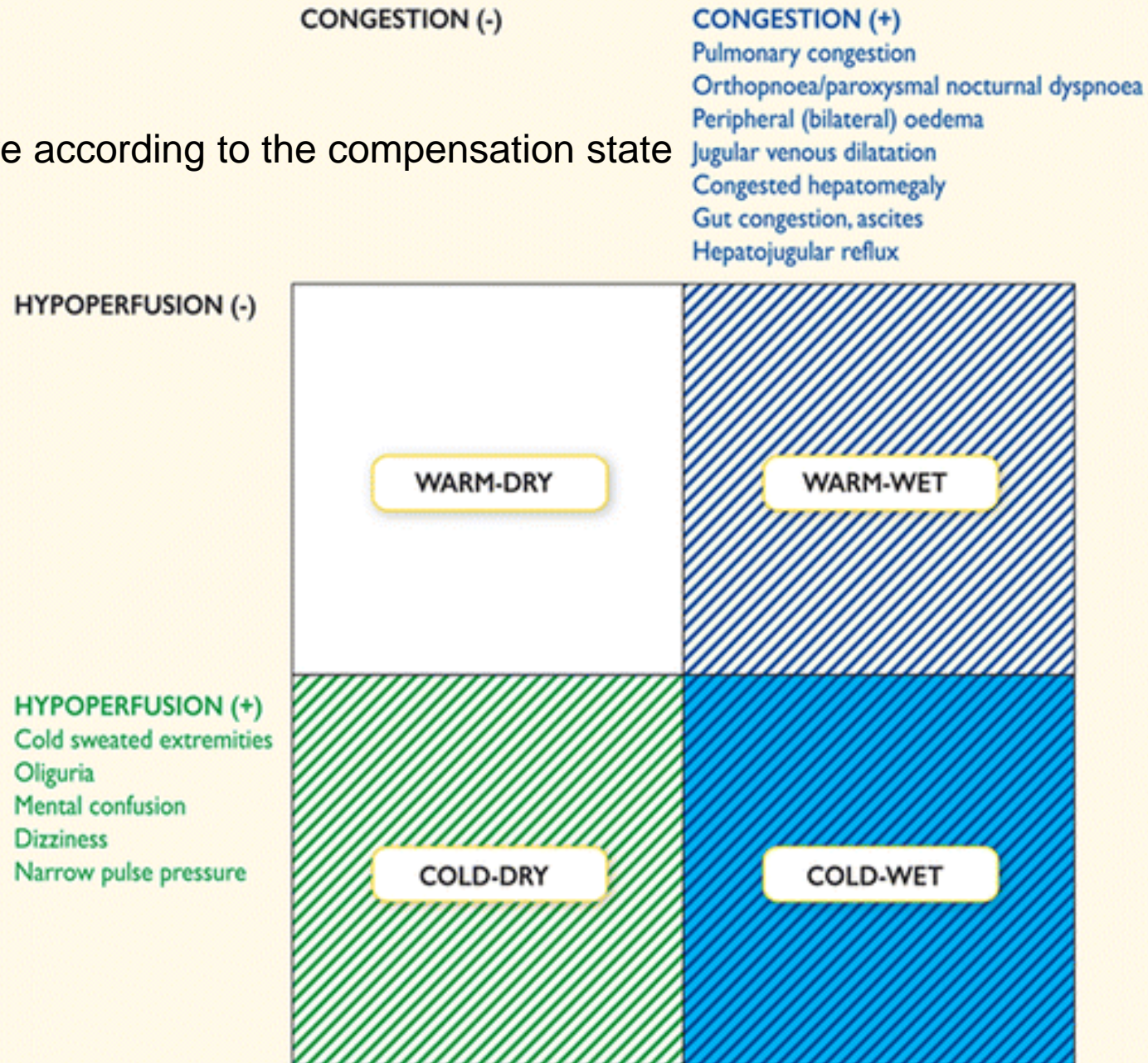


Figure 2 | Mechanisms of acute heart failure. Myocardial remodelling, endothelial dysfunction, venous congestion, and worsening renal function all contribute to the pathophysiology of acute heart failure. Abbreviations: NO, nitric oxide; RAAS, renin-angiotensin-aldosterone system.

Mentz RJ and
 O'Connor CM,
 Nat Rev Cardiol
 September 15, 2015

Heart failure according to the compensation state



[Current Heart Failure Reports](#)
October 2017,
Volume 14,
[Issue 5](#), pp 393–397

Hypoperfusion is not synonymous with hypotension, but often hypoperfusion is accompanied by hypotension.

Srdeční selhání

Klinická manifestace

- únava
- omezení fyzické aktivity
- nárůst váhy
- anorexie
- kašel

- tachykardie, tachypnoe
- edémy
- distenze jugulární vény
- pleurální výpotek
- hepatosplenomegálie
- ascites
- kardiomegálie
- S3 galop

Typy srdečního selhání

× Systolické & diastolické

× S vysokým srdečním výdejem

+ Těhotenství, anémie, tyreotoxikóza

× Se sníženým srdečním výdejem

➤ Akutní

➤ Rozsáhlý infarkt myokardu, dysfunkce aortální chlopně et al.

➤ Chronické

Neurohumorální mechanismy, které se uplatňují během chronického srdečního selhání

- Přímé toxické účinky noradrenalinu a angiotensinu II (arytmie, apoptóza kardiomyocytů)
- Diastolická dysfunkce (snížené plnění komor během diastoly)
- Zvýšené požadavky myokardu na energii
- Zvýšený preload i afterload
- Zvýšená agregace krevních destiček
- Desenzitizace receptorů pro katecholaminy

Funkční klasifikace CHSS

NYHA (subjektivní)	WEBER (objektivní)	VO2 max(ml/kg/min)
I- při zátěži není dušnost ani únava	A	>20
II- obtíže při běžné zátěži	B	16-20
III- obtíže při menší než běžné zátěži	C	10-16
IV- obtíže při sebemensi zátěži a v klidu	D	6-10

Stadia srdečního selhání

A Vysoké riziko rozvoje srdečního selhání

B Strukturální onemocnění srdce
Bez příznaků srdečního selhání

C Symptomatické srdeční selhání

D Konečná fáze („end-stage“) srdečního selhání

Prognóza

- podle ejekční frakce (< 30-35%)
levé komory
- vysoké riziko progresivního
selhání nebo náhlé srdeční smrti
(arytmie)

1950-1980

Hemodynamický model

- × Systolická dysfunkce
- × Dysfunkce pumpy
- × Léčení:
 - × léky ke stimulaci kontraktility
 - × vasodilatátory
 - × diuretika, digitalis

1980-

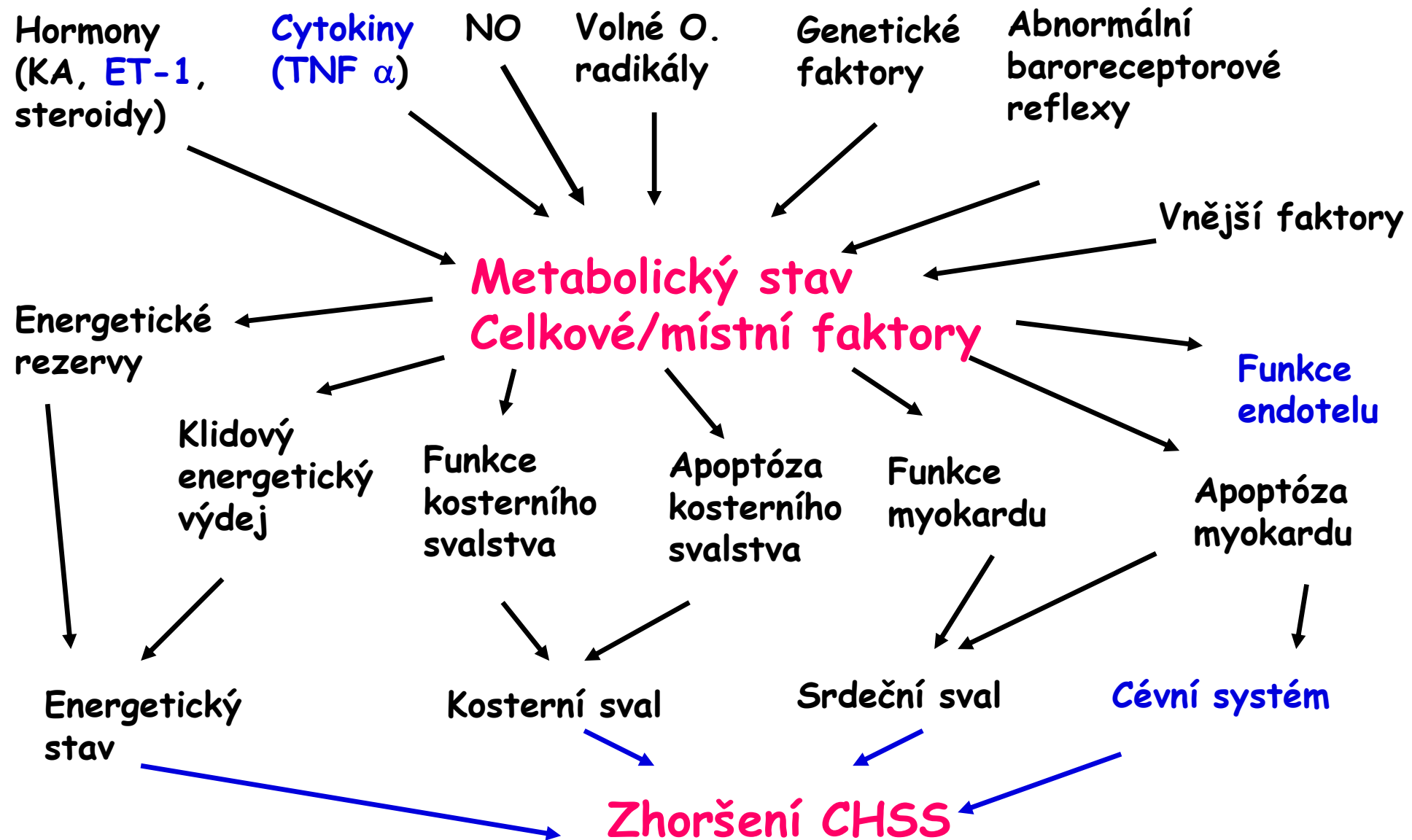
Neurohumorální model

- × Progresivní remodelace se zhoršenou činností myokardu
- × Léčení:
 - × ACE inhibitory, betablokátory
 - × diuretika, digitalis
 - × Nové terapie:
 - × blokátory endotelinu, inhibitory NEP, MMP, cytokinů, chimerické atriální peptidy

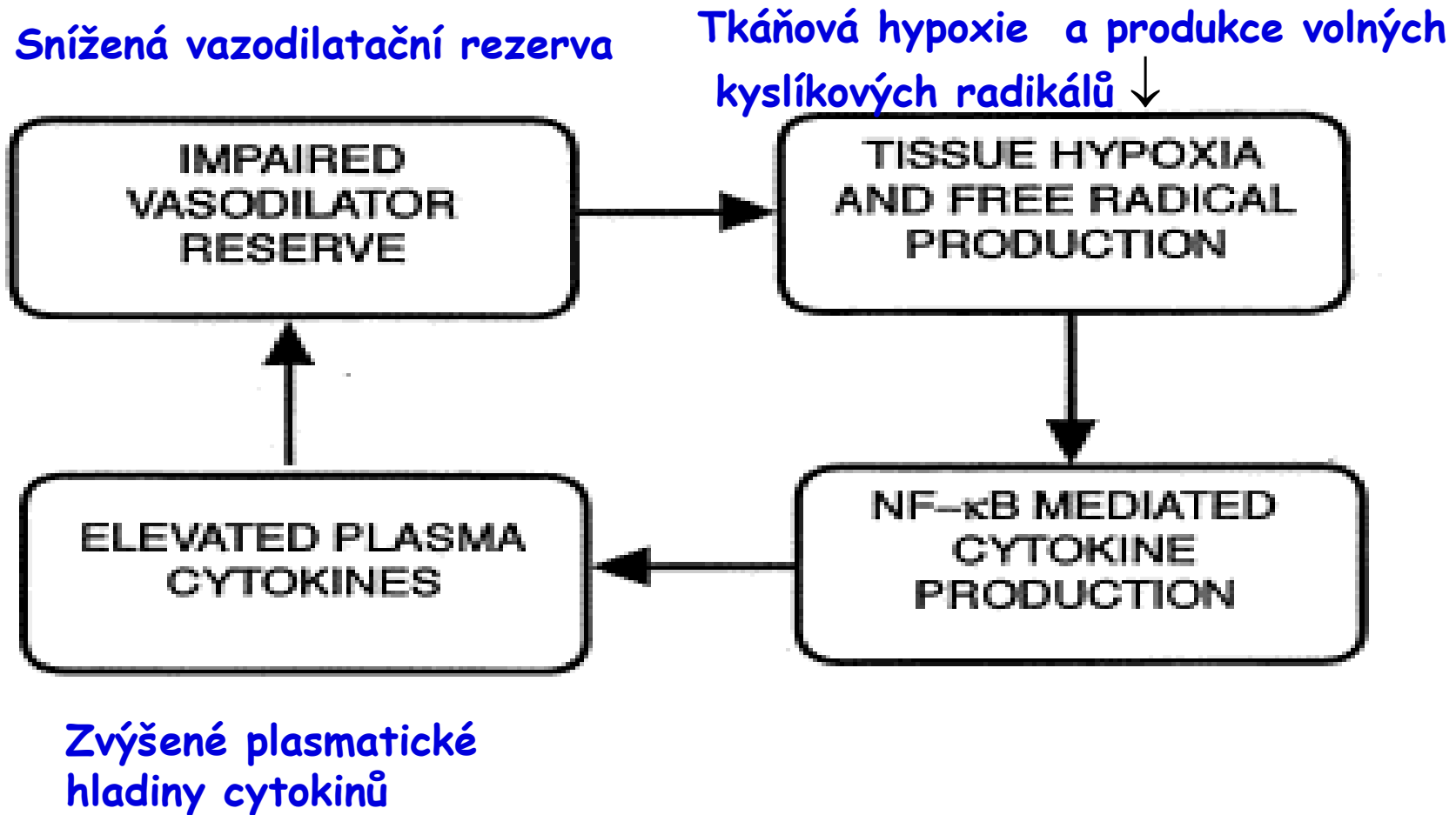
Mění se pohled na příčiny srdečního selhání

Pracovní hypotéza patofyziologie srdečního selhání





EXTRAMYOCARDIAL CYTOKINE PRODUCTION

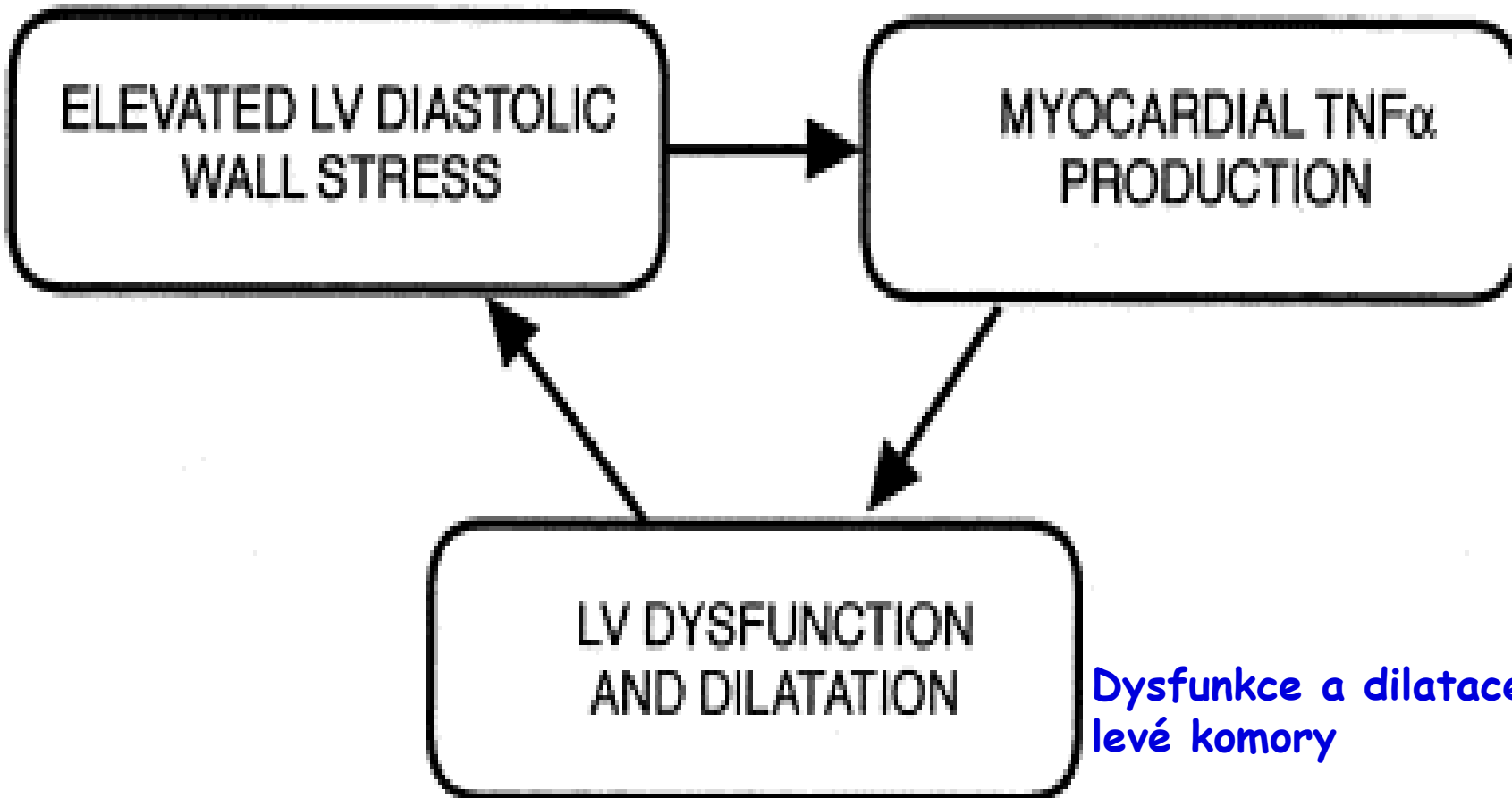


TNF α inhibuje stimulační efekt insulinu na vychytávání glukózy a vazodilataci závislou na endotelu u člověka

MYOCARDIAL CYTOKINE PRODUCTION

Zvýšené diastolické napětí
stěny levé komory

Produkce TNF α v myokardu



Dysfunkce a dilatace
levé komory

Kardiogenní šok

neadekvátní srdeční výdej při adekvátním preloadu (= inadekvátní funkce srdce jako pumpy)

Etiologie:

- Srdeční selhání

Levé komory (ischemie, infarkt, kardiomyopatie)

Pravé komory (infarkt, plicní hypertenze, cor pulmonale)

- Arytmie
- Chlopenní regurgitace nebo stenózy
- Ruptura komorového septa nebo stěny komory
- Obstruktivní leze

Myxoma

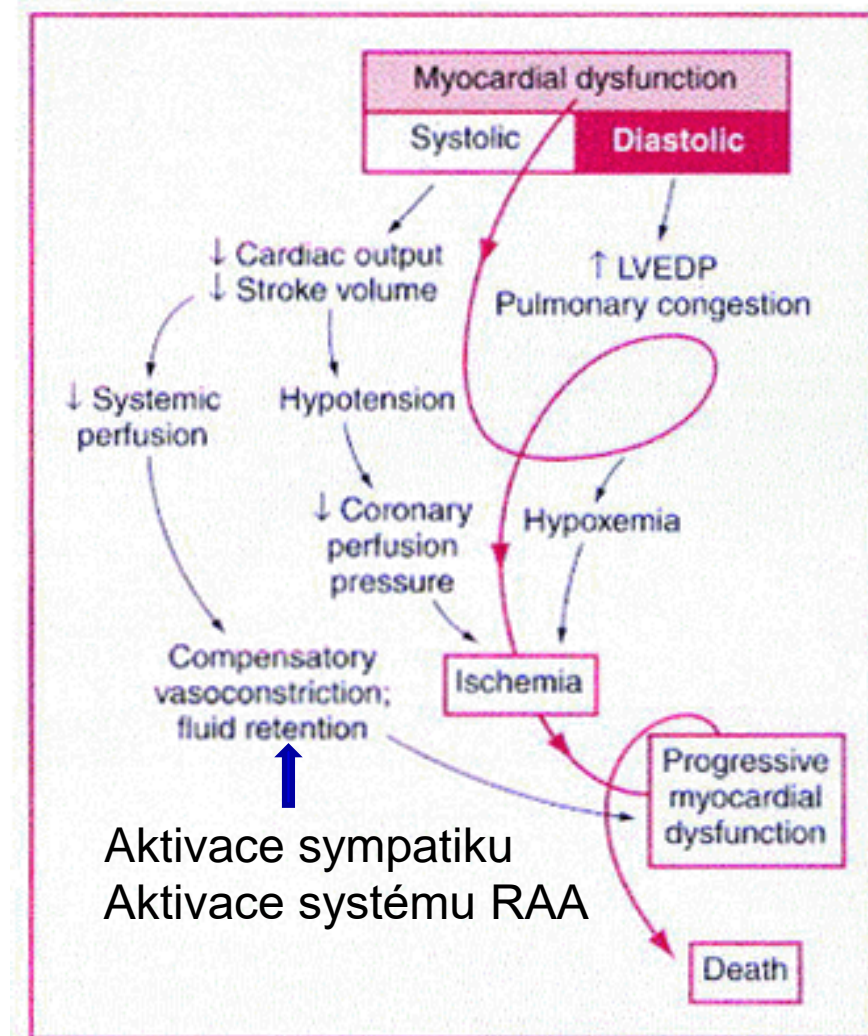
Plicní embolus

Perikardiální tamponáda

Kardiogenní šok-projevy

- Hypotenze
- Tachykardie
- Hypoperfúze + kongesce (chladná, z pocená, bledá až šedá kůže)
- Pokles diurézy pod 20 ml/hod
- PaO₂ < 50 mm Hg, SB < 15 mmol/l, BE < -10 mmol/l
- CI (=cardiac index) < 2 l/min/m²
- PCWP (=pulmonary capillary wedge pressure) > 18 mm Hg

„Circulus vitiosus“ u kardiogenního šoku



M U N I

M E D

M A S A R Y K O V A
U N I V E R Z I T A