

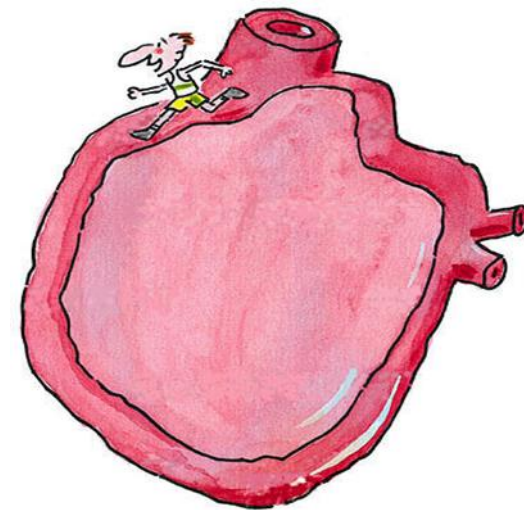
PF oběhového systému II:

Ischemie myokardu

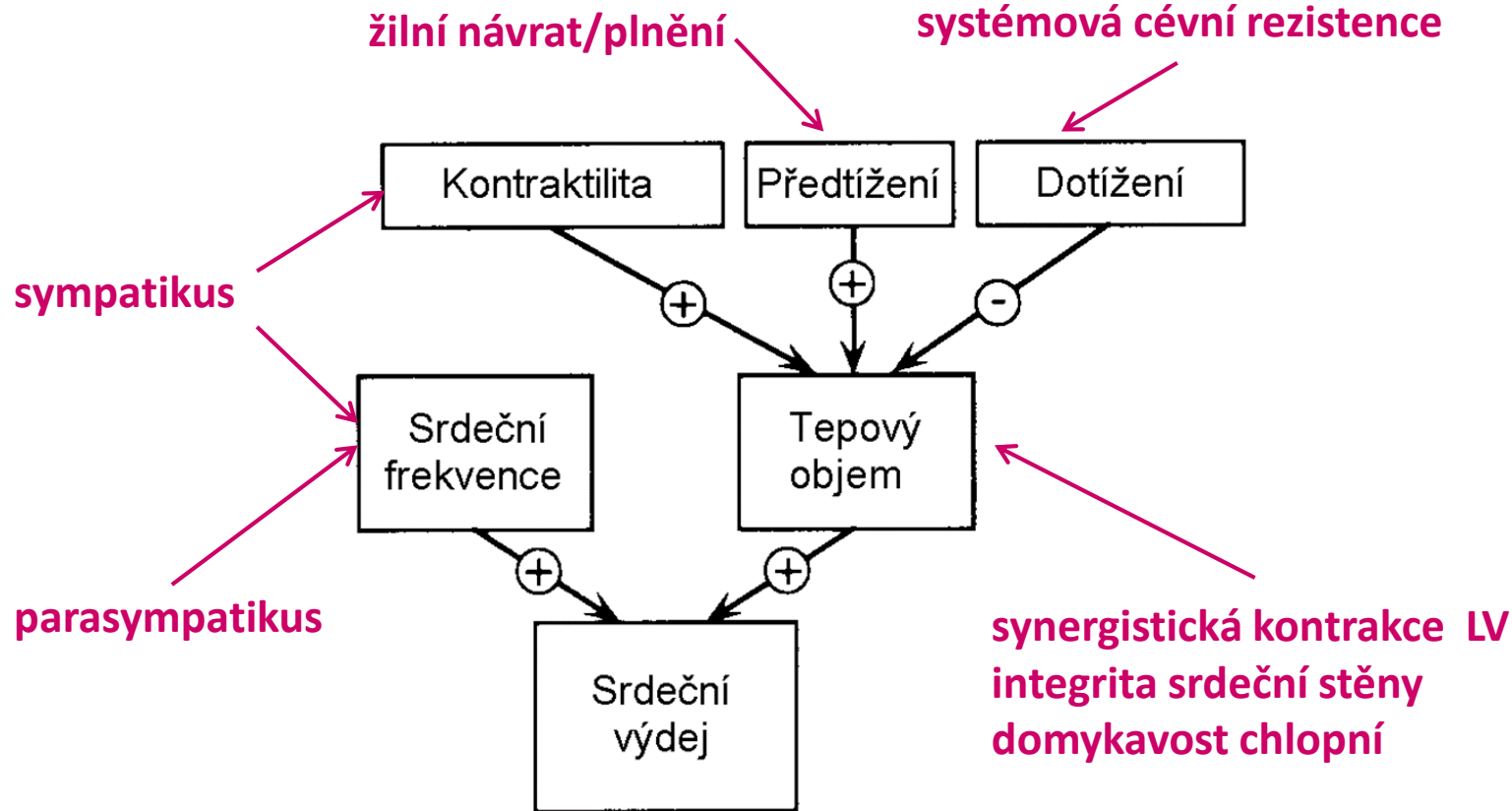
Ischemická choroba srdce (ICHS) jako důsledek AS

Klinické formy ICHS – angina pectoris, infarkt myokardu, náhlá srdeční smrt

Ischemické kardiomyopatie / srdeční selhání



Srdce vyžaduje hodně energie (= ATP) k tomu, aby pracovalo jako efektivní pumpa (~7,500 L/den, ~ 40 mil tepů/rok)



$$CO = SV \times f$$

CO – cardiac output
SV – stroke volume

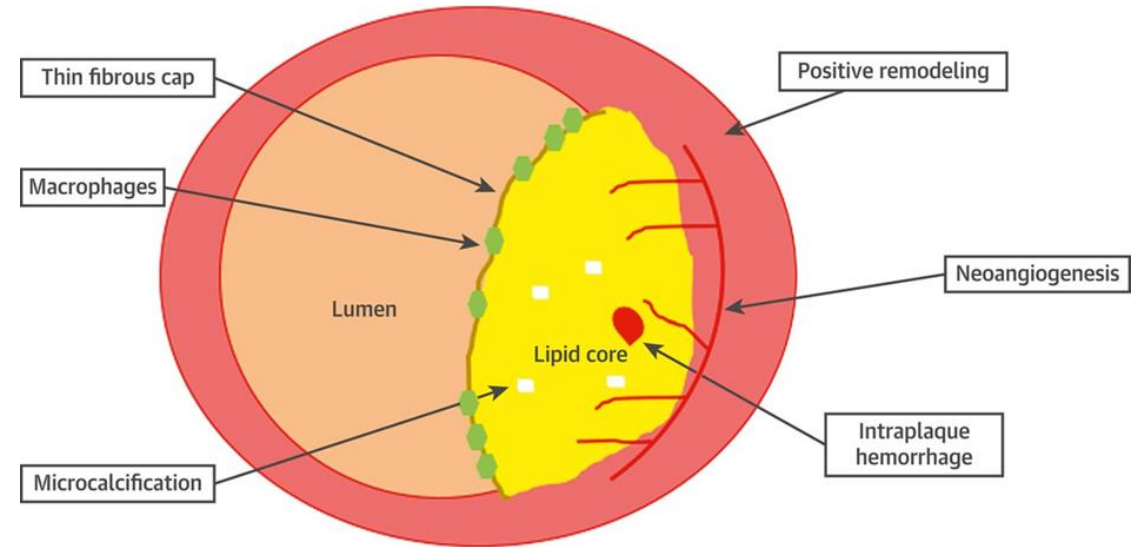
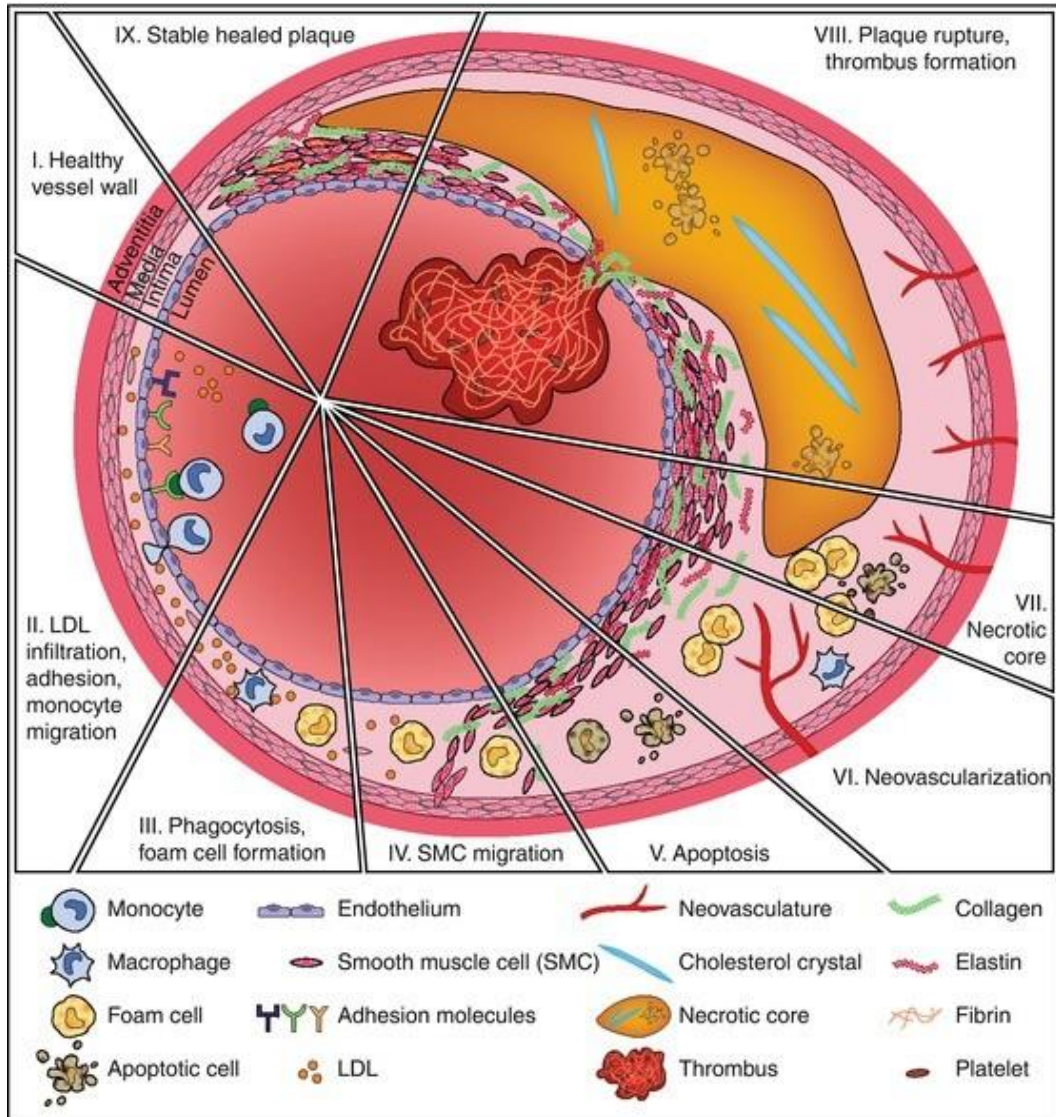
• kvantitativně

- srdeční frekvence ~70/min
- SV ~70ml
- CO $70 \times 70 = 4,900$ ml/min ~ 5 L/min v klidu
- CO ~ 20 - 25L/min při zátěži !!!!

• ovlivněno

- autonomním nervovým systémem
- hormony
- věkem
- pohlavím
- geneticky
- léky
- fitness
- anatomie/velikost srdce

Iniciace a progrese AS / vulnerabilní plát



- typické znaky
 - tenká fibrózní vrstva
 - značná zánětová infiltrace (makrofágy a T lymfocyty)
 - velké lipidové jádro (aterom)
 - malé množství SMCs
 - hemoragie do plátu (z lumen nebo z vasa vasorum)
 - mikrokalciфикации
- Cévy plátu jsou výsledkem angiogeneze stimulované hypoxií a zánětem v nekrotickém jádře
 - tyto cévy mohou být zdrojem krvácení do plátu, které zvyšuje riziko destabilizace a ruptury

Vulnerabilní plát vs. vulnerabilní pacient

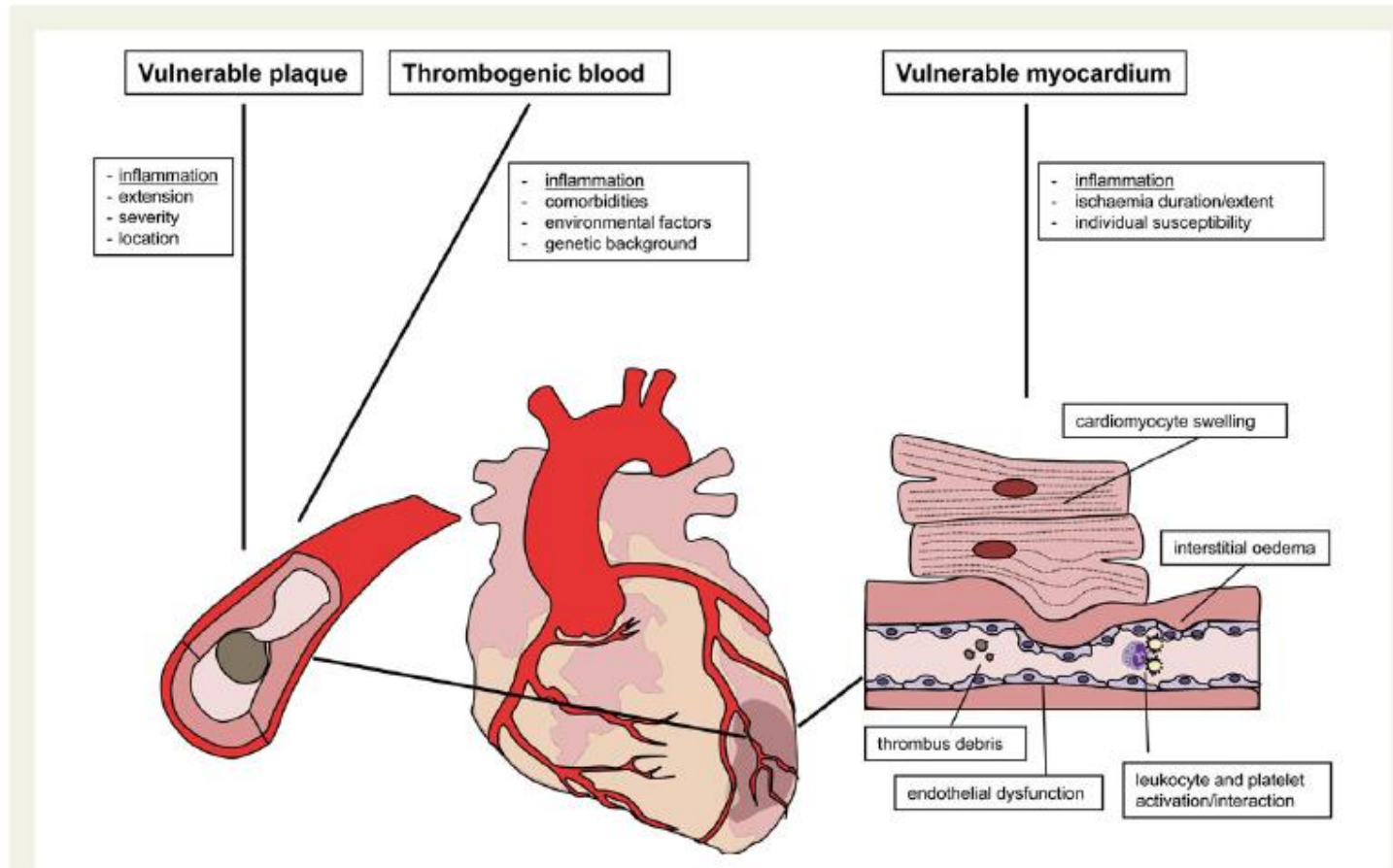
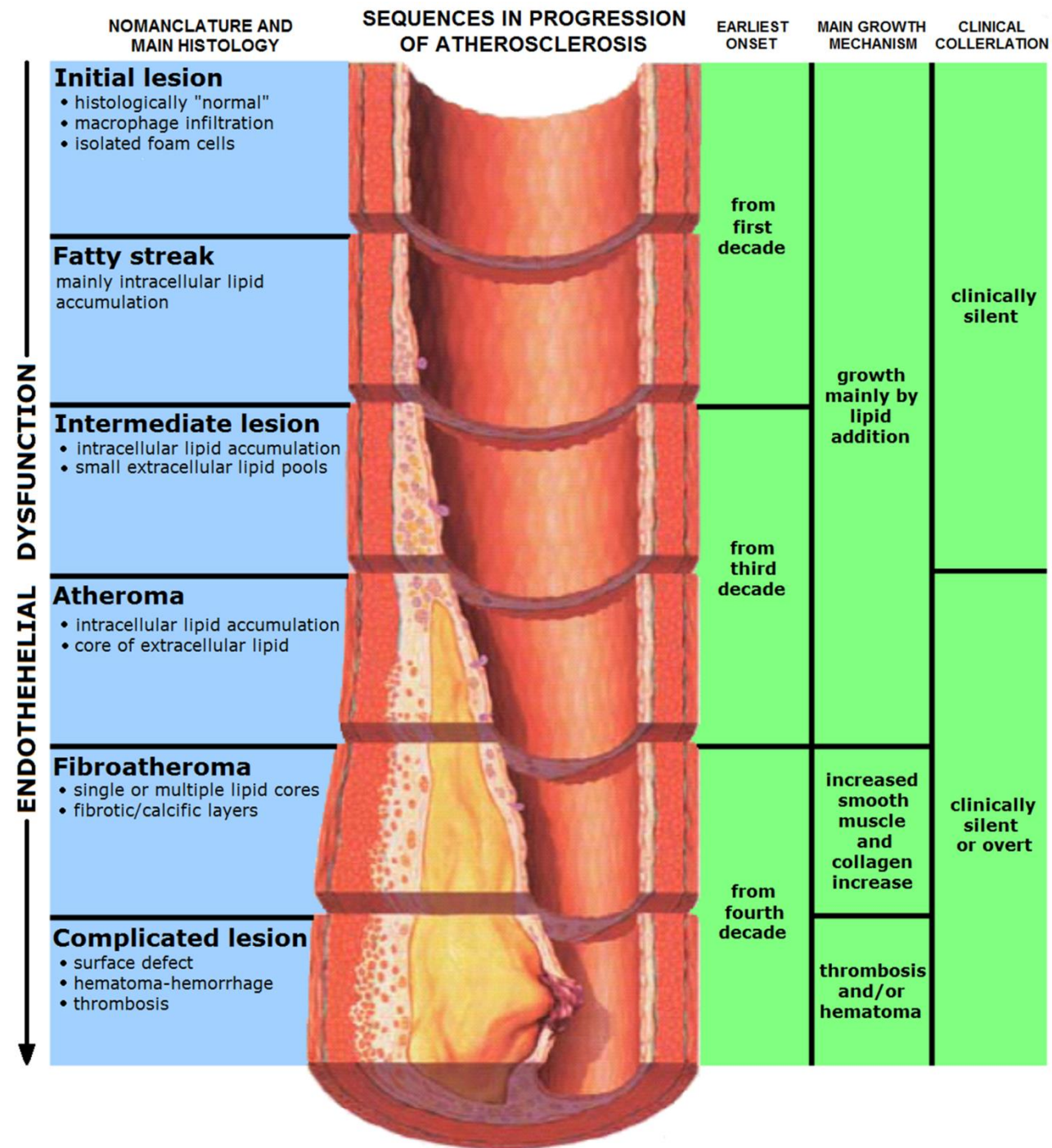


Figure 1 Critical determinants of myocardial infarction injury. The overlapping of vulnerable plaque and thrombogenic blood are critical determinants for myocardial infarction occurrence and extension. In addition, myocardium vulnerability, which is largely due to coronary microvascular dysfunction, contributes to extension and severity of ischaemic injury. In the most severe form (known as no-reflow), structural and functional impairment sustain vascular obstruction. Endothelial dysfunction triggers leukocyte and platelet activation/interaction, whereas thrombus debris may worsen the obstruction. Furthermore, cardiomyocyte swelling, interstitial oedema, and tissue inflammation promote extravascular compression.





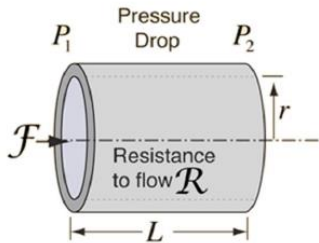
ISCHEMIE MYOKARDU JAKO DŮSLEDEK KORONÁRNÍ AS

Stenóza koronární arterie – hemodynamické důsledky

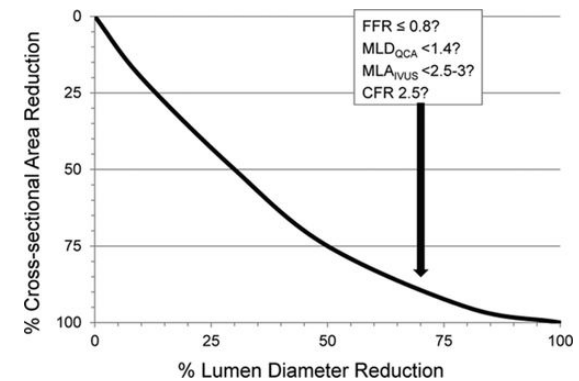
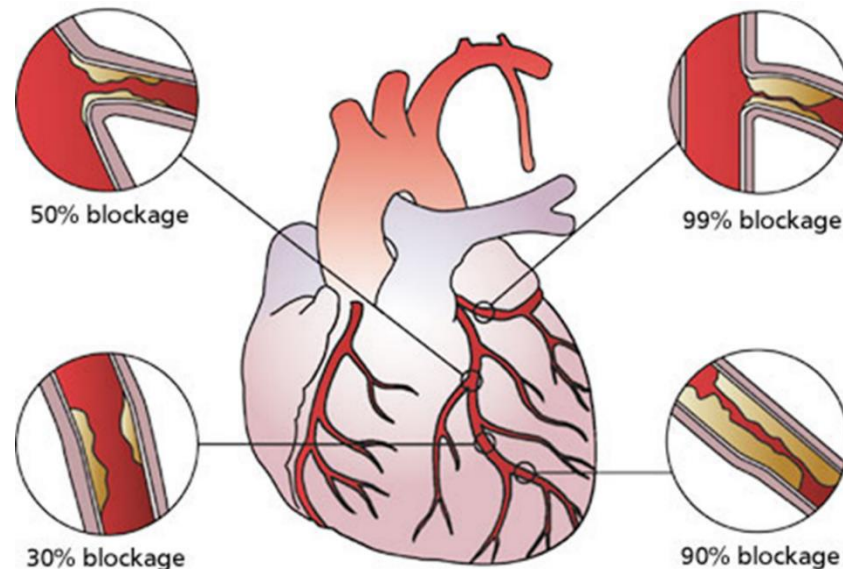
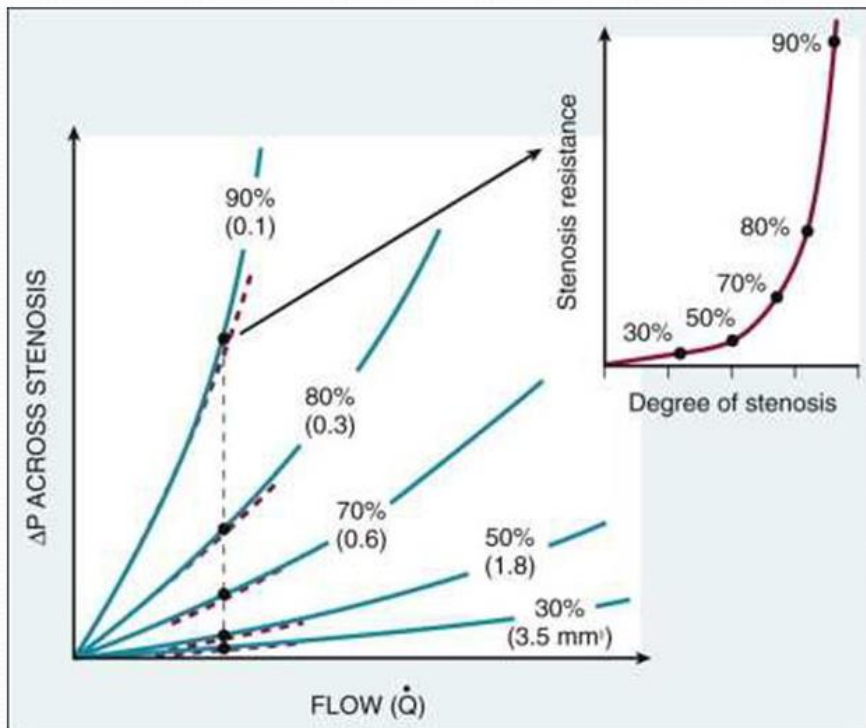
Poiseuille's Law

$$\text{Volume Flowrate} = \mathcal{F} = \frac{P_1 - P_2}{\mathcal{R}}$$

$$\text{Resistance to Flow } \mathcal{R} = \frac{8\eta L}{\pi r^4}$$

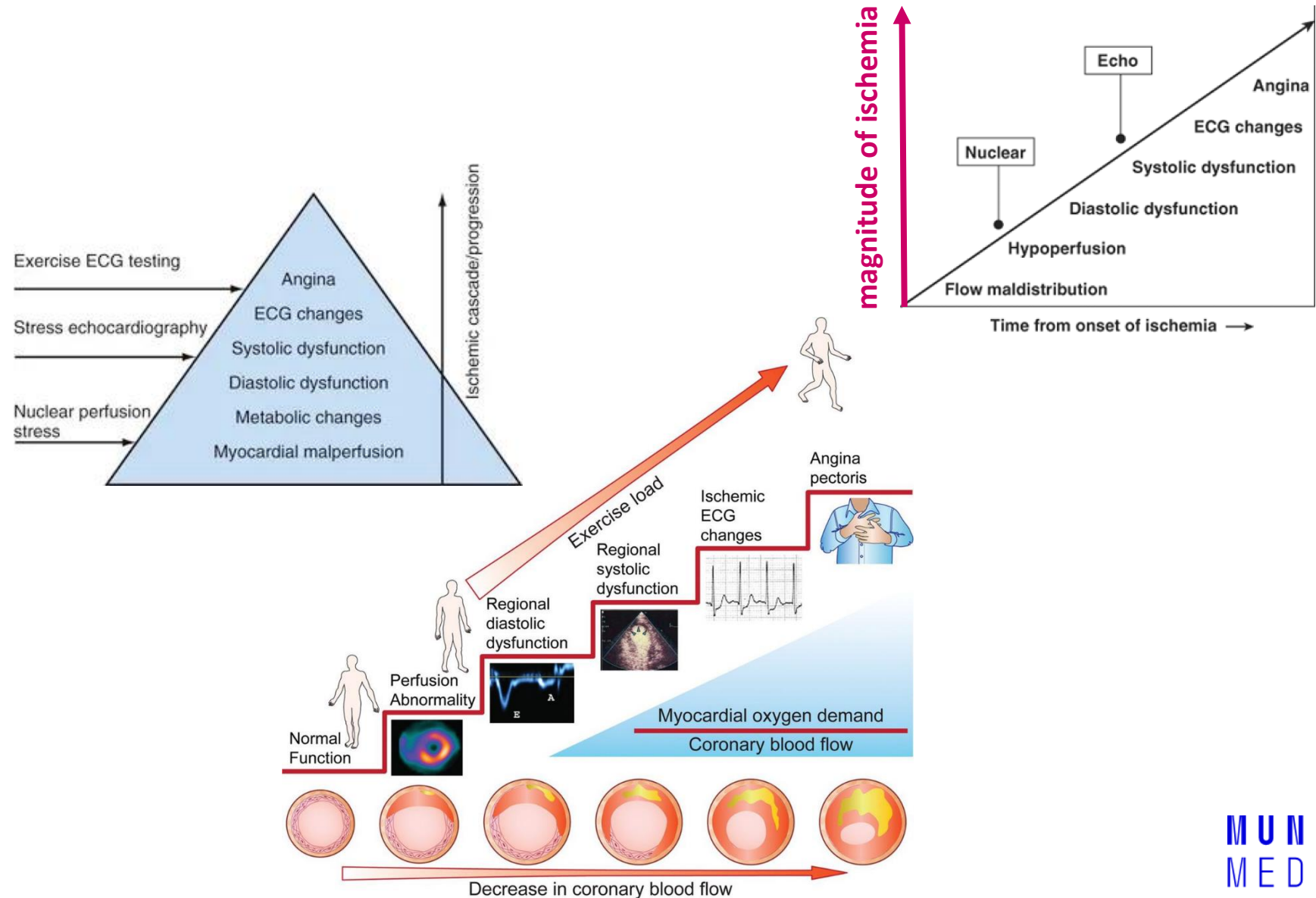


- změny cévního **diametru** (resp. plochy zachovalého lumen) jsou zdaleka nevýznamnějším faktorem jejich rezistence
 - hemodynamicky jsou významnější a klinicky se manifestují stenózy >50% redukce lumenální plochy
 - ale další faktory hrají rovněž roli
 - kondice mikrocirkulace (endotelové dysfunkce)
 - hypoxie/anemie
 - stav srdce (např. aortální stenóza nebo LV hypertrofie)
 - dynamická stenóza (trombus, excentrický plak)



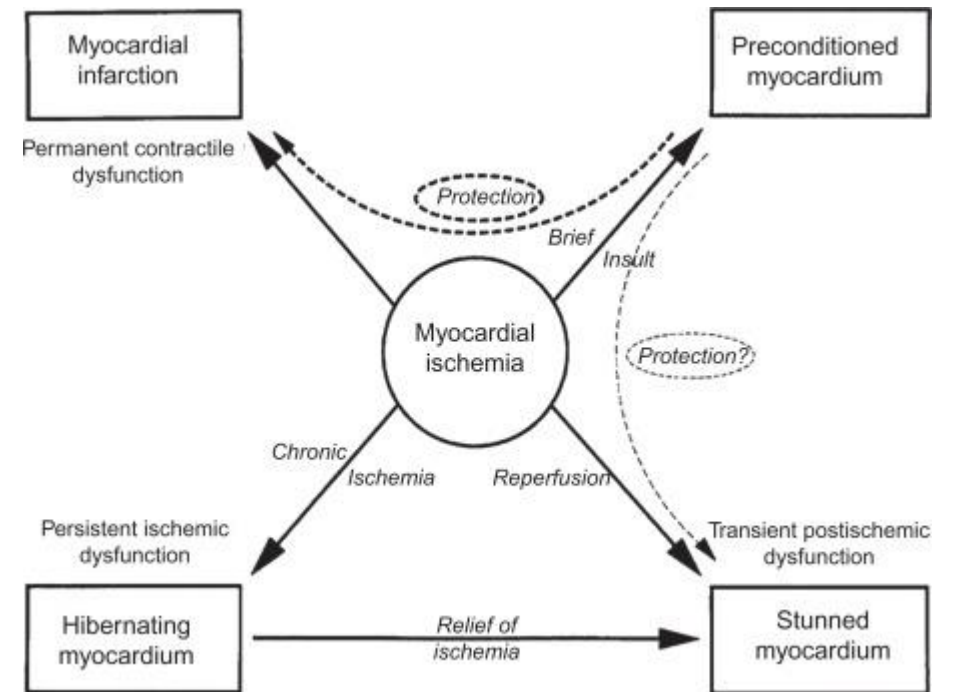
Metabolické a funkční konsekvence myokard. ischemie

- metabolické změny
 - ↓ perfuze → O₂ → ↓ aerobní metabolismus → ATP deplece → ↓ kreatinfosfát → akumulace laktátu a dalších katabolitů → metabolická acidóza → eflux draslíku z bb. → ztráta membránové integrity → zánik kardiomyocytů (nekróza a apoptóza)
 - akumulace K⁺, laktátu, serotoninu a ADP způsobuje ischemickou bolest (angina)
- funkční změny
 - systolická dysfunkce = ↓ kontraktility
 - ↓ EF (ejekční frakce), ↓ SV (stroke volume, tepový objem)
 - diastolická dysfunkce = ↓ diastolické relaxace
 - ↑ EDP (end-diastolic pressure)
 - v obou případech je důsledkem srdeční selhání, definované jako ↓ CO (cardiac output, srdeční výdej)
- manifestní klinické projevy jsou „špičkou ledovce“
 - časnější abnormality jsou detekovatelné cílenými diagnostickými metodami



Ischemie myokardu vede ke změně jeho funkce

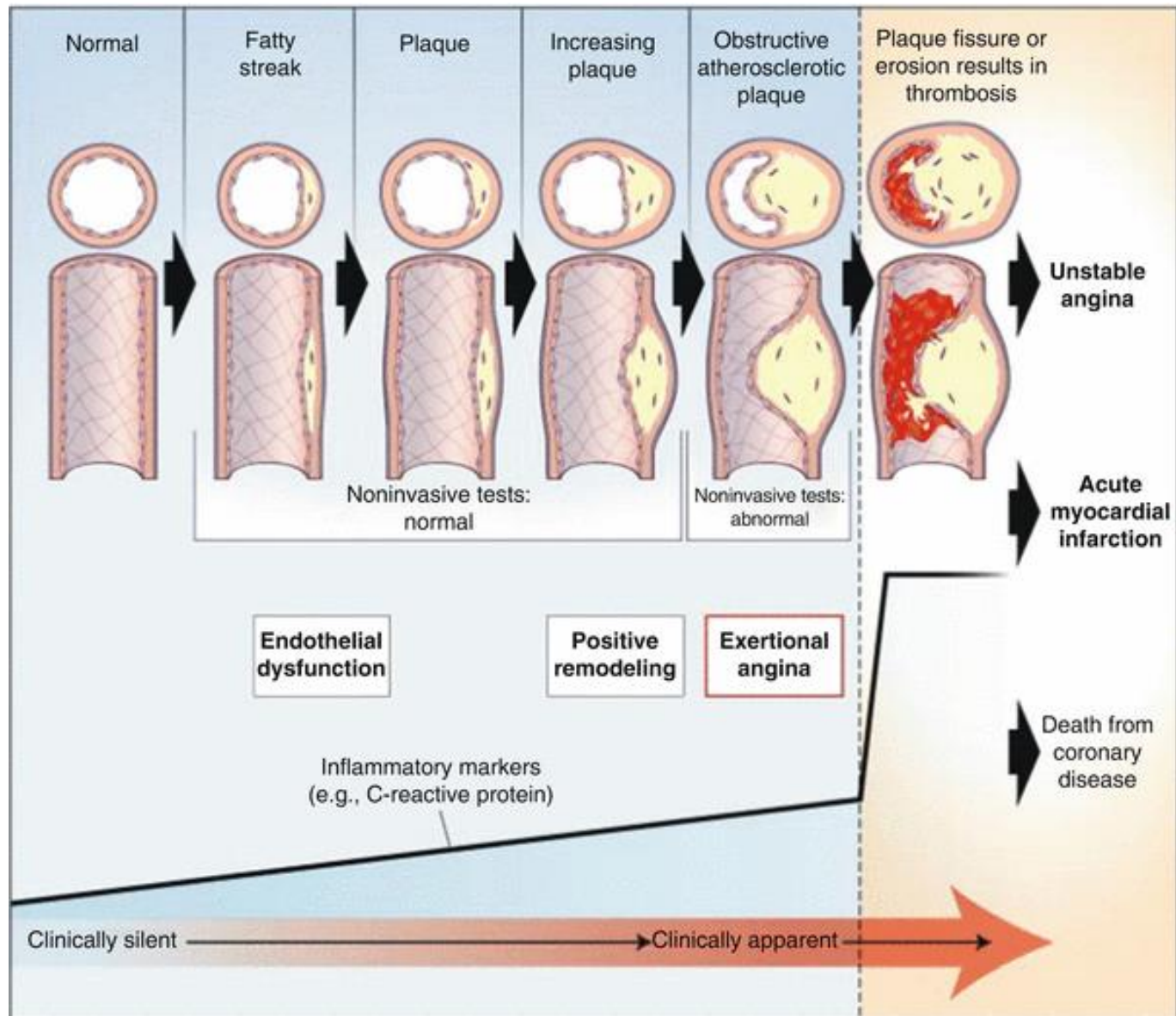
- reverzibilní krátká / intermitentní ischemie = **preconditioning**
 - při fixované stenóze a nepoměru mezi spotřebou a dodávkou kyslíku
 - molekulární mechanismy zahrnují iNOS, COX-2, mitochondriální K-ATPázu aj.
- prolongovaná ischemie následovaná obnovením perfuze = **„omráčený“ (stunned) myokard**
 - viabilní, zachrání se při reperfuzi ale s prolongovanou post-ischemickou kontraktilní dysfunkcí
 - normalizace funkce v řádu dnů – týdnů
- chronická redukce perfuze (v klidu) = **hibernující myokard**
 - zahrnuje apoptózu myocytů, autofagii myofilamentů, ztrátu b-adrenergní rezpozivity, a nehomogenita v sympatické aktivitě, fibrózu
 - klinicky: riziko arytmie (V tachykardie a fibrilace!) a LV dysfunkce
- ireverzibilní poškození a nekróza = **myokardiální infarkt**
 - po cca ~20 min od okluze koronární arterie při absenci významnějšího kolaterálního zásobení





ISCHEMICKÁ CHOROBA SRDCE

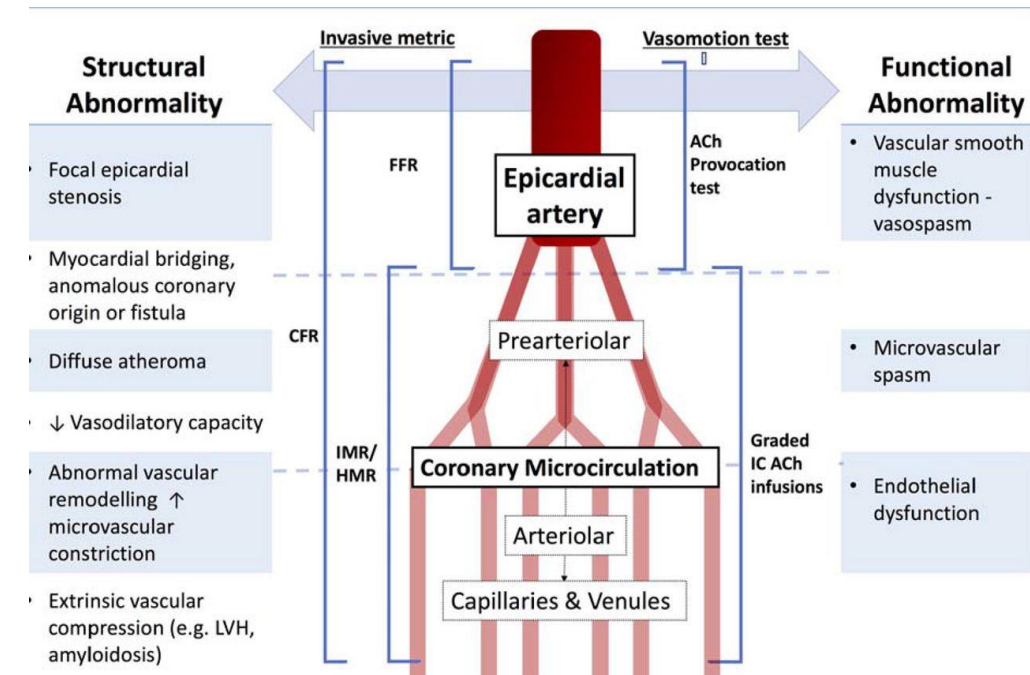
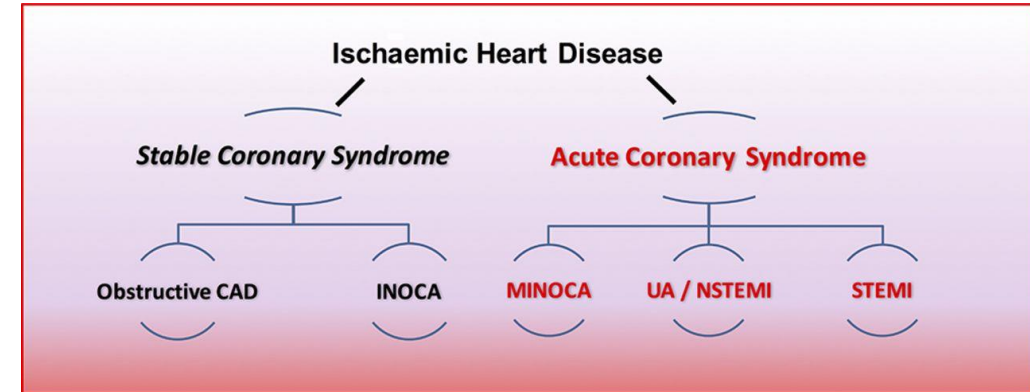
Klinické manifestace koronární AS je relativně pozdní



- anglosaské termíny
 - coronary artery disease (CAD)
 - coronary heart disease (CHD)
 - ischemic heart disease (IHD)
- mohou být v zásadě považována za synonyma

Klinická manifestace koronární AS/myokardiální ischemie

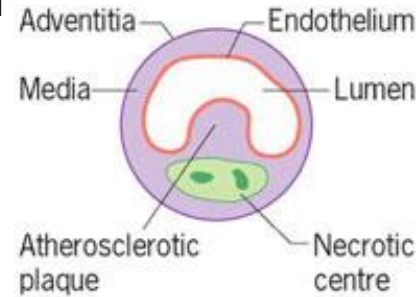
- **Ischemická choroba srdce (ICHS)** je vedoucí příčina úmrtí a morbidity u dospělých globálně
 - nehledě na redukci morbidity a mortality jako takové, stále je to závažný problém u různých podskupin
- klasifikace ICHS
 - **stabilní koronární syndromy** = angina pectoris
 - opakující se, přechodné epizody bolesti na hrudi korelující s stupněm limitace zvýšení dodávek kyslíku při námaze
 - příčiny
 - **obstrukční ICHS (angiograficky prokazatelná)**
 - **neobstrukční** (INOCA, ischaemia and no obstructive coronary artery disease), dříve též 'koronární syndrom X' (**negativní koronarografie**)
 - » při dysfunkci koronární mikrocirkulace
 - » v důsledku koronárního vazospasmu (Prinzmetalova variantní angina)
 - » v důsledku systémových příčin
 - **akutní koronární syndromy**
 - **nestabilní angina**
 - **infarkt myokardu**
 - transmurální
 - » EKG: typická elevace ST-segmentu (**STEMI**) min ve dvou sousedních svodech, v ostatních může být ST-deprese, později hluboký Q-kmit
 - subendokardiální
 - » EKG: bez elevace ST-segmentu (**non-STEMI**), typicky ST deprese a/nebo T inverze, nebo normální EKG, později bez Q kmitu
 - **náhlá srdeční smrt**
 - **ischemické kardiomyopatie/srdeční selhání**
 - „němá“ myokardiální ischemie



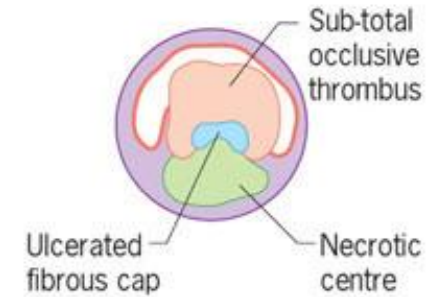
Angina pectoris - formy

- diagnóza je založena na anamnéze
 - bolest na hrudi (“svíravá”, “těžká”, ...), může být doprovázena pocením, anxiozitou, pocitem dušnosti
 - typicky jde o bolest centrální/retrosternální, která může vyzařovat do čelisti nebo ramene
 - typicky vyvolaná fyzickou námahou, emočním napětím, stresem
 - dušnost může být následkem významnější LV dysfunkce (\uparrow LV plnicího tlaku) a kongesce v plicním řečišti
 - noční angína naznačuje přítomnost spánkové apnoe
 - existují různé klinické klasifikace stádií
 - EKG může být normální v klidu, při angíně běžné abnormality ST segmentu (typicky deprese)
 - další abnormality jako blokáda T. raménka naznačují porušenou LV funkci a špatnou prognózu
- typy:
 - dle manifestace
 - **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)
 - **nestabilní**
 - angína, která se objevila nově (1do jednoho měsíce)
 - zhoršující se angína (před tím stabilní po nějakou dobu)
 - angína v klidu
- dle příčin
 - obstrukční (koronární AS)
 - neobstrukční
 - variantní (Prinzmetalova) angína
 - objevuje se bez provokace, typicky v klidu v noci, je následkem spazmu koronární arterie
 - častější u žen
 - koronární syndrom X
 - anamnesticky angína + pozitivní zátěžový EKG test + angiograficky normální koronární arterie
 - heterogenní skupina (častěji u žen)
 - zpravidla v důsledku nemoci malých tepen (mikroangiopatie)

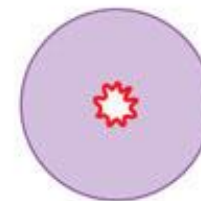
Stable angina pectoris



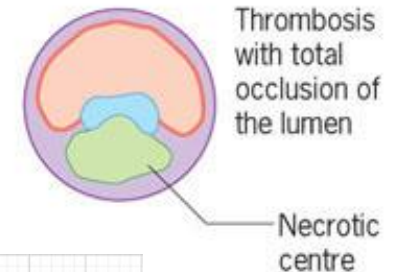
Unstable angina pectoris



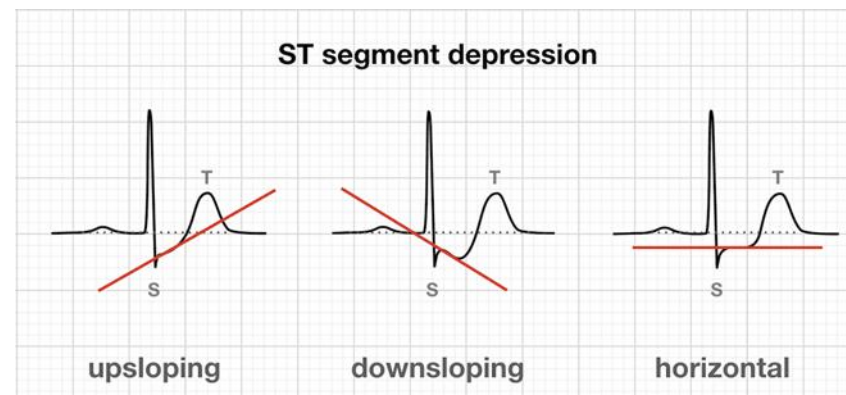
Prinzmetal's angina



Myocardial infarction

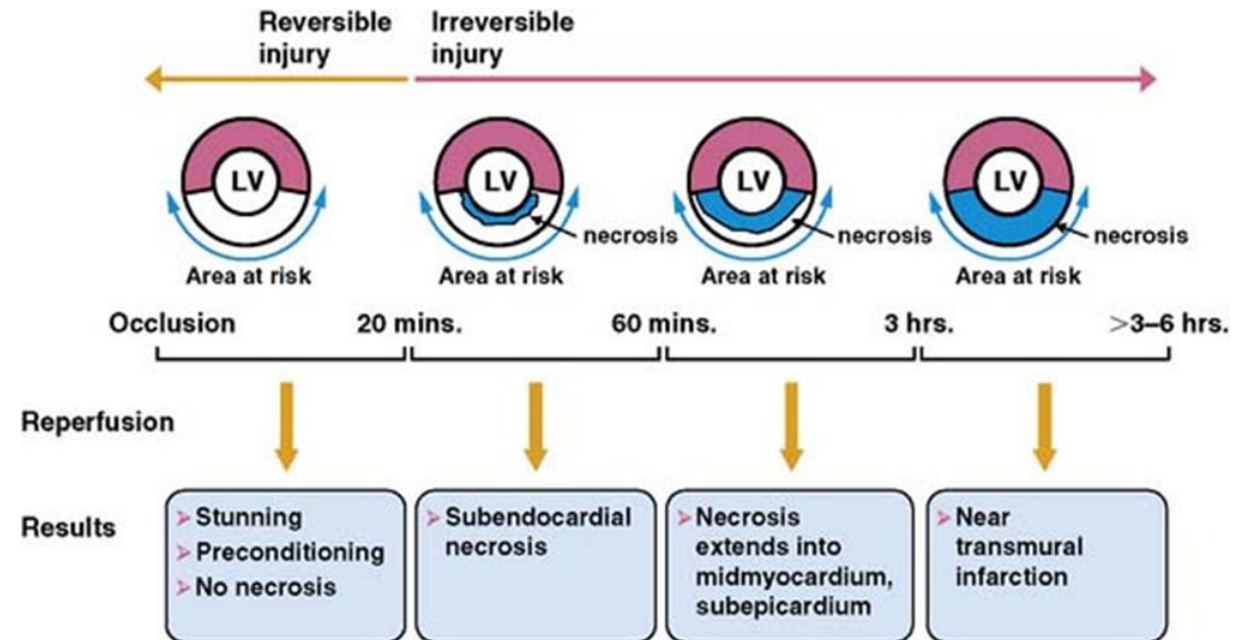


ST segment depression



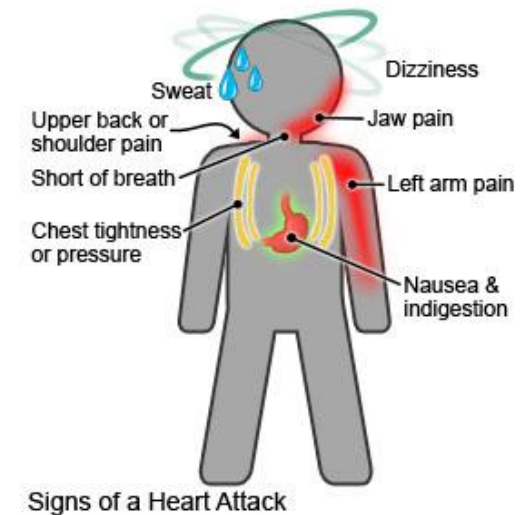
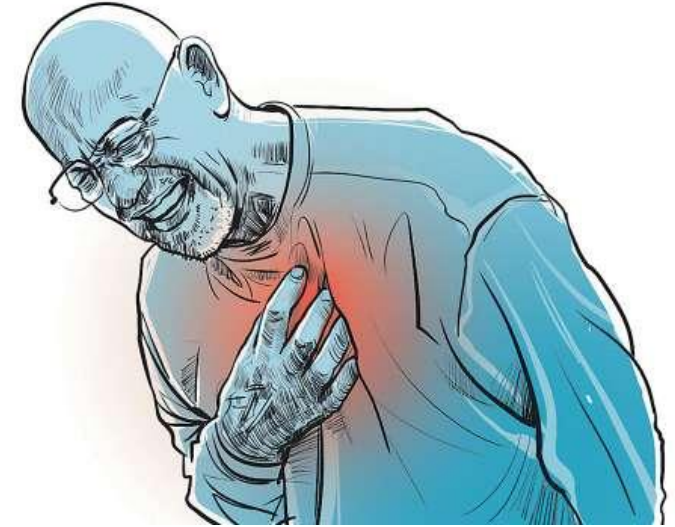
Infarkt myokardu

- důsledkem ruptury nebo eroze plátu s následnou trombotizací
 - okluzivní trombus je tvořen na destičky bohatým jádrem a ('white clot') a okolním fibrinovým trombem ('red' clot)
 - ale ne všechny okluze musí skončit infarktem!
- průběh
 - infarkt/nekróza se vyvíjí jako „**šířící se vlna**“ vždy směrem od subendokardu k epikardu a od středu ischemické oblasti k jejím hranicím během trvání kritické ischemie
 - **čas/trvání ischemie tedy zásadně určuje rozsah infarktu**
 - ireverzibilní změny (nekróza) v myokardu se rozvíjejí po 20 - 40 min po kompletní okluzi arterie
 - subendokardiální non-STEMI
 - v okolí nekrózy kriticky ischemická ale stále viabilní tkáň → pokud dojde k obnovení perfuze, může být rozsah limitován
 - transmurnální STEMI se rozvine za 6-24 hod v závislosti na mnoha faktorech (viz níže)
- rozsah výsledného infarktu závisí na:
 - (i) velikosti ischemické oblasti
 - jak proximálně je stenóza/okluze lokalizována
 - (ii) trvání a koronární okluze
 - reperfuze!
 - (iii) hustotě residuální kolaterální sítě/průtoku
 - velká interindividuální variabilita
 - (iv) stupni dysfunkce koronární mikrocirkulace
 - (v) kondici myokardu
 - preconditioning, stunning, hibernace
 - (vi) subjektivním prožitku bolesti
 - viz nemá ischemie!

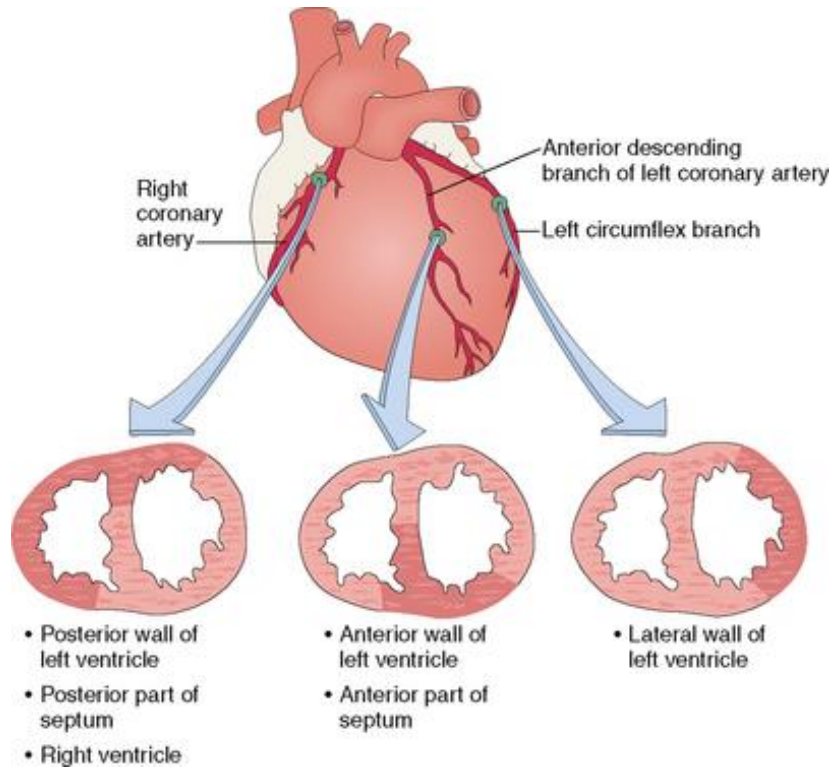


Klinické známky IM

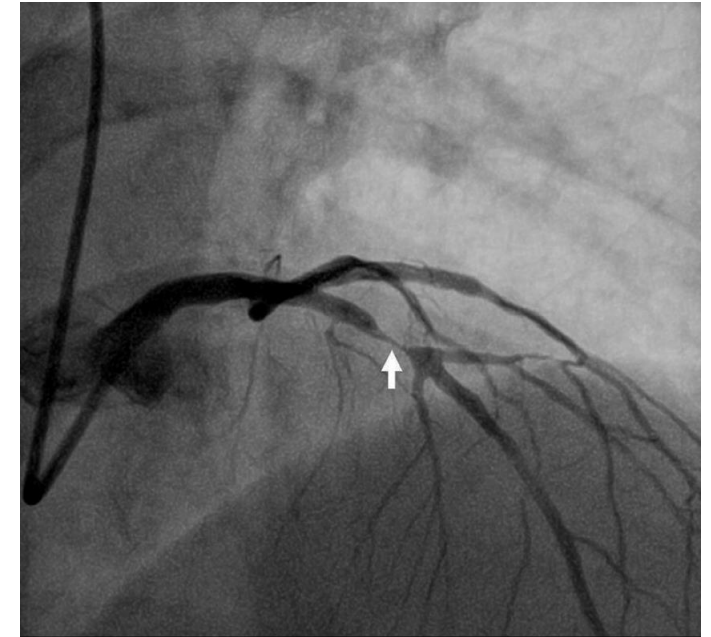
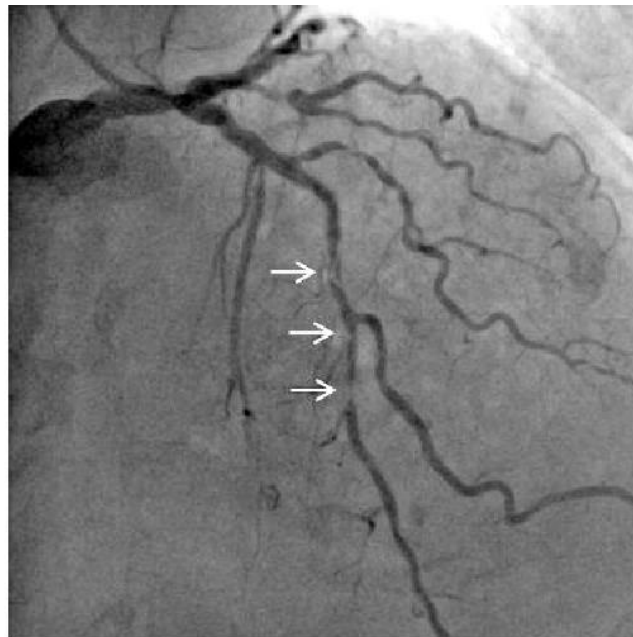
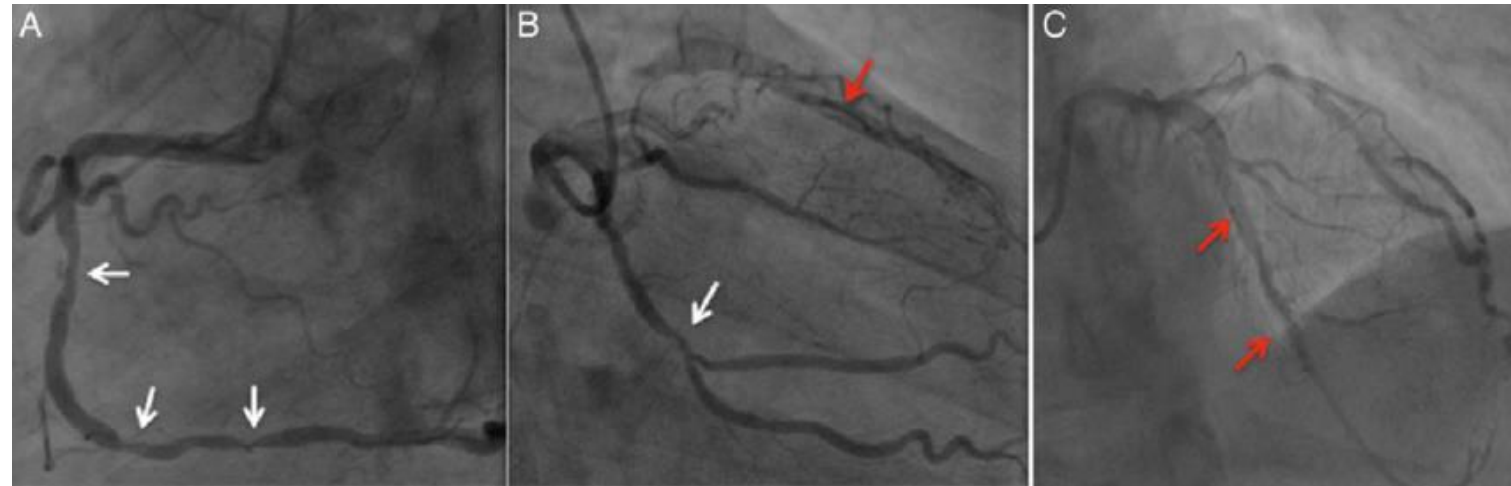
- silná až paralyzující bolest na hrudi
 - nástup je obvykle náhlý, trvá v nezměněné intenzitě až několik hodin
 - ale až u 20% nemá IM bolestivý projev (tzv. 'němý' IM, často u diabetiků a starých lidí)
- symptomy jsou způsobeny jednak přímo ischemií myokardu (a mozku)
 - bolest na hrudi, závratě
- ale také aktivací autonomního nervového systému
 - sympatikus
 - pocení, sinusová tachykardie a přítomnost čtvrté ozvy, neklid
 - parasympatikem
 - nausea, zvracení, příp. bradykardie
 - a diferenciální diagnostika!
 - plicní kongescí
 - dušnost
 - zánětem v místě resorpce nekrózy
 - subfebrilie (do 38°C) v důsledku během prvních 5 dní
- přenesená bolest (záda, čelist, rameno, epigastrium) vyžaduje pečlivou diferenciální diagnostiku!



Lokalizace IM závisí na místě obstrukce kor.arterie

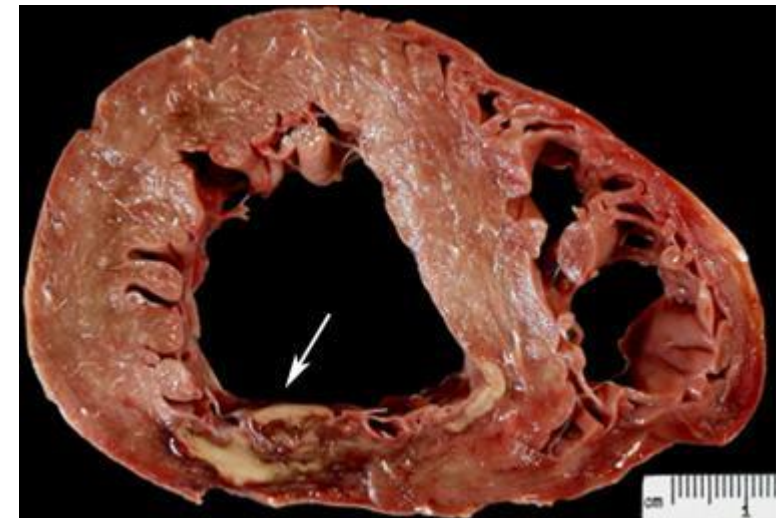
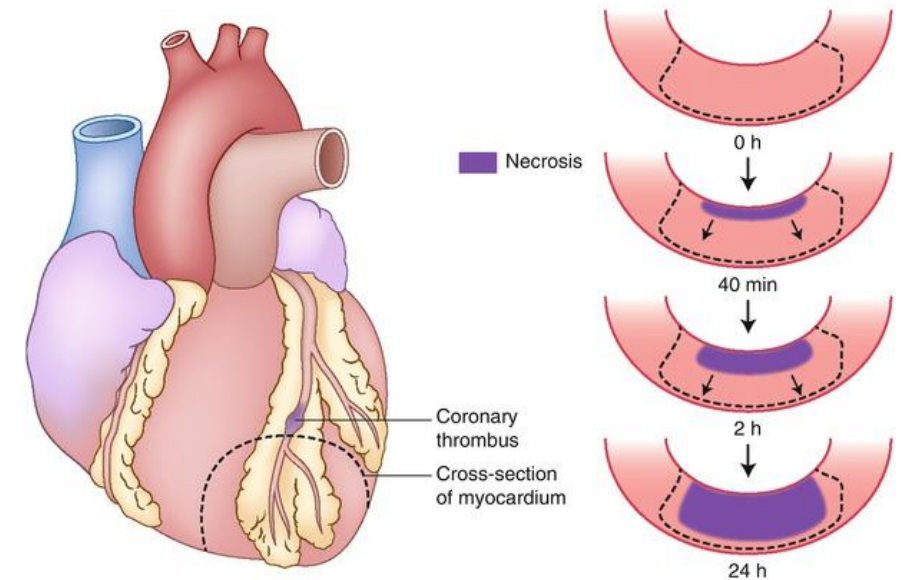


- Naprostá většina stenóz a násl. **ruptur** či **eroze AS plátů** je lokalizována v proximálních úsecích epikardiálních arterií (příp. jejich prvních větví)
 - jsou tedy detekovatelné koronarograficky
 - stenózy intramyokardiálních úseků jsou vzácné
- LV je postižena mnohem častěji
 - 40-50% případů LAD
 - 15-20 % případů LCX
- RV méně a atria vzácně
 - 30-40% případů RCA



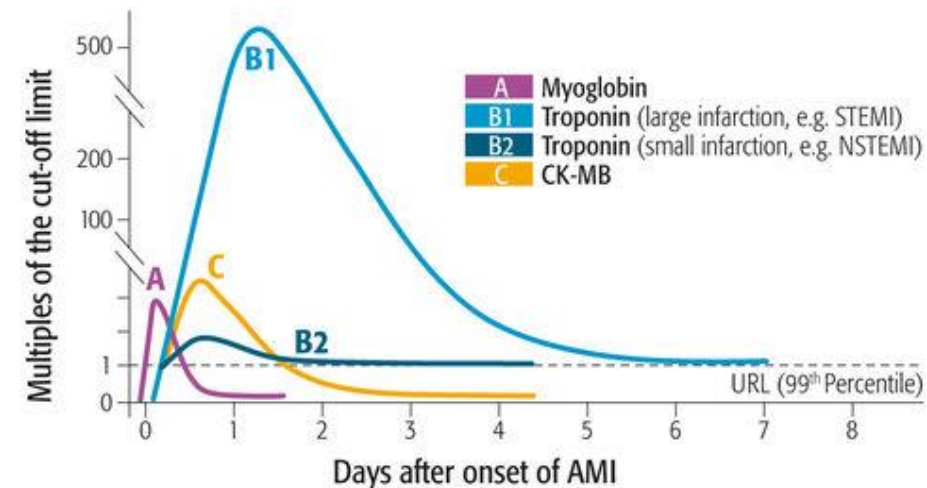
Patologie IM

- iniciálně zduření, elektrolytové abnormality
- ireverzibilní změny (nekróza) v myokardu se rozvíjejí po 20 - 40 min po kompletní okluzi arterie
 - časné změny kinetiky stěny detekovatelné echokardiograficky
- 6 hodin po začátku symptomů je postižený myokard oteklý a bledý
 - koagulační nekróza
- za 24 hodin je nekrotická tkáň temně rudá v důsledku hemoragie
- během následujících několika týdnů se rozvíjí zánětlivá reakce a tvoří se fibrózní jizva
 - nevodivá, nekontrahovatelná, nedistendovatelná
- pozdní remodelace
 - změny velikosti, tvaru a tloušťky myokardu jak v místě jizvy tak v okolí (kompenzatorní hypertrofie)

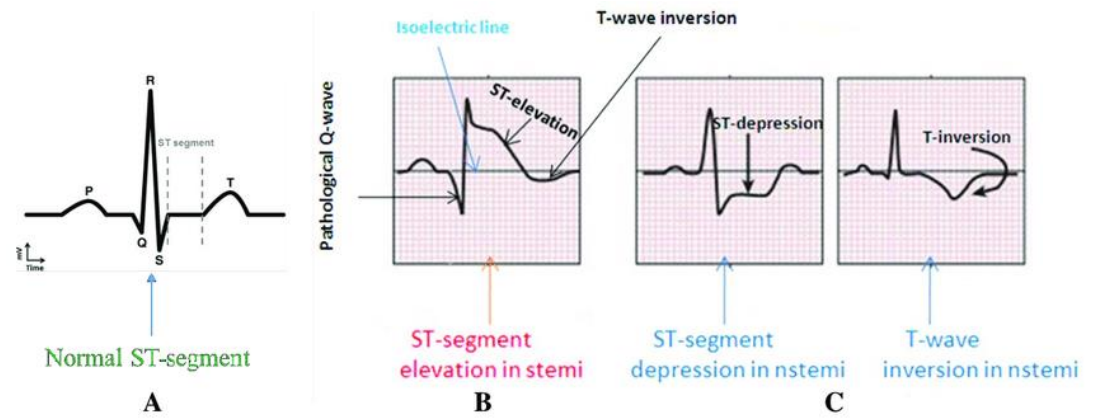
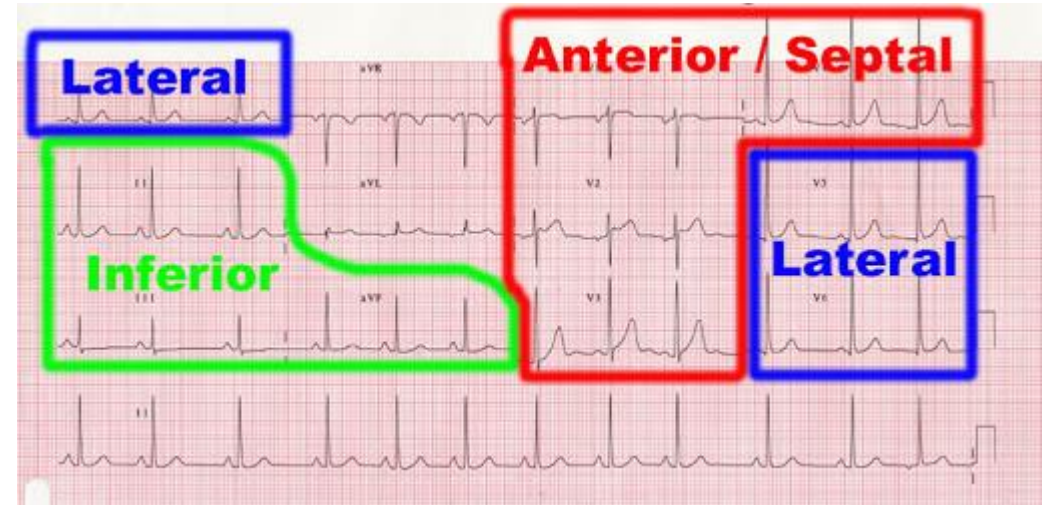
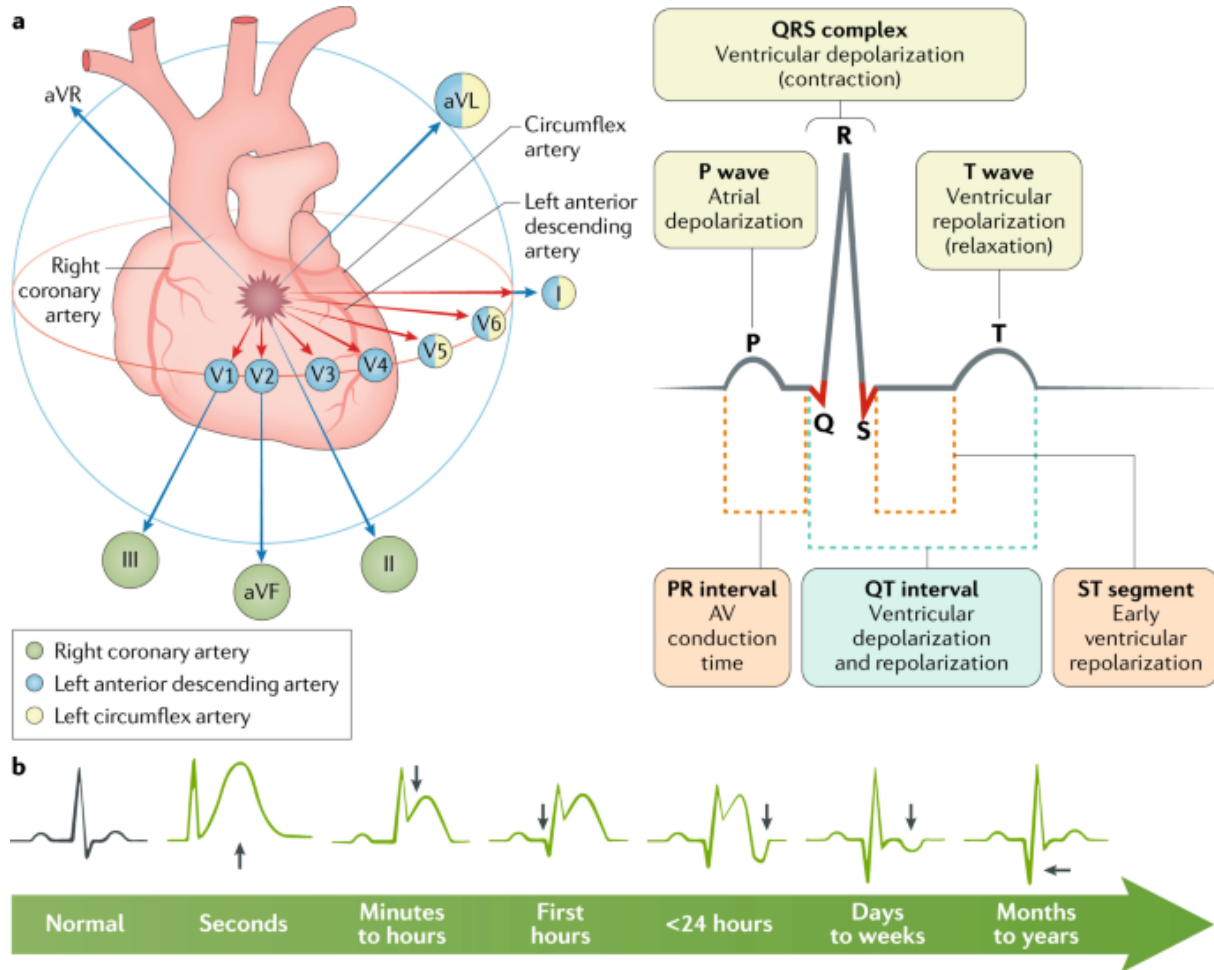


Srdeční markery akutního IM

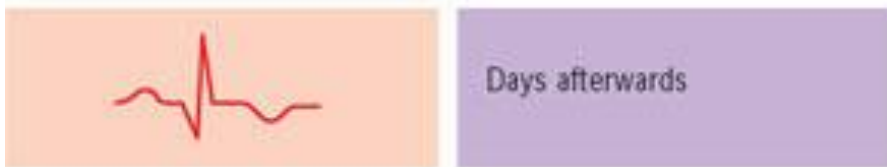
- nekrotická srdeční tkáň uvolňuje intracel. enzymy a proteiny detekovatelné v séru:
 - CK – kreatinkináza, resp. srdečně-specifická izoforma (**CK-MB**)
 - peak během 24 hod., zpravidla zpátky k normálu za 48 hod (je rovněž produkován kosterním svalem a mozem)
 - zvýšení je rámcově proporční rozsahu 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**
 - nejrychlejší ale nespecifický
 - 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



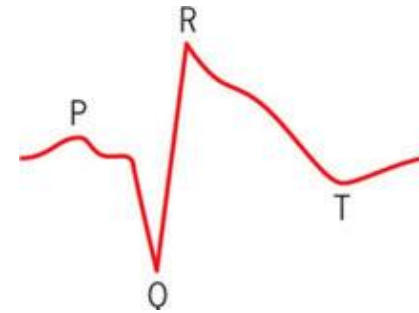
EKG změny se rozvíjí paralelně s tkáňovými změnami



EKG známky během STEMI – časový průběh



- během prvních několik minut
 - hrotnaté T vlny
- během prvních hodin
 - elevace ST segmentu (Pardeho vlny)
 - trvá až několik dnů za současného poklesu elevace
 - po ST elevaci se přidává inverze T vlny (může trvat dlouho)
- během dnů po vzniku
 - pokles amplitudy R kmitu
 - vznik patologického Q kmitu
 - kritéria:



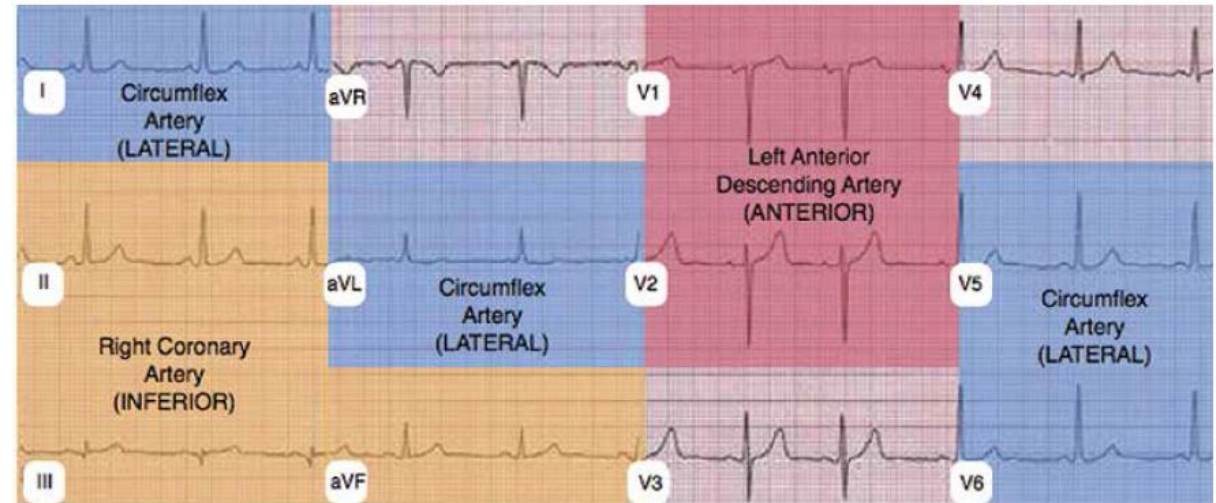
$Q \geq 1 \text{ mm wide (0.04 s)}$
and/or
 $Q \geq 2 \text{ mm deep (0.2 mV)}$

- po několika dnech – úprava ST segmentu
- po týdnech až měsících - T vlna se vrací k normálu
- patologický Q kmit zůstává nebo mizí
- zatímco STEMI je být v akutní i pozdější fázi dobře lokalizovatelný podle EKG (ST elevace a Q-kmit), non-STEMI není!

EKG diagnostika STEMI

- umožňuje (s jistou mírou nepřesnosti) určit
 - která část srdce je postižena

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



- která část koronární cirkulace je za to zodpovědná
 - tj. kde je okluze

- jak je IM starý

- příp. další informace

- předešlé IM, blokády, ...

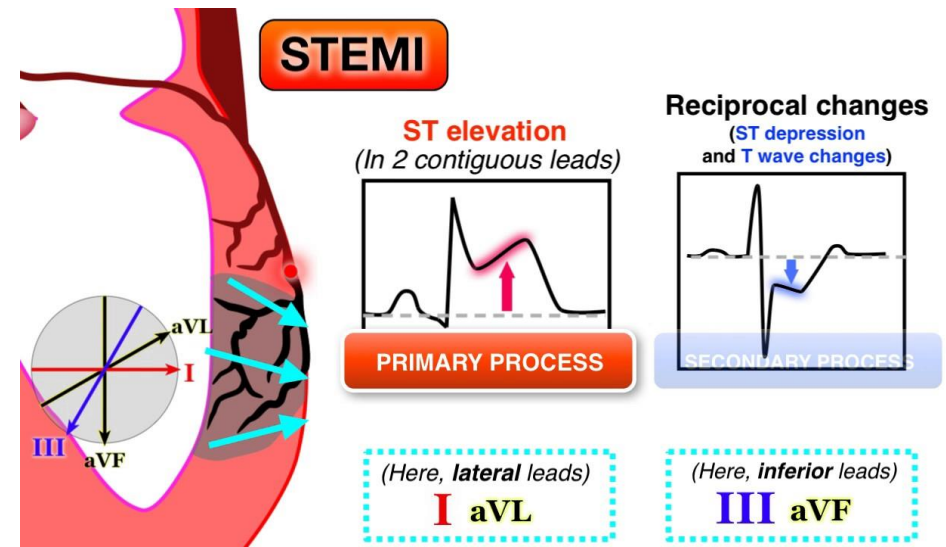
- EKG je neprůkazné u non-STEMI

- srdeční markery!

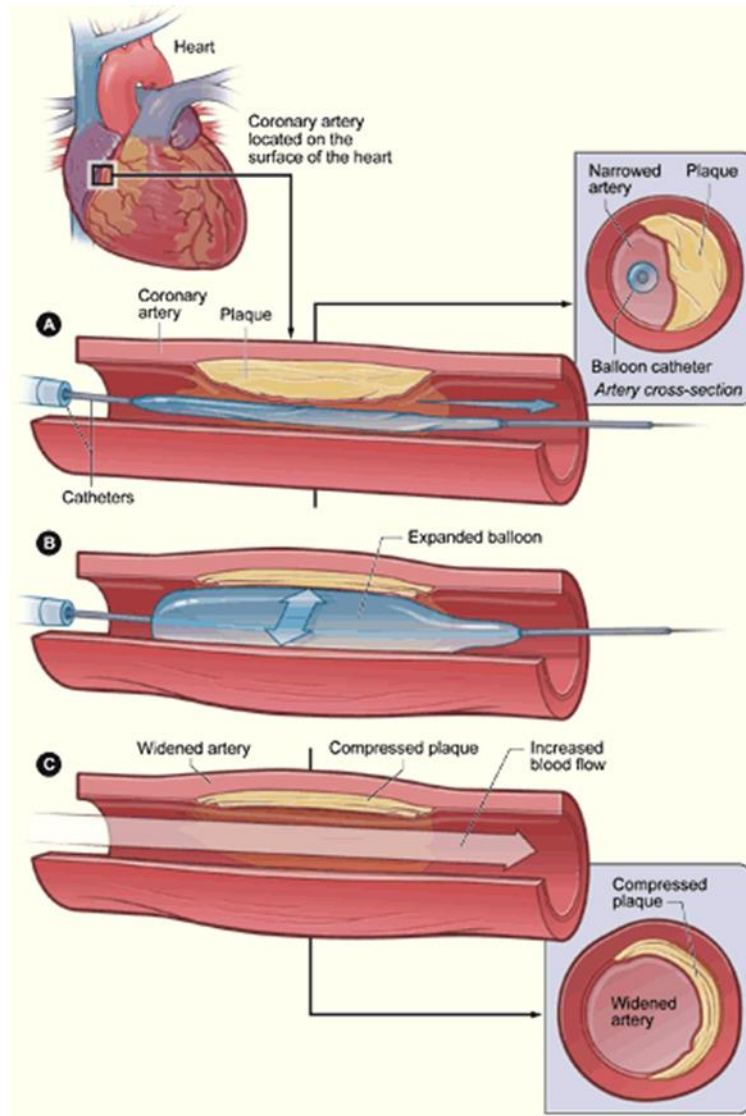
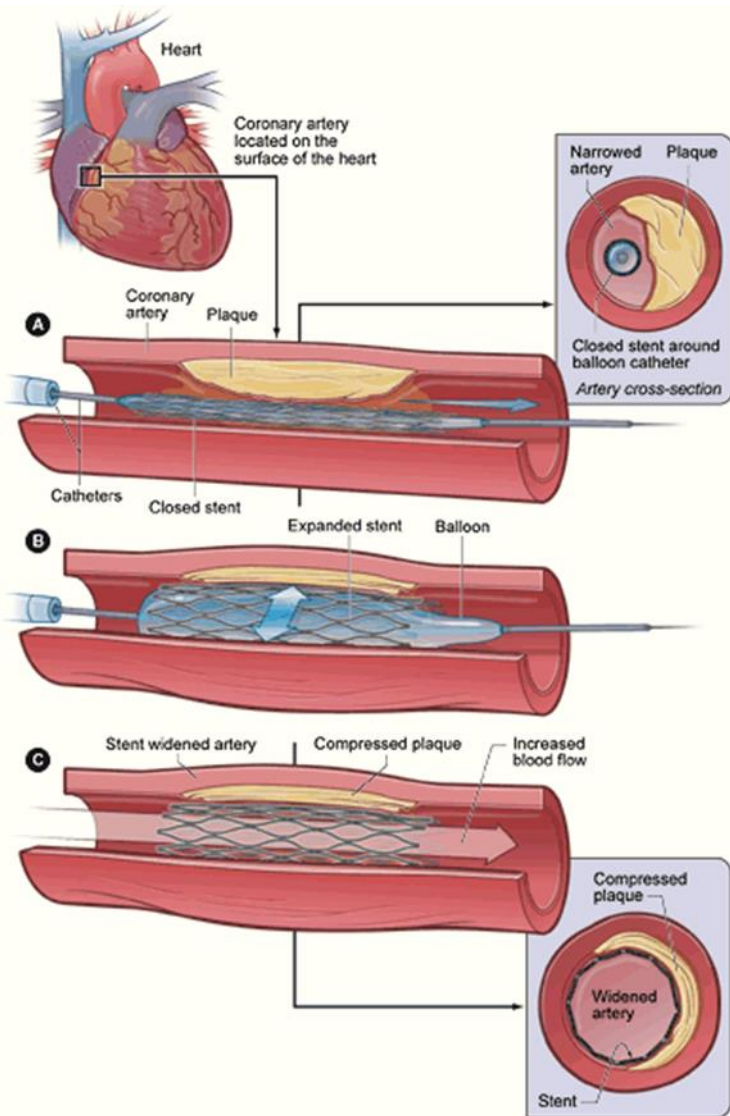
- rozliší non-STEMI a nestabilní anginu

- reciproční změny

- EKG záznam z míst „na druhé straně“ od IM

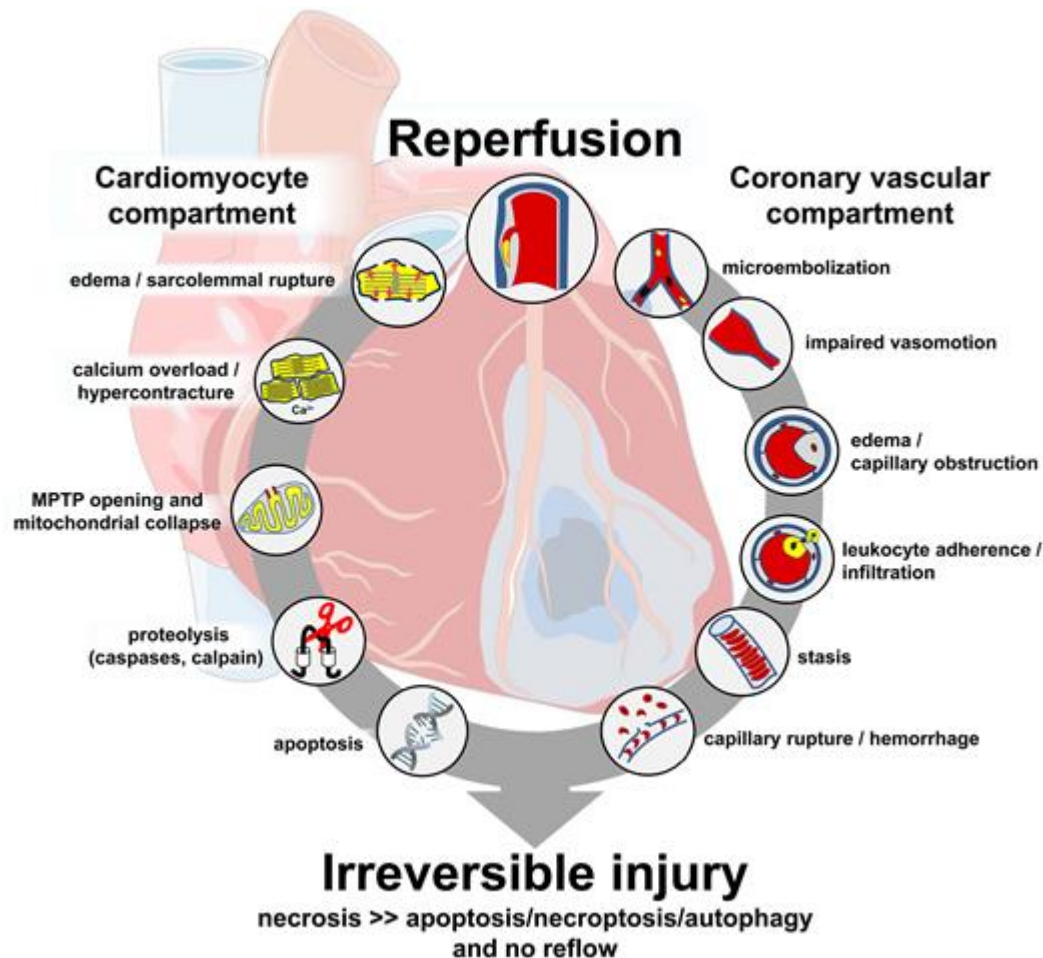


Postupný vývoj IM až ke STEMI



- rozvoj **STEMI** je **dynamický proces**, nenastane v jednom okamžiku
 - viz postupné změny EKG (a echocardiografie) které kopírují patologické změny v myokardu
- podstatná část oblasti potenciálně ohrožené nekrózou (30–50%) je stále viabilní časné po nástupu okluze a tudíž zachránitelná reperfuzí provedenou během úvodních hodin po nástupu anginózních symptomů
- jak časné tak pozdní komplikace IM jsou funkcí jeho velikosti
 - recentní meta-analýzy ukazují zásadní důležitost velikosti infarktového ložiska v 1. měsíci po IM jako determinanty celkové mortality a hospitalizace pro srd. selhání během 1. roku
- spontánní reperfuze začíná cca 12 - 24 hod po IM
- záchrana ohroženého myokardu a potlačení „stunningu“ je důvodu pro **reperfuzní terapii**, která se zahajuje co nejdříve
 - společně s léčbou snižující nároky myokardu na kyslík
 - farmakologická = trombolýza / fibrinolýza
 - čas! snižuje se její efektivita s tím, jak se trombus organizuje a maturuje
 - nejčastěji rekombinantní t-PA
 - mechanické = PCI (percutaneous coronary intervention)
 - balónková angioplastika
 - stent

Redukce velikosti IM reperfuční léčbou



- reperfuze je základní strategií léčby (koordinace LPP – urgentní příjem - koronární jednotka)
 - mechanická = PTCA nebo stenting
 - farmakologická = trombolýza
- ALE reperfuze sama může způsobit dodateční **reperfuční poškození!**
 - mechanismy (vlivem Ca, katabolitů, ROS, zánětových mediátorů, ...)
 - reverzibilní = stunning („omráčený“ myokard)
 - reperfuční arytmie
 - mikrovaskulární poškození
 - ireverzibilní = rozšíření infarktového ložiska nebo poškození koronární mikrocirkulace
 - no-reflow phenomenon jako extrém
- proto se stále optimalizují reperfuční techniky aby byla bezpečná a šetrná
- dodatečné strategie **kardioprotekce**
 - ischemický pre-conditioning
 - zde zajímavý patofyziologický efekt pre-infarktové anginy v některých studiích!
 - vzdálený conditioning
 - např. pomocí krátkodobé ischemie končetiny (nebo opět ICHDKK)
 - ischemický post-conditioning
 - opakované cykly reperfuze a re-okluze
 - farmakologický

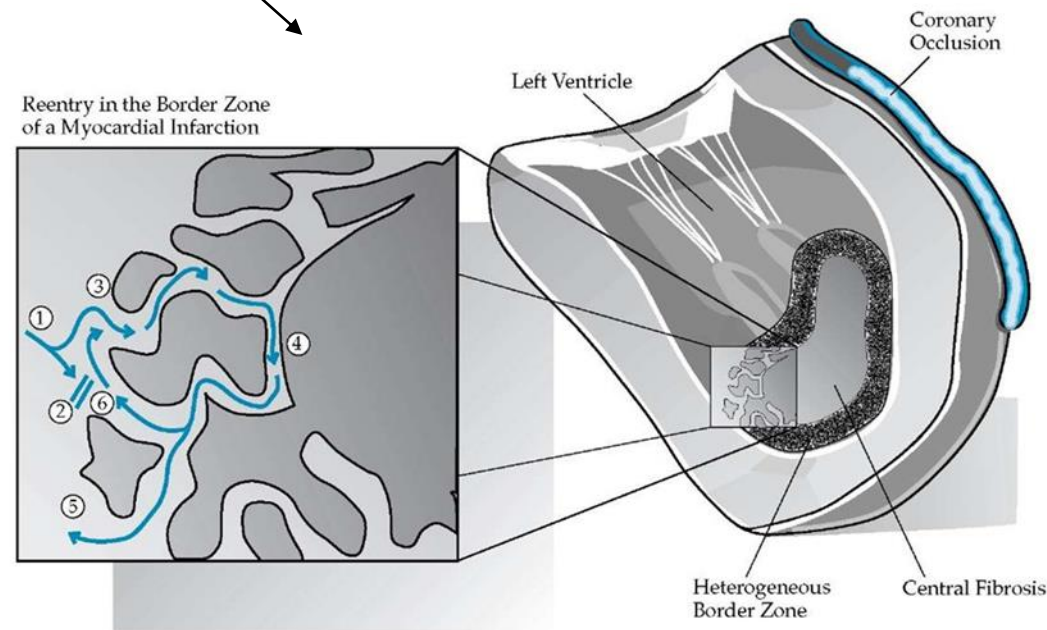
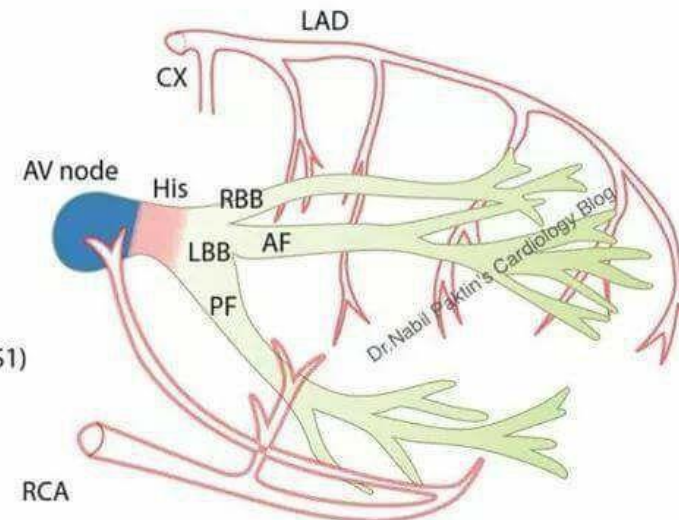
Komplikace IM

- 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 stupeň
 - 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 Hisova 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

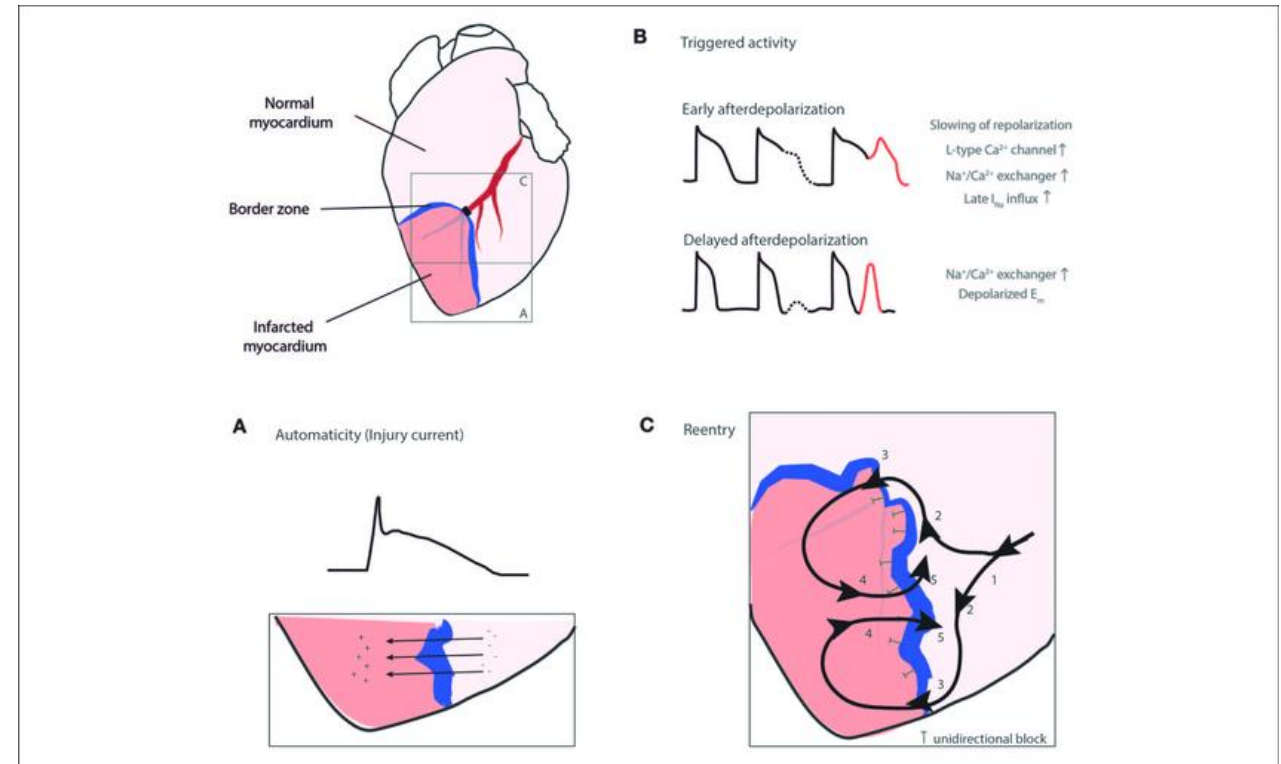
- pozdní komplikace
 - post-infarktový syndrom (Dresslerův syndrom)
 - chronická, v.s. autoimunitní perikarditida
 - aneurysma komory
 - závažné komorové arytmie ohrožují pacienta po IM kdykoliv!!!

SA node: RCA in 55-60 %
AV node: RCA in 90 %
His bundle : RCA / LAD
Right bundle (RBB): LAD (S1)
Left bundle (LBB):
• Anticus (AF): LAD
• Posticus (PF): LAD/ RCA



Náhlá srdeční smrt

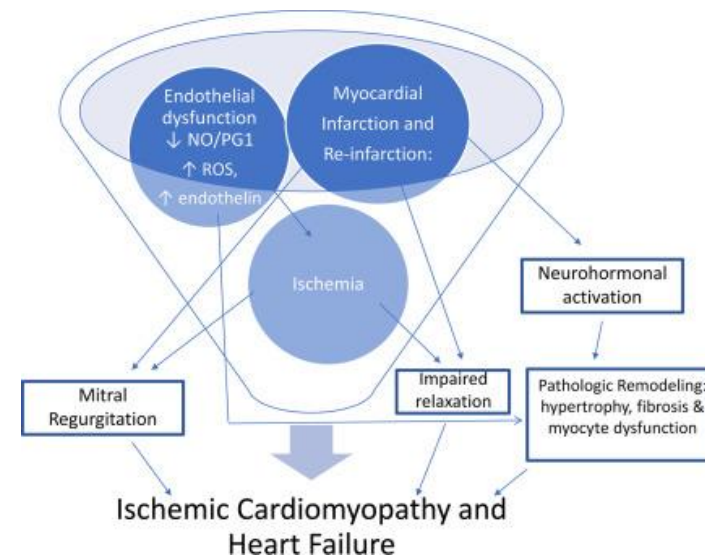
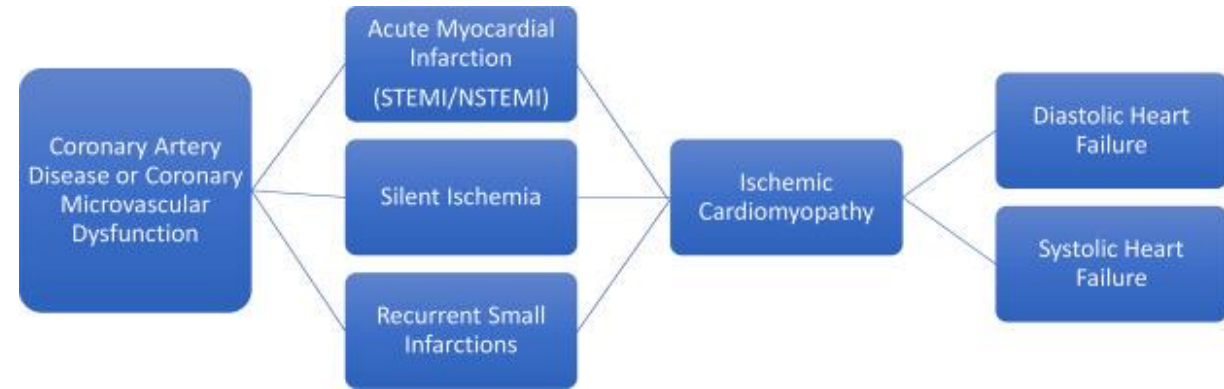
- kardiogenní šok
 - v důsledku jednoho masivního IM nebo IM nasedajícího na předchozí vícenásobné IM
 - plocha abnormální kontrakce > 25% vede SS
 - plocha abnormální kontrakce > 40% způsobí kardiogenní šok
- maligní ventrikulární arytmie
 - dominantní mechanismus je re-entry
 - komorová tachykardie ústící do fibrilace
- ruptura stěny LV
 - hemoperikard a násl. srdeční tamponáda
 - vzácně se rozvine pseudoaneurysma
- ruptura papilárního svalu
 - u MI spodní stěny
 - akutně vzniklý prolaps a masivní regurgitace, plicní edém a nízký CO



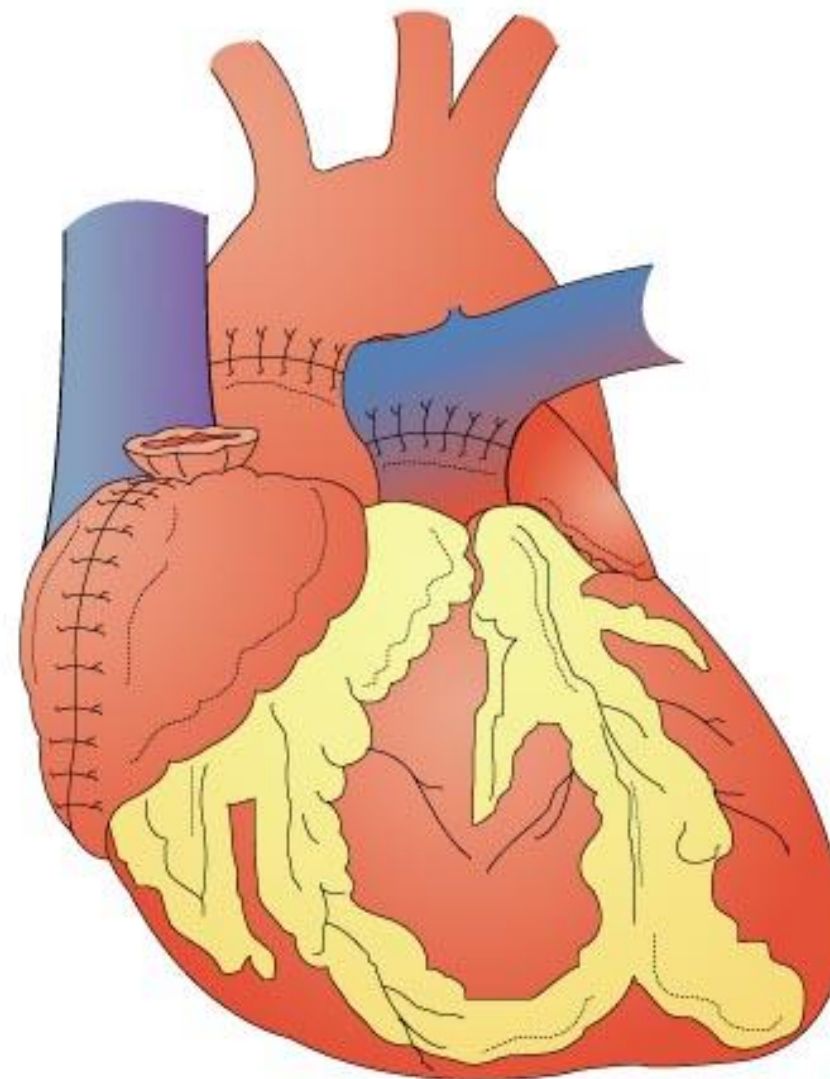
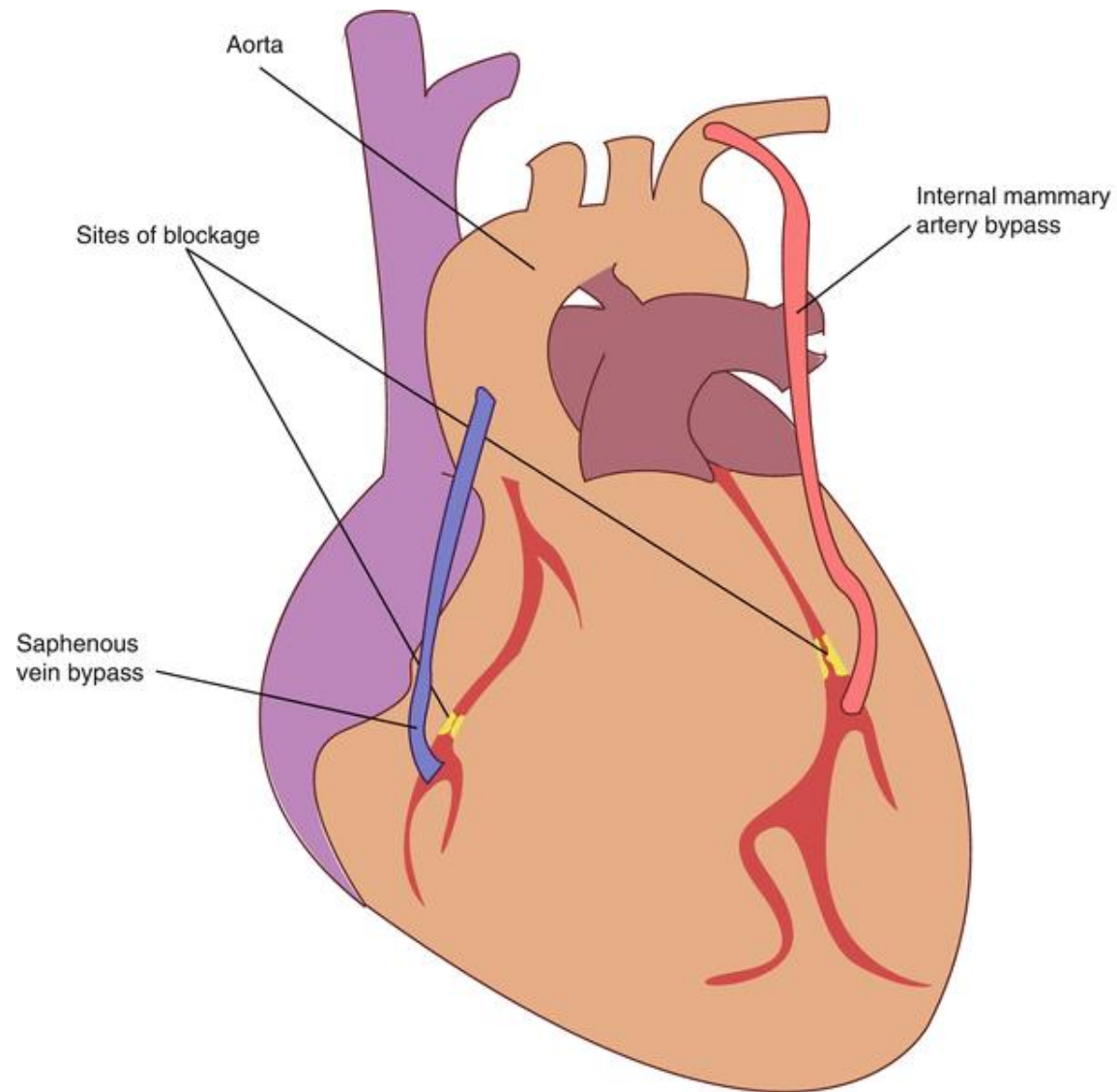
- The three mechanisms, automaticity (A), triggered activity (B), and reentry (C) can play a role in arrhythmogenesis during ischemia.
 - (A) Injury current across the border zone leading to ST elevation in the electrocardiogram,
 - (B) Triggered activity mainly caused by Ca^{2+} overload in cardiomyocytes or Purkinje fibers.
 - (C) Reentry.
- Electrical activation wave front (1) is deflected at the border zone due to unidirectional block (T) into two wave fronts (2), eventually passing the border zone (3) and exciting the infarct zone (4) and finally passing the unidirectional block re-exciting the area in front of the block (5). I_o , transient outward potassium current; $[K^+]$, extracellular potassium concentration; $[Na^+]_i$, intracellular sodium concentration.

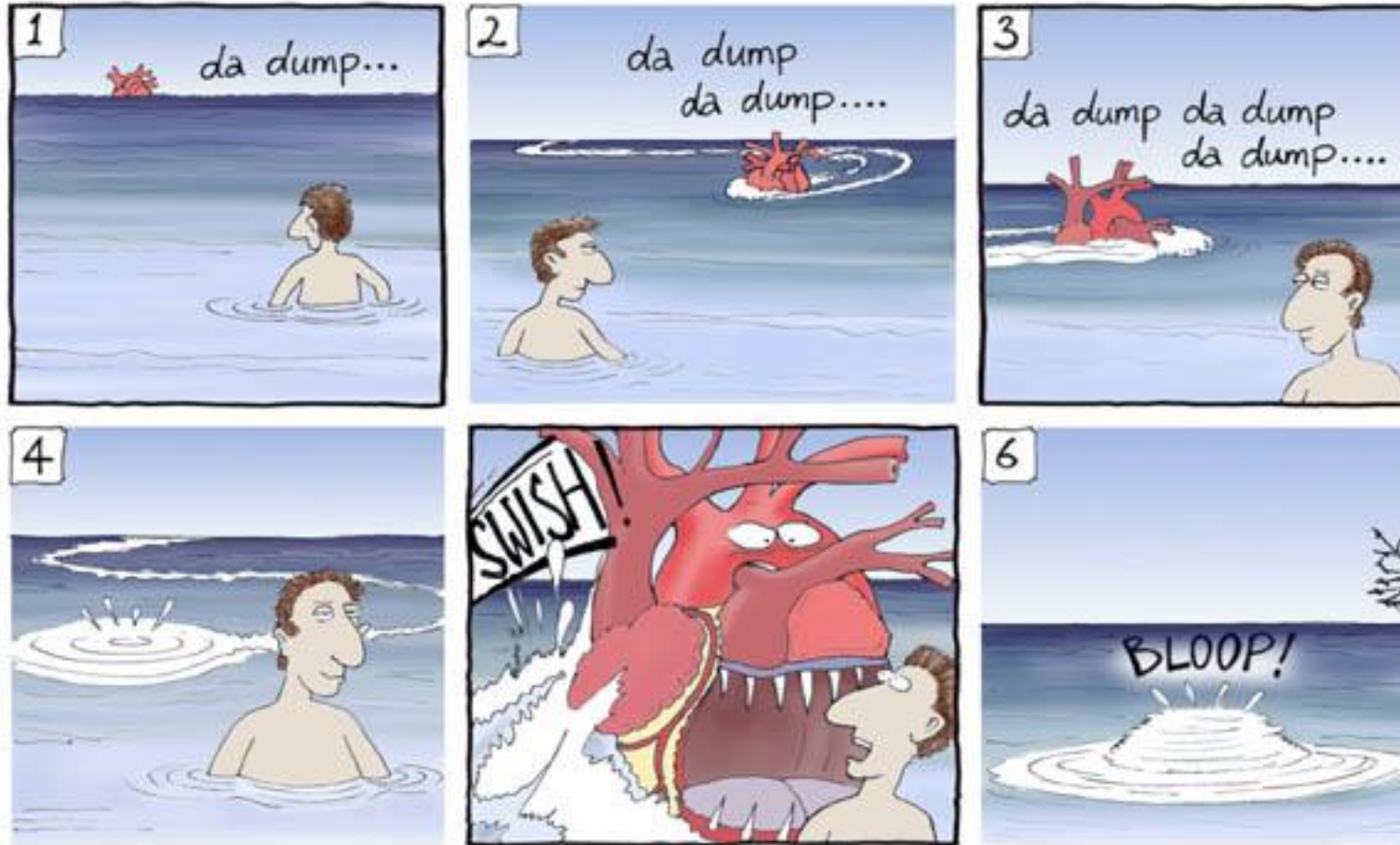
Ischemická kardiomyopatie / srdeční selhání

- vůbec nejčastější etiologie SS
 - způsobuje více jak 60% případů kongestivního SS
- je výsledkem
 - myokardiální ischemie – hibernující myokard
 - čím větší je jeho podíl, tím lepší je očekávatelný výsledek reperfuze/revaskularizace
 - difuzní fibróza a LV remodelace
 - event. plus mnohočetné jizvy po IM
 - event. mitrální regurgitace při dysfunkci papilárních svalů
 - event. LV aneurysma
- může a nemusí být provázena anginou
 - nemá ischemie pak často vede k záměně s dilatační kardiomyopatií



Následné intervence – by-pass & transplantace





TOO BAD DESMOND HAD NEVER LEARNED TO RECOGNIZE THE EARLY WARNING SIGNS OF A HEART ATTACK.