

České kardiologické dny 2016
Praha, hotel Diplomat, 24. – 25. listopadu 2016

Patofyziologie srdečního selhání

Radek Pudil

*1.interní kardiologická klinika LF UK a FN
Hradec Králové*



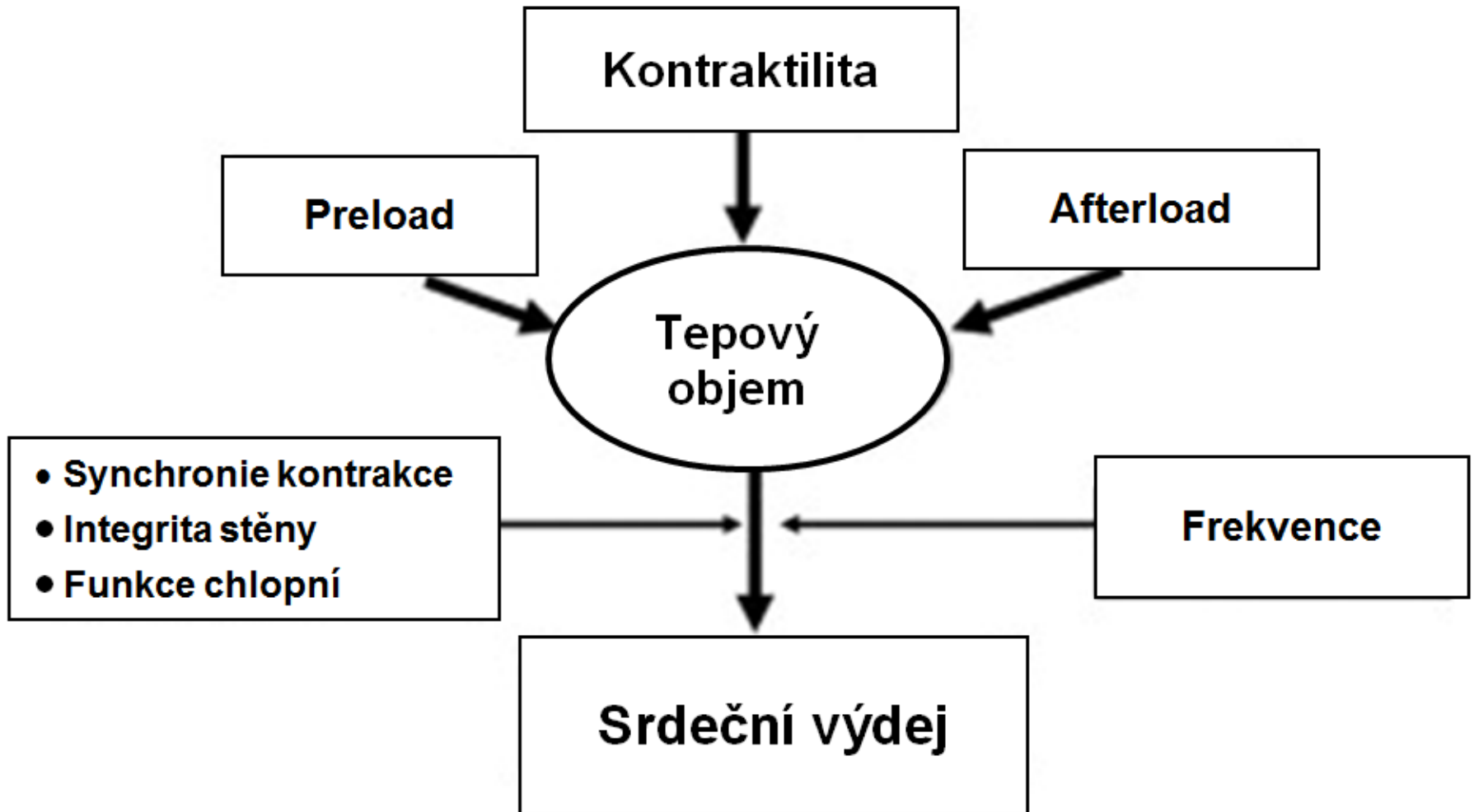
Definice srdečního selhání

... stav, kdy srdce není schopno při normální žilním návratu čerpat krev v souladu s potřebami metabolismu tkání nebo je toho schopno jen při zvýšení plnicích tlaků komor

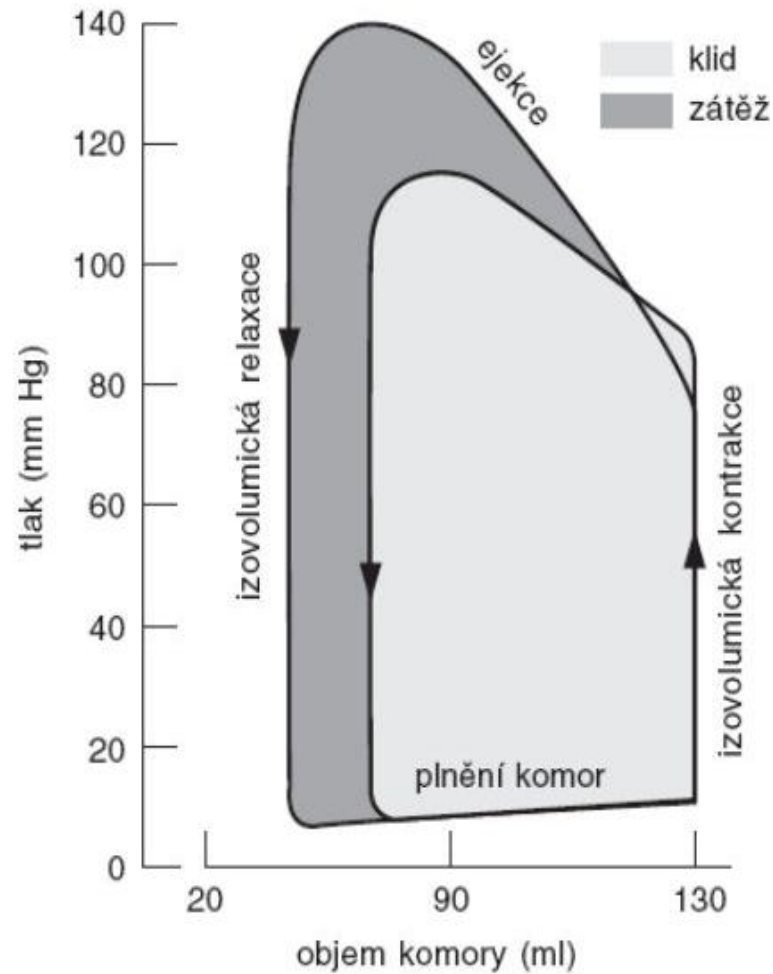
Současný pohled na patofyziologii srdečního selhání

- akceptován hemodynamický pohled v kontextu neurohumorální aktivace a progresivní přestavby na makroskopické i ultrastrukturální úrovni**

Faktory ovlivňující srdeční výdej



Tlakově objemová smyčka komory – srdeční práce



Příčiny srdečního selhání

Primární poškození myokardu:

- **ischemická choroba srdeční**
- **toxické poškození myokardu**
 - abusus (alkohol, kokain, amfetaiminy, anabolické steroidy)
 - těžké kovy (měď, železo, olovo, kobalt)
 - medikace cytostatika (antracykliny), imunomodulační látky (monoklonální protilátky), antidepresíva, antiarytmika, NSAID
- **imunitně zprostředkované**
 - infekce (bakteriální, spirochéty, mykotické, protozoa)
 - ostatní (myokarditidy, systémová onemocnění)
- **infiltrativní procesy**
 - malignity
 - nemaligní (amyloidóza, hemochromatóza, střádavá onemocnění)
- **metabolické**
 - hormonální (thyreopatie, příštítná tělíska, akromegalie, peripartální)
 - nehormonální (deficit thiaminu, L-karnitinu), malnutrice
- **genetické**
 - (DCM, LV-nonkompaktní CMP, restriktivní CMP, HCM)

Příčiny srdečního selhání

Primární postižení hemodynamiky

- arteriální hypertenze
- vrozené a získané vady
- objemové přetížení - selhání ledvin

Primárně arytmiické příčiny

- tachy- i bradyarytmie

Ztráta/dysfunkce myocytů

Ztráta myocytů

- nekróza (např. IM, kardiotoxické vlivy)
- apoptóza (důsledek ↑ katecholaminů, angiotenzinu II, prozánětlivých cytokinů) a mechanického napětí myocytů

Dysfunkce myocytů

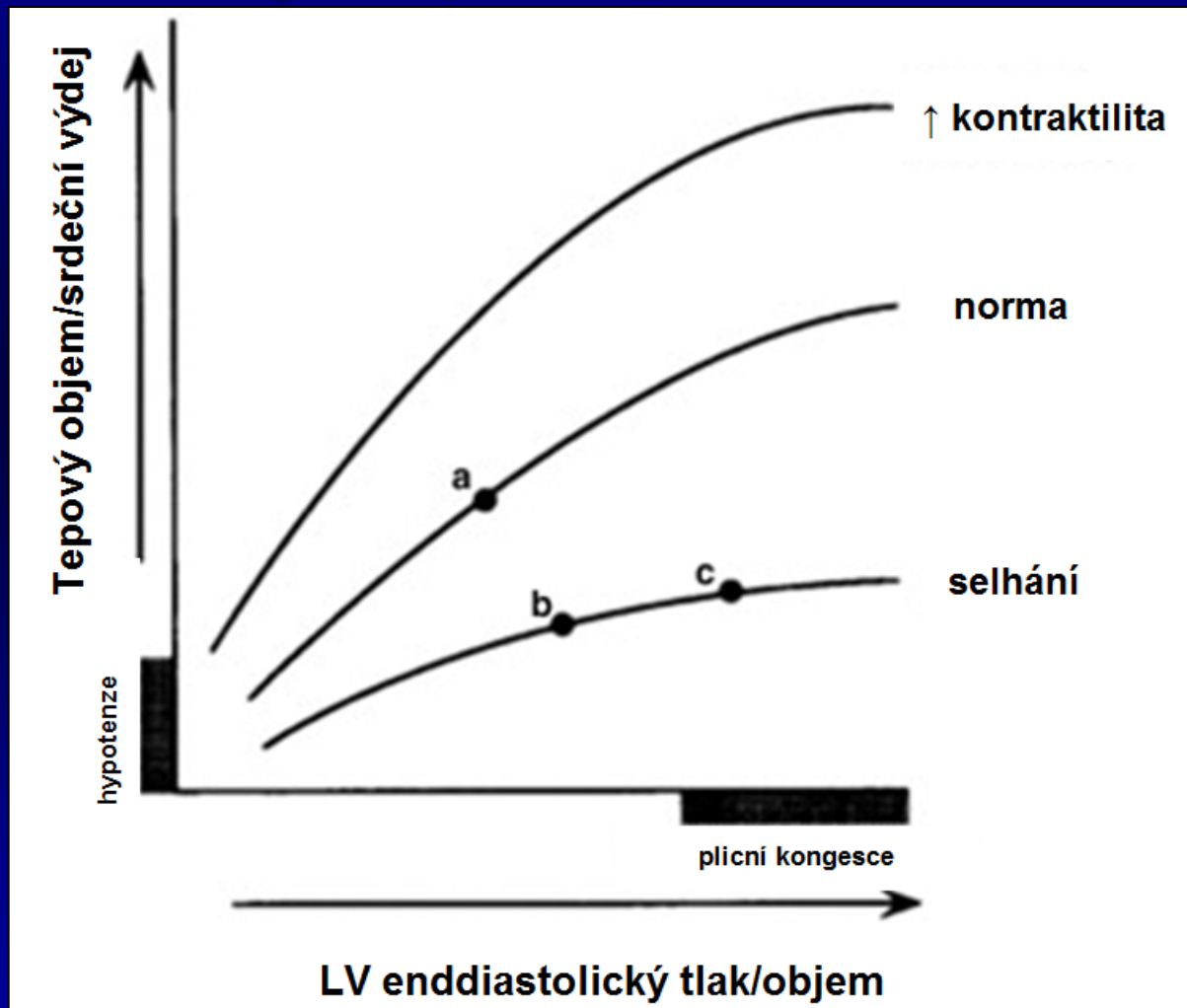
- změny exprese kontraktilních proteinů, iontových kanálů, enzymů a receptorů vedoucích k intracelulárním poruchám:
 - metabolismu Ca a vysoceenergetických fosfátů

Aktivace kompenzačních mechanismů

- **Frank-Starlingův mechanismus**
- **hypertrofie/dilatace komory**
- **aktivace neuroendokrinních mechanismů**

Frank-Starlingův mechanismus

- síla stahu/výdej komory je přímo úměrný preloadu (tj. iniciální délce/napětí myofibril)



Hypertrofie/dilatace myokardu (remodelace myokardu)

- srdeční selhání → ↑ napětí srdeční stěny (wall stress, σ)
- **la Placeův zákon:** vztah mezi tlakem v komoře (P), poloměrem komory (r) a tloušťkou stěny (h):

$$\sigma = \frac{P \times r}{2h}$$

- ↑ tlak a ↑ poloměr komory → stimulace hypertrofie myokardu
- po určité době dojde k vyčerpání rezerv → **excesivní dilatace komory**

Cílem terapie je zábrana/regrese **remodelace**

Aktivace neuroendokrinních mechanismů

- aktivace je přirozenou reakcí KV systému
- cílem je udržení normální perfúze vitálně důležitých orgánů
- hlavní mechanismy: ↑vaskulární rezistence a ↑ cirkulujícího volumu (retence solí a tekutin)

Aktivované systémy:

- sympatický nervový systém
- systém renin angiotenzin aldosteron (RAAS)
- systém natriuretických peptidů
- cytokiny, endotelin, vasopresin, ...

Sympatický nervový systém

- ovlivnění baroreceptorů (karotická tělíška + oblouk aorty) → ↑ aktivity sympatiku a ↓ tonu parasympatiku - ↑ hladiny katecholaminů

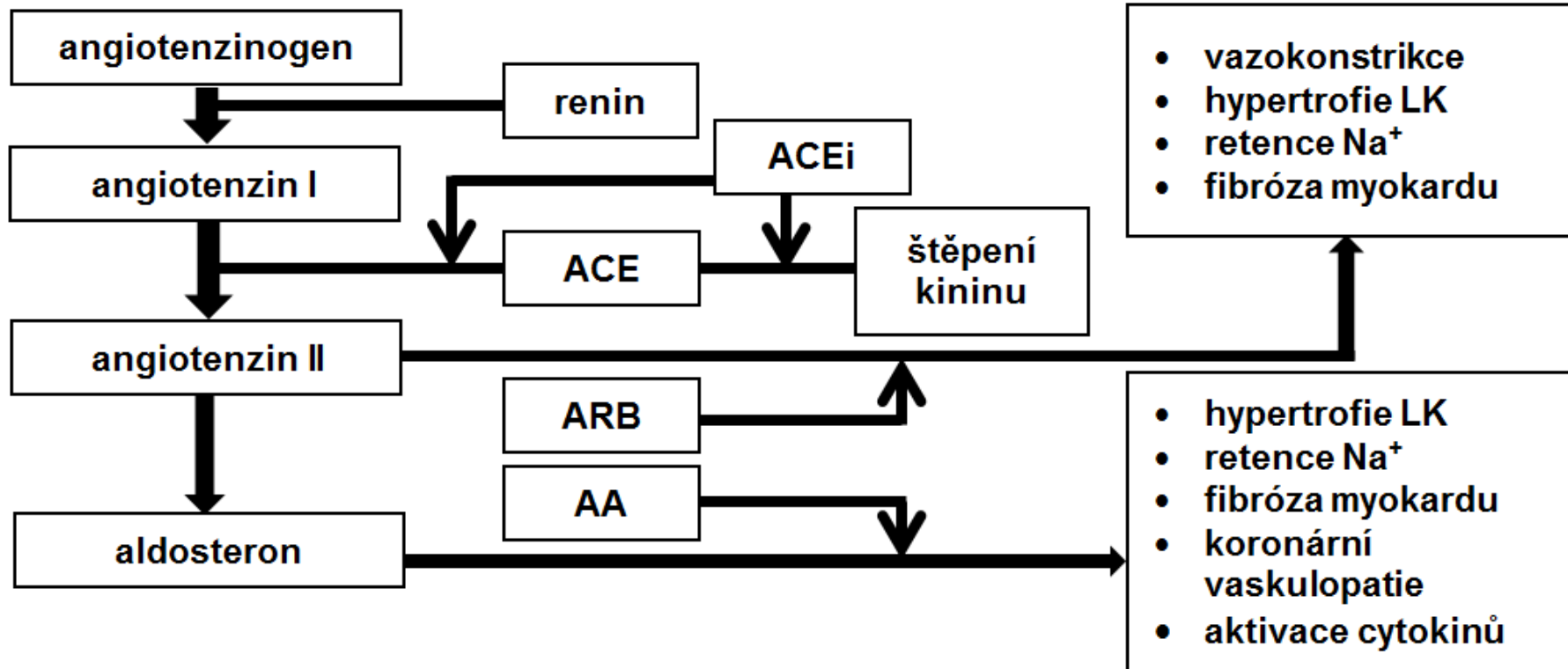
Cíl: ↑ minutového výdeje zvýšením preloadu

- ↑ srdeční frekvence a síly kontrakce
- ↑ periferní vazokonstrikce
- ↑ produkce reninu

Pro poškozený myokard neefektivní a nebezpečné

- změny citlivosti betareceptorů + toxický vliv na myokard
- riziko arytmií, nevýhodná energetika stahu

Aktivace systému RAAS



Natriuretické peptidy

Hlavní stimuly pro syntézu

- objemové či tlakové přetížení myokardu síní i komor

Další stimuly

- ischemie myokardu
- endotelin-1, angiotensin II, arginin-vasopresin, některé cytokiny

	Syntéza	Místo syntézy
ANP	Pro-ANP (126 AK, t1/2 = 60min.), α ANP (28 AK, t1/2 = 2min.) a NT-ANP (98 AK)	myokard síní > komor ledviny
BNP	Pre-proBNP (134 AK), Pro-BNP (108 AK), BNP (32 AK, t1/2 = 20min.) a NT-proBNP(76 AK, t1/2=60-120min.)	myokard komor > síní mozek
CNP	proCNP CNP (22 AK) a NT-CNP (53 AK)	hypofýza, endotel cév ledviny

Účinky natriuretických peptidů

Zvýšení natriurézy a diurézy

- přímý vliv BNP na tubuly
- inhibice reabsorbce Na v distálním nefronu
- ↑ perfúze ledvin
- ↑ glomerulární filtrace

Myokard

- ↓ fibrotické přestavby (remodelace myokardu)
- ↓ hypertrofie

Relaxace hladké svaloviny cév

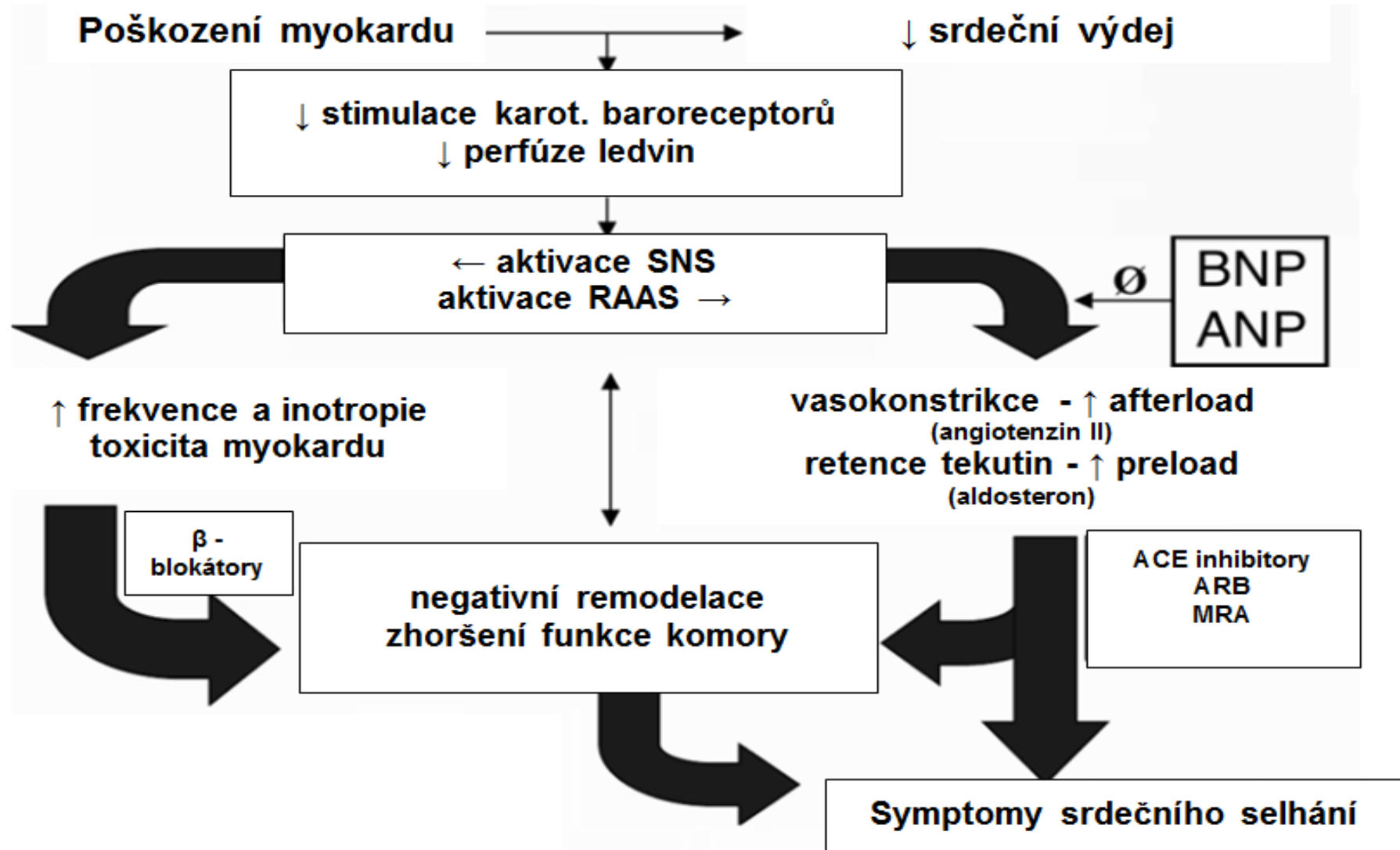
- vasodilatace (systémové i plicní řečiště)
- ↑ žilního návratu
- ↑ perfúze koronárních tepen
- změny permeability

Vliv NP na hormonální systémy

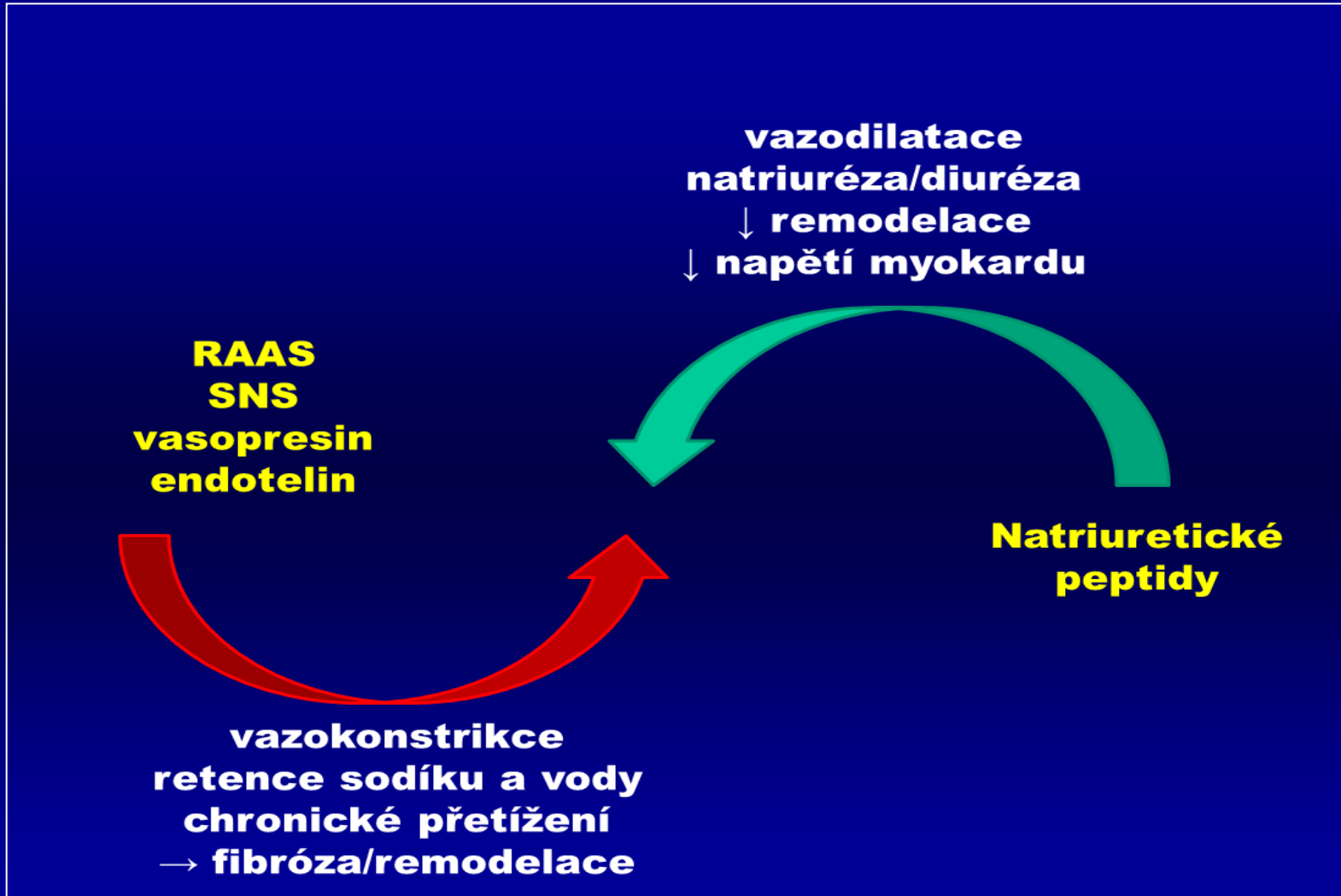
- ↓ tvorby reninu a aldosteronu
- ↓ sympatického nervového systému
- ↓ produkce ACTH a vasopresinu

Metabolické efekty

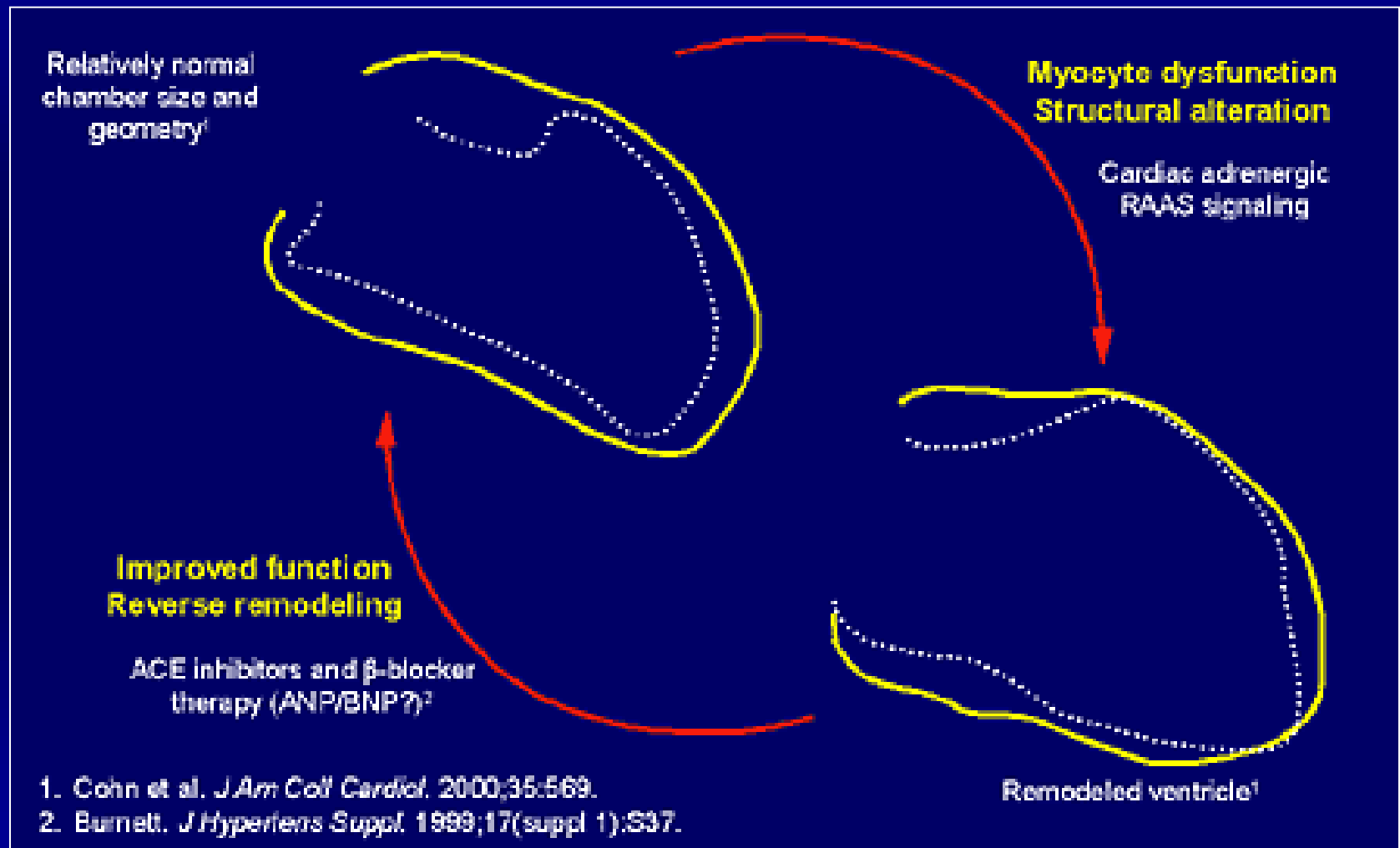
Patofyziologie srdečního selhání



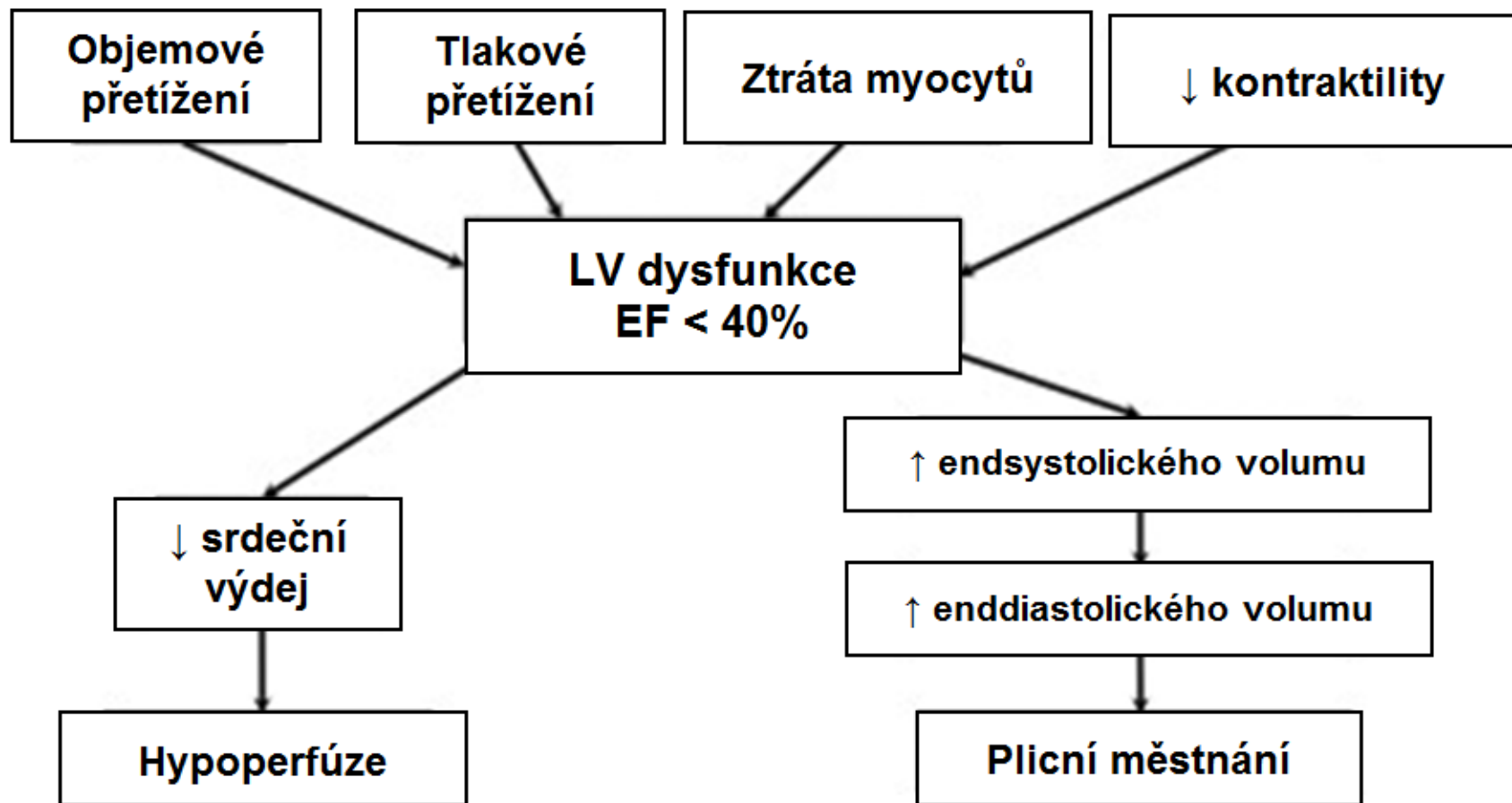
Současný model neurohumorální aktivace v průběhu srdečního selhání



Vztah aktivity neurohumorálního systému a reverzní remodelace



Dysfunkce levé komory



Diastolická dysfunkce komory

Definice

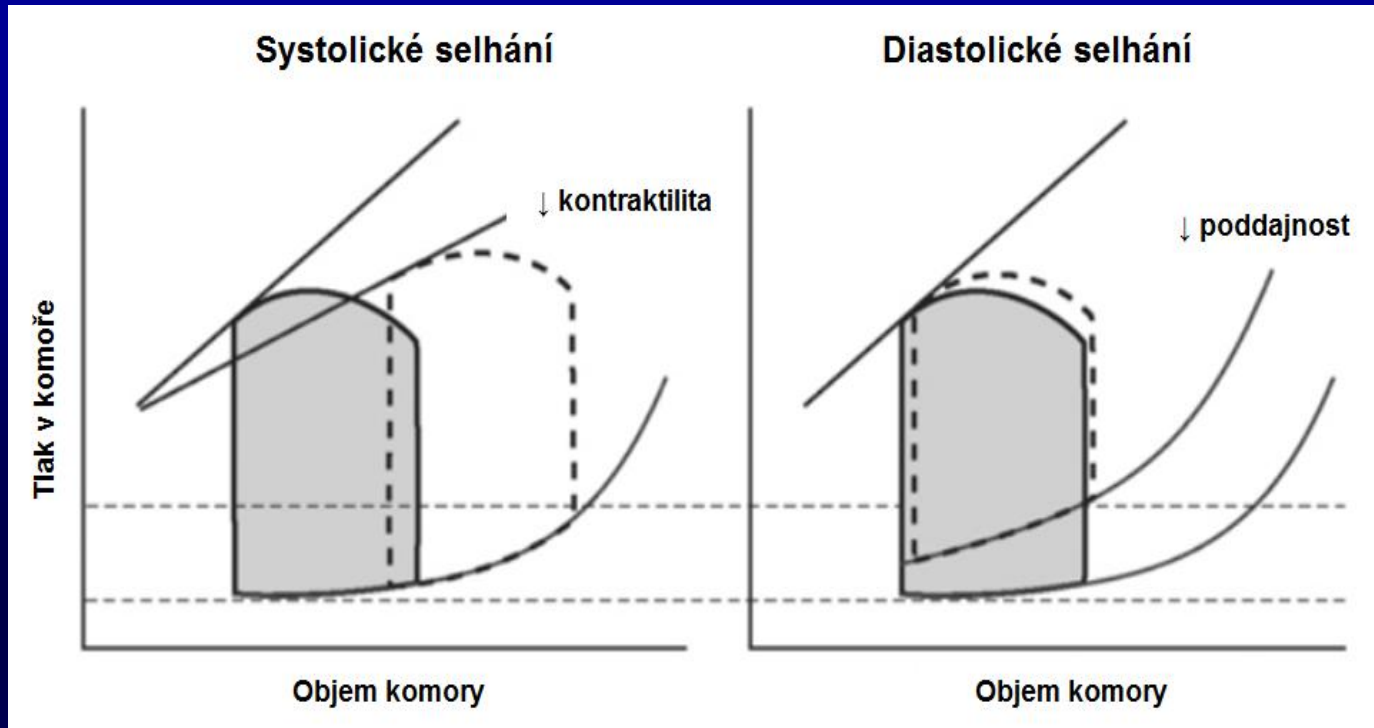
- porucha plnění srdeční komory způsobená poruchou relaxace nebo \uparrow poddajnosti stěny

\neq

Srdeční selhání se zachovalou ejekční frakcí (*HFpEF*)

- symptomy a příznaky + LVEF \geq 50%
- + \uparrow hladina natriuretických peptidů a/nebo alespoň jedno z dalších kritérií: **strukturální onemocnění** srdce (LVH/LAE) nebo **diastolická dysfunkce** levé komory

Diastolická dysfunkce komory



- alterace hemodynamiky v důsledku **poruchy relaxace a/nebo ↑ tuhosti stěny LK**, které vyžadují **↑ plicního tlaku LK**
- **↑ plicní tlak LK** se přenáší na síň, plicní řečiště a pravou komoru → srdeční selhání
- **aktivace neurohumorálních mechanismů (SNS, RAAS) →** **progrese remodelace a fibrózy myokardu**

Diastolická dysfunkce komory

Příčiny

- **porucha relaxace**
 - ICHS
 - věk
 - kardiomyopatie
- **porucha poddajnosti**
 - hypertrofie
 - fibróza myokardu (hypertenze, věk, ICHS)
 - restriktivní KMP
- **konstrikce perikardu**
- **tachykardie (zkrácení diastoly)**

Nejčastěji: arteriální hypertenze, ICHS, KMP

Predisponující faktory: věk, diabetes

Dyssynchronie komor

- dilatace a dysfunkce komory + poruchy vedení v oblasti Hisova svazku a Purkyňových vláken vedou k opoždění kontrakce různých částí myokardu

Typy dyssynchronie

- atrioventrikulární (\downarrow diastola \rightarrow \downarrow plnění, prodl. PQ)
- interventrikulární (IVMP $>$ 40ms nebo LV PEP $>$ 140ms)
- **intraventrikulární** (SPMWD $>$ 130ms)

Resynchronizační terapie

Arytmie

- **strukturální a funkční změny → častějších arytmiím (fibrilace síní, komorové arytmie, SES, KES, ...)**
- **potenciace – minerálové dysbalance, ischemie, nízká ejekční frakce LK → komorové arytmie**

Arytmií indukovaná kardiomyopatie

- systolická dysfunkce a dilatace komor s klinickou manifestací srdečního selhání vznikající v souvislosti s perzistující tachyarytmií
- reverzibilita změn po adekvátní léčbě vyvolávající tachyarytmie

Stupeň dysfunkce, rychlost progresu a reverzibilita změn závisí na:

- **typu arytmie**
 - těžší dysfunkce u komorových než u supraventrikulárních
- **délce trvání tachykardie** (nutnost odečtu PM)
- **frekvenci tachykardie**
 - riziko každá arytmie $>100/\text{min}$
 - čím vyšší SF, tím vyšší riziko

Porucha funkce ledvin - kardiorenální syndrom

- stav, kdy akutní nebo chronická dysfunkce jednoho
- orgánu může vyvolat akutní nebo chronickou dysfunkci orgánu druhého
- bidirekcionálnita vztahu
- selhání srdce \rightarrow \downarrow perfúze ledvin \rightarrow \uparrow RAAS + chronický zánět

Klasifikace:

Typ I: akutní CRS (akutní zhoršení srdeční funkce \rightarrow AKI)

Typ II: chronický CRS (CHF \rightarrow progresivnímu CKD)

Typ III: akutní renokardiální sy (náhlé zhoršení funkce ledvin \rightarrow srdeční dysfunkci)

Typ IV: chronický renokardiální sy (CKD \rightarrow selhání srdce)

Typ V: sekundární CRS (přítomnost kardiální a renální dysfunkce způsobená systémovým onemocněním - DM, sepse)

Kardiální kachexie

komplexní mechanismus:

- snížení produkce albuminu, vyšší ztráty bílkovin
- endotoxin z GIT stimuluje TNF a cytokiny (IL-1b, IL-6 a IFG)

Ztráta svalové hmoty

- inaktivita, katabolické cytokiny, rezistence na růstový hormon

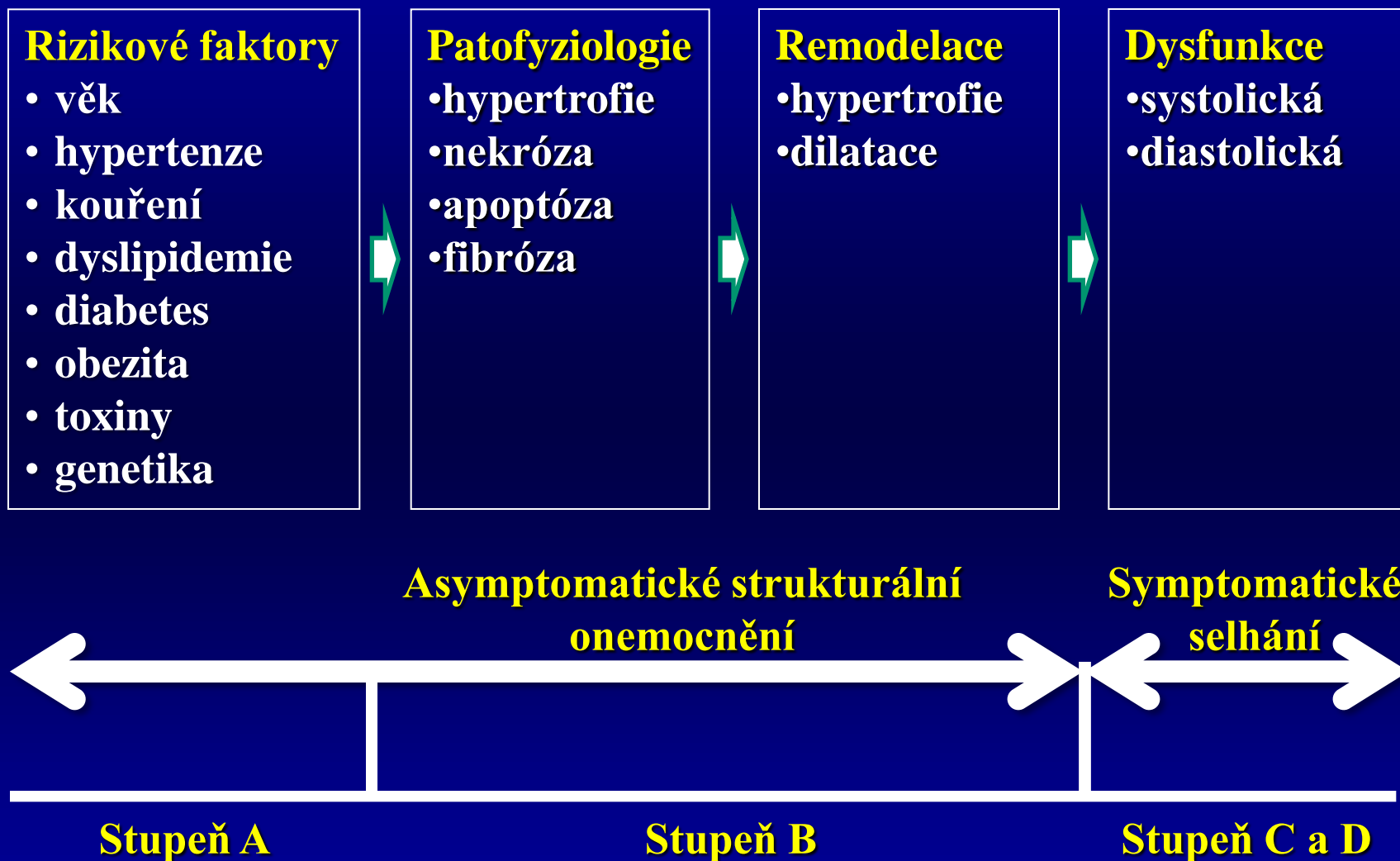
Poruchy spánku

- až 50% pacientů
- zpočátku typ obstrukční spánkové apnoe následně centrální spánková apnoe
- (změny citlivosti chemoreceptorů pro CO₂ v důsledku změn tonu sympatiku)

Anemie

- déle trvající a těžší srdeční selhání
- deficience železa nebo anemie chronických onemocnění
- příčina: porucha metabolismu železa a změny citlivosti na erythropoetin

Přirozený vývoj srdečního selhání





...děkuji za pozornost.