

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA



Doktorandská dizertační práce

**Identifikace preventabilních faktorů reperfuzečního poškození u
pacientů s akutním infarktem myokardu**

MUDr. Teodora Víchová

III. Interní – kardiologická klinika 3. LF UK a FNKV v Praze

Školitel: Doc. MUDr. Zuzana Mořovská PhD.

Praha 2016

PROHLÁŠENÍ:

Prohlašuji, že jsem dizertační práci na téma „Identifikace preventabilních faktorů reperfuzního poškození u pacientů s akutním infarktem myokardu“ vypracovala samostatně, a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze 2016

MUDr. Teodora Víchová

IDENTIFIKAČNÍ ZÁZNAM:

Víchová Teodora. **Identifikace preventabilních faktorů reperfučního poškození u pacientů s akutním infarktem myokardu.** [Identification of preventable factors of reperfusion injury in patients with acute myocardial infarction]. V Praze 2016. Počet stran: 91. Dizertační práce. Univerzita Karlova v Praze, 3. lékařská fakulta, III. Interní-Kardiologická klinika FNKV. Školitel: Doc. MUDr. Zuzana Moťovská PhD.

Klíčová slova: akutní infarkt myokardu, perkutánní koronární intervence, reperfuční poškození, čas do reperfuze

Key words: acute myocardial infarction, percutaneous coronary intervention, reperfusion injury, time to reperfusion

PODĚKOVÁNÍ

Mé poděkování patří všem, kteří se spolupodíleli na vytvoření této doktorandské práce. V první řadě patří mé poděkování mé školitelce Doc. MUDr. Zuzaně Mořovské, Ph.D., a to za cenné rady a odborné vedení po celou dobu mého doktorandského studia, za její trpělivost a důvěru. Velmi ráda bych také poděkovala Prof. MUDr. Petru Widimskému, DrSc., přednostovi III. Interní - kardiologické kliniky FNKV a 3.LF UK za jeho vstřícnost a odborné vedení v oblasti vědecké i klinické.

OBSAH

I.	Úvod	8
II.	Struktura práce, cíle, hypotézy	9
III.	Přehled problematiky.....	10
	1. Epidemiologie ICHS, AIM v České republice, srovnání s Evropou.....	10
	2. Patofyziologie akutního infarktu myokardu s ST-elevacemi.....	13
	3. Reperfuční terapie u pacientů se STEMI	14
	4. Reperfuční poškození	17
	4.1. Patofyziologie reperfučního poškození.....	18
	4.2. Komplikace reperfučního poškození.....	20
	4.3. Ovlivňující faktory reperfučního poškození	22
	5. Prognostické faktory u AIM.....	25
	6. Prevence reperfučního poškození.....	26
IV.	Původní práce.....	28
V.	Závěr	78
VI.	Seznam použité literatury k literárnímu přehledu	81

SEZNAM ZKRATEK

ACEI Inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu

AIM Akutní infarkt myokardu

AKS Akutní koronární syndrom

BBB Blokáda raménka Tawarova

CKD Chronická renální insuficience

ČR Česká republika

DM Diabetes mellitus

ESC Evropská kardiologická společnost

ICHS Ischemická choroba srdeční

IM Infarkt myokardu

KVO Kardiovaskulární onemocnění

MACE Závažné nežádoucí srdeční příhody

PPCI Primární perkutánní koronární intervence

ROS Volné kyslíkové radikály

STEMI Akutní infarkt myokardu s elevacemi ST úseků

TIMI Thrombolysis In Myocardial Infarction

I. Úvod

Ischemická choroba srdeční (ICHS) a akutní infarkt myokardu (AIM) patří mezi nejčastější příčiny mortality a srdečního selhání v rozvinutých zemích (Mozaffarian D. et al., 2015; Nichols M. et al., 2014). Nejčastějším patofyziologickým podkladem ischemické choroby srdeční je ateroskleróza- chronické zánětlivé onemocnění cévní stěny, jež je svým rozšířením považována na největší neinfekční epidemii v současnosti.

Aktuálně používané invazivní techniky reperfuze myokardu, implantace lékových stentů a antiagregační terapie u AIM, zdokonalovány během několika posledních dekád, umožnily zlepšení přežívání pacientů s AIM (Fox AK. et al., 2007). S pokroky v léčbě a redukcí mortality ale zároveň dochází k nárůstu incidence srdečního selhání a frekvence hospitalizací, co představuje nejen významný medicínský, ale i ekonomický problém (Nichols M. et al., 2014). Snaha o prevenci myokardiálního poškození a zachování funkce srdečních komor je v současnosti jedním z důležitých aspektů léčby AIM. Součástí této snahy je zejména prevence ischemického a reperfuzního poškození, které jsou hlavním patofyziologickým podkladem preventabilního srdečního selhání a z něj vyplývajících komplikací. Ohroženi jsou zejména pacienti s AIM s elevacemi ST segmentů (STEMI) kde dochází k úplnému uzávěru koronární arterie a postižený okrsek myokardu tak zůstává zcela bez perfuze. Nejdůležitějším faktorem ovlivňujícím intenzitu a rozsah ischemie a následného reperfuzního poškození je u STEMI doba do reperfuze. Kratší doba do reperfuze je asociována s menším rozsahem poškození kontraktilní funkce komor a s nižší mortalitou. Jedním z nejdůležitějších způsobů prevence ischemického a reperfuzního poškození je proto snaha o redukcí časového intervalu mezi začátkem ischemie a reperfuzí.

II. Struktura práce, cíle, hypotézy

Tato dizertační práce se v úvodní, teoretické části, věnuje přehledu dostupných poznatků o ischemickém a reperfučním poškození u akutního infarktu myokardu a na základě literatury zkoumá možné způsoby jeho prevence.

Na základě těchto poznatků jsou formulovány základní hypotézy jako východiska pro druhou část práce :

1. Čas do reperfuze je nadále nejdůležitějším preventabilním faktorem ischemického a reperfučního poškození
2. Je nutné charakterizovat subpopulace pacientů s vyšším rizikem pozdní reperfuze a reperfučního poškození, a na základě těchto charakteristik navrhnout vhodná preventivní opatření

III. Přehled problematiky

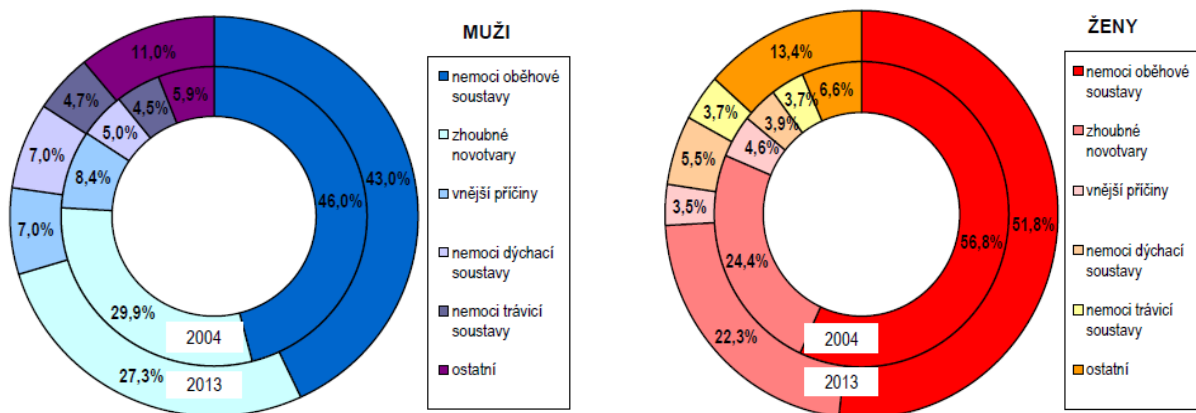
1. Epidemiologie ICHS, AIM v České republice, srovnání s Evropou

Kardiovaskulární onemocnění (KVO) jsou dlouhodobě hlavní příčinou mortality jak v Evropě, tak i v České republice. Podíl zemřelých v jejich důsledku činil v ČR v roce 2013 47 % (**Obr. 1**).

Za více než polovinou těchto úmrtí stojí chronické a akutní formy ICHS. Za posledních deset let se úmrtnost na KVO snížila o 20 % (**Obr. 2**), v porovnání s rokem 2012 standardizovaná míra úmrtnosti poklesla o 4,7 % (ÚZIS, zemřelí 2013)- především zásluhou účinnějších diagnostických a terapeutických postupů které snížily úmrtnost na akutní formy onemocnění - infarktu myokardu a cévní mozkové příhody. Úmrtnost na AIM poklesla v ČR od r. 2005 z 7 310 zemřelých na 5 317 v roce 2014. Úmrtnost na chronické formy ICHS však roste. V r. 2005 byla úmrtnost na ICHS 15 732 obyvatel, v r. 2014 20 032 (ČSÚ, Zemřelí 2015). Zvyšující se prevalence chronických forem KVO i neměnící se intenzita úmrtnosti na tato onemocnění je paradoxně důsledkem zlepšení lékařské péče či nových léčebných postupů, kdy osoby neumírají na akutní formu onemocnění, ale rozvine se forma chronická, která se pak stává prvotní příčinou úmrtí.

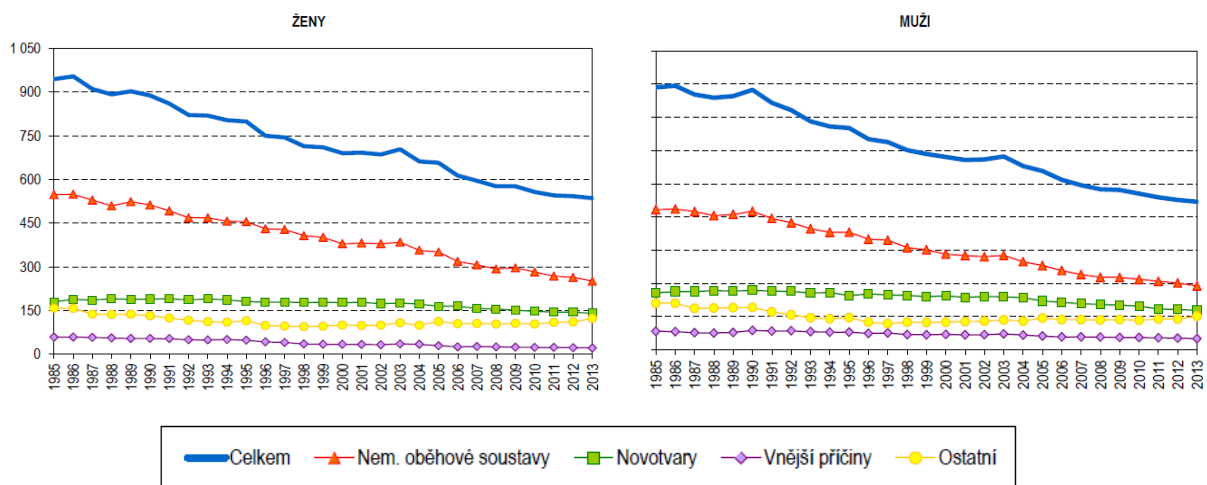
Kardiovaskulární onemocnění jsou také nejčastějším důvodem hospitalizace. Pacienti byli v r. 2012 především hospitalizováni pro ICHS (20 %), z toho 7,4 % tvořil infarkt myokardu (ÚZIS, Hospitalizovaní v nemocnicích, 2012).

Obr. 1. Struktura zemřelých v ČR podle příčin v letech 2004 a 2013



Zdroj: ÚZIS Zemřelí 2013

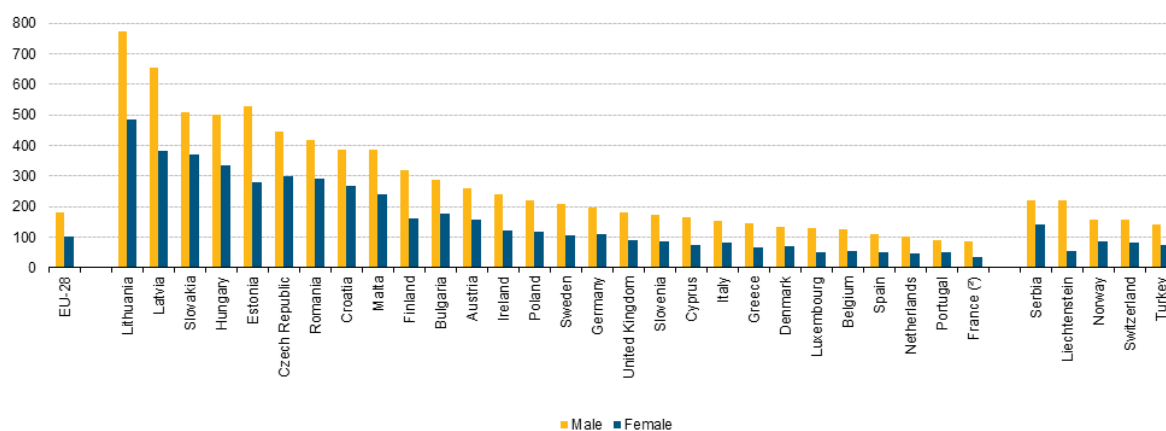
Obr. 2. Vývoj standardizované úmrtnosti v ČR podle příčin smrti (na 100 000 osob)



Zdroj: ÚZIS Zemřelí 2013

V Evropě je zastoupení KVO na úmrtnosti podobné, v průměru 46% ze všech zemřelých, podíl ICHS je 20% (Nichols M. et al., 2014). V porovnání s EU, Česká republika převyšovala v r. 2012 průměr vyspělých zemí EU u standardizované míry úmrtnosti na KVO o více než 53 %, výrazněji u ICHS (o 98 % u mužů a 133 % u žen) (**Obr. 3**)

Obr. 3. Úmrtí v důsledku ischemických chorob srdečních v EU– standardizovaná míra úmrtnosti, 2012 (na 100 tis obyvatel)



(*) EU-28: estimates. The figure is ranked on the average of male and female.

(†) 2011.

Source: Eurostat (online data code: hlth_cd_asdr2)

Zdroj: Eurostat ([hlth_cd_asdr2](https://ec.europa.eu/eurostat/tgm/table.do?tab=table&init=1&language=en&plugin=1))

Odhadovaná incidence potvrzeného akutního koronárního syndromu (AKS) na počet obyvatel v České republice ve dvou krajích, které se zúčastnily registrů CZECH-1 a CZECH-2 (Liberecký a Jihočeský), byla 3 248, respektive 2 149 případů/milion/obyvatel. Odhadovaná incidence potvrzeného IM v registrech CZECH-1 a CZECH-2 byla 1 960, respektive 1 680 případů/milion obyvatel/rok, a odhadovaná incidence STEMI byla 661, resp. 652 případů/milion obyvatel/rok (Tousek P. et al., 2014).

Incidence STEMI v ČR je srovnatelná s vyspělými státy EU (Švédsko, Belgie) či USA: 66 STEMI/100 000 obyvatel/ rok (Steg PG. et al., 2012).

Hospitalizační mortalita neselektovaných pacientů se STEMI dle národních registrů zemí ESC se pohybuje mezi 6% a 14% . Nemocniční mortalita pacientů se STEMI, u nichž byla v registrech CZECH-1 a CZECH-2 provedena PCI, činila 5,5 %, resp. 5,1 %, nemocniční a 30-denní mortalita všech pacientů se STEMI v registru CZECH-2 byla 6,1 %, respektive 7,3 %. Výsledky se mírně liší

od údajů Národního registru kardiovaskulárních intervencí (NRKI, 2012), kdy za rok 2012 byla 30-denní mortalita 8.2% (6% u pacientů do 75 let a až 17.2% u pacientů starších 75 let).

Dlouhodobá mortalita pacientů se STEMI je relativně vysoká, dle NRKI byla celková roční mortalita u 1. PCI 12.9% (9% u pacientů do 75 let a 28.1 % u pacientů starších 75 let), dle jiného amerického prospektivního registru dosahovala 5-letá celková mortalita pacientů po PPCI až 23% (Pedersen F. et al., 2014).

2. Patofyziologie akutního infarktu myokardu s ST-elevacemi

STEMI je klinický syndrom definovaný charakteristickými symptomy akutní myokardiální ischemie společně s průkazem myokardiální nekrózy a je asociován s perzistujícími elevacemi ST segmentů na EKG. Diagnostická kritéria pro ST elevace jsou definována v Doporučeních Evropské kardiologické společnosti (ESC) pro management STEMI (Steg PG. et al., 2012). Za ekvivalent ST elevací je považován (i předpokládaně) nově vzniklý blok levého raménka Tawarova (LBBB).

U infarktu typu STEMI dochází k ischemii myokardu důsledkem úplného uzávěru segmentu epikardiální tepny jež daný okresek myokardu zásobuje. Podkladem je nejčastěji destabilizace (ruptura či eroze) aterosklerotického plátu - dle sekčních nálezů až v 95% případů. Vzácněji vzniká na podkladě embolizace, spontánní disekce koronárních tepen, vaskulitidy, kongenitálních anomálií či trombóze v koronárních tepnách bez aterosklerotických změn (trombofilní stavy). Následná expozice a uvolnění subendoteliálních faktorů spouštějí aktivaci trombocytů a koagulační kaskádu vyúsťující v nasedající trombózu, vazokonstrikci a rovněž zánětlivou reakci, které mohou přesahovat místo původní destabilizace plátu.

Při prolongované ischemii dochází postupně k ireverzibilní nekróze kardiomyocytů. Za časovou hranici určující přechod mezi ischemií a nekrózou (či apoptózou) je většinou na základě experimentálních dat považováných 20 minut trvání ischemie, v reálné situaci je však tato doba modifikována mnohými faktory, jako např. zda je okluze koronární tepny perzistentní či intermitentní, na citlivosti myocytů vůči ischemii, na individuálních nárocích na přísun kyslíku a živin, event. přítomnost preconditioningu či kolaterál v postižené části řečiště. V roce 1977 byl Reimerem (Reimer KA. et al., 1977) popsán tzv. „wavefront“ fenomén propagace myokardiálního poškození při akutním IM. V experimentech s ligací a.circumflexa u psích modelů byla srovnávána velikost oblasti ireverzibilní nekrózy kardiomyocytů s velikostí oblasti s potenciálně reverzibilními ischemickými změnami. Byla prokázána jasná propagace rozsahu ireverzibilního poškození s postupujícím časem.

Hlavním cílem léčby akutního STEMI je proto snaha o co nejčasnější zprůchodnění uzavřeného segmentu infarktové tepny a umožnit tím reperfuzi a záchranu části tkáně zásobené danou tepnou, a to buď farmakologickou lýzou obturujícího trombu (fibrinolýza) anebo mechanickým rozrušením trombu s následnou implantací intrakoronárního stentu (PCI).

3. Reperfuční terapie u pacientů se STEMI

V současné praxi je preferovanou metodou reperfuze primární perkutánní koronární intervence (PPCI) (Steg PG. et al., 2012). V porovnání s fibrinolýzou vede časná PCI k důslednější a prediktabilnější rekanalizaci epikardiální tepny, snižuje riziko intrakraniálního krvácení a iktu, redukuje incidenci rekurentní ischemie a reinfarktu a zlepšuje přežívání (Fox KA. et al, 2007; Zijlstra F. et al., 2002).

V Evropě patří Česká republika mezi země s nejvyšším procentem pacientů se STEMI, u nichž je provedena PPCI, a s nejvyšším počtem PPCI na jeden milion obyvatel. Dle registrů CZECH 1 a CZECH 2 z r. 2005 a 2012 byla urgentní angiografie provedena u 92 % pacientů se STEMI v registru CZECH-1 a u 94 % nemocných v registru CZECH-2, z toho PPCI byla následně provedena u 87 %, resp. 89 % případů (Tousek P. et al., 2014). S rozšířením PPCI jako reperfuční techniky a jejím zdokonalováním souvisí i pokles krátkodobé i dlouhodobé mortality pacientů se STEMI za poslední dvě dekády.

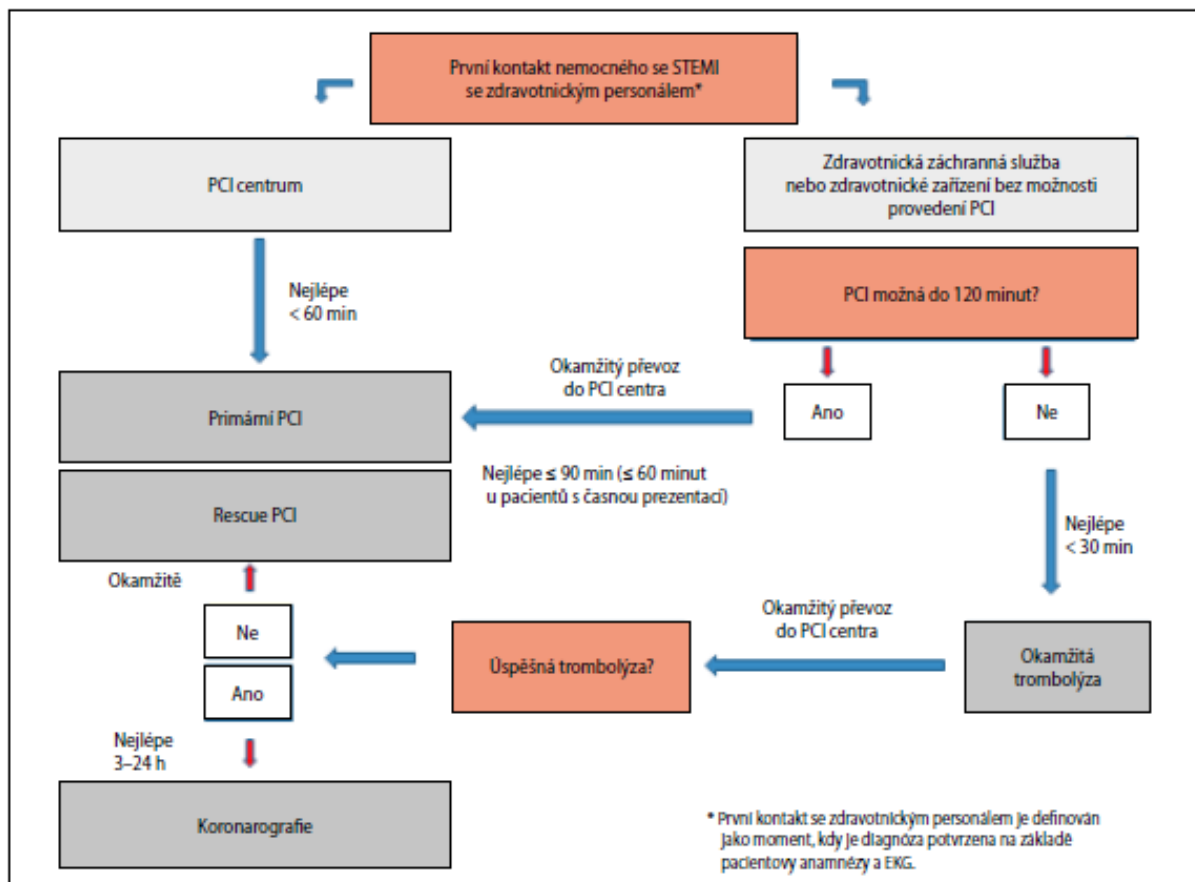
Aplikace fibrinolýzy by měla být vyhrazená na podmínky, kdy je PCI nedostupná v průběhu 120 minut od prvního kontaktu se zdravotnickým personálem a měla by být následována angiografickým vyšetřením a eventuální rescue PCI po příjezdu do PCI centra. V ČR se fibrinolýza již prakticky nevyužívá vzhledem k dostupnosti PCI center ze všech oblastí v rámci doporučeného časového intervalu. V některých zemích Evropy je však fibrinolýza stále aplikována, zejména v geograficky méně dostupných oblastech, či při menší hustotě PCI center.

Vzhledem k závislosti efektivity reperfuze na čase trvání ischemie je PCI u STEMI emergentním výkonem který by měl být proveden co nejdříve, nejpozději však do 12 hodin od začátku obtíží (t.j. od předpokládaného začátku ischemie), v tom případě hovoříme o primární PCI (PPCI). V současnosti Guidelines ESC doporučují PCI i po uplynutí této doby v případě klinické či elektrokardiografické (EKG) evidence pokračující ischemie, i vzhledem k tomu, že začátek doby obtíží může být nejasný anebo bolest či nález na EKG mohou být přerušované (tzv. „koktající“) (Steg PG et al., 2012). Na přínos provedení PCI u pacientů bez přítomných známek pokračující ischemie po 12 hodinách trvání IM zatím neexistuje jednoznačný konsenzus, jelikož důkazy se i přes množství randomizovaných studií různí. Některé menší studie prokázaly

částečně pozitivní výsledky pozdní reperfuze, jako snížený výskyt kardiovaskulárních příhod (Horie H. et al. 1998; Erne P. et al., 2007), zlepšení ejekční frakce levé komory (Steg PG et al., 2004) a redukci velikosti infarktového ložiska (Schomig A. et al., 2005). Na druhé straně, zatím největší multicentrická randomizovaná studie Occluded Artery Trial (Hochman JS. et al., 2006) ukázala, že reperfuze úplného uzávěru infarktové tepny 3-28 dnů po akutním infarktu myokardu nepřinesla žádný benefit, naopak vedla k významně vyššímu výskytu reinfarktu v průběhu 3-letého sledování.

Snahou zdravotnických systémů by mělo být poskytnutí PPCI co největšímu počtu pacientů v co nejkratším možném časovém intervalu, a to v specializovaných PCI centrech se zkušeným zdravotnickým personálem. Tomu je přizpůsobena jednak logistika přednemocniční diagnostiky a transportu pacienta do PCI centra, jednak postup po příjezdu do nemocnice. Doporučený postup a časové intervaly od prvního kontaktu pacienta se zdravotnickým systémem do léčby jsou uvedeny v Guidelines pro léčbu STEMI ESC (**Obr. 4**).

Obr. 4. Přednemocniční a nemocniční manažment STEMI



Zdroj: Guidelines ESC pro léčbu STEMI 2012 (Steg PG. et al., 2012)

4. Reperfuční poškození

Důsledkem obnovení průtoku krve v ischemické tkáni následujícího po farmakologické či mechanické reperfuzi je tzv. reperfuční poškození. Zahrnuje komplexní procesy vedoucí ke kritickému myokardiálnímu a vaskulárnímu buněčnému poškození nad rámec samotného poškození ischemií- nekrózu a apoptózu buněk, které byly před reperfuzí ještě viabilní. Patofyziologickým podkladem jsou zejména oxidační stres, iontová dysbalance a zánět (Ferrari R. et al., 2004). Předpokládá se, že buněčná dysfunkce, apoptóza a nekróza vedou k omráčení myokardu, reperfučním arytmiím, mikrovaskulární dysfunkci a mohou vyústit až v letální reperfuční poškození. Vzhledem k neodlučitelnosti reperfuzi od ischemie (reperfuzi nemůže

nastat tam, kde nebyla ischemie) je rovněž používán termín „ischemicko-reperfuzní poškození“.

4.1. Patofyziologie reperfuzního poškození

4.1.1. Oxidační stres

Klíčovou roli u reperfuzního poškození hraje oxidační stres (Ferrari R. et al., 2004). Volné kyslíkové radikály (ROS) jsou nejdůležitějšími zástupci volných radikálů v biologických systémech. Patří mezi ně zejména superoxidový anion, hydroxylový radikál a tripletový anebo singletový O₂ (Misra MK. et al., 2009). Molekuly ROS jsou charakterizovány jedním anebo vícerymi nespárovanými elektrony, jsou nestabilní a rychle interagují s molekulami v jejich okolí.

Jsou produkovány v malém množství buněčným metabolismem za normálních podmínek: oxidativní fosforylací v mitochondriích, různými enzymovými systémy jako je např. NADH/NADPH oxidáza v endotelových buňkách, buňkách hladkých svalů cév a neutrofilech, či xanthin-oxidáza v endotelu (Duilio C. et al., 2001). Za fyziologických podmínek tyto procesy organismus nepoškozují protože ROS jsou udržovány v nízkých koncentracích enzymovými (glutathion peroxidáza, kataláza, superoxidodismutáza) anebo nonenzymovými funkcemi endogenních antioxidantů (glutathion, thioredoxin).

Křehká rovnováha je porušena při excesivní produkci volných radikálů anebo snížené antioxidantní kapacitě. Tato nerovnováha je známá jako oxidační stres, který hraje důležitou roli v srdeční patofyziologii. Během ischemie jsou poškozeny buněčné obranné mechanismy a aktivita antioxidantů se snižuje a zvyšuje se produkce ROS. Náhlé obnovení průtoku v předtím

ischemické tkáni (ať již cestou fibrinolýzy, PCI či spontánní) způsobí rychlé nárůst koncentrace ROS, což může vyústit v paradoxní prohloubení tkáňového poškození.

Dochází k alteraci mitochondriální a nukleární DNA, cross-linkingu proteinů a peroxidaci lipidů, vyúsťující v mutace, denaturaci proteinů a ztrátu funkce enzymů a membránových pump. Kromě strukturálního poškození dochází k aktivaci četných řetězových regulačních reakcí jako je apoptóza (TNF- α receptor/ kaspázová reakce), aktivace transkripčních faktorů, adhezních molekul a prozánětlivých cytokinů (Zweier JL., Talukder MA., 2006).

4.1.2. Iontová nerovnováha a změny pH

Poškození sarkolemálních a intracelulárních membrán během ischemie a následně reperfuze narušuje ATP-dependentní zpětné vychytávání Na⁺ a Ca²⁺ a vede k nefyziologickým koncentracím těchto iontů na obou stranách membrány, co může vést až k nekróze myocytů. (Varadarajan SG. et al., 2001). Během akutní myokardiální ischemie klesá intracelulární pH na hodnotu méně než 7.0, přičemž při reperfuzi je znovu rychle nastoleno fyziologické pH cestou vyplavení laktátu a aktivací Na⁺-H⁺ a Na⁺-HCO⁻ iontové pumpy. Tato prudká změna pH přispívá k zániku kardiomyocytů (Karmazyn M., 1999).

4.1.3. Záněť

Ischemický insult a následně ROS uvolňují kaskádu prozánětlivých cytokinů (TNF- α , IL-1 β , IL-6) a expresi adhezních molekul. Dochází k masivní aktivaci zánětlivých buněk, zejména neutrofilů (Duilio C. et al., 2001). Atrakce a aktivace leukocytů rovněž způsobuje zvýšenou destičkovou aktivaci, formaci trombů v mikrocévách, mikrovaskulární edém a dysfunkci, vyúsťující v agravaci ischemie a zvětšení primárního infarktového ložiska. Oxidační stres společně se

zánětem se dále se zúčastňují procesů regulace apoptózy a remodelace myokardu a přispívají k vyšší incidenci MACE v poinfarktovém období (Sun Y., 2009).

4.2. Komplikace reperfuzního poškození

Z formálního hlediska je možné účinky reperfuzního poškození rozdělit podle jednotlivých klinických projevů, jsou však ve skutečnosti propojené a nelze je od sebe oddělit. Omráčení myokardu a reperfuzní arytmie mají většinou reverzibilní charakter.

4.2.1. Omráčený myokard

Omráčení myokardu (myokardiální stunning) zahrnuje reverzibilní post-ischemickou kontraktilní dysfunkci, přetrvávající i přes obnovení koronárního průtoku a absenci ireverzibilního poškození. Je výsledkem negativního působení oxidačního stresu a intracelulárního přetížení kontraktilního aparátu myocytů ionty po perfuzi. Kontraktilita je obvykle obnovena do několika dnů (Hearse DJ., 1991).

4.2.2. Reperfuzní arytmie

Další komplikací reperfuzního poškození jsou reperfuzní arytmie, nejčastěji komorového původu, které jsou potencionálně maligní. Jednou z příčin je iontová dysbalance na membránách kardiomyocytů (Shattock MJ. et al., 1991; Yamada M. et al., 1990). V současné praxi jsou většinou rychle diagnostikovány a léčeny.

4.2.3. Mikrovaskulární dysfunkce

Přes dosažení optimálního průtoku v epikardiální tepně cestou PPCI a adjuvantní antitrombotickou terapii nedochází u části léčených k obnovení perfuze myokardu na tkáňové

úrovni. Předpokládanými mechanismy, které se můžou podílet na mikrovaskulárním poškození, jsou: 1) embolizace součástí aterosklerotické léze (aterosklerotické drtě), s přímou obstrukcí koronární mikrocirkulace; 2) trombocyty a agregáty trombocytů s leukocyty, které jsou uvolňovány z trombu v koronární tepně, nebo jsou tvořeny přímo v mikrocirkulaci jako součást zánětlivé reakce spojené s STEMI; 3) vazokonstrikce indukovaná solubilními vazokonstrikčními substancemi z infarktové léze; 4) extravaskulární útlak koronární mikrocirkulace v důsledku edému okolního myokardu a 5) přímá fyzikální destrukce endotelia kapilár (Kloner RA. et al., 1974; González-Flecha BJ. et al., 1993). Mikrovaskulární dysfunkce se může projevit při koronární angiografii u pacientů po PPCI jako zpomalený průtok koronární tepnou. Tento stav, označován jako fenomén “no-reflow”, zůstává velkou výzvou léčby pacientů s STEMI (Harrison RW. et al., 2013; Ito H. et al., 1996; Fernandes MR. et al., 2012). Vyskytuje se u 10-30% pacientů po obnovení normálního průtoku koronární tepnou. Evaluace fenoménu no-reflow je možná kromě výše uvedené koronární angiografie i pomocí různých projevů poškození mikrocirkulace, jako je měření rezoluce ST-segmentů (Bainey KR. et al., 2008; Anderson RD. et al., 2002), myokardiální blush grade (Araszkiwicz A. et al., 2007; van 't Hof AW. et al., 1998), kontrastní echokardiografie (Galiuto LB. et al., 2008), scintigrafie myokardu (Kondo M. et al., 1998) anebo vyšetření srdce magnetickou rezonancí (Yan AT. et al., 2006; Hombach V. et al., 2005).

4.2.4. Letální reperfuční poškození

Ireverzibilní poškození a zánik kardiomyocytů které byly na konci ischemické události ještě viabilní. Je výsledkem působení výše uvedených patofyziologických mechanismů, jako je oxidační stres, iontová dysbalance a změny permeability membrán, zejména mitochondriální. Experimentální modely v laboratorních i klinických podmínkách naznačují, že letální reperfuční

poškození může zodpovídat až za 50% finální velikosti infarktového ložiska (Piper HM. et al., 1998). Výrazně redukuje přínos myokardiální reperfuze a představuje cíl snahy o kardioprotekci u pacientů s STEMI podstupujících PPCI.

4.2.5. Chronické srdeční selhání

Dle studií prováděných pomocí magnetické rezonance, EKG a laboratorních markerů jsou reperfuzní poškození a zánět v poinfarktovém období nezávisle asociovány s remodelací komor a chronickým srdečním selháním (Hombach V. et al., 2005).

Studie založené na echokardiografické diagnostice prováděné ve Velké Británii naznačují, že prevalence srdečního selhání je v populaci starší 45 let okolo 23% (Davies M. et al., 2001). Odhadem 25 až 50% těchto lidí má v anamnéze AIM. Databáze US National Registry of Myocardial Infarction (NRFMI) uvádí, že přibližně 20% pacientů hospitalizovaných s AIM mělo srdeční selhání při přijetí a 9% po propuštění (Spencer FA. et al., 2002). Ve velké prospektivní randomizované studii HORIZONS-AMI (Kelly DJ. et al., 2011) byla výchozí incidence srdečního selhání před STEMI 2.6%, 1 měsíc po PPCI 4.6% a 5.1% po 2 letech. U pacientů bez srdečního selhání před IM, u kterých se rozvinulo po PCI, byla incidence celkové mortality po 2 letech sledování signifikantně vyšší (7.3% vs 2.0%).

4.3. Ovlivňující faktory reperfuzního poškození

Existuje množství faktorů s potenciálem ovlivnit výskyt a intenzitu reperfuzního poškození. Patří mezi ně zejména trvání ischemie, vrozené i získané predispozice a komorbidity spojené s mikrovaskulární dysfunkcí a zvýšenou aktivací krevních destiček (hyperlipidémie, diabetes mellitus, chronické onemocnění ledvin atd.), dále způsob a efektivita reperfuzní terapie, antitrombotická léčba, hypolipidemická léčba a další.

4.3.1. Časový faktor

Doba trvání ischemie je jedním z nejdůležitějších determinant finálního rozsahu AIM a prognózy pacientů (The GUSTO Angiographic Investigators, 1993). Trvání ischemie determinuje nejen rozsah přímého poškození tkáně v důsledku ischemie, ale i intenzitu oxidačního stresu a reperfučního poškození (Feng Y. et al., 2010). Časně obnovení koronární perfuze je zásadním cílem léčby zejména STEMI, u něž je hlavním patofyziologickým mechanismem kompletní uzávěr koronární tepny.

4.3.2. Efektivita reperfuze

Randomizované studie opakovaně potvrdily efektivitu časně PPCI (do 12 hodin od vzniku symptomů), kdy je dosaženo kompletního obnovení průtoku v infarktové tepně přibližně u 90% pacientů v porovnání s farmakologickou reperfuzí fibrinolýzou, která je efektivní jen u přibližně 40–60% pacientů (The GUSTO Angiographic Investigators 1993; Grines CL. et al., 1993). Účinnost obou metod klesá s časem do reperfuze, tato závislost je výraznější u fibrinolýzy (Zijlstra F. et al., 2002). Čas do reperfuze negativně koreluje s průchodností epikardiální tepny a determinuje mikrovaskulární perfuzi a velikost infarktového ložiska (De Luca G. et al., 2013; Maeng M. et al., 2010; Tarantini G. et al., 2005; Kondo M. et al., 1998).

Úspěšnost reperfuze epikardiální tepny je základním předpokladem reperfuze na tkáňové úrovni postižené oblasti, nicméně až v 16-25% nedojde k obnovení mikrocirkulace i přes kompletní obnovení průtoku v epikardiální tepně (Fernandes R. et al., 2012).

Nově používané protidestičkové léky, perorálně podávaný prasugrel a ticagrelor a intravenózní cangrelor, vykazují podle velkých randomizovaných studií ve srovnání s dosud používaným clopidogrelem vyšší potenciál redukovat nežádoucí ischemické příhody u

pacientů s AKS (Wang WE. et al., 2014; Montalescot G. et al., 2009; Wallentin L. et al., 2009). Mechanismem jejich účinku je efektivnější inhibice aktivace destiček, které se kromě formace trombu v epikardiální tepně podílí i na mikrovaskulární dysfunkci tvorbou mikroembolů a prozánětlivých chemoatraktantů.

4.3.3. Komorbidity

Diabetes mellitus a chronické onemocnění ledvin

Diabetes mellitus (DM) a chronické onemocnění ledvin (CKD) jsou metabolická onemocnění spojená s abnormální mikrovaskulární funkcí i při absenci koronární stenózy při angiografickém vyšetření. Tato onemocnění jsou asociována s vyšším oxidačním stresem, abnormální autonomní regulací vaskulárního tonu, zvýšenou agregabilitou krevních destiček a alterovanou vasodilatační odpovědí na hypoxii. Hyperglykémie je rovněž významným rizikovým faktorem postinfarktové mortality u jedinců s i bez DM. Tento efekt je rovněž připisován glukózou indukované nadměrné produkce ROS aktivujících apoptózu. Hyperglykémie též zvyšuje hladinu cirkulujících zánětlivých cytokinů IL-6 and TNF- α . Dle práce Ostena (Osten MD. et al., 2008), přítomnost CKD nezávisle predikovalo postprocedurální incidenci horší reziduální stenózy (>20%), počet technicky neúspěšných implantací stentu a nejmenší průměr stentů, což byly parametry významně asociovány s hospitalizačními MACE.

Hypertenze a hypercholesterolémie

Dle zvířecích i lidských experimentálních modelů je zvýšená hladina cholesterolu spojená se sníženou produkcí NO vaskulárním endotelem, vyšší produkcí superoxidu, zhoršenou vaskulární reaktivitou a zvýšenou lokální akumulací leukocytů (Lefer AM., Ma XL., 1993). U hypertenze je hlavním mechanismem spojeným se zvýšenou aktivitou ROS a zánětlivých

elementů systém renin-angiotensin aldosteron (Fleetwood G. et al., 1991). Navíc je hypertenze častěji spojená s výskytem hypertrofie myokardu který je dalším rizikovým faktorem reperfuzního poškození. Přispívá k němu alterace metabolismu kalcia a energetického metabolismu kardiomyocytů a dále anatomické a funkční abnormality koronárního zásobení jako je snížená kapilární densita a koronární rezerva (Anderson RD. et al., 1990).

5. Prognostické faktory u AIM

Prognózu pacientů s AIM ovlivňuje řada faktorů, mezi nejdůležitější patří věk >65 let, snížená funkce LK, Killip třída >2 při přijetí, DM a zvýšený sérový kreatinin. Rozsah infarktového ložiska je jedním z nezávislých prediktorů morbidity a mortality (Fernandes MR. et al., 2012). Pacienti, u nichž dojde nejen k obnovení průtoku v epikardiální tepně, ale i na úrovni mikrocirkulace, mají menší rozsah nekrózy myokardu a lepší regionální i globální kontraktilní funkci komor, nižší výskyt nežádoucích příhod a mortalitu než pacienti s neúplným obnovením průtoku v infarktové tepně. Naopak, důsledkem mikrovaskulární obstrukce a reperfuzního poškození je větší rozsah infarktového ložiska, vyšší pravděpodobnosti komorových arytmií, srdečního selhání, kardiogenního šoku a smrti (Fernandes MR. et al., 2012; Iliceto S. et al., 1996).

Dle většiny studií je riziko srdečního selhání u hospitalizovaných pacientů s AIM vyšší u starších pacientů, žen, s předchozími kardiálními symptomy a anamnézou DM (Hellermann JP. et al., 2002). Některé práce naznačují bimodální výskyt srdečního selhání s druhým vrcholem po čtvrtém dni po přijetí (Ali AS. et al., 1999), kdy mezi rizikové faktory patří navíc i anamnéza hypertenze, mužské pohlaví, vstupní TIMI flow 0 a tachykardie. Srdeční selhání třídy NYHA III a IV je častější po předním AIM než u jiných lokalizací (Kelly DJ. et al., 2011)

6. Prevence reperfučního poškození

Možnosti prevence ireverzibilních forem reperfučního poškození- mikrovaskulární dysfunkce a letálního reperfučního poškození jsou předmětem intenzivního výzkumu.

Nové intervenční a farmakologické možnosti, mezi které patří premedikace novými účinnějšími protidestičkovými léky (Montalescot G. et al., 2009; Wallentin L. et al., 2009; Brener SJ. et al., 2014), dále trombektomie/ aspirace intrakoronárního trombu (Fröbert O. et al., 2013; Vlaar PJ. et al., 2008) a aplikace intrakoronárních antagonistů glykoproteinu IIb/IIIa během PCI (De Luca G. et al., 2012) v posledních letech významně zlepšily mikrovaskulární perfuzi a prognózu pacientů s AIM.

Implantace stentu během PCI přispívá k redukci no-reflow mechanickým přichycením trombu k stěně tepny a prevencí distální mikroembolizace. Rovněž trombektomie prokazatelně zlepšuje perfuzi, podle subanalýzy studie REMEDIA došlo po aspiraci trombu k významnému zlepšení mikrovaskulární dysfunkce evaluované pomocí kontrastní echokardiografie (Galiuto L. et al., 2006).

Některá farmaka, mezi něž patří statiny a ACEI, se spolupodílí na prevenci reperfučního poškození. Statiny vykazují pleiotropní efekt ochrany před oxidačním stresem- zvyšují biologickou dostupnost NO čímž dochází k inhibici interakce leukocytů s endotelem a zvyšují produkci adenosinu (Laufs U. et al., 1998). ACEI a sartany redukují velikost infarktového ložiska a zabraňují negativní remodelaci postinfarktového myokardu (Przyklenk K., Kloner RA. , 1993).

V laboratorních podmínkách byly identifikováno množství dalších kardioprotektivních strategií, jejichž efektivita se ale v klinické praxi neprokázala. Mezi ně patří např. snaha o redukci velikosti infarktového ložiska pomocí hypotermie (Erlinge D. et al., 2014),

ischemického pre- a post-conditioningu (Kim EK. et al., 2015), intravenózní aplikace farmakologických agens jako adenosin, či infuze antioxidantů včetně některých vitaminů (Przyklenk K., 2001).

Čas do reperfuze ovlivňuje nejen úspěšnost obnovení průtoku v epikardiální tepně ale i rozsah mikrovaskulárního poškození měřitelným vyšší incidencí MBG 2-3, kompletní rezoluci ST segmentů na EKG a distální embolizace trombu (De Luca G. et al., 2013). Delší trvání ischemie je spojeno se ztrátou anatomické integrity mikrovaskulatury a je asociováno s vyšší mírou oxidačního stresu stanovitelnou laboratorními metodami (Feng Y. et al., 2010).

IV. Původní práce

Druhá část práce se zabývá zejména analýzami vlastního souboru pacientů na základě formulovaných hypotéz.

Cílem předkládané práce je potvrzení důležitosti vlivu času do reperfuze na preventabilní ischemické a reperfuční poškození a prognózu pacientů v současné éře PCI. Dále si klade za cíl detailnější charakterizaci subpopulací pacientů s nejvyšším rizikem pozdní reperfuze a reperfučního poškození a analýzu příčin k tomu vedoucích. Na základě získaných poznatků formulovat doporučení pro konkrétní preventivní opatření zaměřených na zkrácení času do reperfuze.

Úvodní kazuistika ze současné praxe dokumentuje aktuálnost problematiky časového zpoždění a jeho vliv na ireverzibilní poškození myokardu vyústující v těžké srdeční selhání. Hlavní náplní diskuse je prevence, kterou představují snahy o zkrácení časového zpoždění do reperfuze u pacientů s AIM. Dále popisuje dopady dosavadních preventivních programů a organizace péče a navrhuje další opatření.

Již publikovaný přehledný článek „*Oxidative stress - predictive marker for coronary artery disease*“ detailně zpracovává problematiku oxidačního stresu, který je hlavním mediátorem reperfučního poškození, zvažuje jeho využitelnost v diagnostice a prevenci nežádoucích příhod u akutních koronárních syndromů.

Následují analýzy vlastního souboru pacientů z registru konsekutivních pacientů se STEMI a BBB-IM, kteří postoupili PCI v Kardiocentru Královské Vinohrady.

V publikaci „*Mortality In Patients With TIMI 3 Flow After PCI In Relation To The Time Delay To Reperfusion*“ byl analyzován vliv času do reperfuze na prognózu pacientů, u kterých došlo po

PCI k úplné reperfuzi infarktové tepny. Výsledky prokázaly, že i u této podskupiny s relativně nižším rizikem postischemických komplikací hraje čas důležitou prognostickou roli. Diskuse se věnuje vlivu časového zpoždění, jakožto preventabilního faktoru, na mikrovaskulární dysfunkci a prognózu pacientů.

Publikovaná práce *“Female sex is associated with delayed reperfusion by percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction”* se zaměřuje na vztah času do reperfuze a pohlaví a hlouběji analyzuje jednotlivé podskupiny vzhledem k socioekonomickým i demografickým faktorům. Výsledky umožňují hlubší vhled do jednotlivých genderových subpopulací i do přetrvávajících stereotypů ve vztahu k jejich reperfuzi a představují tak důležitý podklad pro konkrétní preventivní opatření.

Cílem poslední práce *“The impact of stage of chronic kidney disease on the outcomes of diabetics with acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention”*, bylo analyzovat vliv důležitých rizikových faktorů mikrovaskulární dysfunkce – diabetu mellitu a stupně renální insuficience, na prognózu pacientů s AIM. Práce poukázala na nutnost individualizovaného přístupu k reperfuzi u těchto pacientů, umožňující dokonalejší prevenci ischemicko- reperfuzního poškození a zlepšení jejich prognózy.