

PATOFYZIOLOGIE CÉVNÍHO POSTIŽENÍ

**Jan Piřha,
Klinika kardiologie/Laboratoř pro
výzkum aterosklerózy, IKEM
1.4.2026**

OBSAH

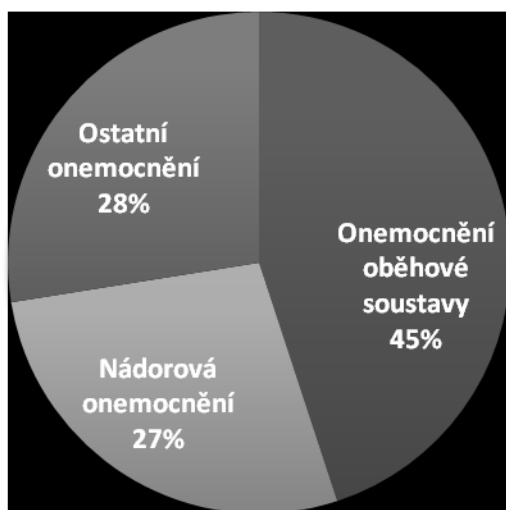
- **Úvod**
- **Populační data**
- **Rizikové faktory, jejich význam na populační úrovni + genetika**
- **Definice aterosklerózy, její specifika**
- **Vývoj aterosklerotických změn**
- **Léčba v kostce (tabulce)**
- **Závěr**

Rozhodnutí o léčbě závisí na:

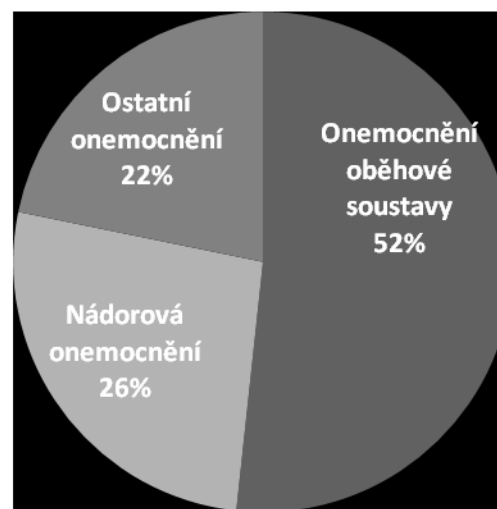
- **Medicíně založené na důkazech (Randomizované klinické studie)**
- **Mínění/přednáškách specialistů**
- **Zkušenosti/intuici (vychází z předchozích zkušeností)**
- **Znalostech patofyziologie**

Podíl nemocí oběhové soustavy na celkové úmrtnosti (zemře přibližně ... ? mužů a ... ? žen)

Muži



Ženy

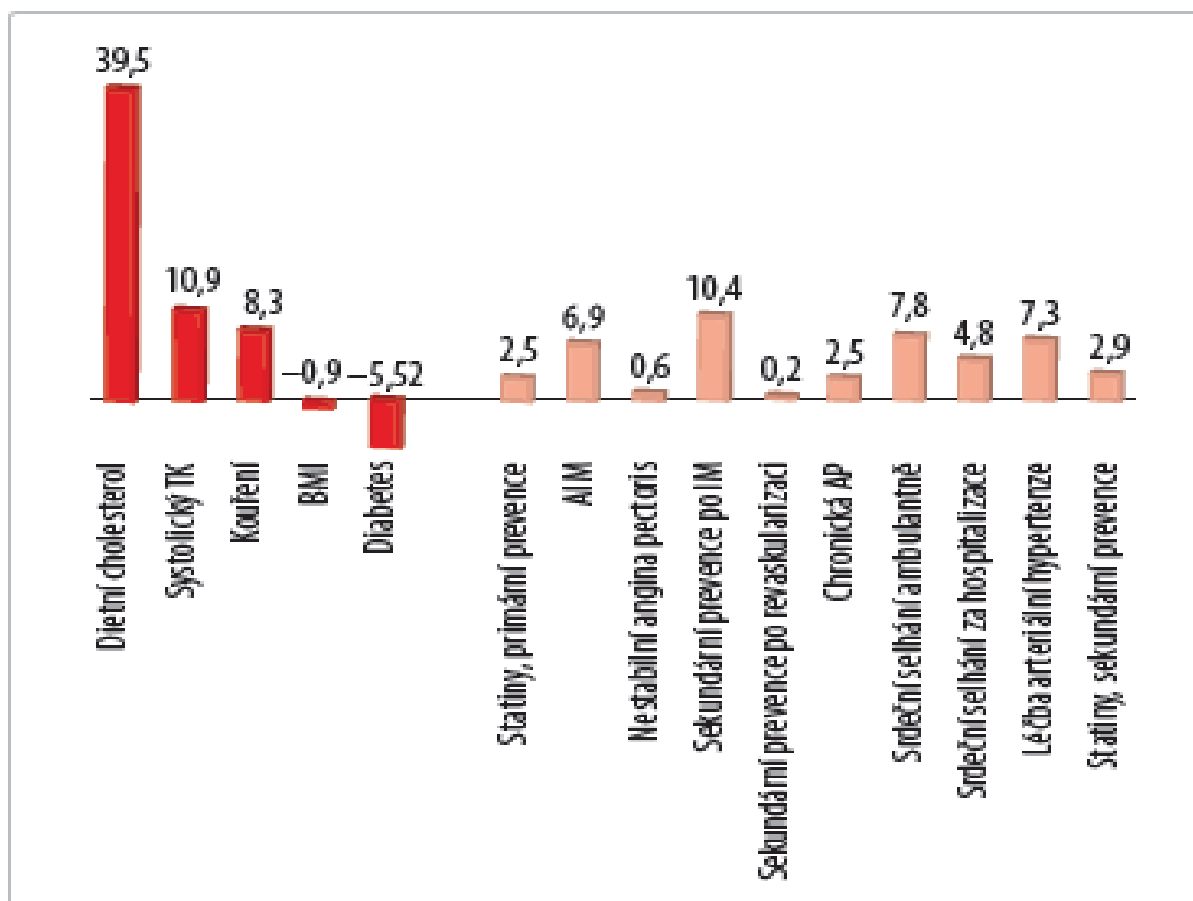


Zdroj: www.uzis.cz

Pokles úmrtnosti na ICHS a jeho hlavní příčiny

Jan Bruthans

Pracoviště preventivní kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha, Česká republika



Obrázek 4 Úmrtí na ICHS, jimž se podařilo zabránit nebo která se podařilo oddálit, v důsledku změn rizikových faktorů a léčby v ČR 1985/2007 (%)

Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019

Update From the GBD 2019 Study

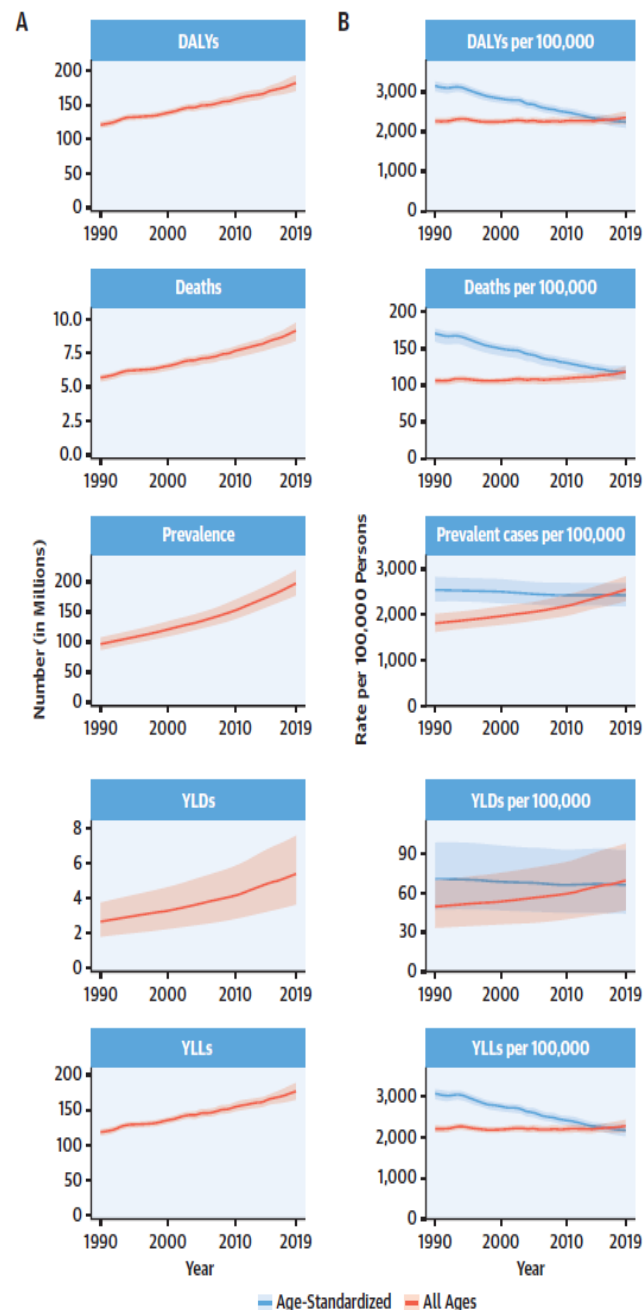
Roth GA, et al.; GBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(25):2982–3021. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.010. Erratum in: *J Am Coll Cardiol.* 2021 Apr 20;77(15):1958–1959.

HIGHLIGHTS

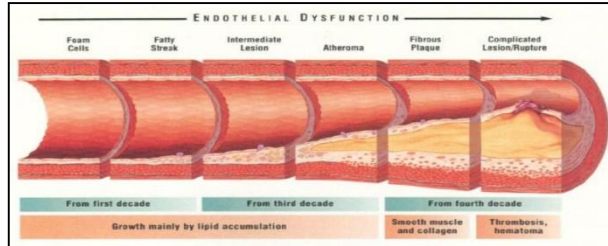
- The burden of CVD, in number of DALYs and deaths, continues to increase globally.
- CVD burden attributable to modifiable risk factors continues to increase globally.
- Countries should invest in existing cost-effective public health programs and clinical interventions to target modifiable risks, promote healthy aging across the lifespan, and reduce disability and premature death due to CVD.

DALYs = disability-adjusted life years

FIGURE 2 Total Numbers and Rates of Ischemic Heart Disease



VÝVOJ ATEROSKLEROTICKÝCH ZMĚN V ČASE



Genová
dispozice

RIZIKA ZVENČÍ

Kardiovaskulární
příhoda

33 %

66 % - †

10 %

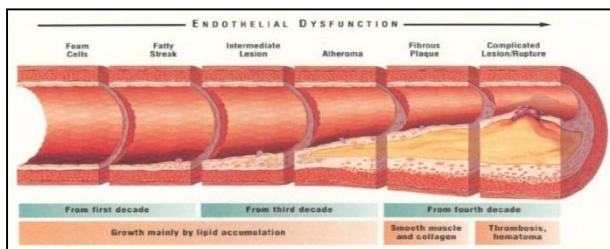
25 %

25 %

85 %



VÝVOJ ATEROSKLEROTICKÝCH ZMĚN V ČASE



**Genová
dispozice**

- 1. Najít ohrožené osoby**
- 2. Rozhodnout, jak
agresivně léčit**
- 3. Monitorovat účinek léčby**

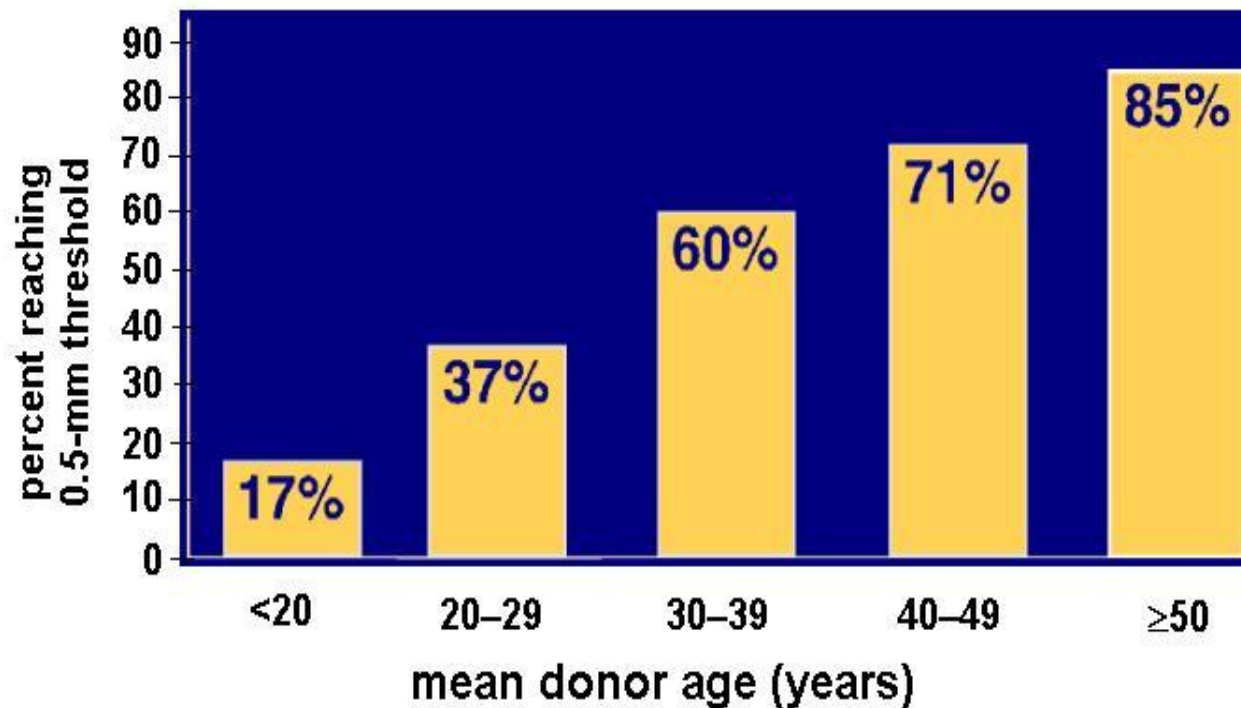
**Kardiovaskulární
příhoda**

33 %

66 % - †

1 in 6 teenagers have coronary plaques

coronary atherosclerosis in 262 heart transplant donors



Tuzcu EM, et al. High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults: evidence from intravascular ultrasound. *Circulation*. 2001;103(22):2705-10.

Kazuistika

30letá pacientka s v.s. homozygotní formou *familiární hypercholesterolemie* (FH)

RA: otec i matka se léčí s hypercholesterolemií, bratr má familiární hypercholesterolemii: heterozygot. formu ale fenotypem homozygot (cholesterol 20-25 mmol/l), ve 30 letech měl synkopu při IM, KPR pro fibrilaci komor, 1 x bypass, následně implantace ICD

Přidružená onemocnění: 0, bez dalších RF KVO,

NO: zachycena v 8 letech (IKEM) jako homozygot FH, 15-20 mmol/l : dohodnuta LDL aferéza v H.K. (+ bratr). Cholesterol 4-6 mmol/l při LDL aferéze

Nynější onemocnění: Valvulární aortální stenosa na hranici střední až významné vady (AVAi 0,63cm²/m²), EF LK > 60% Supravalvulární aortální stenosa lehká (area 0,94cm²/m²), kalcifikace ústí ACS, Aortální insuficience 2-3/4.st. I34.0. Stav po synkopě **Operace KKCH**

15.6.2015: Substitutio valv. aortalis et aortae asc. cum prothesi

Diagnostická katetrizace: Z místa masivních kalcifikací odstupují obě věnčité tepny, v odstupu kmene ACS jsou hrubé nerovnosti, v odstupu ACD, stenosa 60%. ACS: na kmeni jsou jasné hrubé nerovnosti dosahující 25%, končí před bifurkací, diskretní nerovnosti na RIA, jinak normální nález. ACD: ostiálně stenosa 60%.

Závěr: Vzhledem k symptomatologii jistě vhodné zvážit častější frekvenci LDL aferézy, případně další léčbu (iPCSK9, lomitapid).

Kazuistika

30letá pacientka s v.s. homozygotní formou *familiární hypercholesterolemie* (FH)

Říjen 2016 – gravidita – převedena na LMWH, zvýšena frekvence aferéz, vysazena veškerá hypolipemická farmakoterapie

Leden 2017 – náhle dušnost, bolest na hrudi, bezvědomí, resuscitace – na chlopni susp. útvar, podána trombolýza následně útvar neidentifikovatelný. Klinický stav spíše horší. Echokardiografie – zpočátku dobrá, následně výrazně snížená ejekční frakce LK

IKEM – ECMO, provedeno CT – poškození mozku,
Exitus letalis 30.1. 2017

Závěr: kardiogenní šok, těžký mozkový edém

HLAVNÍ RIZIKOVÉ FAKTORY

Neovlivnitelné

- 1. Věk**
(muži nad 45, ženy nad 55 let)
- 2. Mužské pohlaví**
- 3. Genetické faktory**
(onemocnění v rodině – muži pod 60, ženy pod 65 let)

Ovlivnitelné

- 1. Kouření**
(více než 1 cigareta denně pravidelně déle než 3 měsíce)
- 2. Vysoký cholesterol**
(nad 4 mmol/l)
- 3. Vysoký krevní tlak**
(nad 140/90 mm Hg)
- 4. Diabetes mellitus**
(glykémie nad 7,0 mmol/l)
- 5. Poruchy funkce ledvin**
(kreatinin nad 150 μ mol/l, AU)

Hlavní rizikové faktory

Neod

1. Věk

(muži nad 40)

2. Mužské

3. Genetick

(onemocně

pod 60,

+ Nadváha:

Body mass index (BMI):

váha (kg)/výška (m²):

19-26 kg*m⁻²)

+ Centrální obesita:

Obvod pasu:

Ženy nad 80 cm (88 cm !)

Muži nad 94 cm (102 cm !)

4. Diabetes mellitus

(glykémie nad 7,0 mmol/l)

retia
lně déle

esterol

ní tlak
m Hg)

Hlavní rizikové faktory

Neo

+ Nadváha:

Body mass index (BMI):

váha (kg)/výška (m²):

19-26 kg*m⁻²

**Nedostatek pohybové
aktivity, nevhodná strava**

+ obesita:

Obvod pasu:

Ženy nad 80 cm (88 cm !)

Muži nad 94 cm (102 cm !)

1. Věk

(muži nad 40

2. Mužské

3. Genetick

(onemocně

pod 60,

4. Diabetes mellitus

(glykémie nad 7,0 mmol/l)



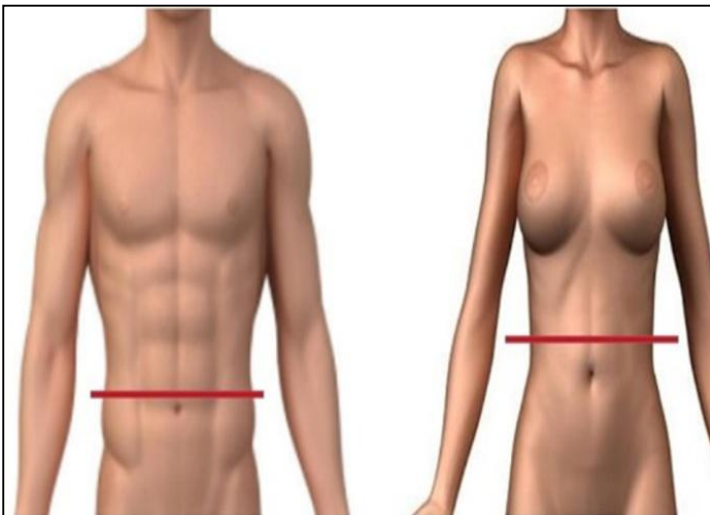
**Režimová opatření:
nekouřit, dieta,
pohybová aktivita**

**Farmakoterapie
dyslipidemií,
hypertenze, diabetes
mellitus**

**IKEM – LÉČBA
INFARKTŮ
MYOKARDU, LÉČBA
SRDEČNÍHO
SELHÁNÍ ...**

FYZIKÁLNÍ VYŠETŘENÍ





© Can Stock Photo - csp23771547

Hypertriglyceridemický pas (EWET):

Muži:

Obvod pasu nad

102 (94)cm

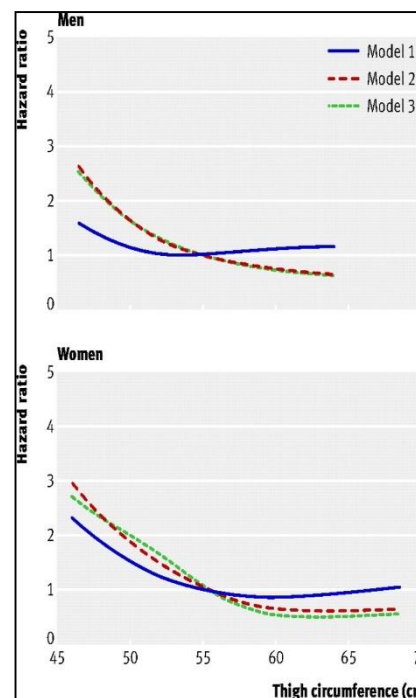
Triglyceridy nad 1,7 mmol/l

Ženy:

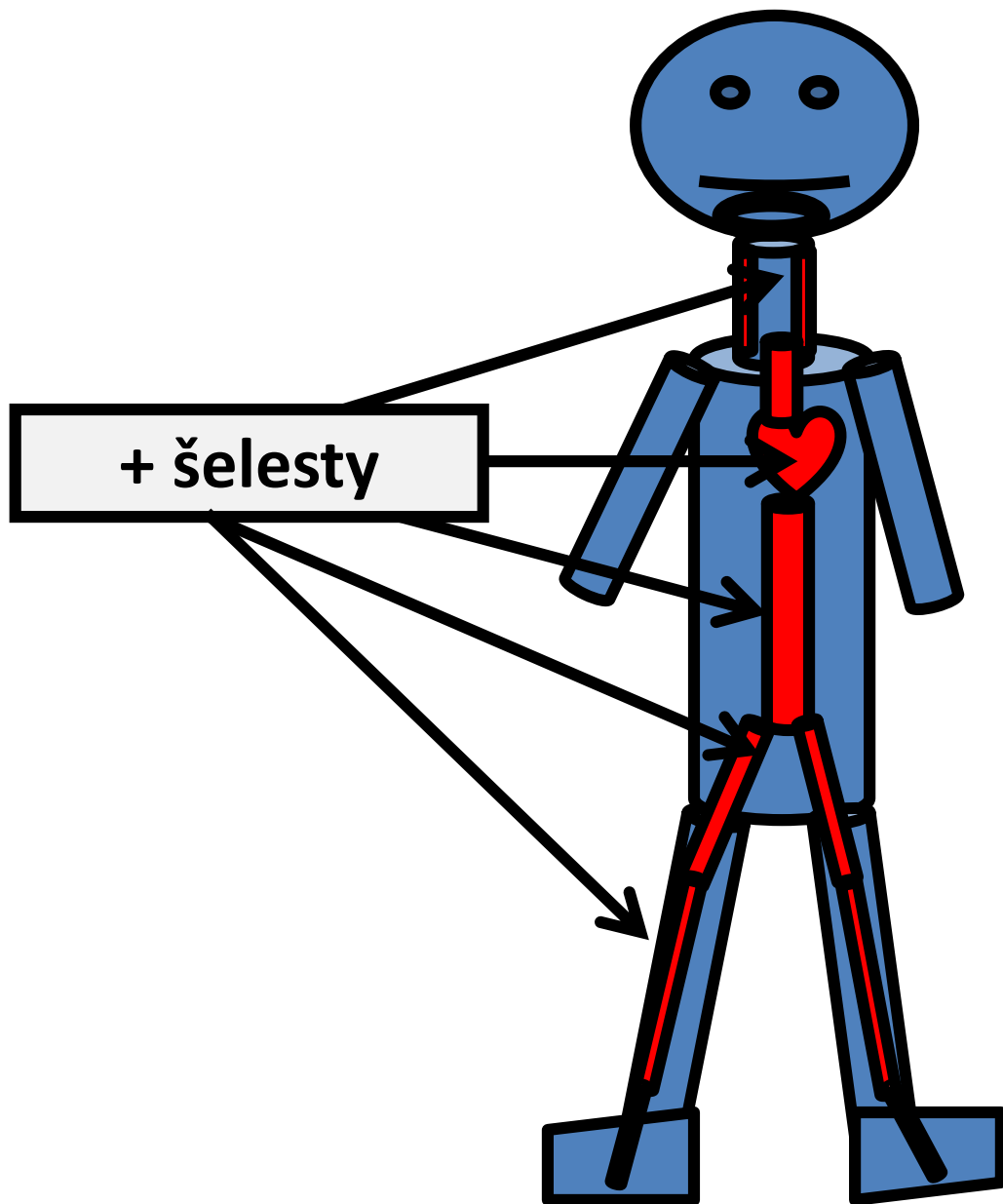
Obvod pasu nad

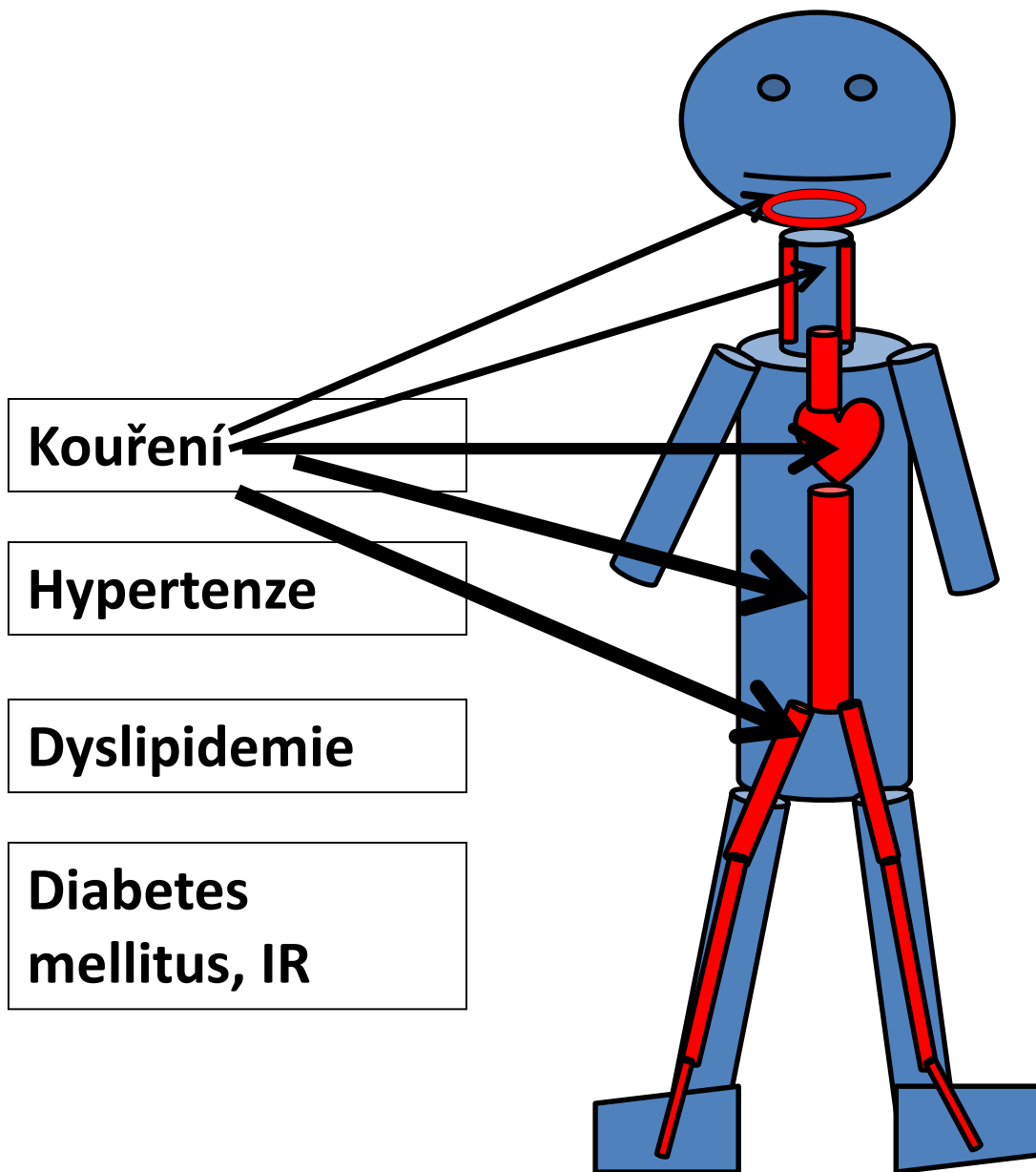
88 (80) cm

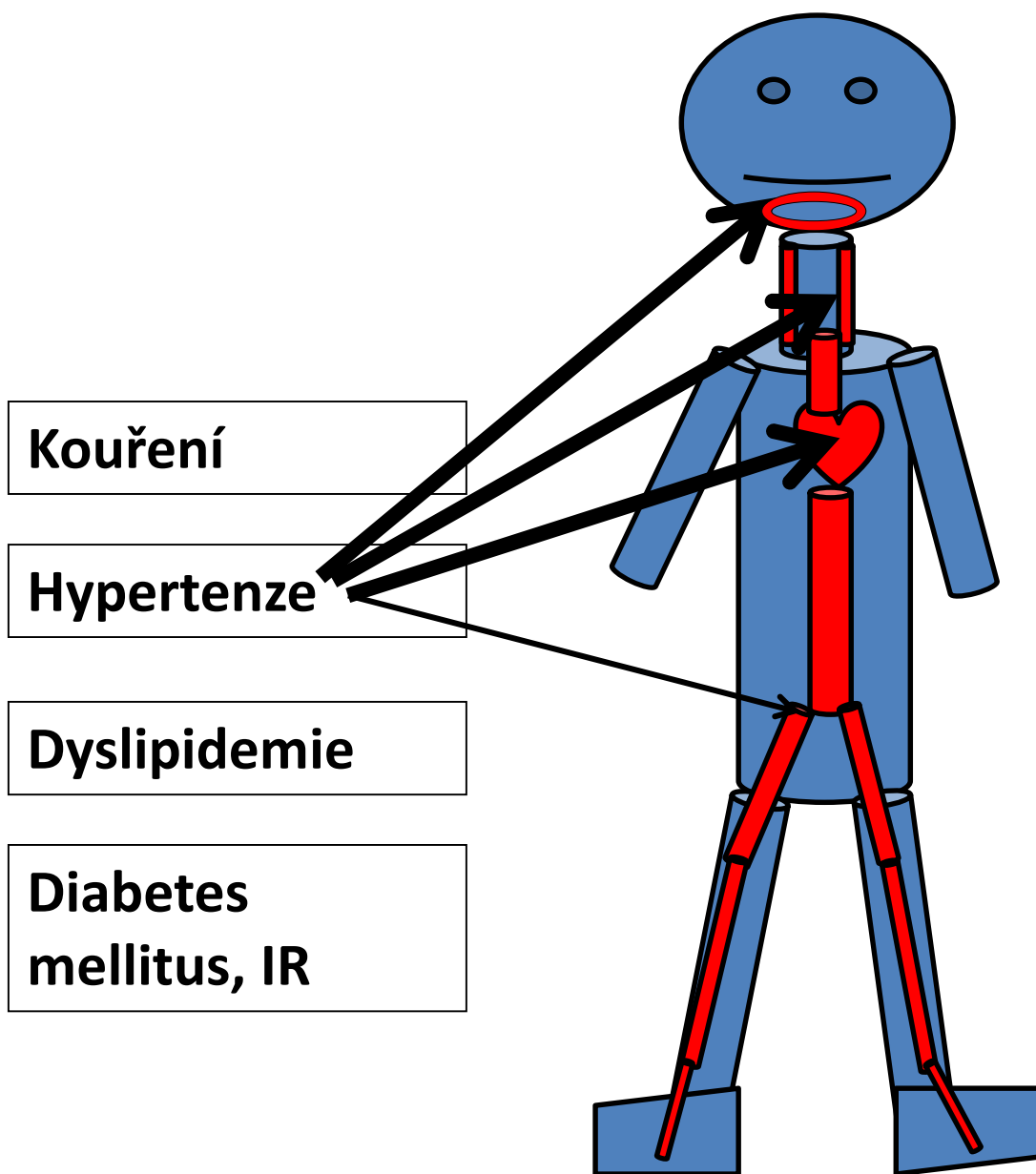
Triglyceridy nad 1,7 mmol/l



Heitmann B L, et al. Thigh circumference and risk of heart disease and premature death: prospective cohort study *BMJ* 2009; 339 :b3292 doi:10.1136/bmj.b3292





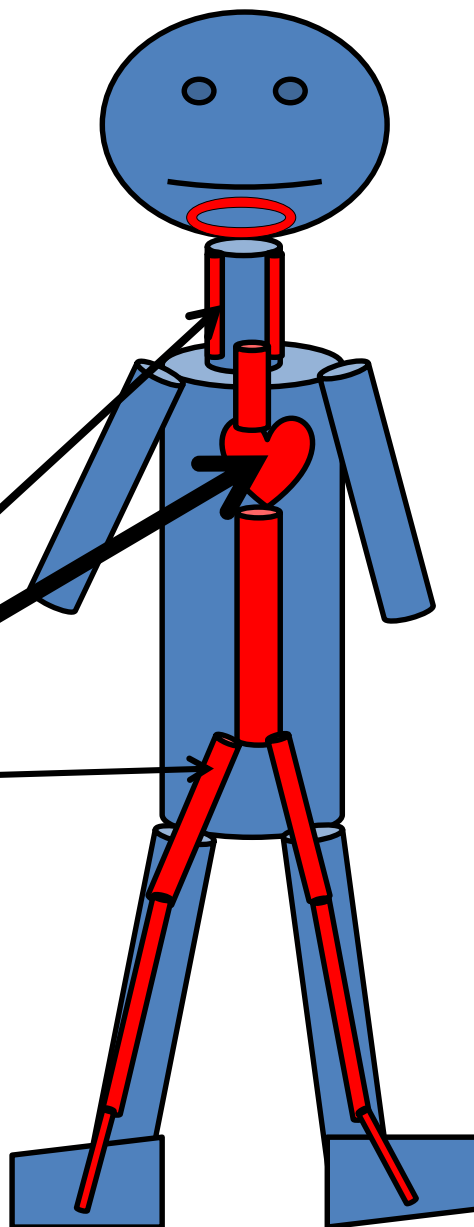


Kouření

Hypertenze

Dyslipidemie

**Diabetes
mellitus, IR**

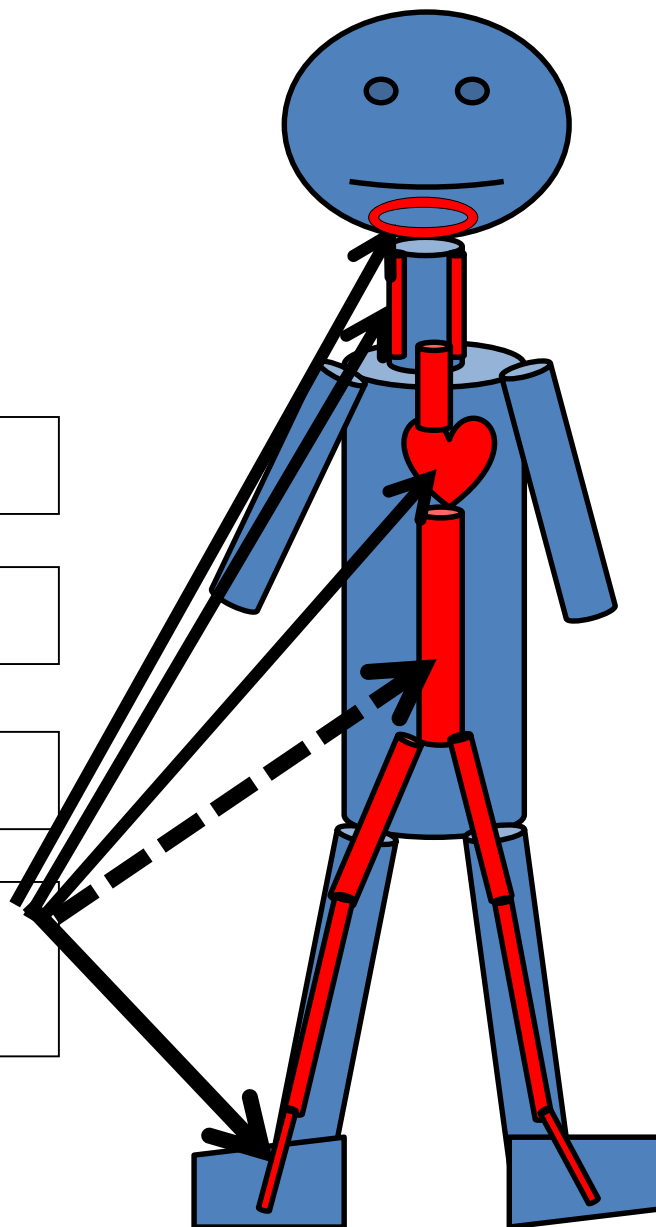


Kouření

Hypertenze

Dyslipidemie

**Diabetes
mellitus, IR**



HLAVNÍ CÍLE GENETICKÝCH VYŠETŘENÍ

- ZPŘESNIT ODHAD RIZIKA (ASKVO)
- PŘESNĚJI ZACÍLIT INTERVENCI/LÉČBU

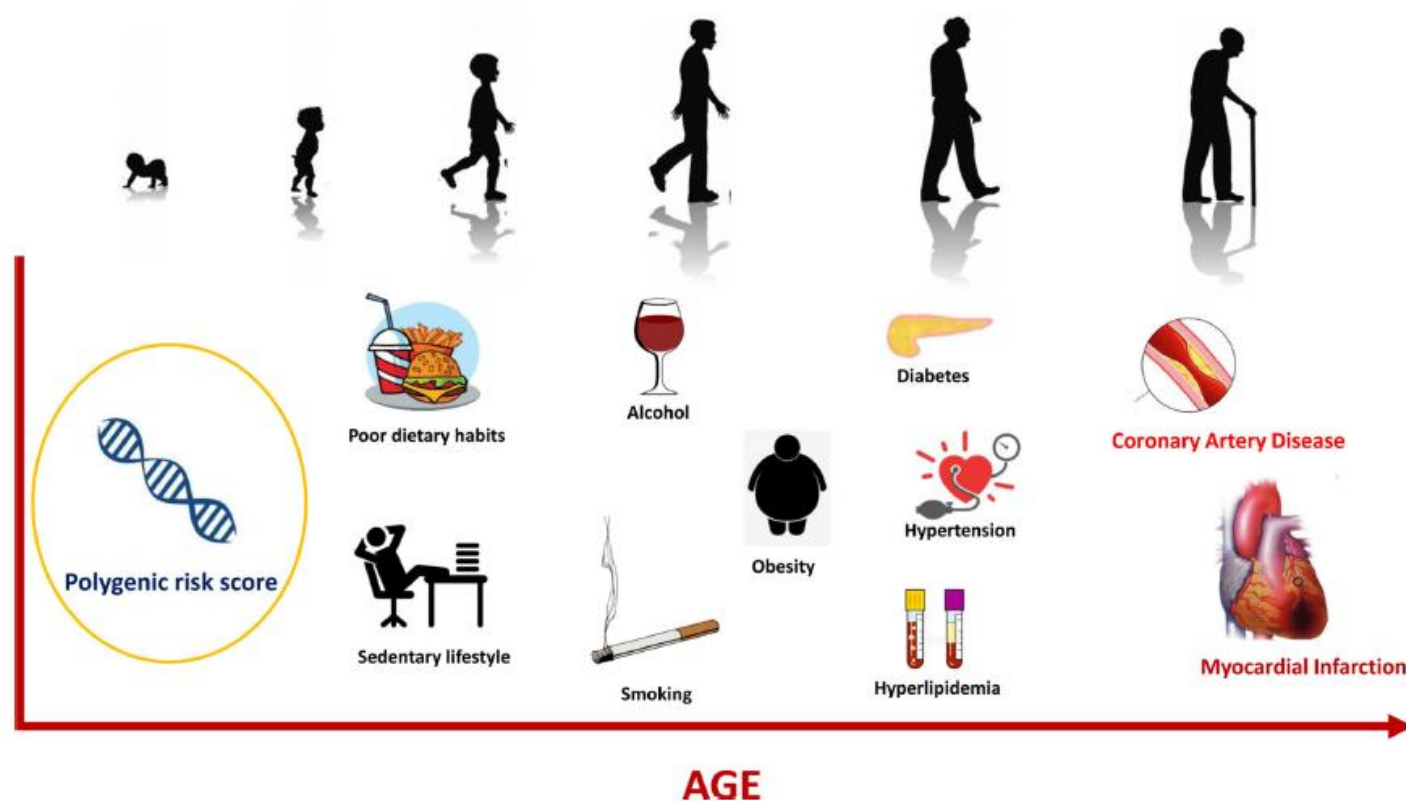


Polygenic scores to assess atherosclerotic cardiovascular disease risk: clinical perspectives and basic implications

Krishna G. Aragam, MD MS^{1,2,3}, Pradeep Natarajan, MD MMSc^{1,2,3}

Aragam and Natarajan

Page 36



KDY JE MOŽNÝ VÝRAZNÝ VLIV GENETIKY ?

- *Mladší věk při manifestaci aKVO (méně než 55-60 let)*
- *Manifestace aKVO bez známých rizikových faktorů*

+

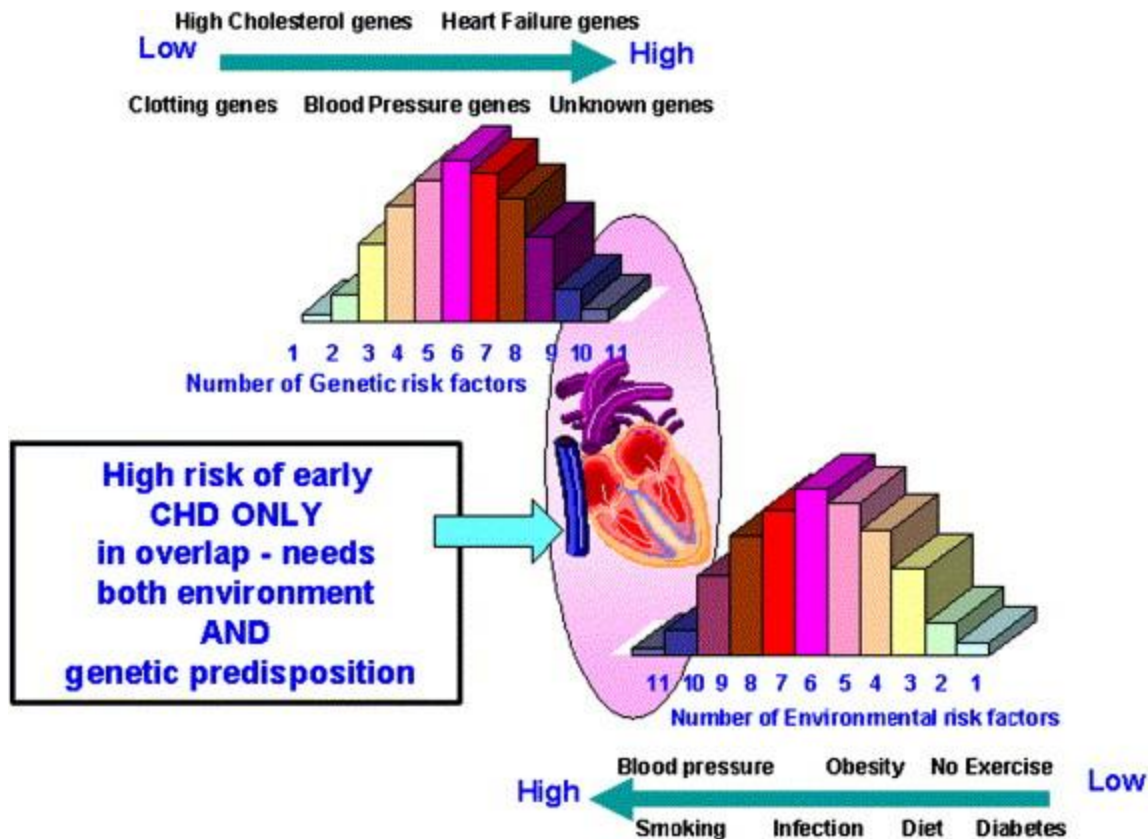
- **Pozitivní rodinná historie aKVO (muži před 55. ženy před 65. rokem věku)**
- **Extrémně vysoká hladina některého z rizikových faktorů aKVO (cholesterol nad 8-12 mmol/l)**

Nemáme genetický test, který by spolehlivě predikoval komplexní onemocnění jakým je aterosklerotický proces a jeho komplikace.

Stále je nejlepší znát dobře rodinnou historii pacienta.

Ale

Gene-environment interaction and its impact on coronary heart disease risk



DYSBETALIPOPROTEINÉMIE (REMNANT REMOVAL DISEASE, ...)



Material číslo 101 ze dne 24/03/2011-09:13 LVA LL 24/03-09:14

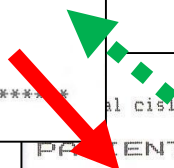
PACIENT 4 1000

EXT LL LVA 1.5238

Narozen(a) 12/12/1953
 Diagnóza...E78.0
 Komentár...
 Rodné číslo...
 Pojistka.....111

Vyska... 0 cm
 Hmotnost 0.0 kg

Název vyšetření	Výsledek	Jednotky	Referenční interval	Hodnocení
10 Cholesterol	4.20	mmol/l	(4.00... 5.20)	(x..)
11 S-triacylglyc.	0.80	mmol/l	(0.50... 2.20)	(x..)
13 HDL-CHOL	1.30	mmol/l	(1.10... 2.59)	(x..)
14 LDL-CHOL	2.50	mmol/l	(2.00... 3.88)	(.x.)
38 % HDL-CH/celk.CH	31	%		



Material číslo 101 ze dne 02/02/2011-10:21 LVA LL 02/02-10:24

PACIENT 2 1000

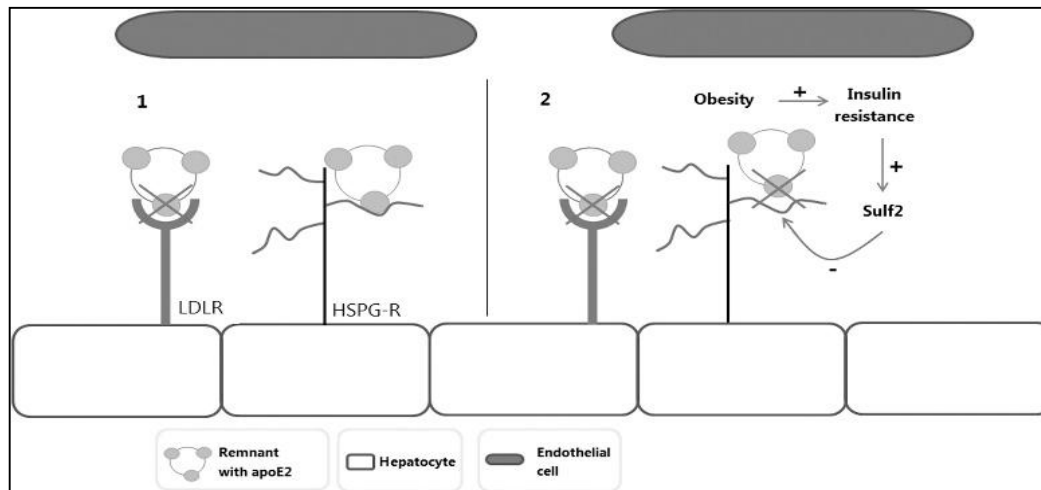
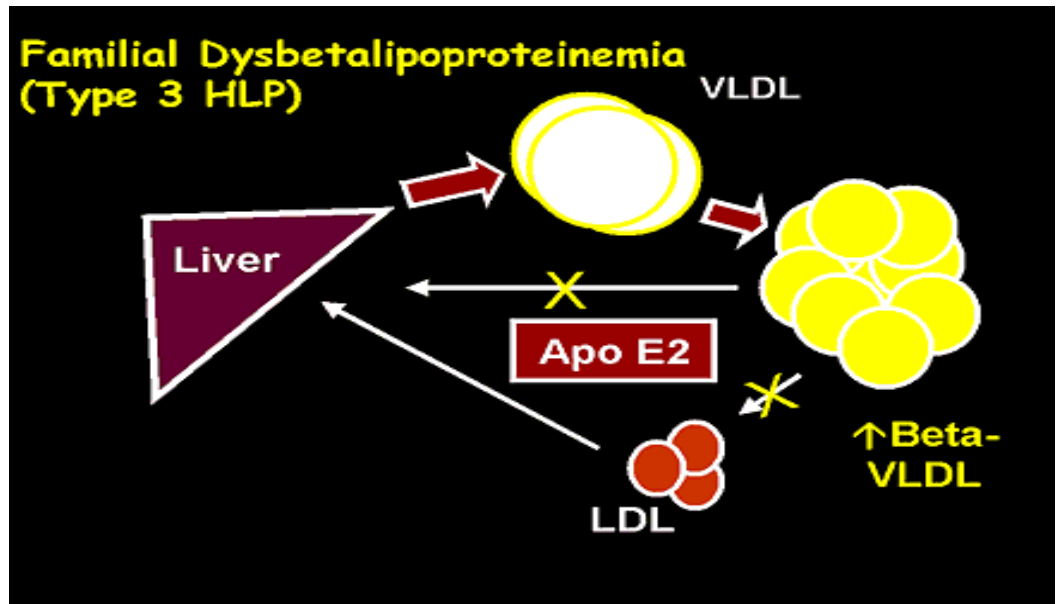
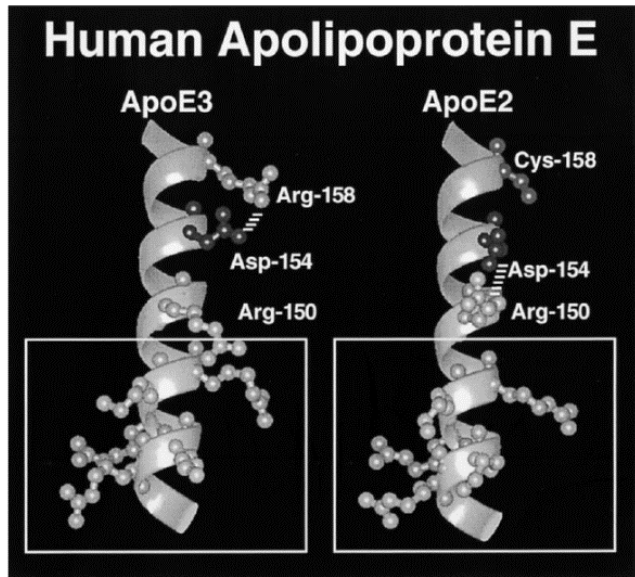
EXT LL LVA 1.5238

Narozen(a) 12/12/1953
 Diagnóza...E78.0
 Komentár...
 Rodné číslo...
 Pojistka.....111

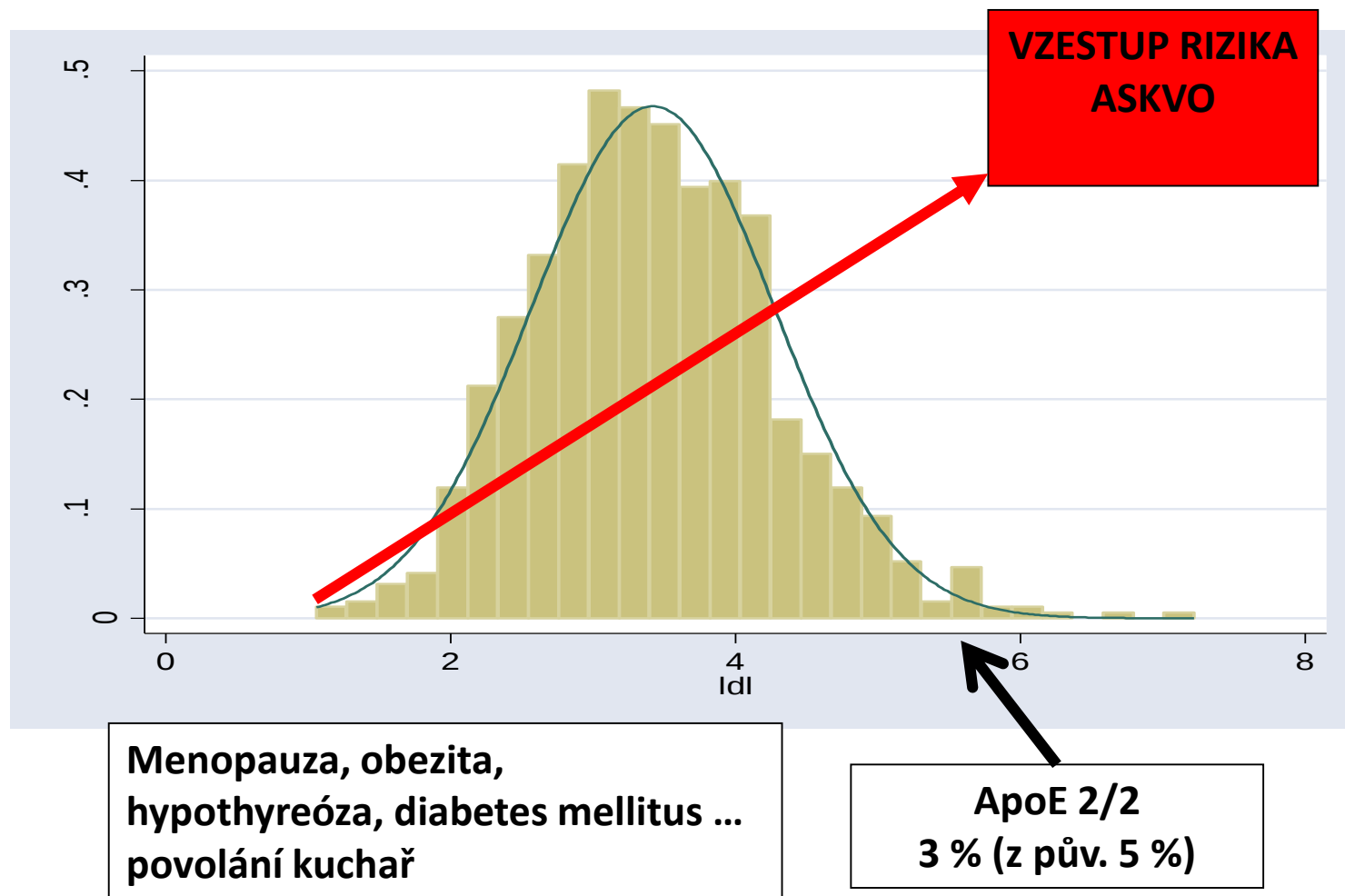
Vyska... 0 cm
 Hmotnost 0.0 kg

Název vyšetření	Výsledek	Jednotky	Referenční interval	Hodnocení
10 Cholesterol	5.64	mmol/l	(4.00... 5.20)	H (...)x
11 S-triacylglyc.	2.81	mmol/l	(0.50... 2.20)	H (...)x
13 HDL-CHOL	0.72	mmol/l	(1.10... 2.59)	L x (...)
14 LDL-CHOL	3.64	mmol/l	(2.00... 3.88)	(.x.)
38 % HDL-CH/celk.CH	13	%		

DYSBETALIPOPROTEINÉMIE (REMNANT REMOVAL DISEASE, ...)

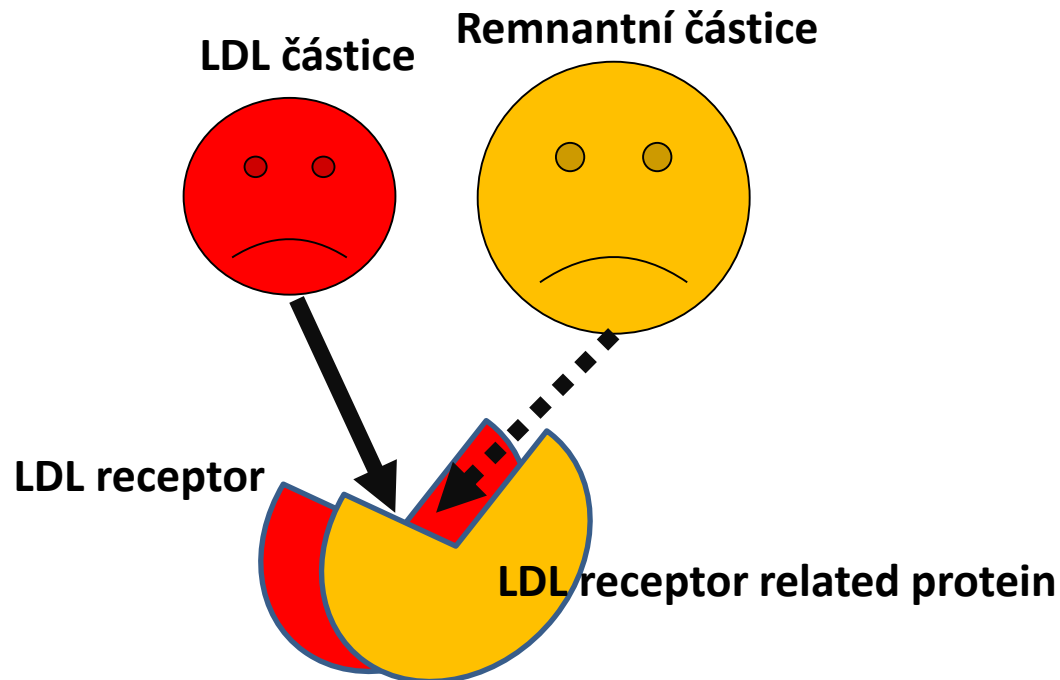


VLIV ApoE 2/2 NA LDL CHOLESTEROL



PRINCIP?

- Kompetice LDL částic a remnantních lipoproteinů o receptor jaterní buňky:
- LDLreceptor x LDLrRP



KDY JE MOŽNÝ VÝRAZNÝ VLIV GENETIKY ?

- *Mladší věk při manifestaci ASKVO (méně než 55-60 let)*
 - *Manifestace ASKVO bez známých rizikových faktorů*
- +
- **Pozitivní rodinná historie ASKVO (muži před 55. ženy před 65. rokem věku)**
 - **Extrémně vysoká hladina některého z rizikových faktorů ASKVO (cholesterol nad 8-12 mmol/l)**
- + Ochranné geny ?**
- **Objev PCSK-9**

OCHRANNÝ GENOTYP/FENOTYP

Sequence Variations in *PCSK9*, Low LDL, and Protection against Coronary Heart Disease

Jonathan C. Cohen, Ph.D., Eric Boerwinkle, Ph.D., Thomas H. Mosley, Jr., Ph.D., and Helen H. Hobbs, M.D.

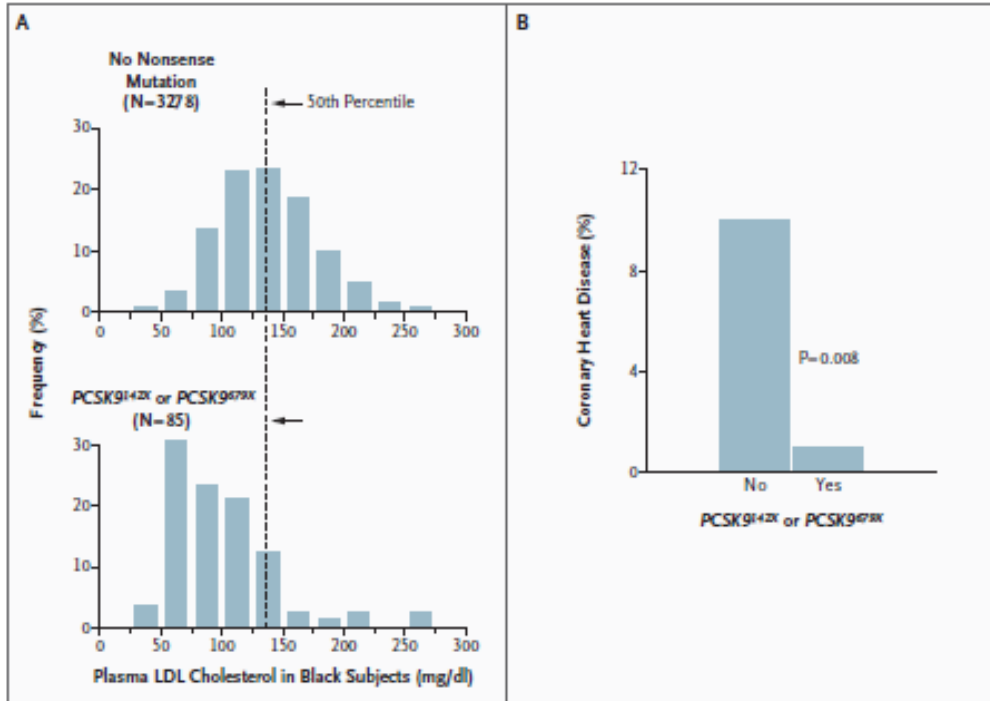


Figure 1. Distribution of Plasma LDL Cholesterol Levels (Panel A) and Incidence of Coronary Heart Disease (Panel B) among Black Subjects, According to the Presence or Absence of a *PCSK9*^{H2X} or *PCSK9*^{R78X} Allele.

In Panel A, the distribution of plasma LDL cholesterol levels at baseline among 3278 black subjects who did not have a *PCSK9*^{H2X} or *PCSK9*^{R78X} allele (top) is compared with the distribution of levels among the 85 black subjects who had one of these two alleles (bottom). Panel B shows the percentage of participants from these two groups who had no evidence of coronary heart disease at baseline and in whom coronary heart disease developed during the 15-year follow-up period. To convert values for LDL cholesterol to millimoles per liter, multiply by 0.02586.

Ateroskleróza

je zánětlivé onemocnění na jehož počátku stojí akumulace lipidových částic v cévní stěně a jejich interakce s imunitním systémem s následným funkčním i morfologickým postižením cévní stěny.

Tento proces je závislý na dalších biologických vlivech (kouření, hypertenze, diabetes mellitus).

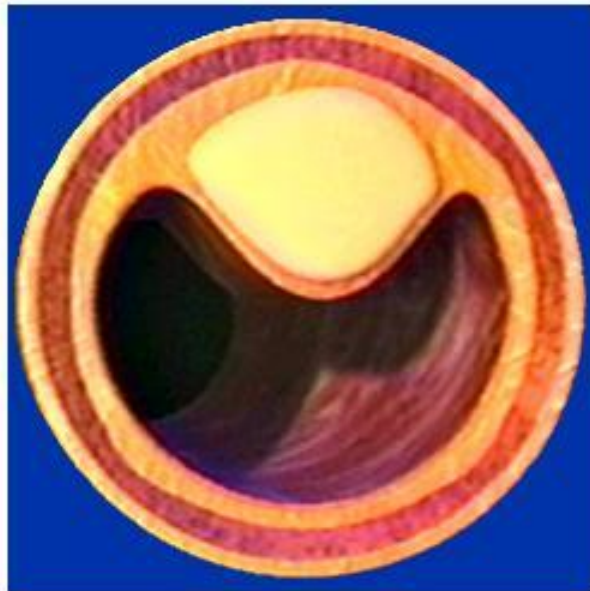
JAK LÉČÍME ATEROSKLERÓZU ?

- **Invazivně – revaskularizace (PCI, PTA, + stenty, CABG)**
- **Méně invazivně – intervence rizikových faktorů, především LDL cholesterolu**

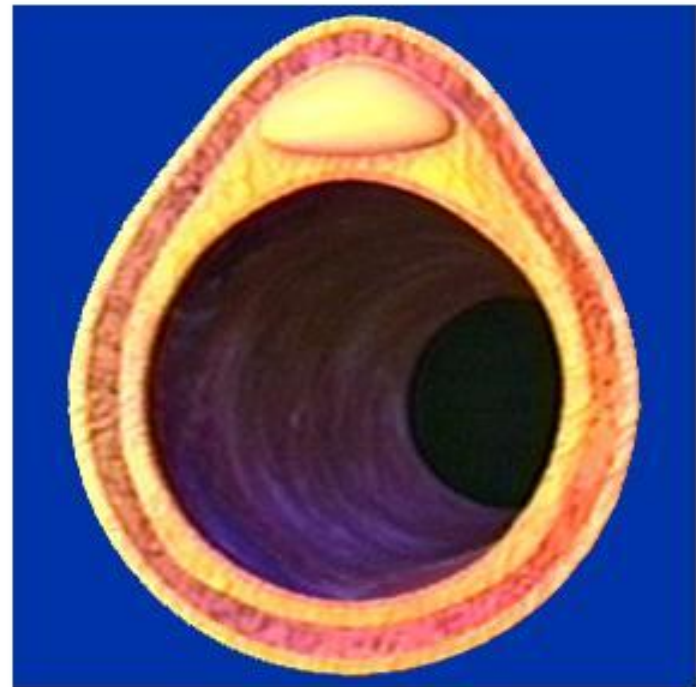
SPECIFIKA ATEROSKLEROTICKÉHO PROCESU:

- **Probíhá a vyvíjí se desítky let asymptomaticky**
- **Během minut dokáže způsobit smrt bez předchozích příznaků**
- **Postihuje difusně tepenný systém s predilekčními místy**
- **Je detekovatelný již v počátečních stádiích**
- **Nespolehlivá detekce (ne)stability lézí**
- **Jedná se zřejmě o jaterní onemocnění postihující tepny**

Atherosclerosis: traditional vs contemporary model



traditional



contemporary

NESTABILNÍ/ZRANITELNÝ PLÁT



Velké jádro

Tenký povrch

**Hodně imunitních
buněk**

**Málo buněk hladké
svaloviny**

Často

hemodynamicky

nevýznamný

Ideální stav pacienta po infarktu myokardu

- Nekuřák
- 30 minut denně přiměřená fyzická aktivita
- BMI méně než 25 kg/m²
- Obvod pasu méně než 94 cm u mužů 80 cm u žen.
- Krevní tlak 130-140/80-90 mm Hg
- Lačná glykémie pod 5,6 mmol/L
- LDL cholesterol pod 3,0 (1,8...1,4...1,0 ?) mmol/L,
- HDL nad 1.1 u mužů 1.2-1.3 mmol/L u žen,
- Triglyceridy pod 2.0, lépe 1.7 mmol/L.

LVA LL 15/09-14:02

1000

EXT LL LVA 1.5238

Rodne cislo..

Vyska. . . 0 cm

Pojistka..... 111

Масса 0.0 кг

Komentar...

Nazev vysetreni	Vysledek	Jednotky	Referencni interval	Hodnoceni
10 Cholesterol	8.10	mmol/l	(4.00... 5.20)	VH (...). <x
11 S-triacylglyc.	0.50	mmol/l	(0.50... 2.20)	(x..)
13 HDL-CHOL	1.30	mmol/l	(1.10... 2.59)	(x..)
14 LDL-CHOL	6.57	mmol/l	(2.00... 3.88)	VH (...). <x
38 % HDL-CH/celk.CH	16	%		

LVA LL 15/09-14:02

1000

EXT LL LVA 1.5238

Rodne cislo..

Vyska... 0 cm

Diagnoza... E78.0

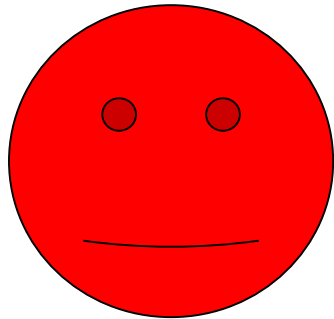
Pojistka. . . . 111

Hmotnost 0.0 kg

Komentar...

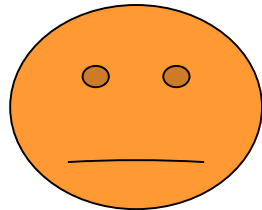
Nazev vysetreni	Vysledek	Jednotky	Referencni interval	Hodnoceni
10 Cholesterol	5.64	mmol/l	(4.00... 5.20)	H (...)x
11 S-triacylglyc.	2.81	mmol/l	(0.50... 2.20)	H (...)x
13 HDL-CHOL	0.72	mmol/l	(1.10... 2.59)	L x (...)
14 LDL-CHOL	3.64	mmol/l	(2.00... 3.88)	(.. x)
38 % HDL-CH/celk.CH	13 %			

LIPOPROTEINY



Chylomikrony

ApoB48



VLDL/remnantní
částice

ApoB100/48



LDL částice

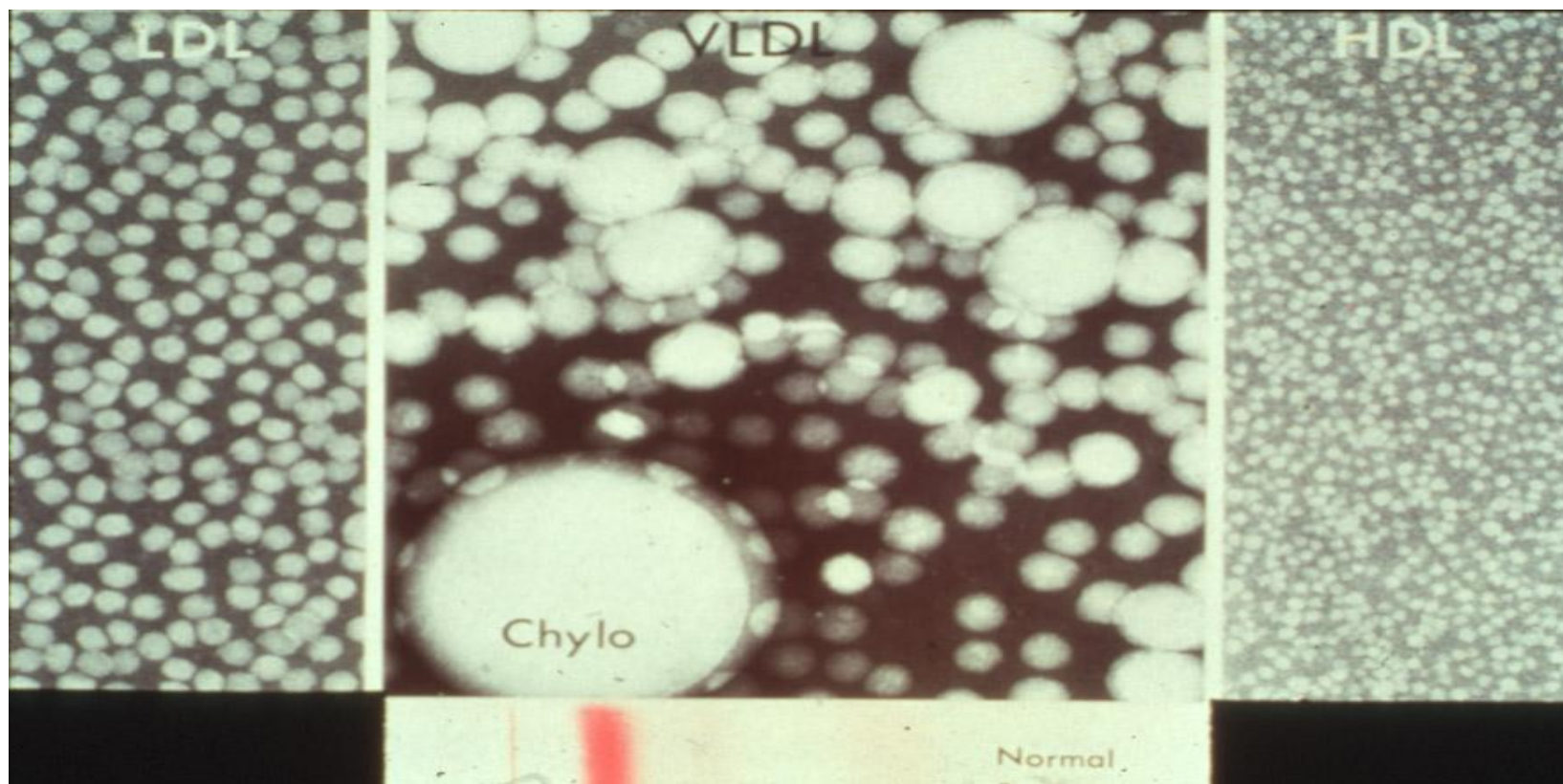
ApoB100



HDL částice

ApoA1

**„Lipidogram“ elektronovým mikroskopem
(laskavostí prof. R. Havla)**



Lipidové parametry:

- Celkový cholesterol
- LDL cholesterol
- HDL cholesterol, Triglyceridy
- Non-HDL cholesterol
- Apolipoprotein B, *apolipoprotein A1*
- Celkový (LDL)/HDL cholesterol
- ApoB/apoA1
- Aterogenní index plasmy: $\log(TG/HDL)^*$

+ **Remnantní cholesterol**:**

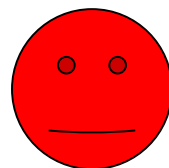
Celkový cholesterol – (HDLc-LDLc)

+ **Lipoprotein (a)**

* Dobiasova M, J. Clin Biochem. 2001;34(7):583-8., **Doi T, et al. Elevated Remnant Cholesterol Reclassifies Risk of Ischemic Heart Disease and Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol. 2022;79(24):2383-2397. Wadström BN, et al. Elevated remnant cholesterol and atherosclerotic cardiovascular disease in diabetes: a population-based prospective cohort study. Diabetologia. 2023;66(12):2238-2249.

Vznik aterosklerózy

LDL částice



Vznik aterosklerózy

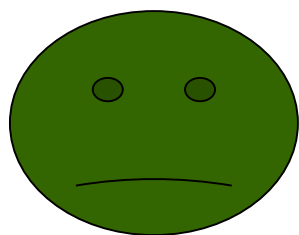
**LDL cholesterol nad
2.0-2,5 mmol/L**



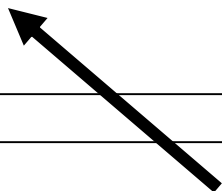
**Změněná LDL
částice**



Vznik aterosklerózy



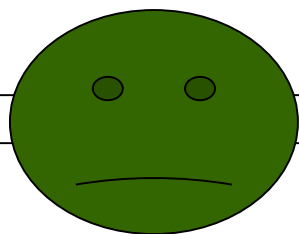
Monocyt/Makrofág



**Změněná LDL
částice**



Vznik aterosklerózy



Monocyt/Makrofág

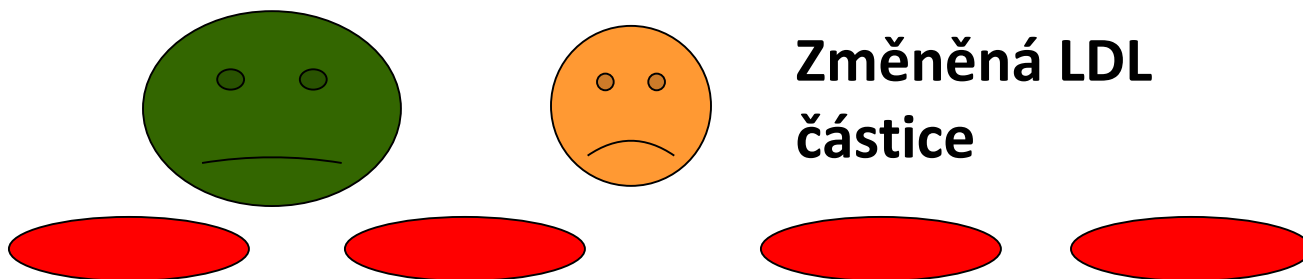


**Změněná LDL
částice**



Vznik aterosklerózy

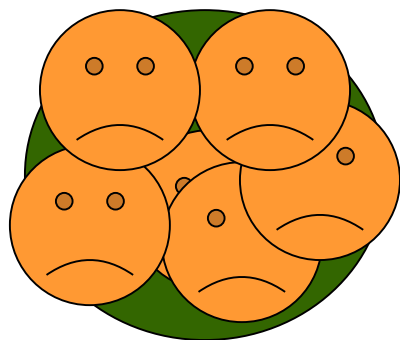
Monocyt/Makrofág



Vznik aterosklerózy



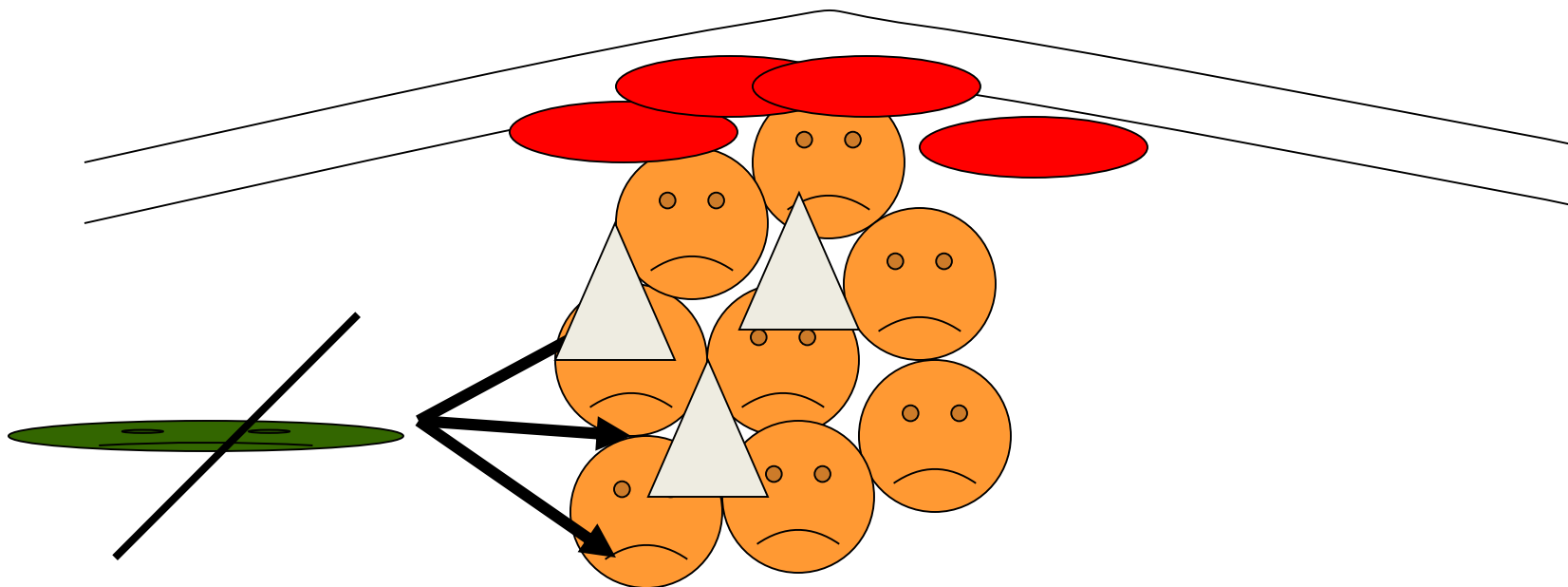
Vznik aterosklerózy



Pěnová buňka



Vznik aterosklerózy



Vznik aterosklerózy

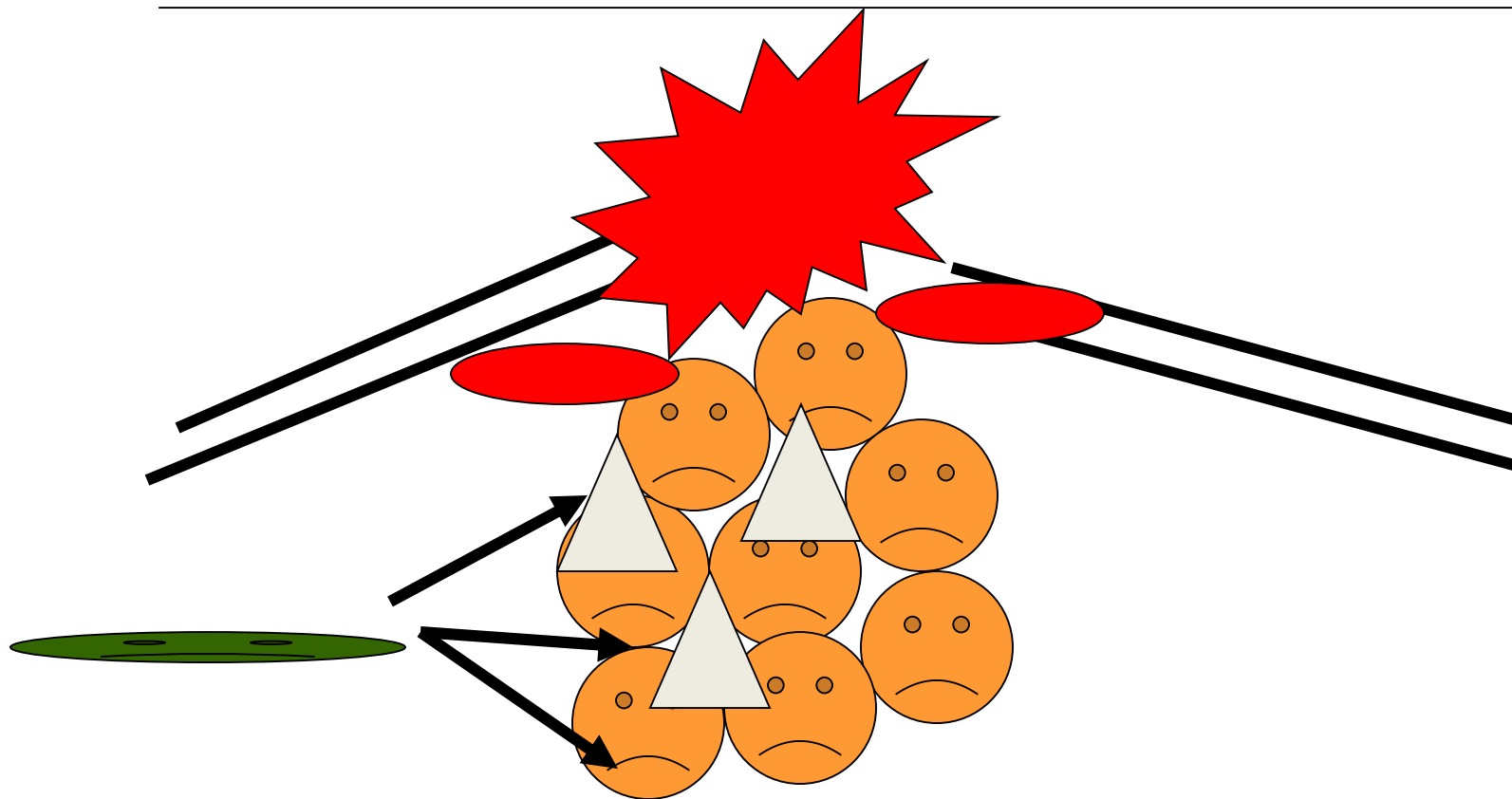
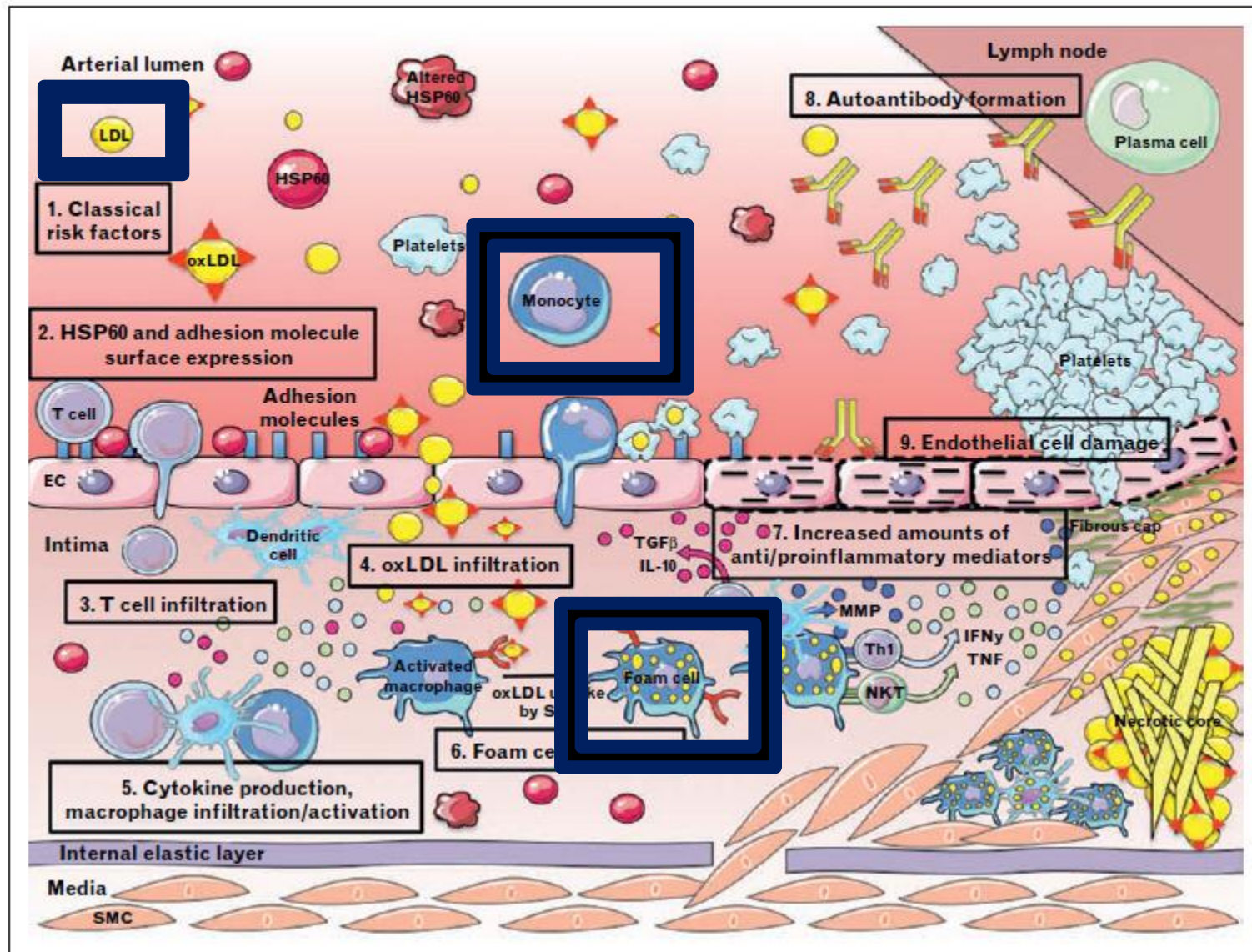


Figure 3 Compared with venous endothelial cells, arterial endothelial cells are exposed to higher mechanical stress because of the arterial blood pressure and flow conditions



Remnantní částice = (celkový-LDL – HDL cholesterol)

438

McPherson
Remnant Cholesterol

JACC Vol. 61, No. 4, 2013
January 29, 2013:437-9

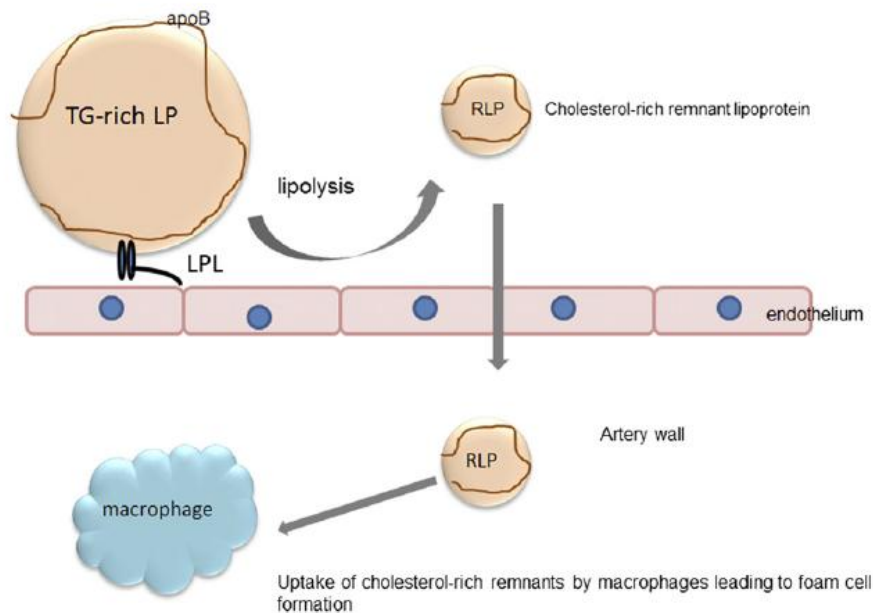


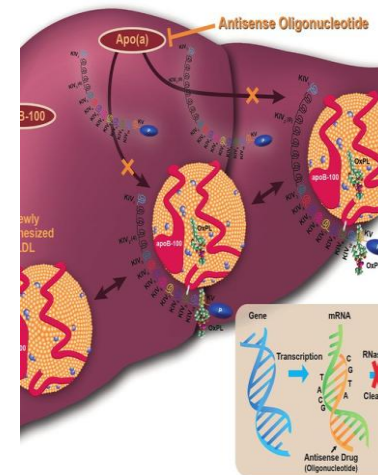
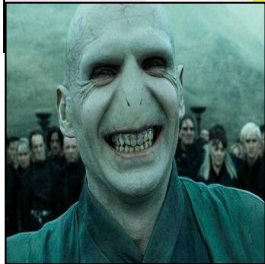
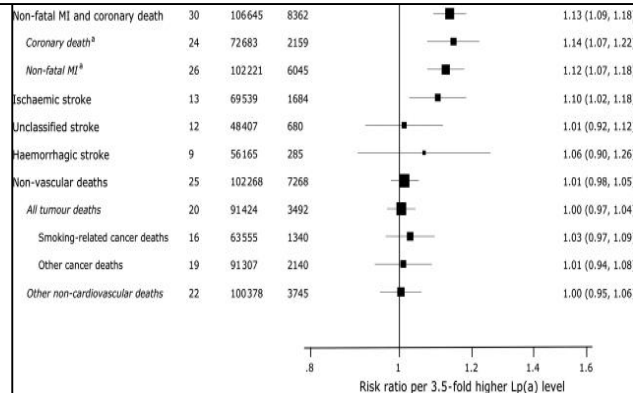
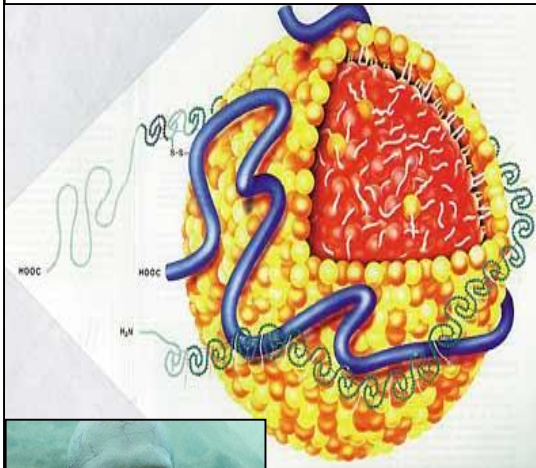
Figure 1 Remnant Cholesterol and Atherosclerosis

Triglyceride (TG)-rich lipoproteins (LPs) containing a single molecule of apolipoprotein B (apo B) are released into the circulation by the liver or intestine and bind the LP lipase (LPL) on the surface of endothelial cells. Lipolysis of TG-rich LPs by LPL yields a TG-depleted but cholesterol-rich remnant LP (RLP). RLPs contain 5 to 20 times more cholesterol per particle than low-density LP (LDL) and can cross the endothelial barrier. Importantly, unlike native LDL, RLPs can be taken up in an unregulated fashion by scavenger receptors expressed by resident macrophages in the subendothelial space (16), facilitating foam cell formation and atherosclerosis.

Varbo et al., JACC 2013

Lipoprotein(a)

Měření Lp(a) by mělo být zváženo u všech dospělých osob k detekci těch s velmi vysokými hodnotami (nad 180 mg/dl, 430 nmol/L) – mohou být ve srovnatelném riziku s pacienty s familiární hypercholesterolemií. Stačí 1 x.



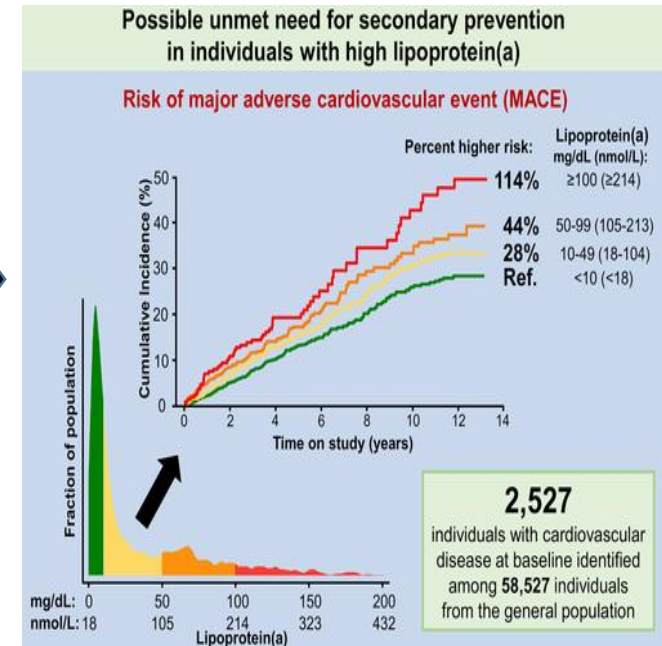
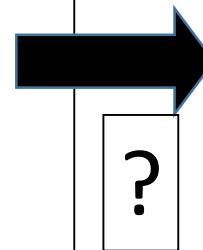
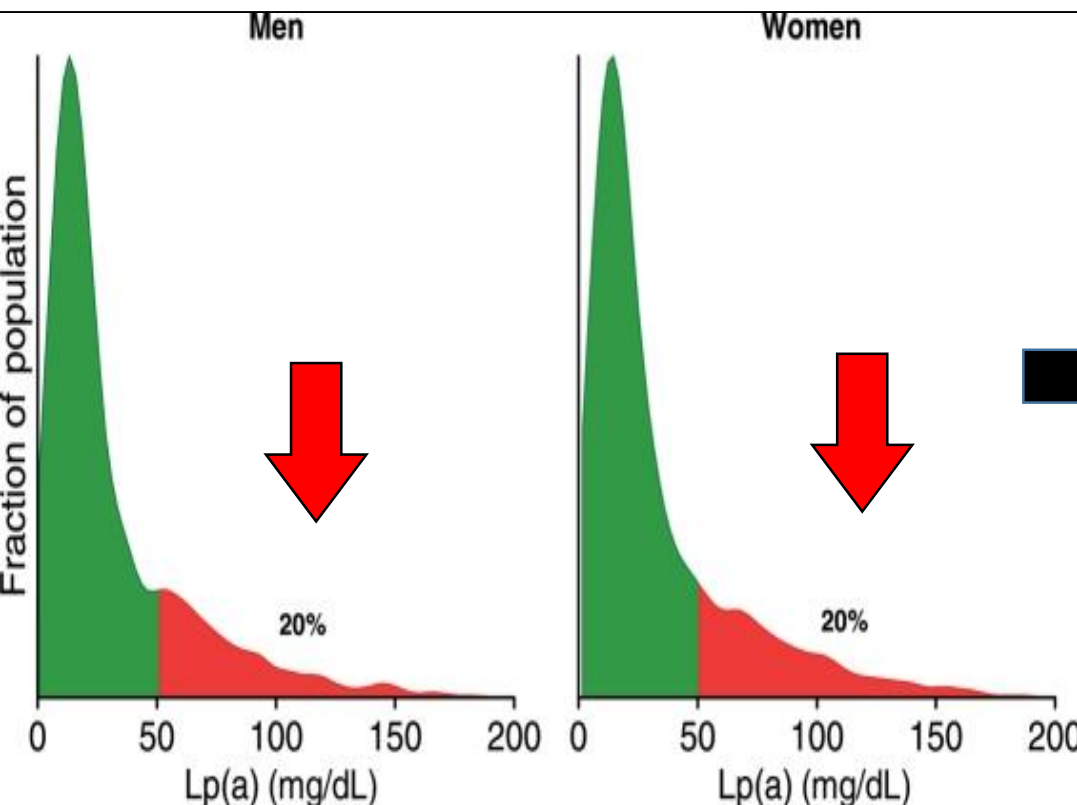
Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. Atherosclerosis. 2019; 290:140-205.

Tsimikas S.; AKCEA-APO(a)-LRx Study Investigators. Lipoprotein(a) Reduction in Persons with Cardiovascular Disease. N Engl J Med. 2020;382(3):244-255.

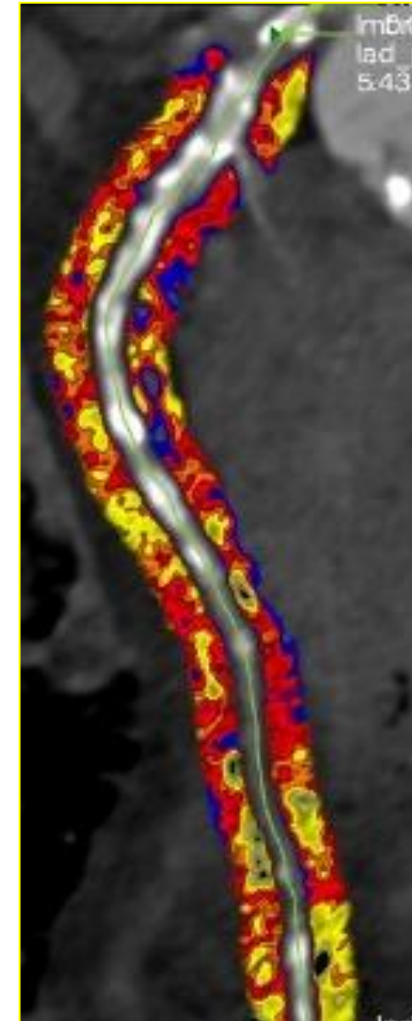
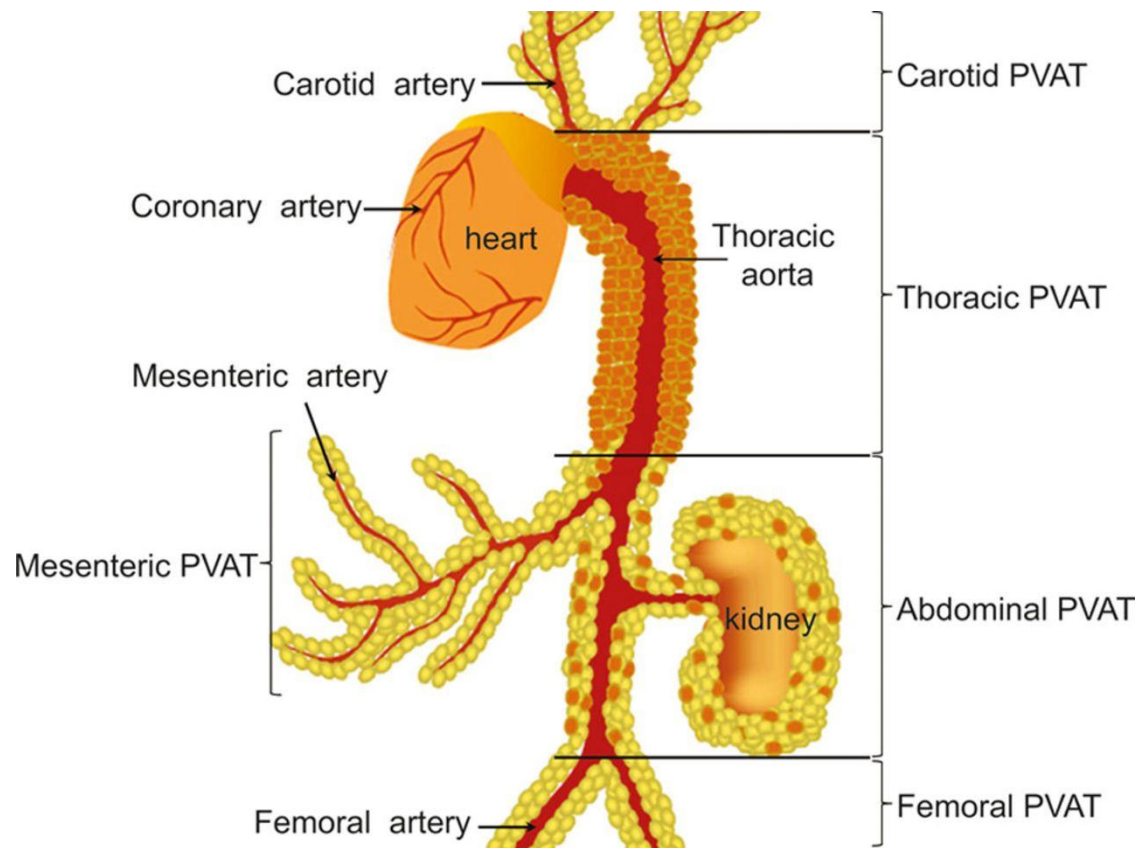
Iannuzzo G, et al. Lipoprotein(a) Where Do We Stand? From the Physiopathology to Innovative Therapy. Biomedicines. 2021;9(7):838.

JAK POSTUPOVAT U VYŠŠÍCH HODNOT Lp(a) ?

Snížení o 50 mg/dl (105 nmol/l):20 % redukce rizika?



PERIVASKULÁRNÍ TUK





Klesá obsah
triglyceridů/mastných
kyselin

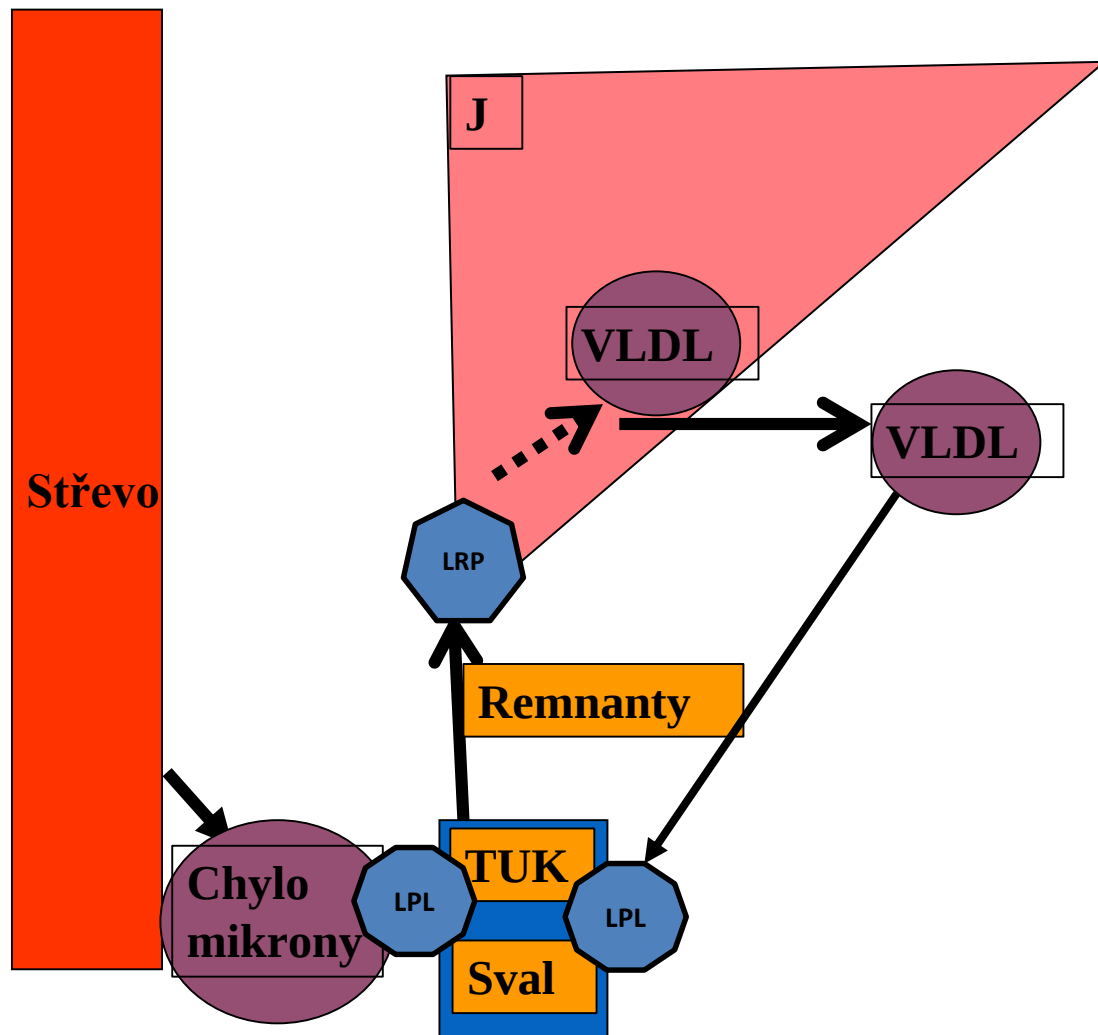
Stoupá densita

Stoupá obsah
cholesterolu

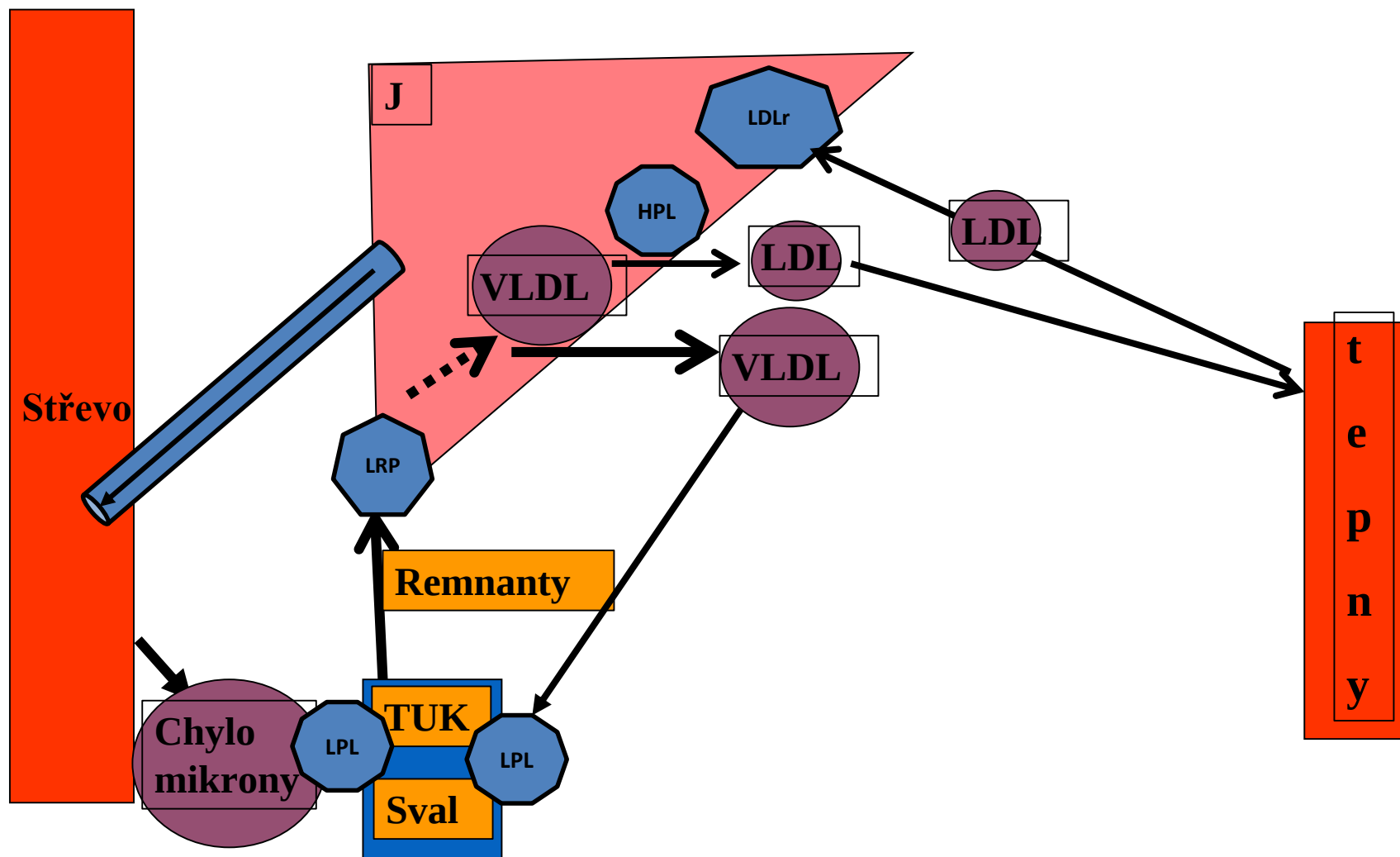
Stoupá obsah bílkovin

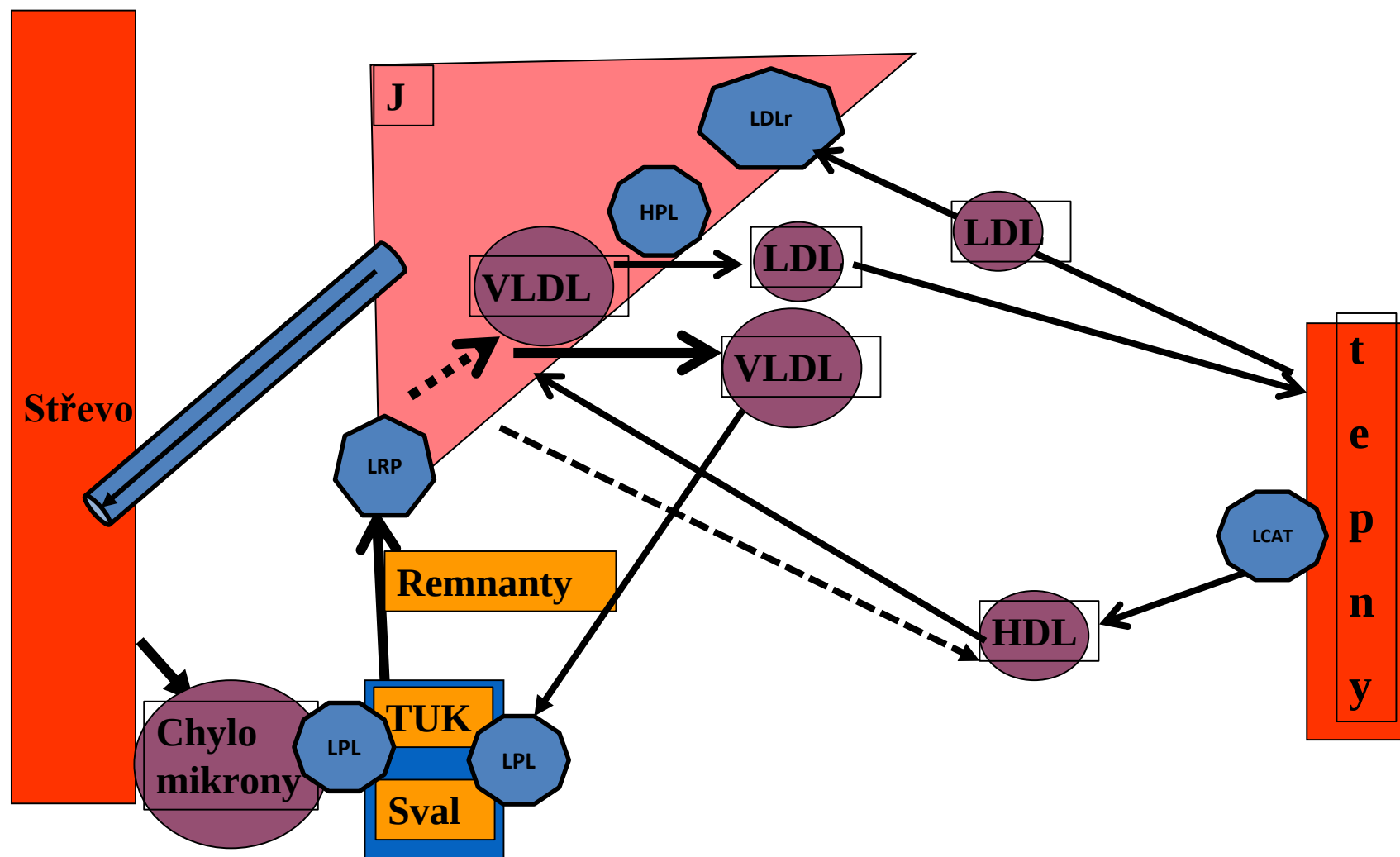
Stoupá poločas

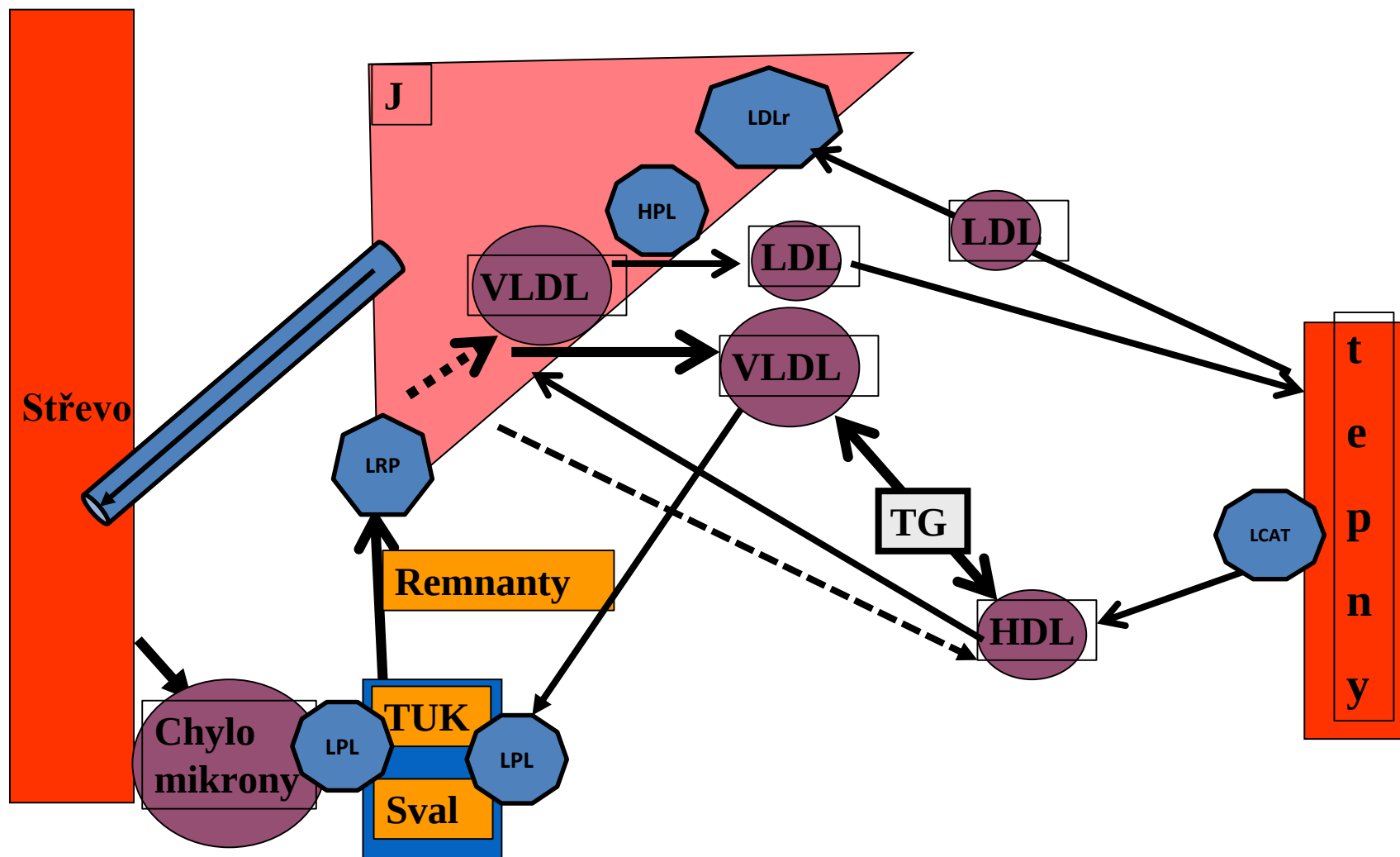




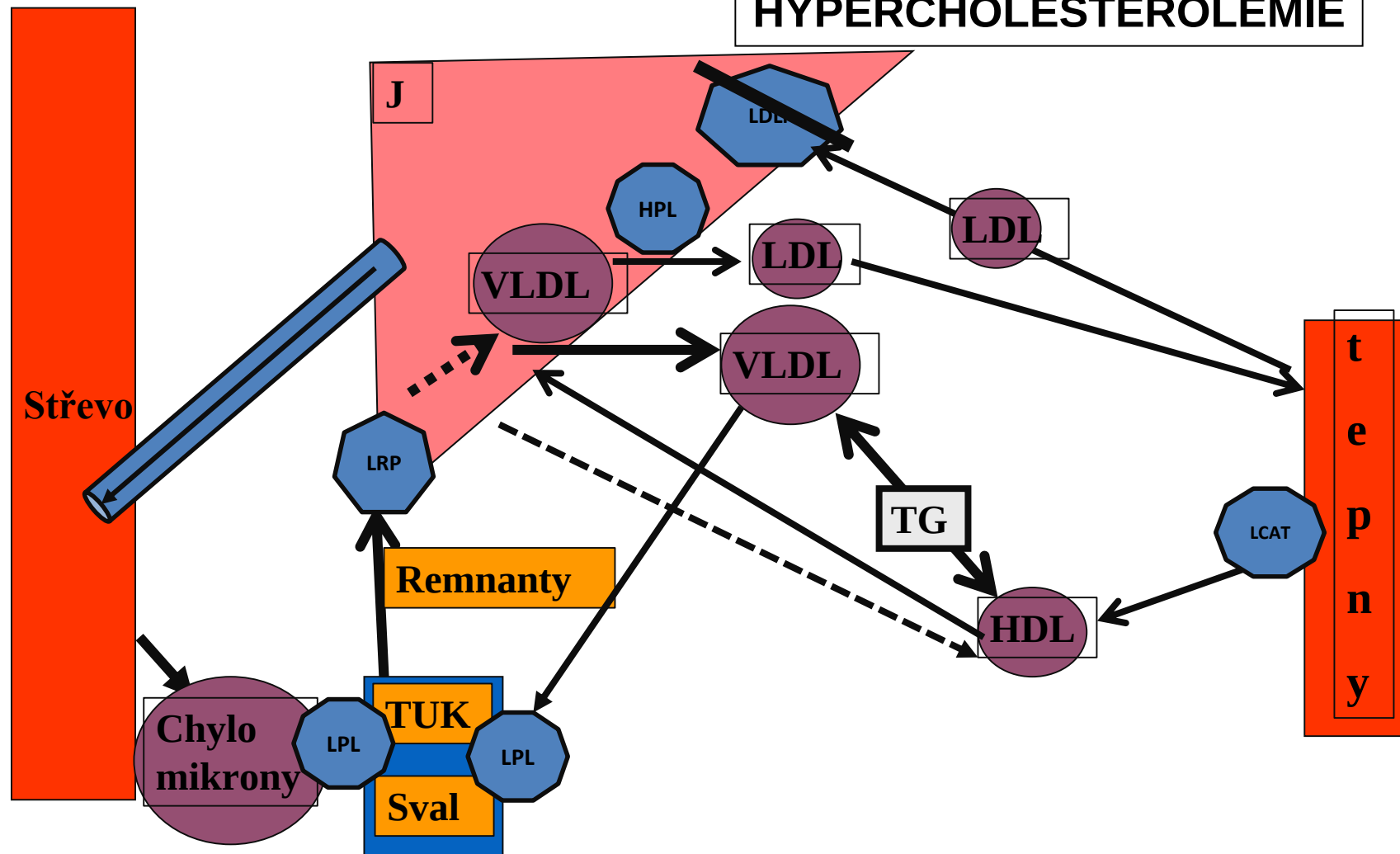
t
e
p
n
y



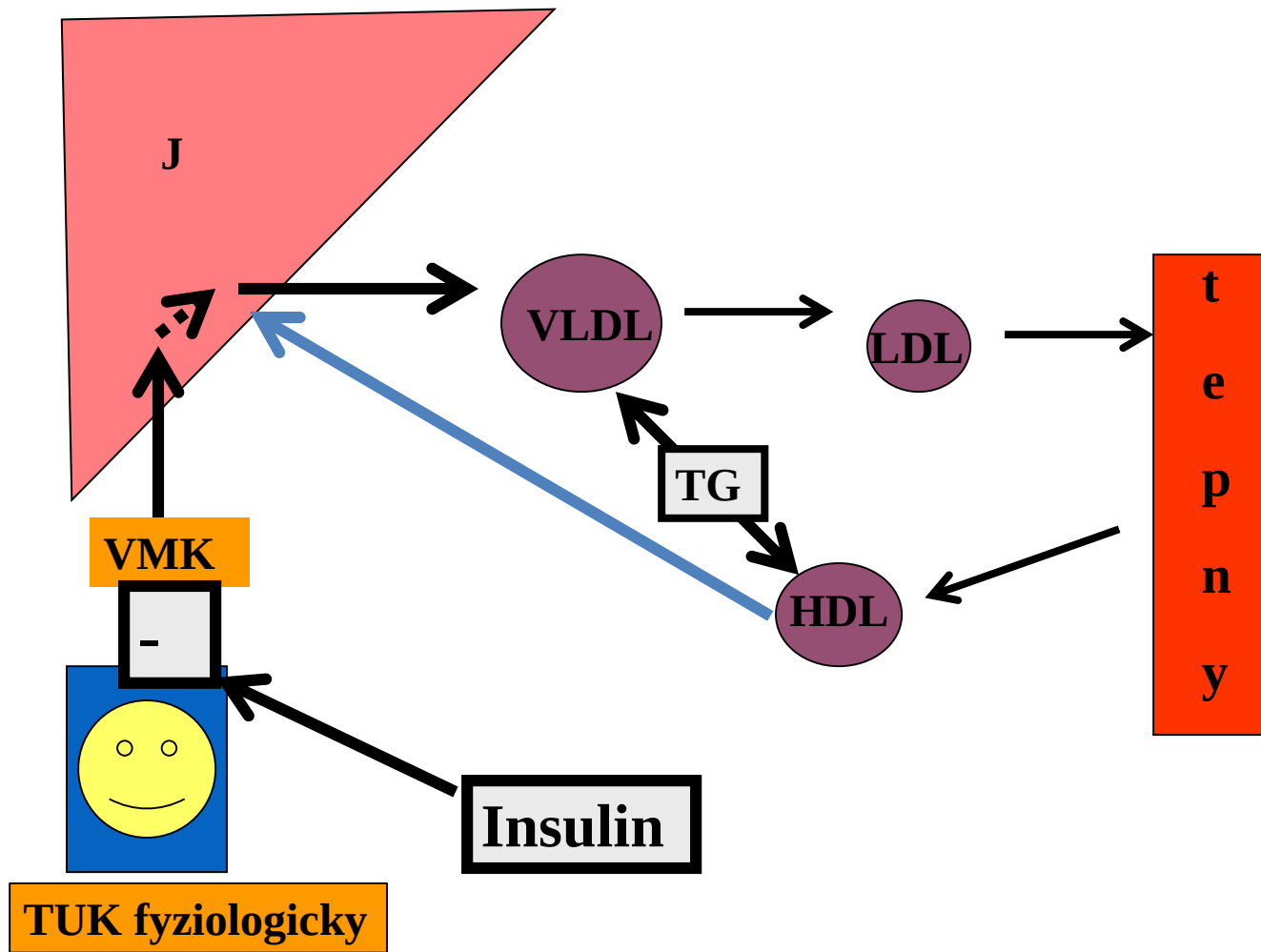


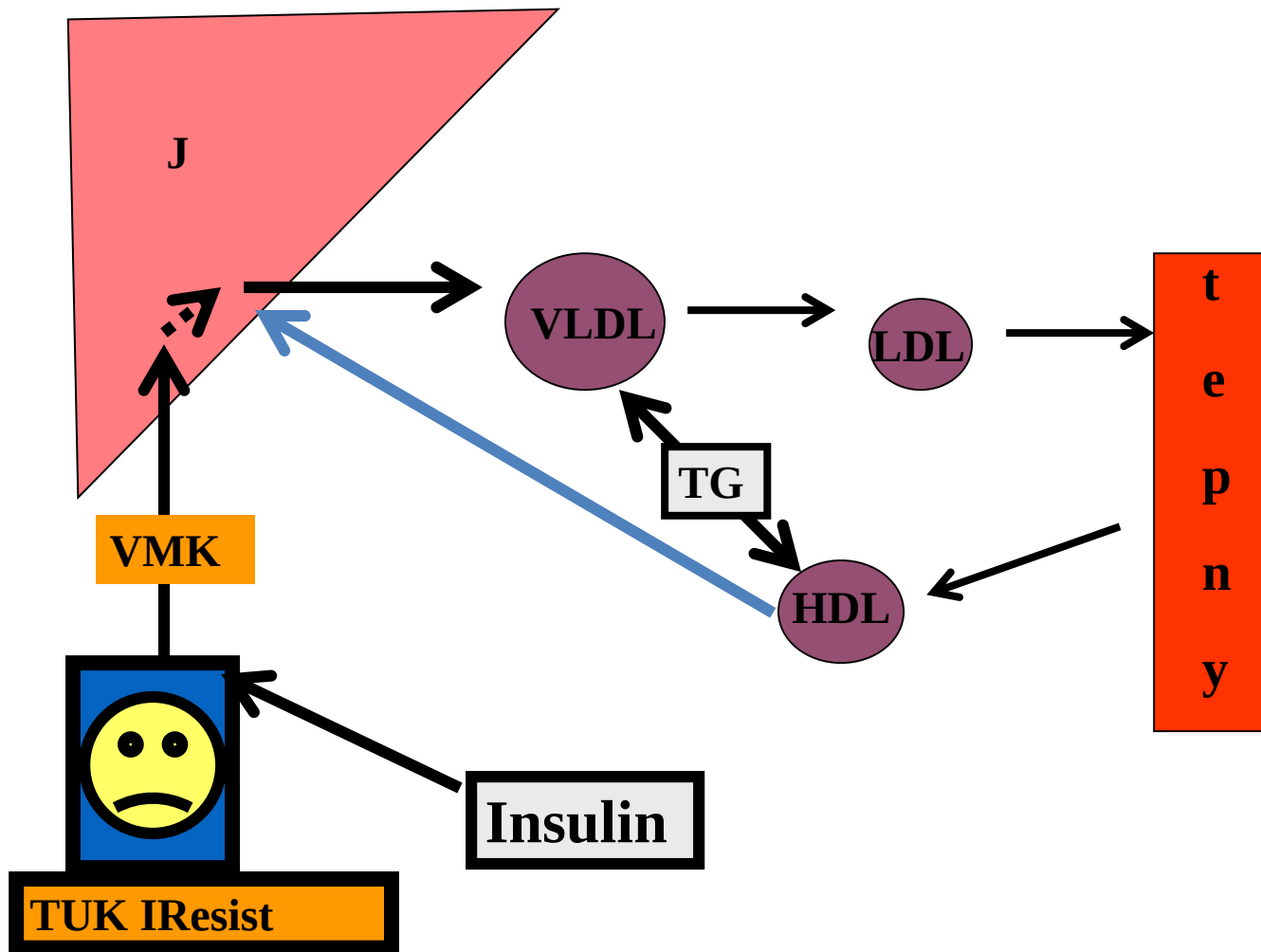


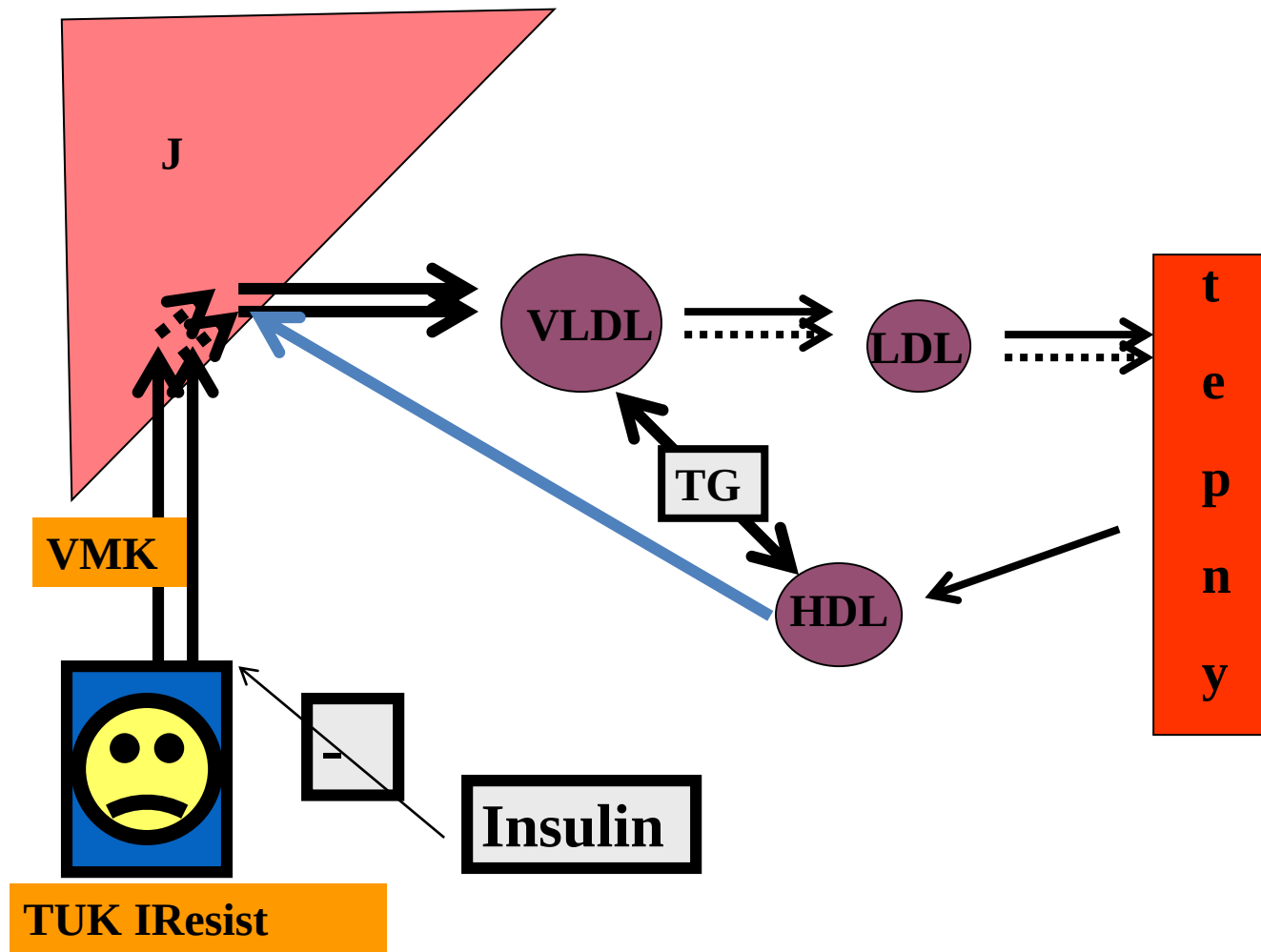
FAMILIÁRNÍ HYPERCHOLESTEROLEMIE

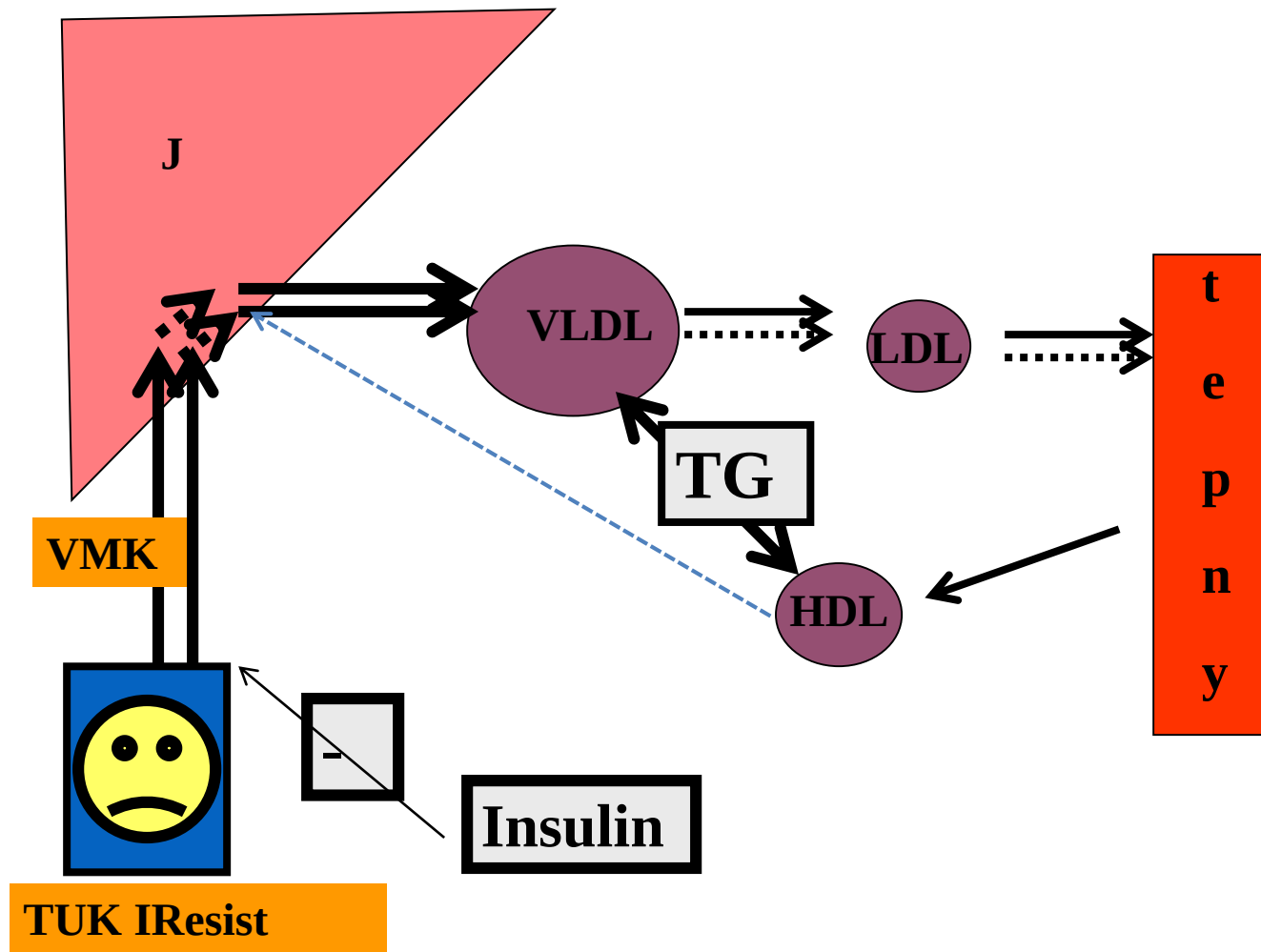


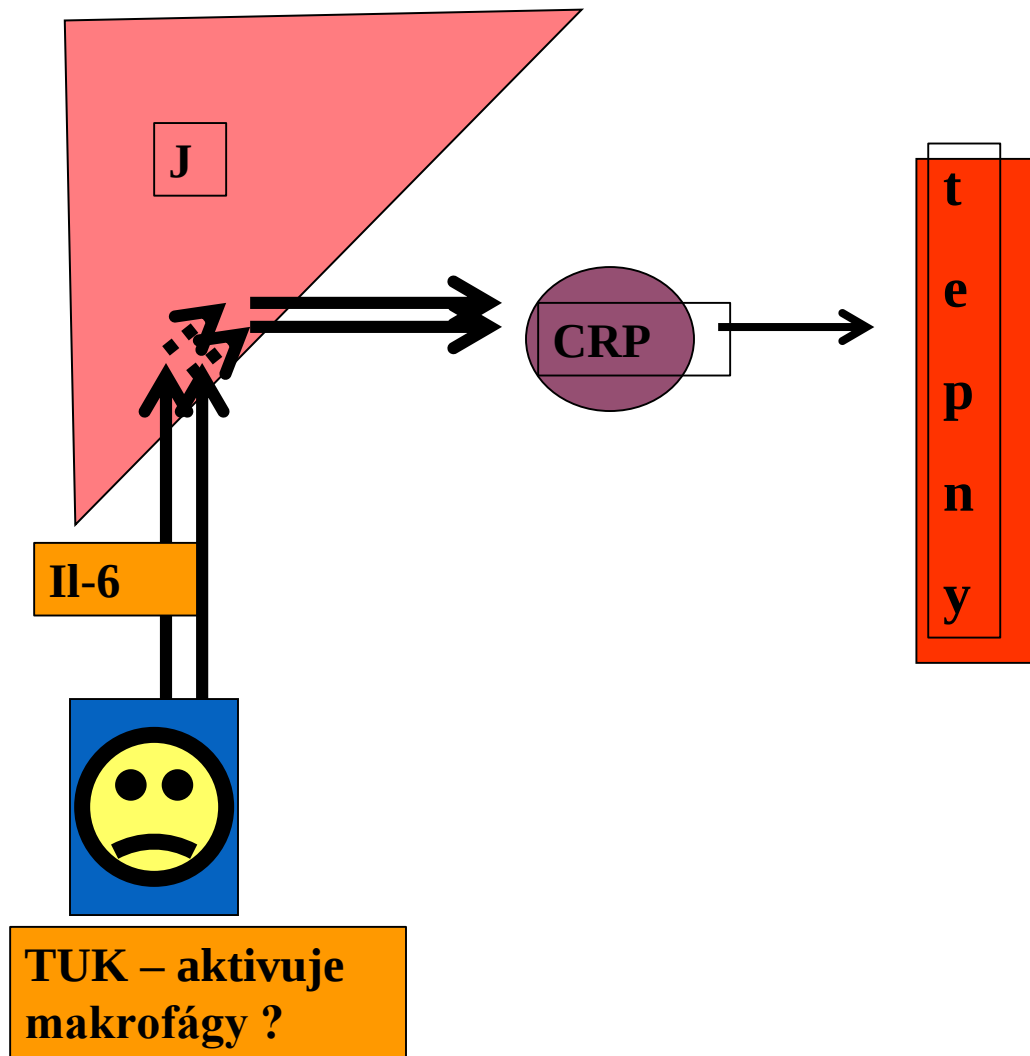
Inzulinová rezistence











METABOLICKÝ SYNDROM/CENTRÁLNÍ OBEZITA

- **OBVOD PASU NAD 80 CM U ŽEN NAD 94 cm U MUŽŮ (88/102 cm!)**
- **TRIGLYCERIDY NAD 1,7 mmol/l**
- HDL CHOLESTEROL méně než 1,3 mmol/l U ŽEN, méně než 1,1 mmol/l U MUŽŮ
- GLYKÉMIE NAD 5,6 mmol/l
- KREVNÍ TLAK – NAD 130/85 mm Hg

Hypertriglyceridemický pas (EWET):

Muži:

Triglyceridy nad 1,7
(1,5) mmol/l

Obvod pasu nad 102
(90)cm

Ženy:

Triglyceridy nad
1,7(1,5) mmol/l

Obvod pasu nad
88 (80) cm

Relativní riziko mozkové příhody dle pití kávy a kouření n=83 000 amerických zdravotních sester, sledování 24 let

Kouření	Relativní riziko (>4 šálky/den vs < 1 šálek/měsíc)	95% CI
Nekuřáčky/bývalé kuřáčky	0.57	0.39–0.84
Aktivní kuřáčky	0.97	0.63–1.48

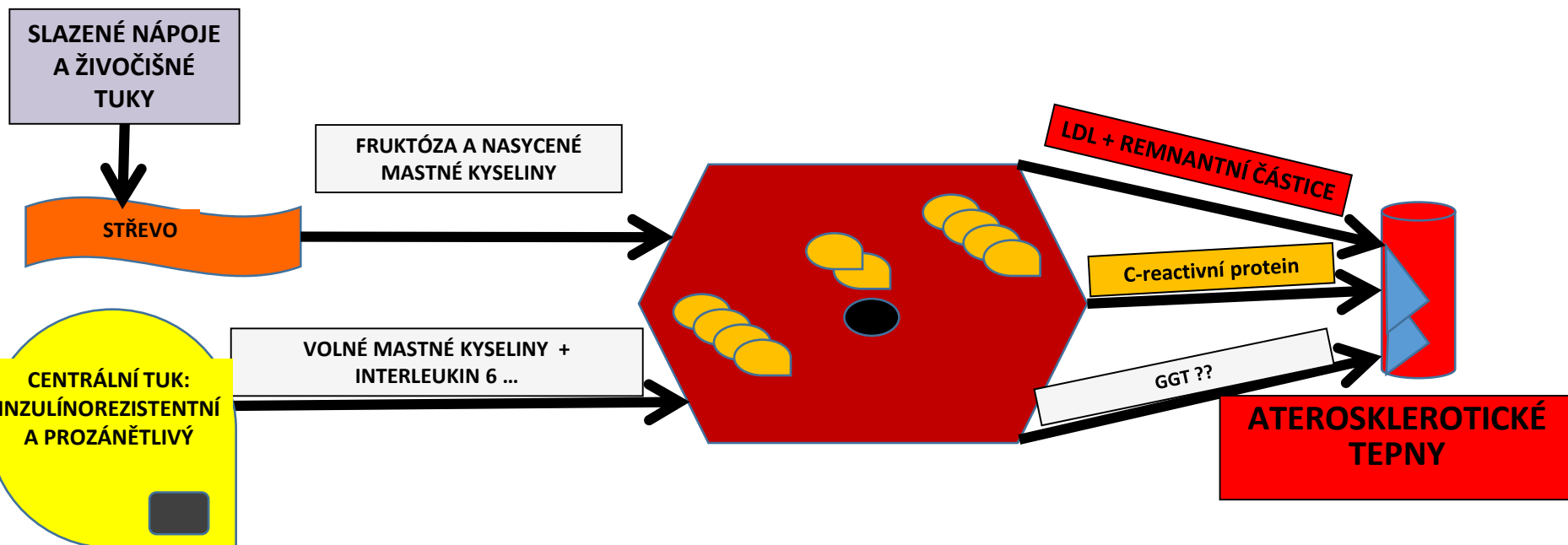
PŘESTÁVKA ?



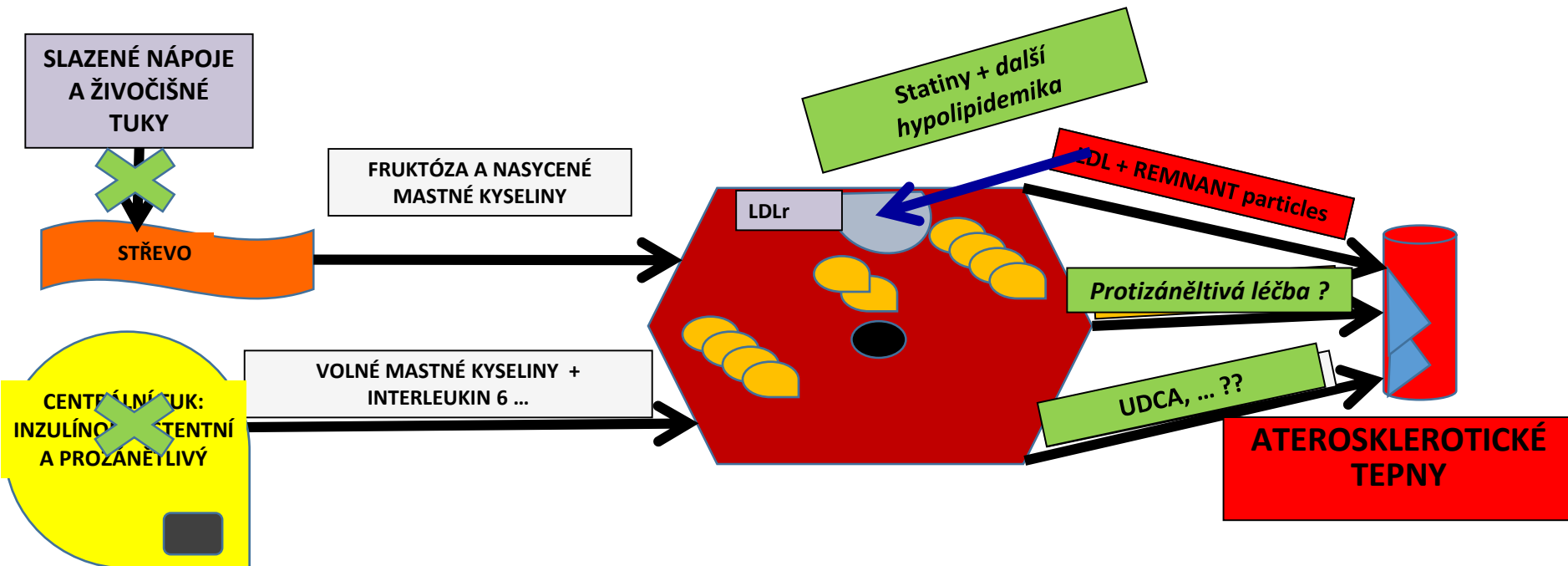
Možnosti sledovat vývoj aterosklerózy a jejích determinant „in vivo“

- **Tkáňové studie**
- **Experimentální studie**
- **Funkční vlastnosti tepenného řečiště**
- **Zobrazovací metody (invazivní, neinvazivní)**
- **Laboratorní metody** (lipidogram, C-reaktivní protein, endoteliální progenitorové bb., endot. mikročástice)

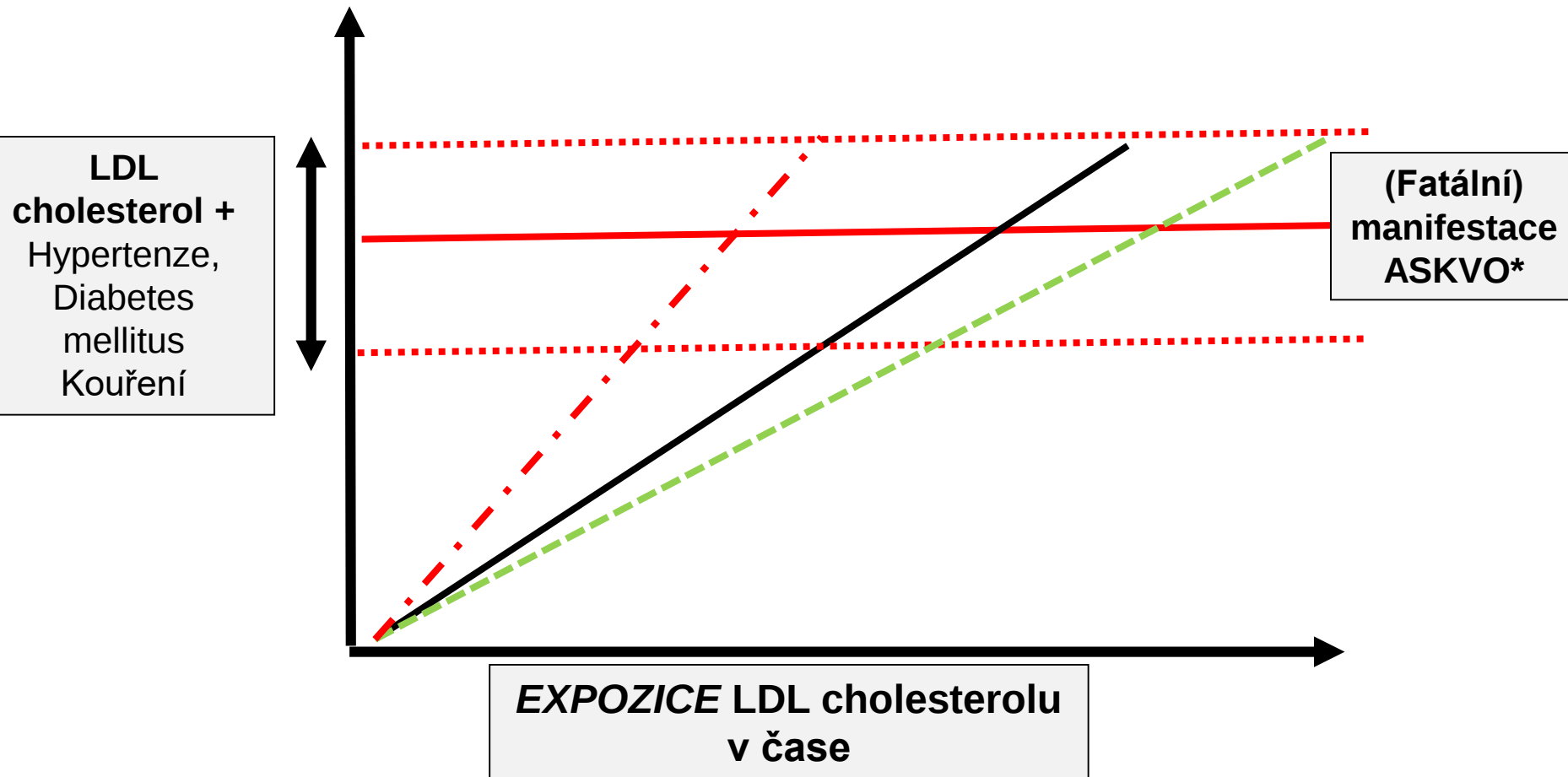
ATEROSKLEROTICKÝ PROCES V KOSTCE



ATEROSKLEROTICKÝ PROCES V KOSTCE LÉČBA



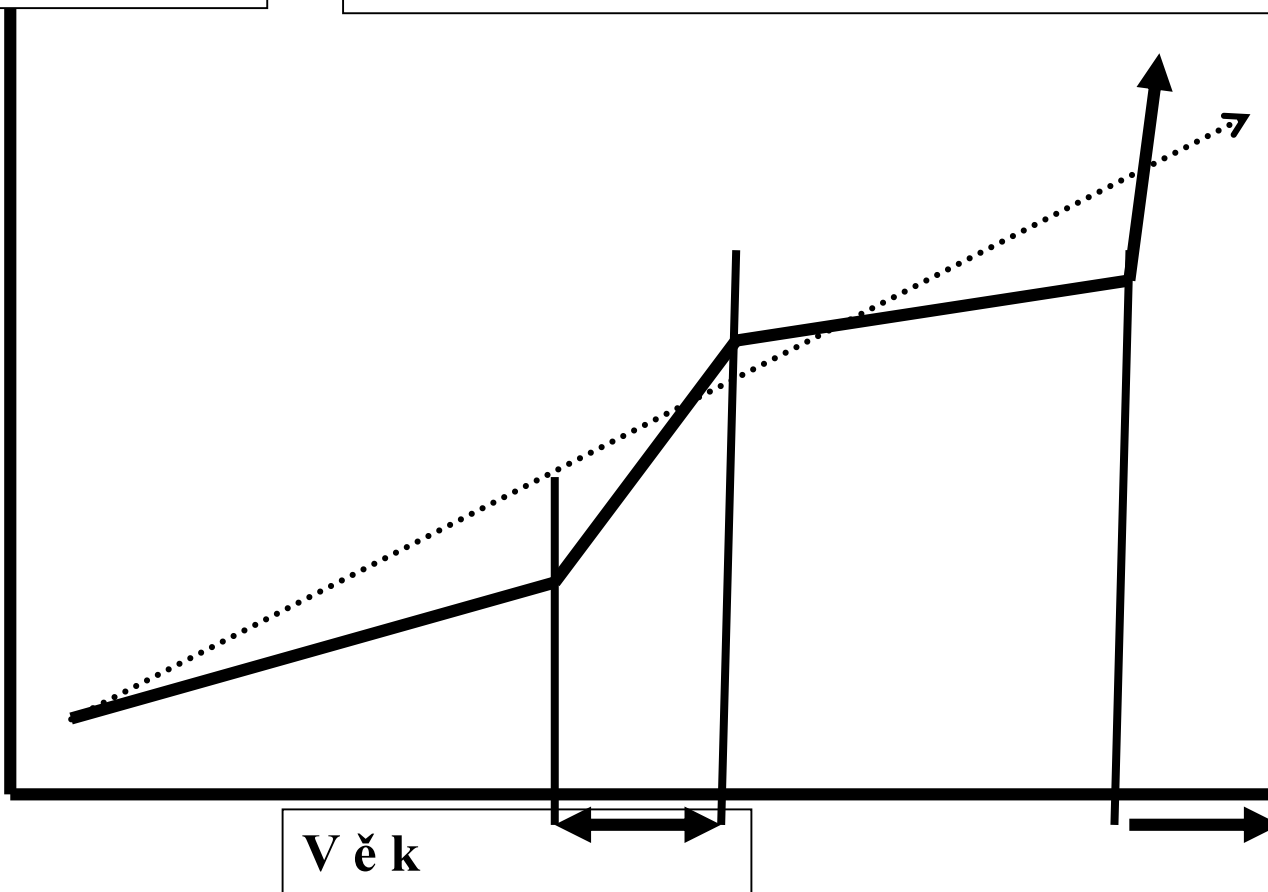
INTERVENCE RIZIKOVÝCH FAKTORŮ



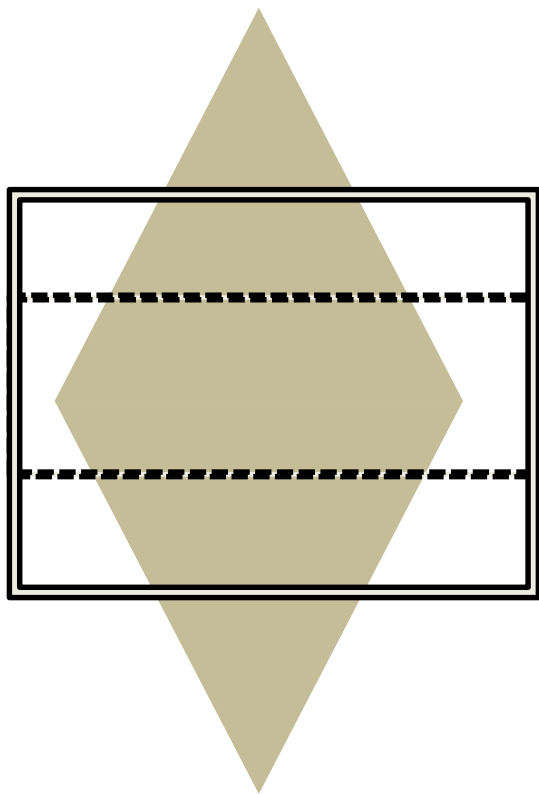
***ASKVO: KARDIOVASKULÁRNÍ ONEMOCNĚNÍ ATEROSKLEROTICKÉHO PŮVODU**

Aterosklerotické
postižení

Citlivé a méně citlivé periody?



Progrese
aterosklerotických
změn

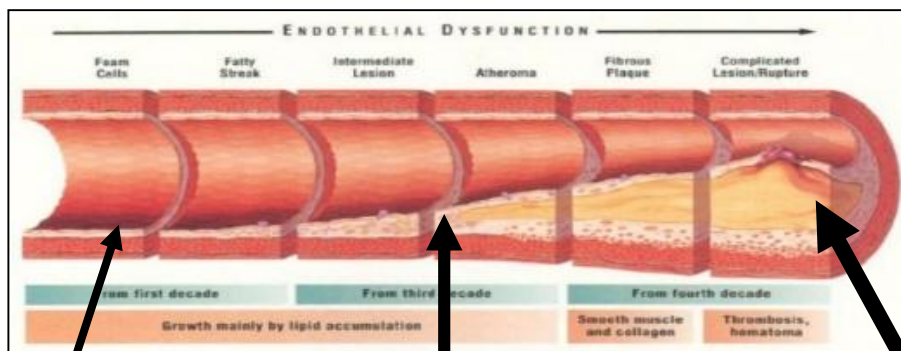


I razantní léčba je *již* méně efektivní

Ideální čas pro razantní léčbu/prevenci

Dlouhodobá mírná intervence
(režimová opatření) efektivní ,
razantní léčba *ještě* méně efektivní

VÝVOJ ATEROSKLEROTICKÝCH ZMĚN



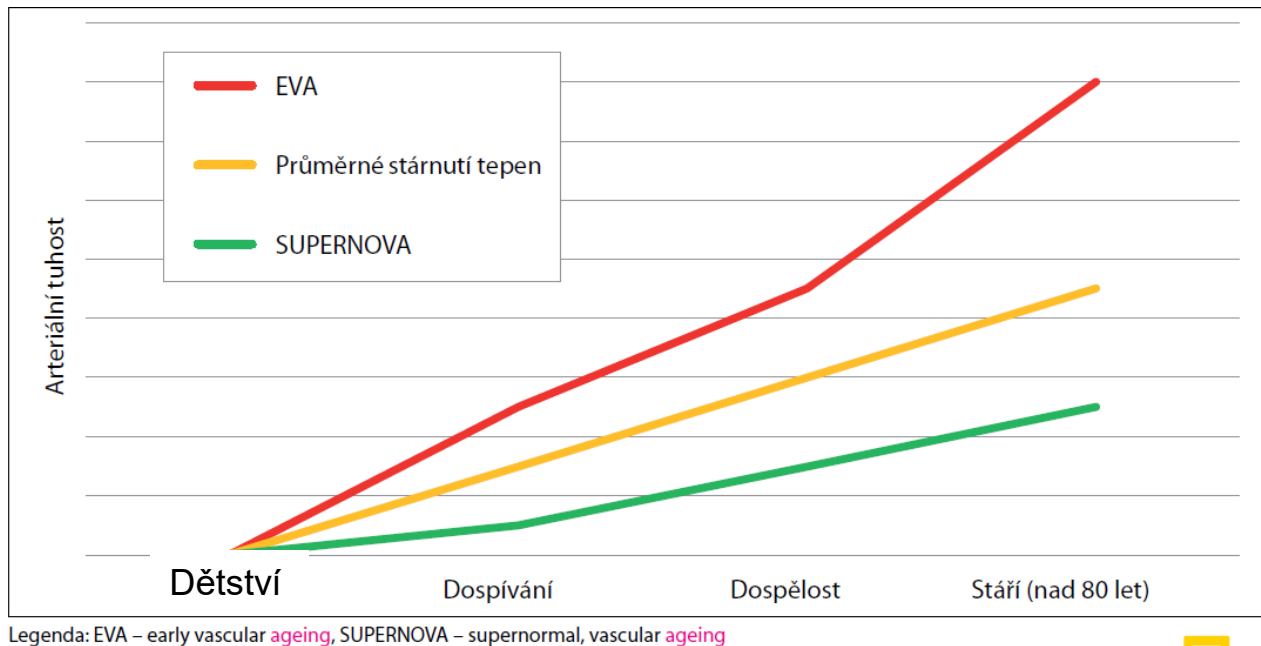
**ZÁNĚTLIVÉ ZMĚNY A
ENDOTELIÁLNÍ
DYSFUNKCE
ARTERIOSKLERÓZA ...**

**MORFOLOGICKÉ
ZMĚNY –
ATEROSKLERÓZA –
MEDIOKALCINÓZA**

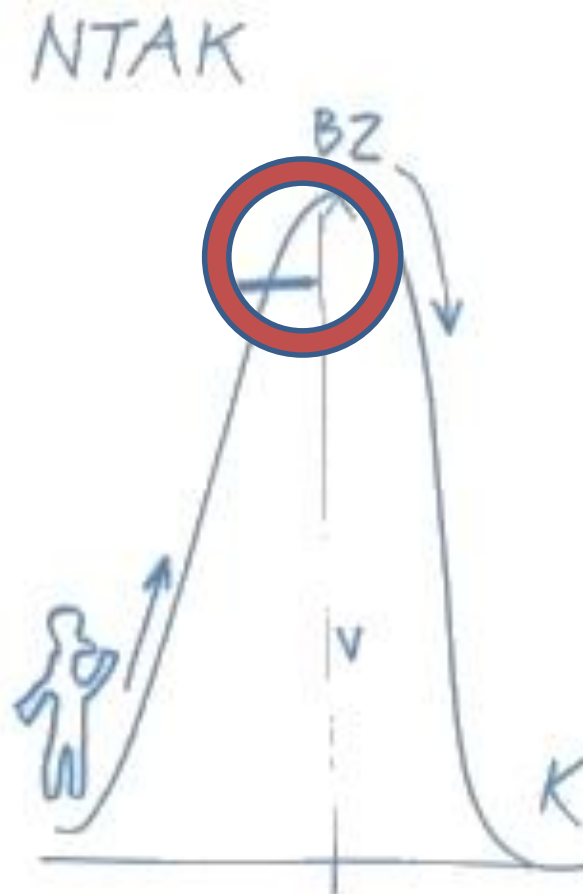
**+ DALŠÍ KOMPLEXNÍ ZMĚNY –
KALCIFIKACE, PERIVASKULÁRNÍ
ZÁNĚT**

Libby P, Hansson GK: Inflammation and immunity in diseases of the arterial tree: players and layers. *Circ Res* 2015;116(2):307-311. Quillard T, Franck G, Mawson T, Folco E, Libby P. Mechanisms of erosion of atherosclerotic plaques. *Curr Opin Lipidol.* 2017;28(5):434-441. Libby P. Assisted Living in the Atheroma: Elderly Macrophages Promote Plaques. *Cell Metab.* 2016;24(6):779-781.

NEJEN ATERSKLEROTICKÉ OBSTRUKČNÍ ZMĚNY, ALE I STÁRNUTÍ „TUHNUTÍ“ TEPEN



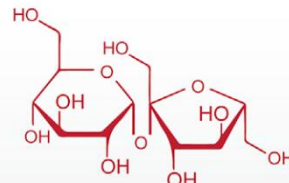
NOHAVICOVA TEORIE ALKOHOLICKÉHO KOPCE



Cell Reports

Nutritional Programming of Lifespan by FOXO Inhibition on Sugar-Rich Diets

YOUNG ADULT



sugar-rich diet (short-term)



insulin/IGF signaling



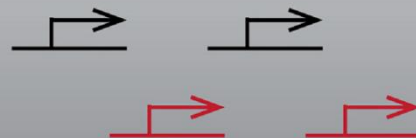
Forkhead Box O



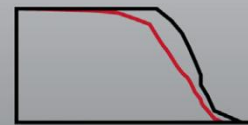
OLDER ADULT



reprogrammed
gene expression



decreased lifespan



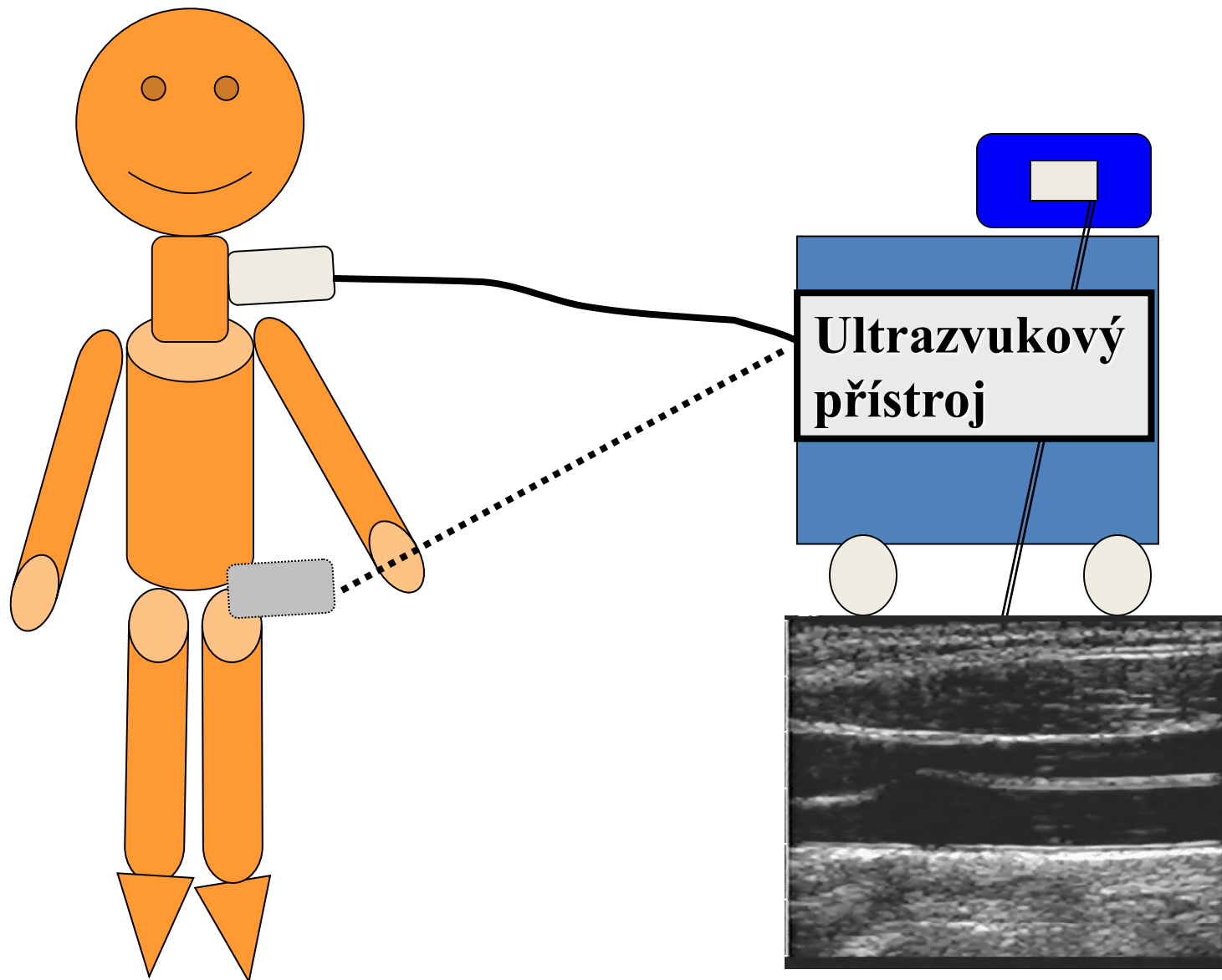
Proč hledat preklinickou aterosklerózu/nestabilní pláty ?

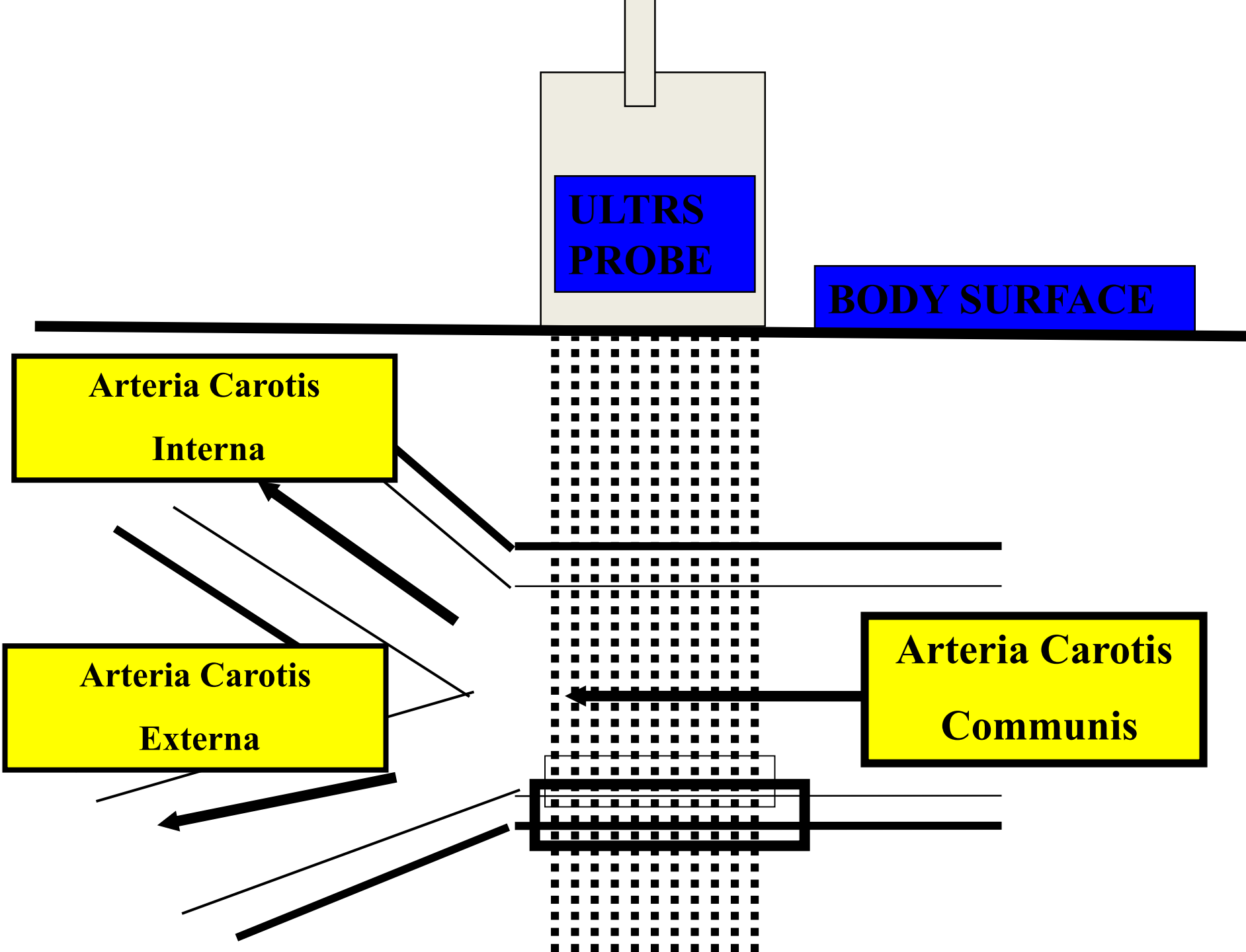
- 1. 40-50 % postižených osob na ni zemře náhle, bez možnosti lékařské intervence.**
- 2. Potřebujeme rozhodnout o agesivitě preventivních opatření.**
- 3. Výzkumné účely**

Nejčastěji používané zobrazovací a funkční metody

- **Ultrazvuková vyšetření periferně probíhajících tepen (extrakraniální úsek karotických arterií, femorálních arterií, aa. brachiales – funkční změny - dilatace) – vysoká rozlišitelnost**
- **Měření reaktivního indexu – endoteliální funkce na menších tepnách**
- **Měření poměrů tlaků kotník/paže**
- **Rychlost šíření pulzní vlny**
- **Kalciové skóre koronárních tepen měřené počítačovou tomografií**
- **Magnetická resonance**

Hledání abnormalit na periferně probíhajících tepnách





Belcaro skóre

- **Stupeň I:**

Normální: 3 jasně oddělené vrstvy (intima-medie, adventicie a periadventicie).

- **Stupeň II:**

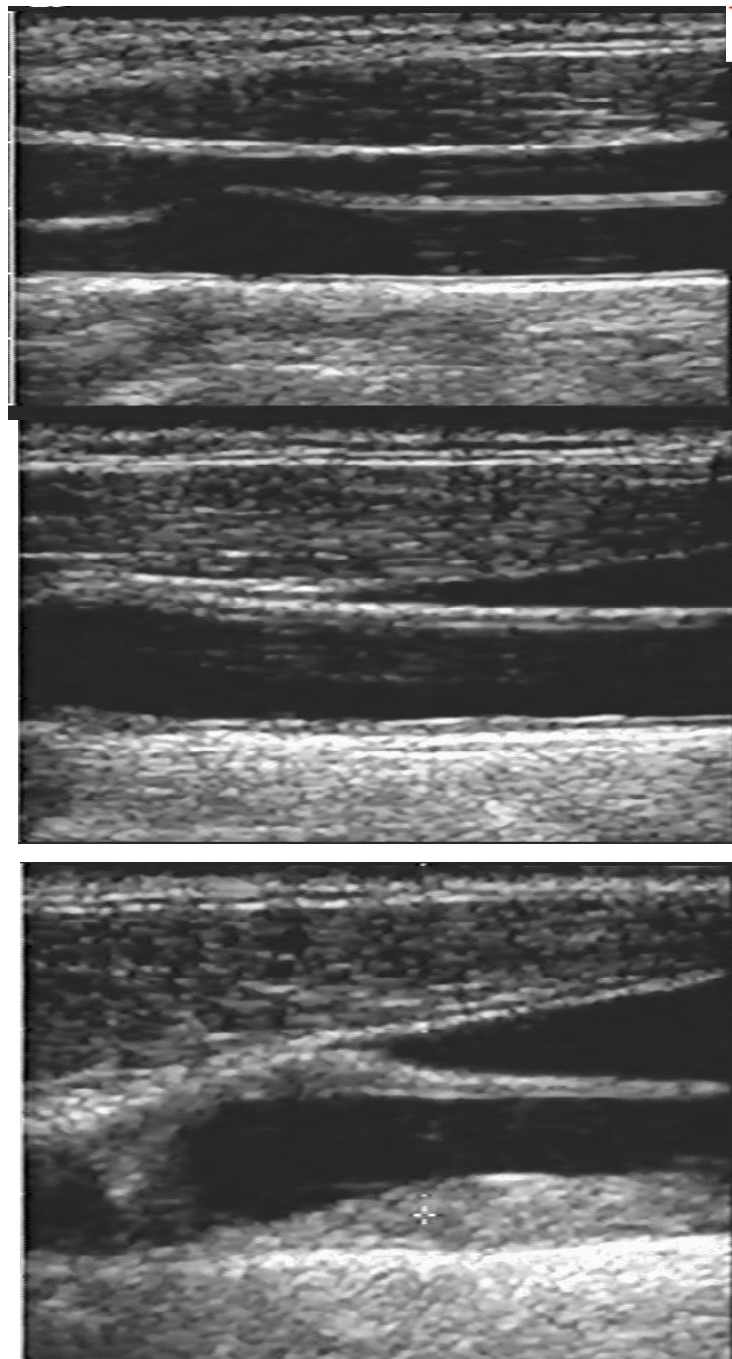
Granulace intimy-medie nebo ztlustění vrstvy intimy-medie (>1 mm).

- **Stupeň III:**

Hemodynamicky nevýznamný plát. Tloušťka intimy-medie >2 mm.

- **Stupeň IV:**

Stenotický plát >50% průsvitu tepny.



Arterial Ultrasound Screening as a Tool for Coronary Risk Assessment in Asymptomatic Men and Women

Maxime Cournot, MD, PhD¹, Alessandra Bura, MD, PhD^{2,3}, Jean-Pierre Cambou, MD², Dorota Taraszkiwicz, MD³, Julie Maloizel, MD², Michel Galinier, MD, PhD⁴, Hélène Hanaire Broutin, MD⁵, Bernard Chamontin, MD⁶, Didier Carrié, MD, PhD⁴, and Jean Ferrieres, MD, MSc, FESC⁴

Angiology
63(4) 282-288
© The Author(s) 2012

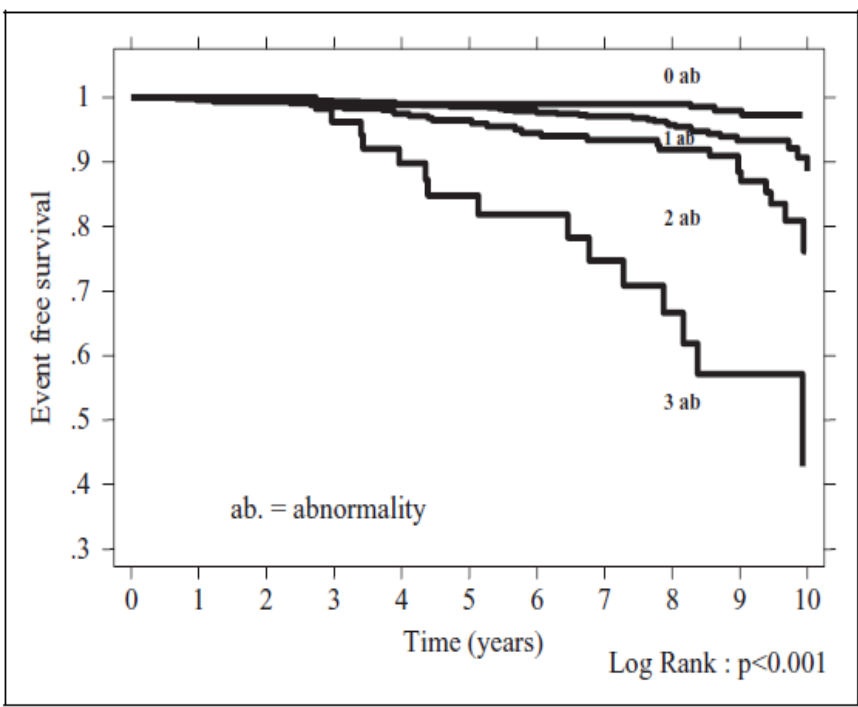
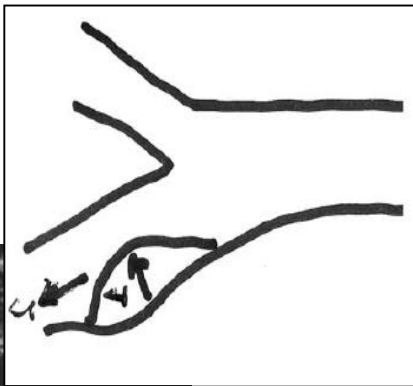
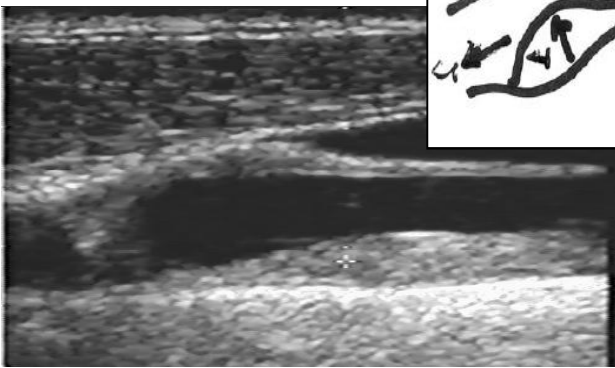
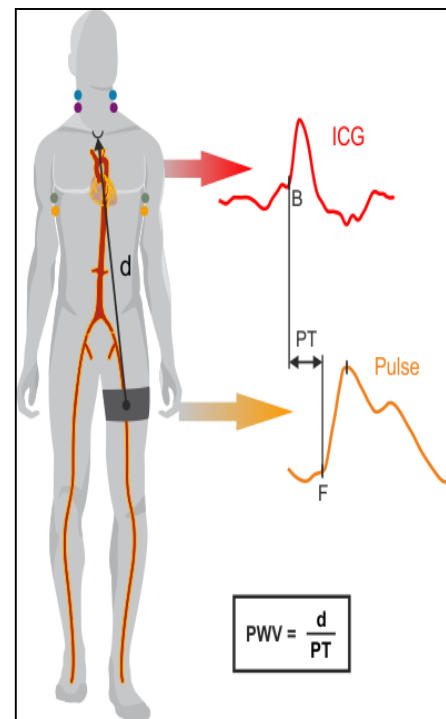
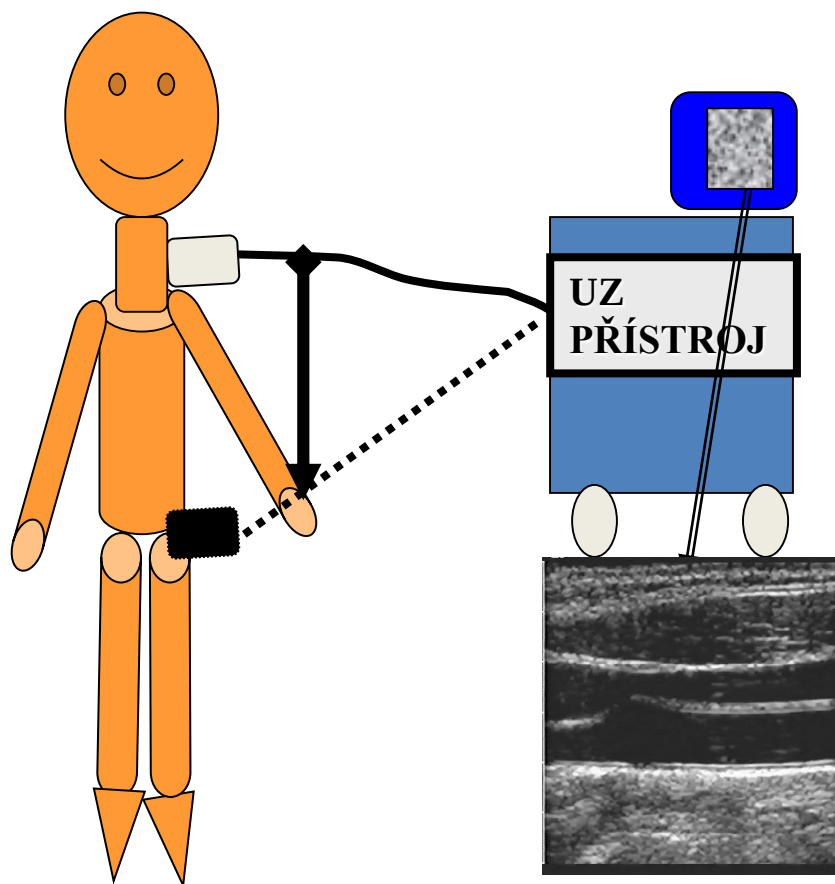


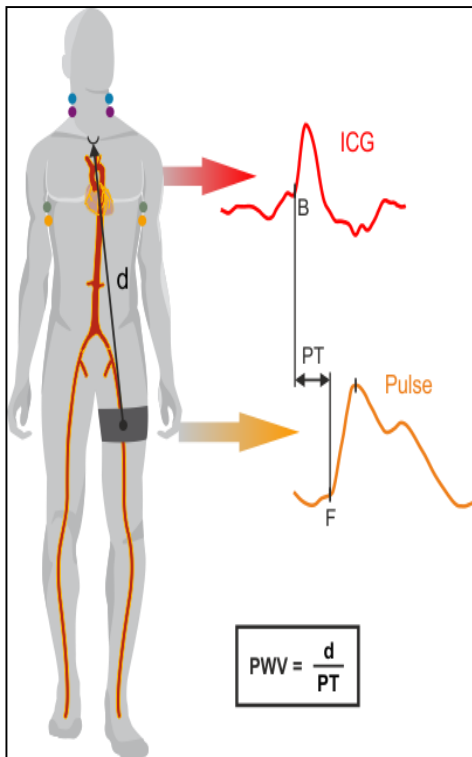
Figure 2. Coronary event free survival according to the findings at arterial ultrasonography.
Number of participants at risk

0 ab	936	934	924	713	568	568	481	481	209	176	143
1 ab	1085	1085	995	833	716	650	574	475	309	203	76
2 ab	440	438	436	399	317	263	185	166	126	95	31
3 ab	56	56	56	54	44	34	28	22	16	12	3

HLEDAT ATEROSKLERÓZU A/NEBO ARTERIOSKLERÓZU



RYCHLOST ŠÍŘENÍ PULZNÍ VLNY, ...



Měřené křivky

- PCG srdeční ozvy
- RA, RB, LA, LB pletysmografické křivky z končetin

Měřené parametry

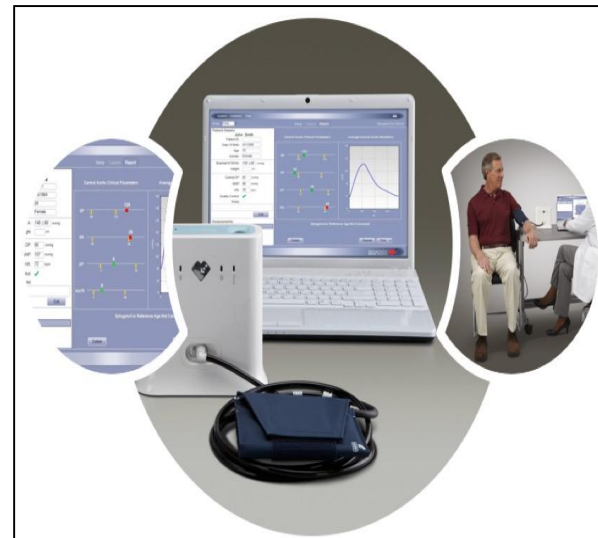
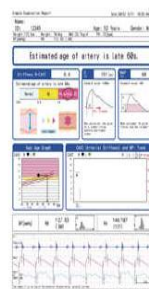
- HR srdeční frekvence
- RA, RB, LA, LB neinvazivní tlak ve všech čtyřech končetinách
- PEP preejekční perioda
- ET ejekční čas
- UT upstroke time (čas dosažení maximálního tlaku)

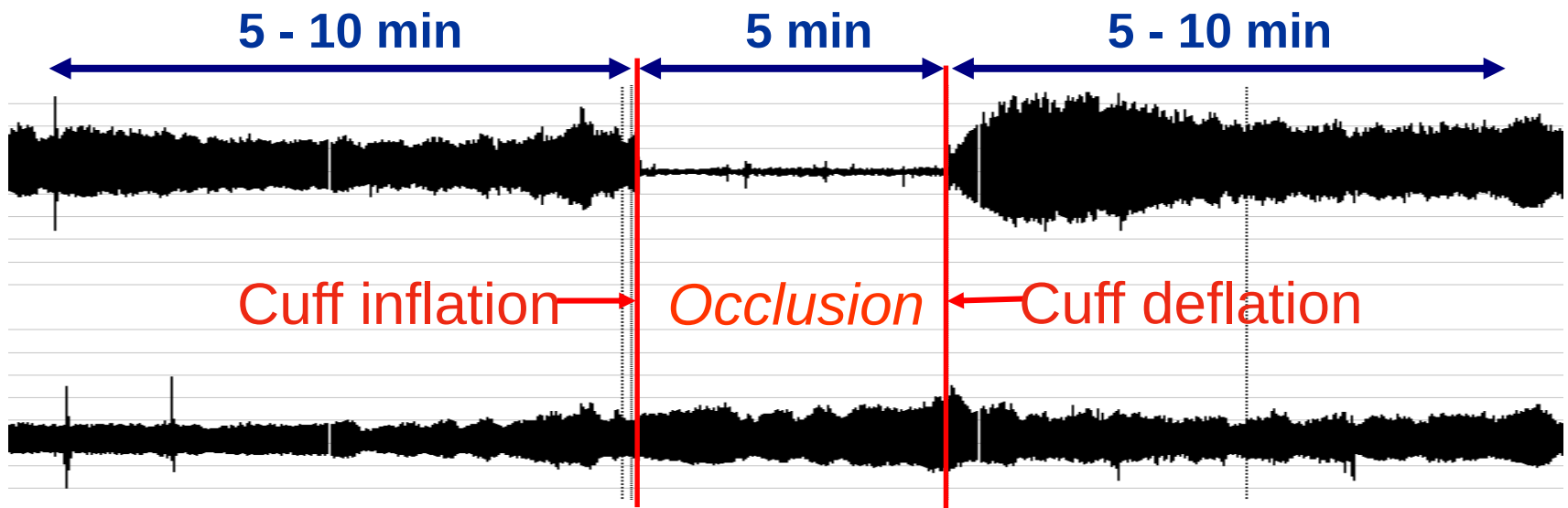
Dopočítávané parametry

- Biologický věk cév končetin
- BMI body mass index
- ABI ancle-brachial index
- TBI toe-brachial index
- CAVI cardio-ankle vascular index
- PEP/ET
- %MAP střední arteriální tlak v procentech
- AI augmetativní index (index přírůstku tlaku)

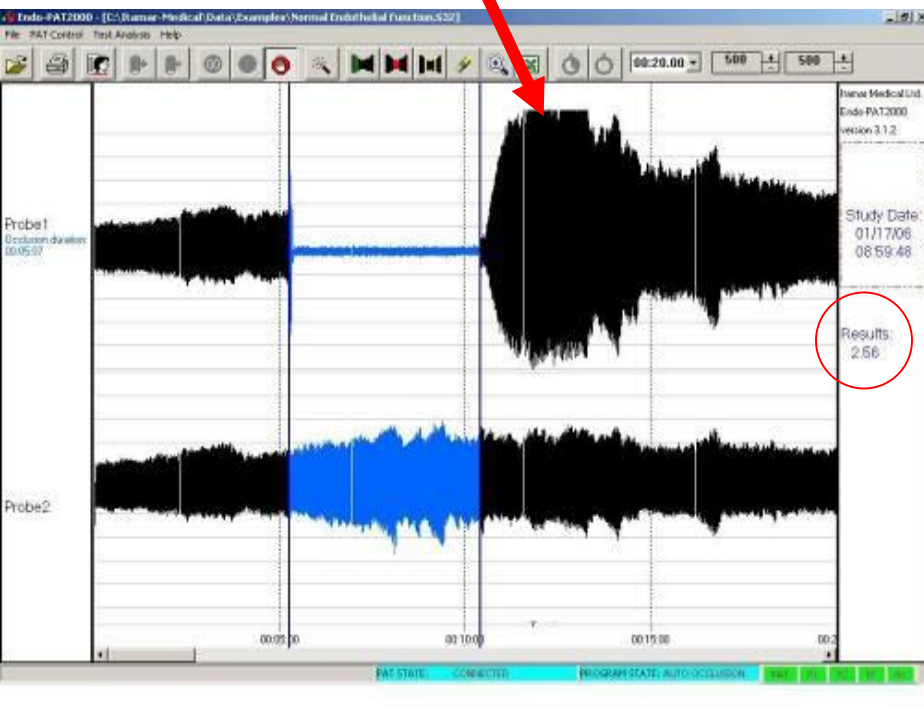
Charakteristika

- vyšetření provádí sestra zabere pouze 10 minut
- snadná obsluha
- dotykový LCD displej s rozlišením 1024x768
- velký rozsah měření NIPB 20 – 280 mmHg
- ukládání patientských dat na kartu SD nebo do PC drátově/bezdrátově
- propojení s PC pomocí softwaru VSS-50 - archivace, porovnávání a export dat

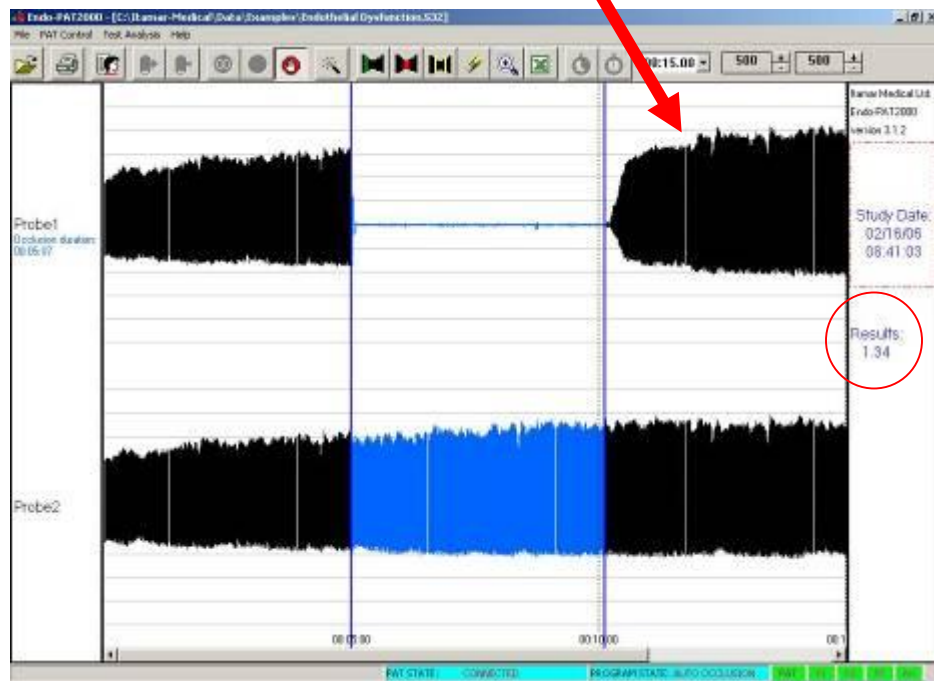




Normální Endotheliální Funkce

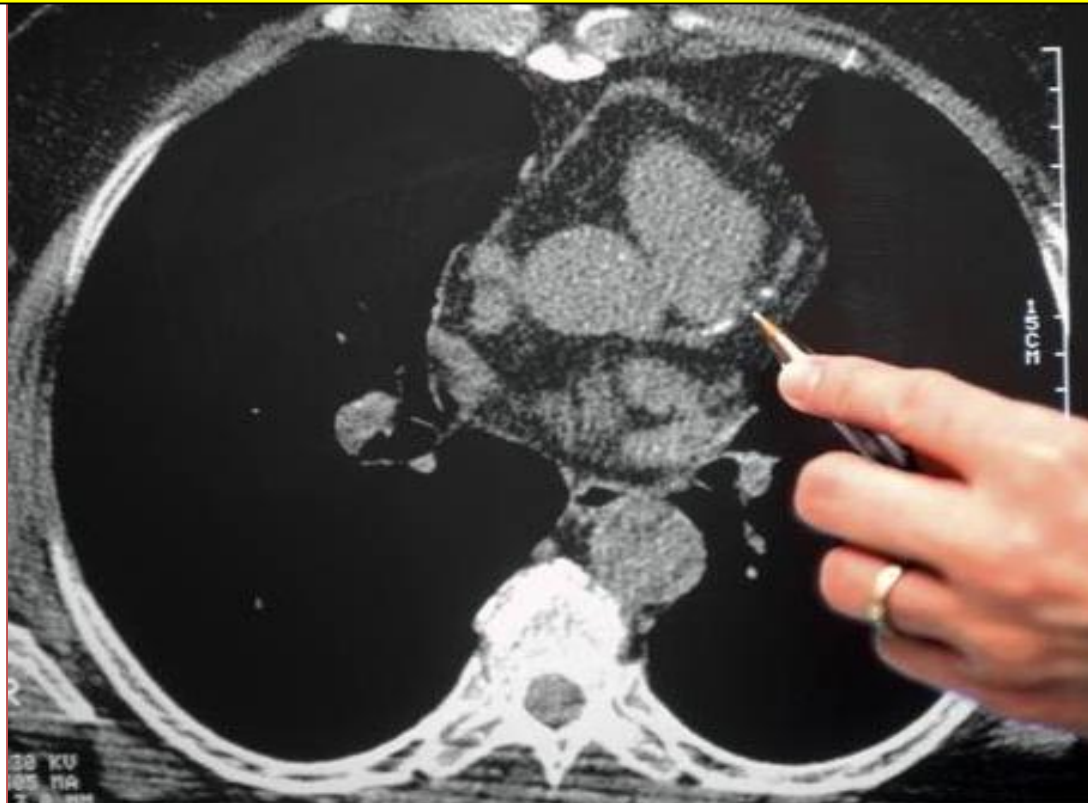


Endotheliální Dysfunkce



Ca skóre koronárních tepen

CT – kalciové skóre koronárních tepen -
Agatston



Agatston et al.

JACC 15:827-32, 1990

Hunold P et al

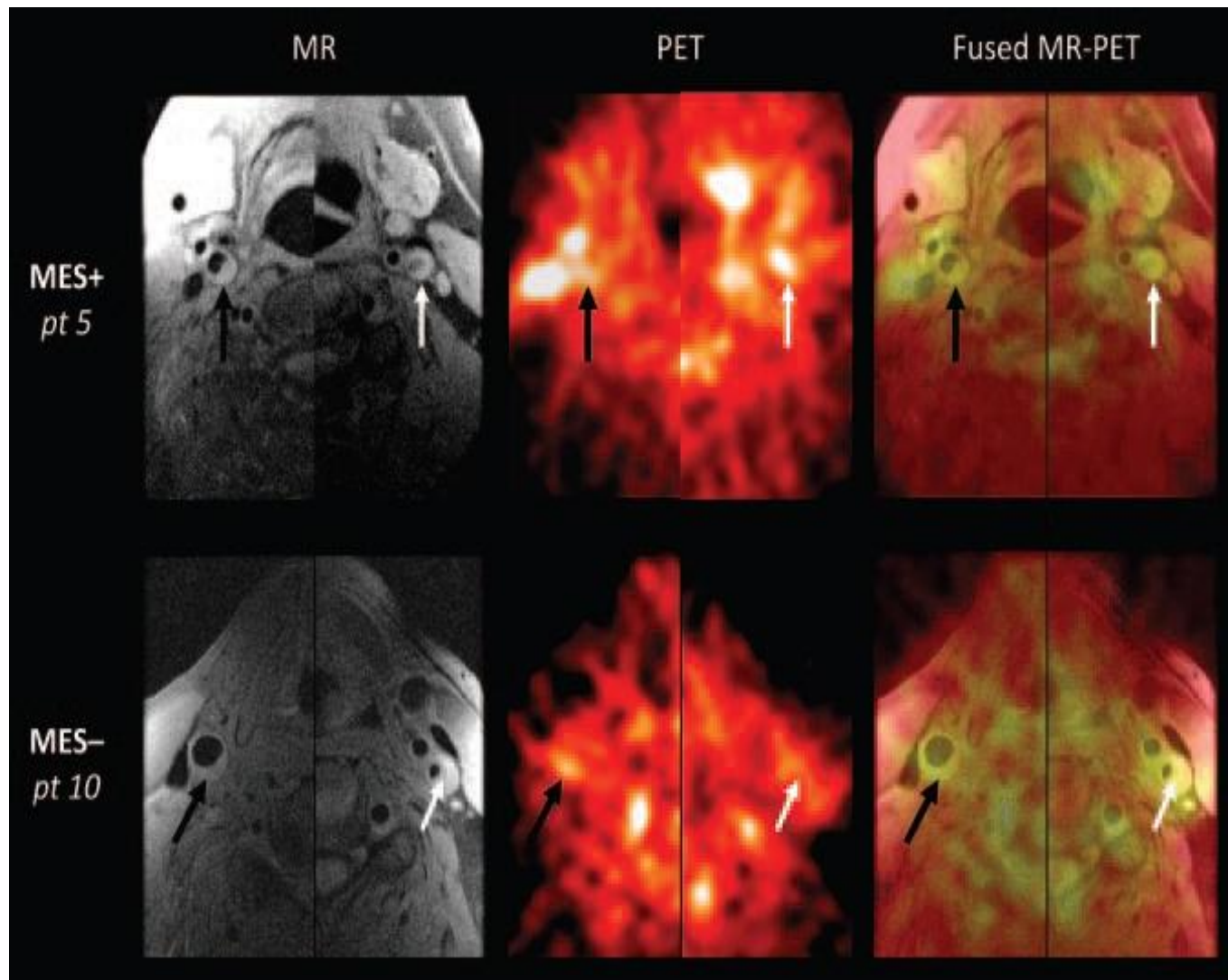
Radiology 226:145-52, 2003

Schmermund et al .

Z Kardiol 92:I/385,2003

Score	Risk of heart attack
0	Your risk for having a heart attack is very low.
1–10	Your risk for having a heart attack is low. However, you may want to quit smoking, improve your diet, and get regular exercise.
11–100	Your risk for heart attack is moderate. Talk with your health professional about quitting smoking, improving your diet, beginning an exercise program, and any other treatment you may need.
101–400	Your risk for heart attack is moderate to high. Your health professional may recommend additional testing.
Over 400	Your risk for heart attack is high. Your health professional will recommend additional testing.

MRI + PET



Ženy

Muži

Systolický krevní tlak (mmHg)

	Věk		Celkový cholesterol (mmol)	
	Nekuřačky	Kuřačky	Nekuřáci	Kuřáci
180	10 12 14 16 19	19 23 27 31 36	18 22 25 29 34	34 39 45 51 57
160	7 8 10 12 14	14 16 19 22 26	13 15 18 21 25	25 29 34 39 44
140	5 6 7 8 10	10 12 14 16 19	9 11 13 15 18	18 21 25 29 33
120	3 4 5 6 7	7 8 10 11 13	6 8 9 11 13	13 15 18 21 24
180	5 6 7 9 10	10 12 15 17 20	11 13 15 18 21	21 25 29 34 39
160	4 4 5 6 7	7 9 10 12 14	8 9 11 13 15	15 18 21 25 29
140	3 3 4 4 5	5 6 7 9 10	5 6 8 9 11	11 13 15 18 21
120	2 2 2 3 4	4 4 5 6 7	4 4 5 6 8	8 9 11 13 15
180	3 3 4 4 5	5 6 7 9 10	6 8 9 11 13	13 15 18 21 24
160	2 2 3 3 4	4 4 5 6 7	5 5 6 8 9	9 11 13 15 18
140	1 1 2 2 3	3 3 4 4 5	3 4 4 5 6	6 8 9 11 12
120	1 1 1 1 2	2 2 3 3 4	2 3 3 4 4	4 5 6 7 9
180	1 2 2 2 3	3 3 4 5 6	4 5 5 6 8	8 9 11 13 15
160	1 1 1 2 2	2 2 3 3 4	3 3 4 5 5	5 6 8 9 11
140	1 1 1 1 1	1 2 2 2 3	2 2 3 3 4	4 4 5 6 8
120	0 1 1 1 1	1 1 1 2 2	1 2 2 2 3	3 3 4 4 5
180	0 1 1 1 1	1 1 1 2 2	1 2 2 2 3	3 3 4 5 6
160	0 0 0 1 1	1 1 1 1 1	1 1 1 2 2	2 2 3 3 4
140	0 0 0 0 0	0 1 1 1 1	1 1 1 1 1	1 2 2 2 3
120	0 0 0 0 0	0 0 0 1 1	0 1 1 1 1	1 1 1 2 2
	4 5 6 7 8	4 5 6 7 8	4 5 6 7 8	4 5 6 7 8

Celkový cholesterol (mmol)

≥ 15 %
10-14 %
5-9 %
3-4 %
2 %
1 %
< 1 %

Desetileté riziko fatálního kardiovaskulárního onemocnění v ČR podle pohlaví, věku, systolického TK, celkového cholesterolu a kuřáckých návyků

Reynolds Risk Score



Available at: ReynoldsRiskScore.org

Reynolds Risk Score

Calculating Heart and Stroke Risk for Women and Men

Home

Calculate

FAQ

If you are healthy and without diabetes, the Reynolds Risk Score is designed to predict your risk of having a future heart attack, stroke, or other major heart disease in the next 10 years.

In addition to your age, blood pressure, cholesterol levels and whether you currently smoke, the Reynolds Risk Score uses information from two other risk factors, a blood test called hsCRP (a measure of inflammation) and whether or not either of your parents had a heart attack before they reached age 60 (a measure of genetic risk). To calculate your risk, fill in the information below with your most recent values. [Click here](#) for help filling the information.

Gender

☐ Male ☐ Female

Age

Years (Maximum age must be 90)

☐ Do you currently smoke?

☐ Yes ☐ No

☐ Systolic Blood Pressure (SBP)

mm/Hg

☐ Total Cholesterol

mg/dL (or) mmol/L

☐ HDL or "Good" Cholesterol

mg/dL (or) mmol/L

☐ High Sensitivity C-Reactive Protein (hsCRP)

mg/L

☐ Did your Mother or Father have a heart attack before age 60?

☐ Yes ☐ No

Calculate 10 year risk

the heart.org. MedscapeCME Cardiology

Ridker PS, et al. JAMA. 2007;297:611-619.

PREVENCE A LÉČBA ATEROSKLEROTICKÉHO PROCESU

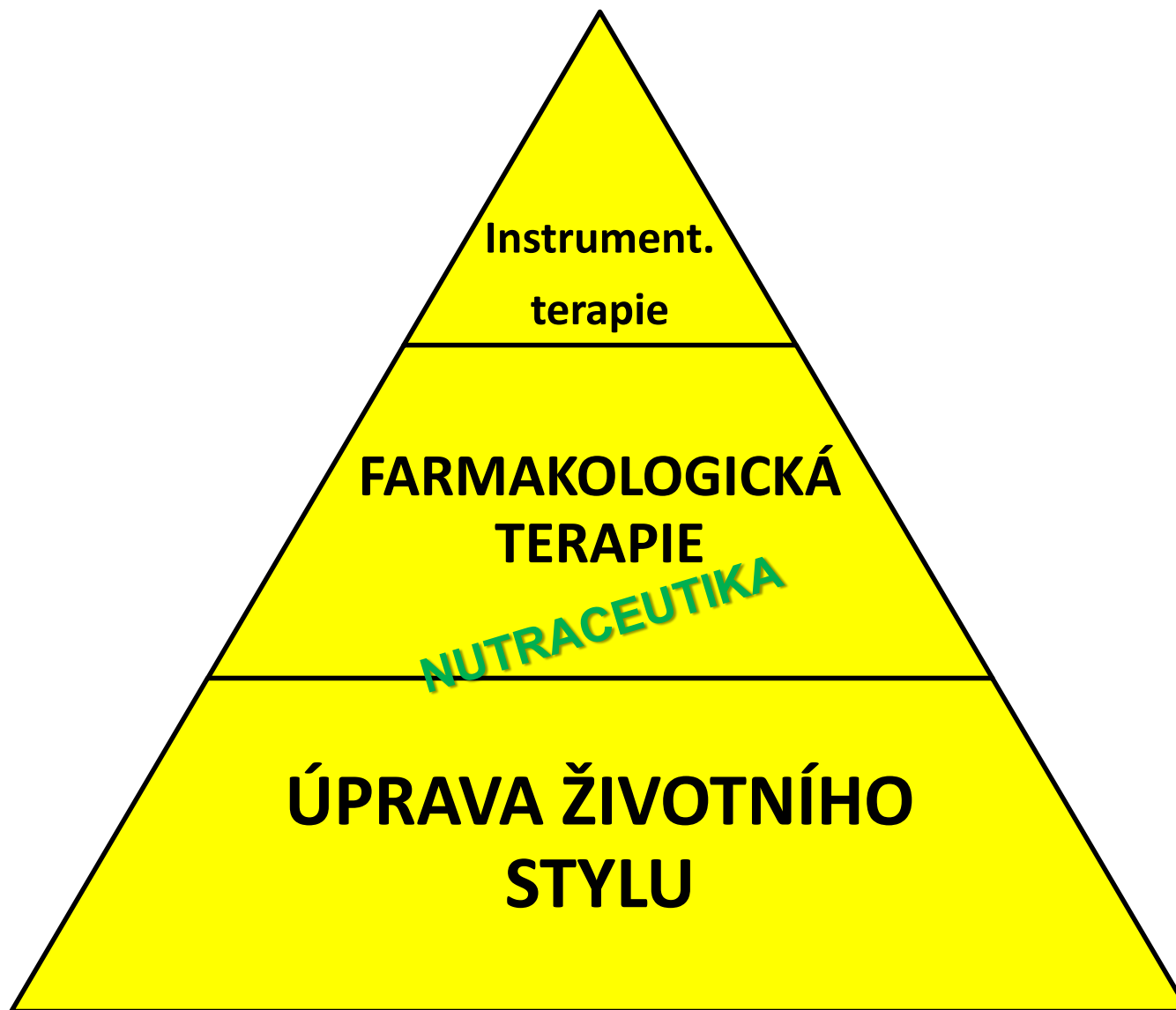
Režimová opatření	Omezení živočišných tuků, jednoduchých cukrů, soli, abstinence kouření, přiměřená pohybová aktivita,
Medikamentosní terapie	Základem stále statiny, doplňující léčba ve specifických případech (ezetimib, fibráty, niacin, inhibitory PCSK9, ...) + protizánětlivé léky - colchicin
Instrumentální/chirurgická terapie	LDL/Lp(a) aferéza, transplantace jater, ileální bypass (historický),
Experimentální terapie	Genetické inženýrství

Varovné hodnoty

	mmol/L	
Celkový cholesterol (mmol/L)	> 8.0	Genetická porucha, hypothyreóza
Triglyceridy (mmol/L)	> 11.0	Pankreatitida
HDL cholesterol (mmol/L)	< 0.7	Genetická porucha
LDL cholesterol (mmol/L)	➤ 5.0	Genetická porucha, hypothyreóza

Terapie dyslipidemií:

- 1) Režimová (pohybová/dietní) terapie**
- 2) Farmakoterapie**
- 3) LDL aferéza**
- 4) Transplantace jater**
- 5) Genová terapie**



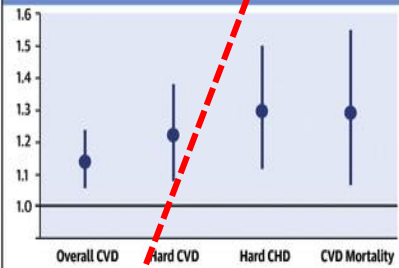
CENTRAL ILLUSTRATION: Ultra-Processed Food Intake and Cardiovascular Disease Incidence and Mortality in the Framingham Offspring Study Cohort

Ultra-Processed Foods

Industrial formulations made with no or minimal whole foods and produced with substances extracted from foods or synthesized in laboratories, such as dye flavorings, and preservatives.

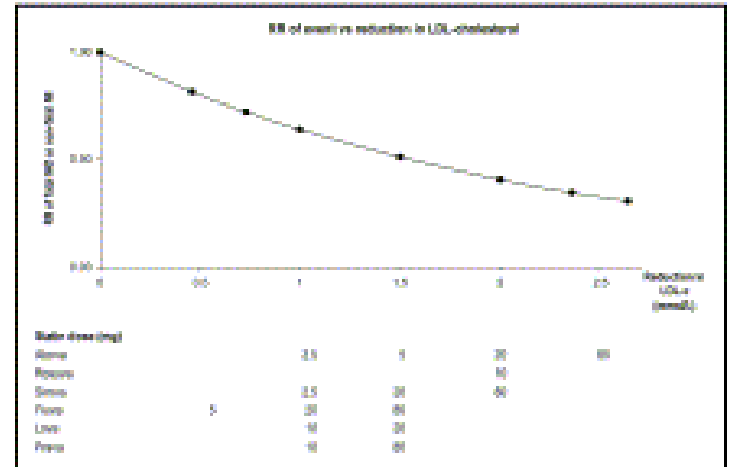


HR (95% CI) Associated With a 1-SD Increase in Ultra-Processed Food



Juul, F. et al. J Am Coll Cardiol. 2021;77(12):520-31.

TOTÁLNÍ PREVENCE



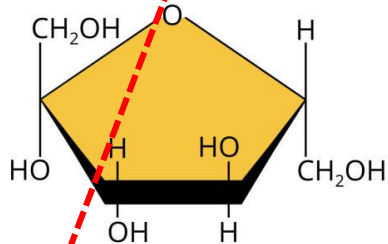
MacStatins

I'm neutralizin' it

No tablet can completely neutralise the harm to your individual health from eating unhealthily. Better ways to reduce your risk of death from heart attack include: eating healthily, exercising, maintaining a healthy weight and not smoking. See your doctor for complete advice

Ferenczi EA, et al. Can a statin neutralize the cardiovascular risk of unhealthy dietary choices? *Am J Cardiol* 2010; 106:587-592.

Fructose



OVLIVNĚNÍ LDL CHOLESTEROLU

REŽIMOVÁ OPATŘENÍ
+ NUTRACEUTIKA

FARMAKA:
STATINY + EZETIMIB
+ **iPCSK9** + ...

LDL/Lp(a)
AFERÉZA

Středomořská dieta

Dieta DASH

PortFolio dieta

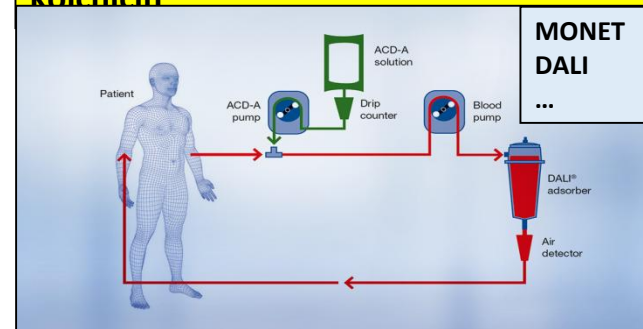
Pesco-vegetariánská dieta

+ steroly/stanoly, berberin, monacolin,
omega3 MK/deriváty...

Atorvastatin 10-80 mg, Rosuvastatin 5-40 mg, ... + Ezetimib 10 mg

Alirocumab, Evolocumab

+ Inclisiran, kys. bempedová... +
kolchicin



STŘEDOMOŘSKÁ DIETA

- Používání co nejvíce olivového oleje na vaření a do salátů
- Zvýšení konzumace ovoce, zeleniny/luštěnin a ryb
- Omezení konzumace ostatního masa – ponechat především „bílé“ maso
- Domácí příprava omáček/přísad do salátů s důrazem na použití olivového oleje, česneku, cibule, ...
- Vynechání másla, smetany, sladkostí, slazených nápojů, ...
- U osob již pijících alkohol zdůraznění jeho rozumného příjmu

PREDIMED 1. 30 G OŘECHŮ DENNĚ

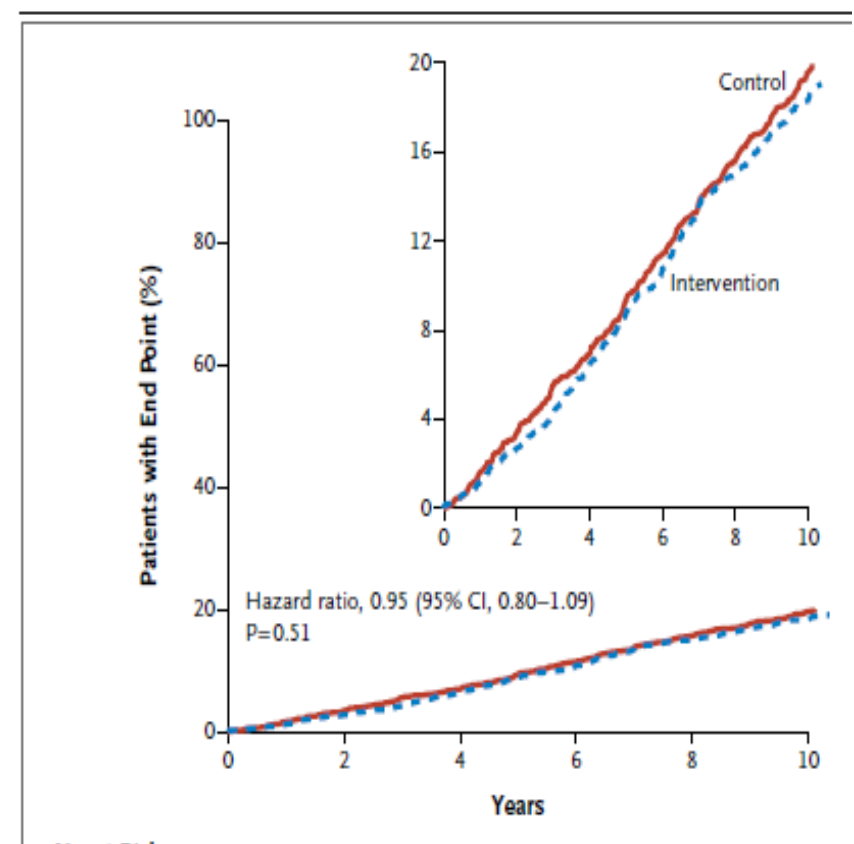
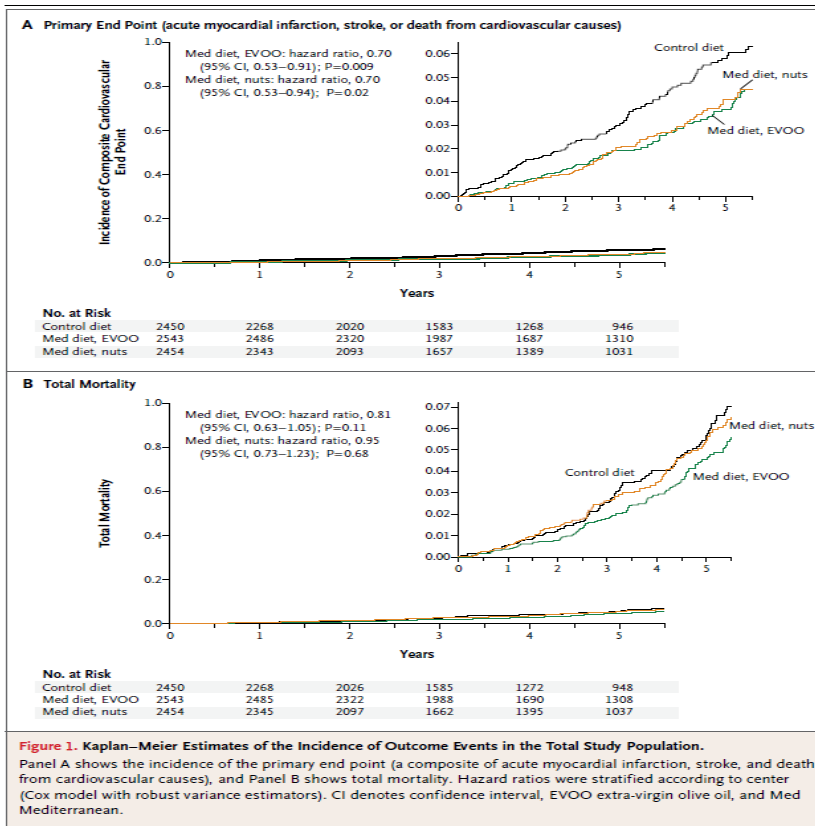
2. OLIVOVÝ PANENSKÝ OLEJ 1 L TÝDNĚ

PRIMÁRNÍ KLINICKÉ UKAZATELE: ÚMRTÍ NA KVO, NEFATÁLNÍ IM CMP, + HOSPITALIZACE PRO ANGINU PECTORIS

PREDIMED

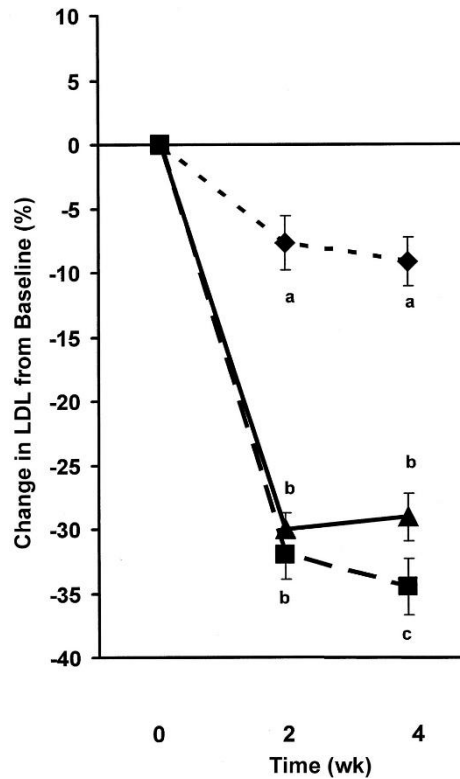
x

Look AHEAD



PORTFOLIO:

Mean ($\pm$ SE) percentage change from baseline in LDL-cholesterol concentrations with the Portfolio ($\blacktriangle$; n = 34), control ($\blacklozenge$; n = 34), and statin ($\blacksquare$; n = 34) diets.



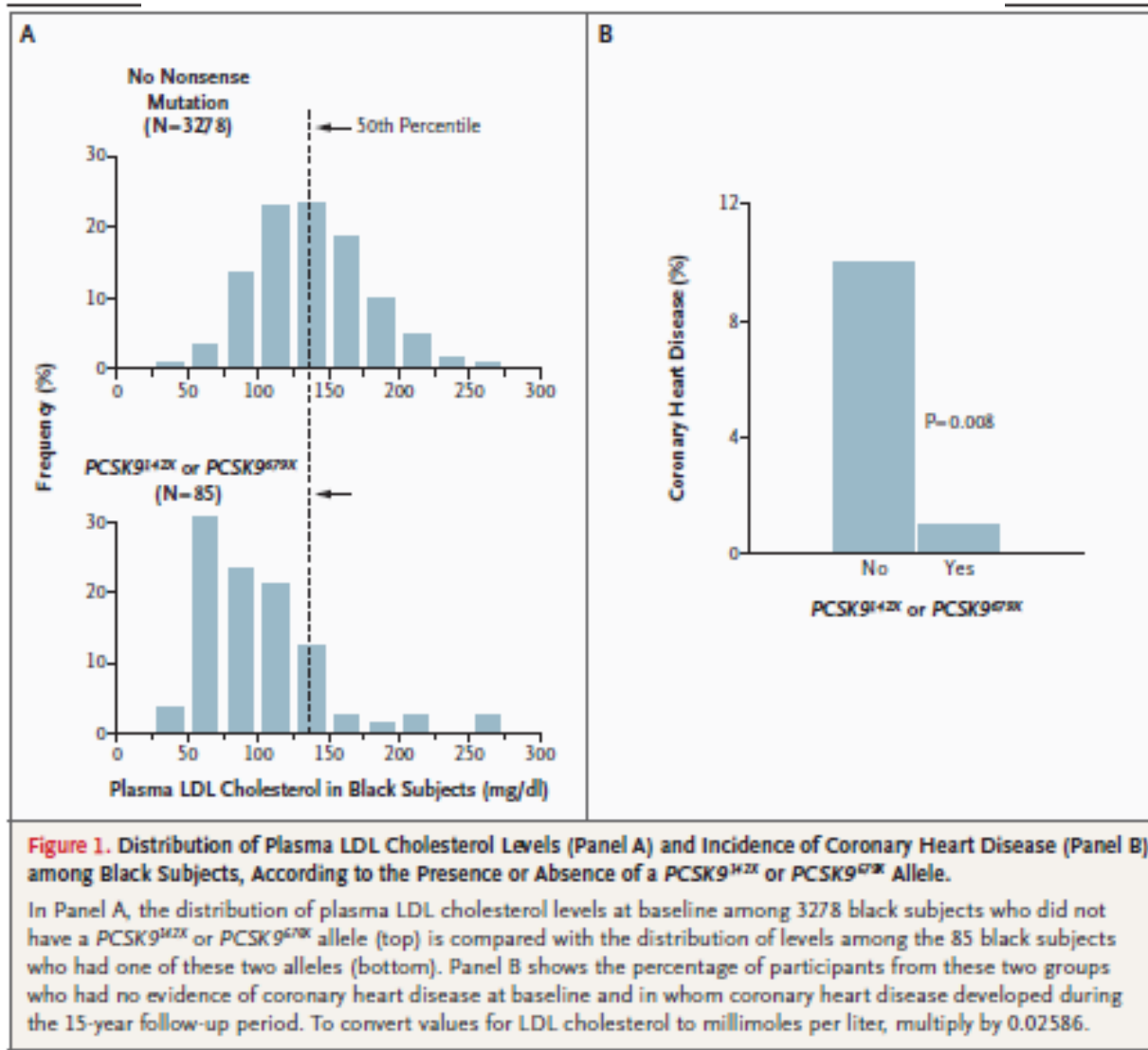
David JA Jenkins et al. Am J Clin Nutr 2005;81:380-387

SHRNUTÍ DIET

**I PŘES POMĚRNĚ MÍRNÝ EFEKT DIETNÍCH OPATŘENÍ MŮŽE BÝT
SLOŽENÍ STRAVY PRO PREVENCI KARDIOVASKULÁRNÍCH
PŘÍHOD
VHODNĚJŠÍ NEŽ-LI POUHÝ ÚBYTEK NA VÁZE.**

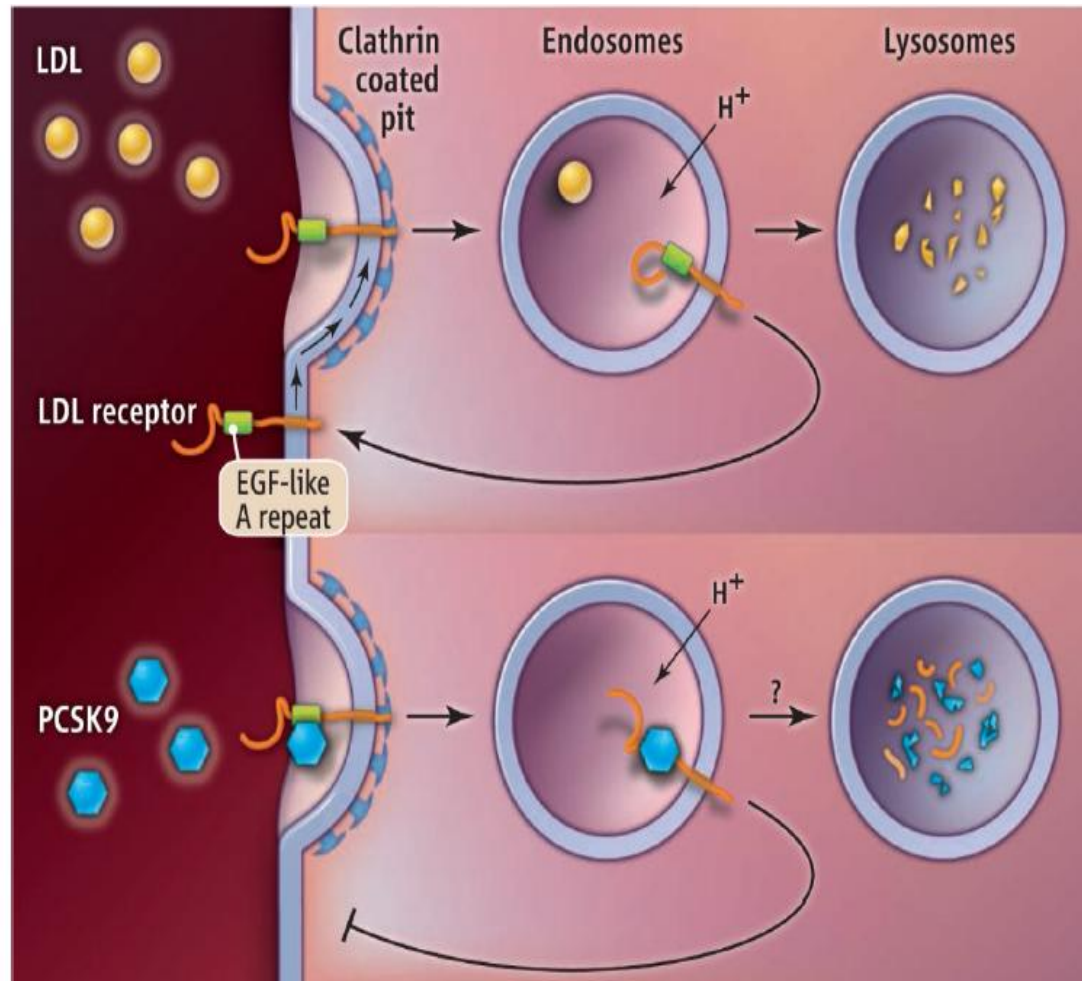
Sequence Variations in PCSK9, Low LDL, and Protection against Coronary Heart Disease

Jonathan C. Cohen, Ph.D., Eric Boerwinkle, Ph.D., Thomas H. Mosley, Jr., Ph.D., and Helen H. Hobbs, M.D.



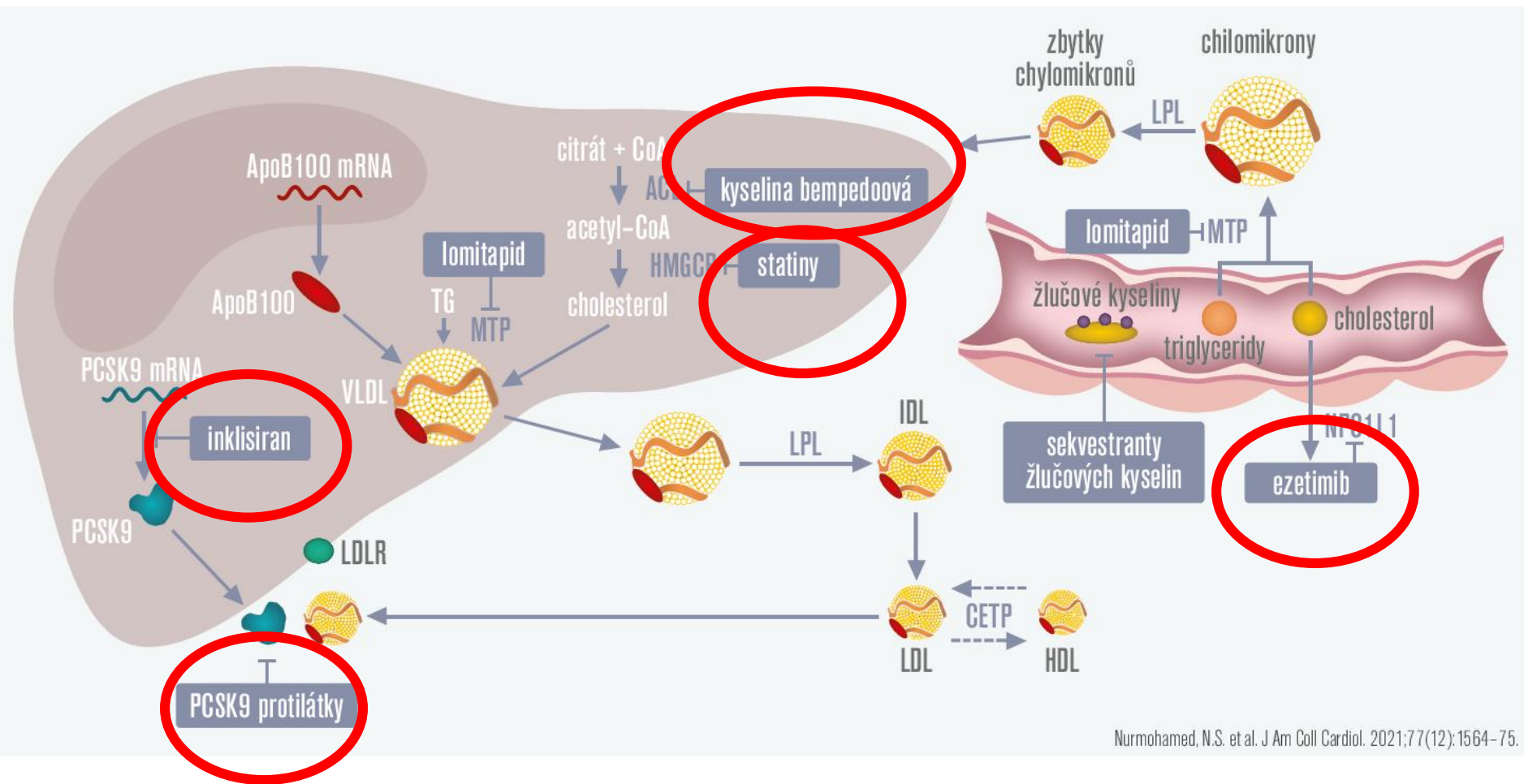
Simple Genetics for a Complex Disease

Jonathan C. Cohen^{1,2} and Helen H. Hobbs^{1,3}



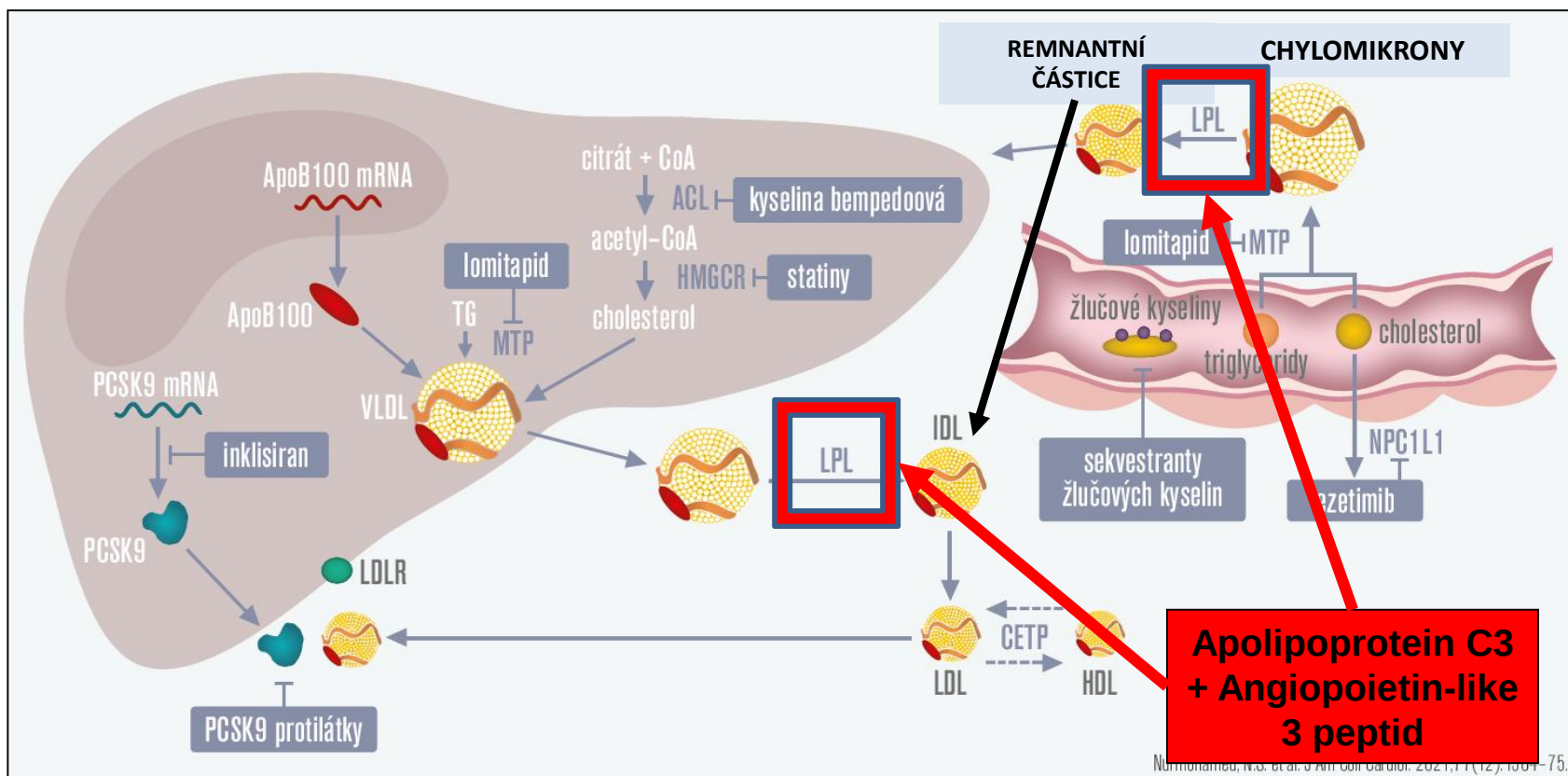
SHRNUTÍ SOUČASNĚ DOSTUPNÉ HYPOLIPIDEMICKÉ TERAPIE

	Snížení LDL cholesterolu	Snížení klinických příhod	Kromě efektu na LDL cholesterol
Dietní opatření	5-30 %	+ -	Protizánětlivý účinek, ovlivní i TG.
Statiny + ezetimib	30-60 %	+++	Protizánětlivý antiapoptotický ú.
LDL/Lp(a) aferéza	60-80 % i při léčbě statiny	+ ?	Snížení Lp(a) 60 %, TG o 30 %, fibrinogenu,
PCSK9 inhibitory	60 % i při léčbě statiny	++	Snížení Lp(a) o 25-30 %. TG o 10 %,
Fibráty, Niacin, ...	10-20 %	?	Zlepšení lipidového spektra (HDL/TG)



Nurmohamed, N.S. et al. J Am Coll Cardiol. 2021;77(12):1564–75.

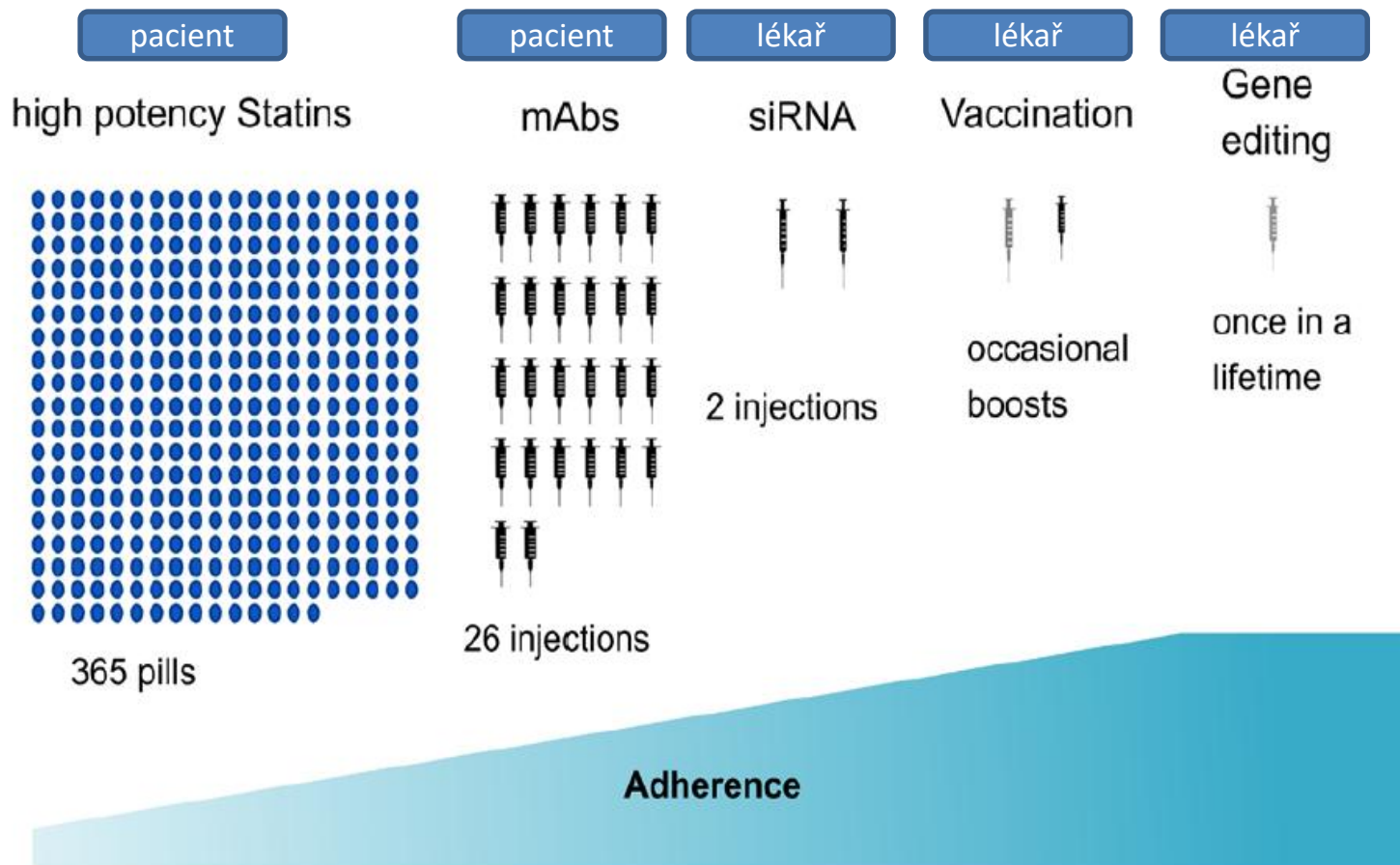
BLOKÁDA INHIBITORŮ LIPOPROTEINOVÉ LIPÁZY (LPL)



Jaké máme další možnosti?

A

Annual Medication Burden to achieve approximately 50% LDL-C lowering

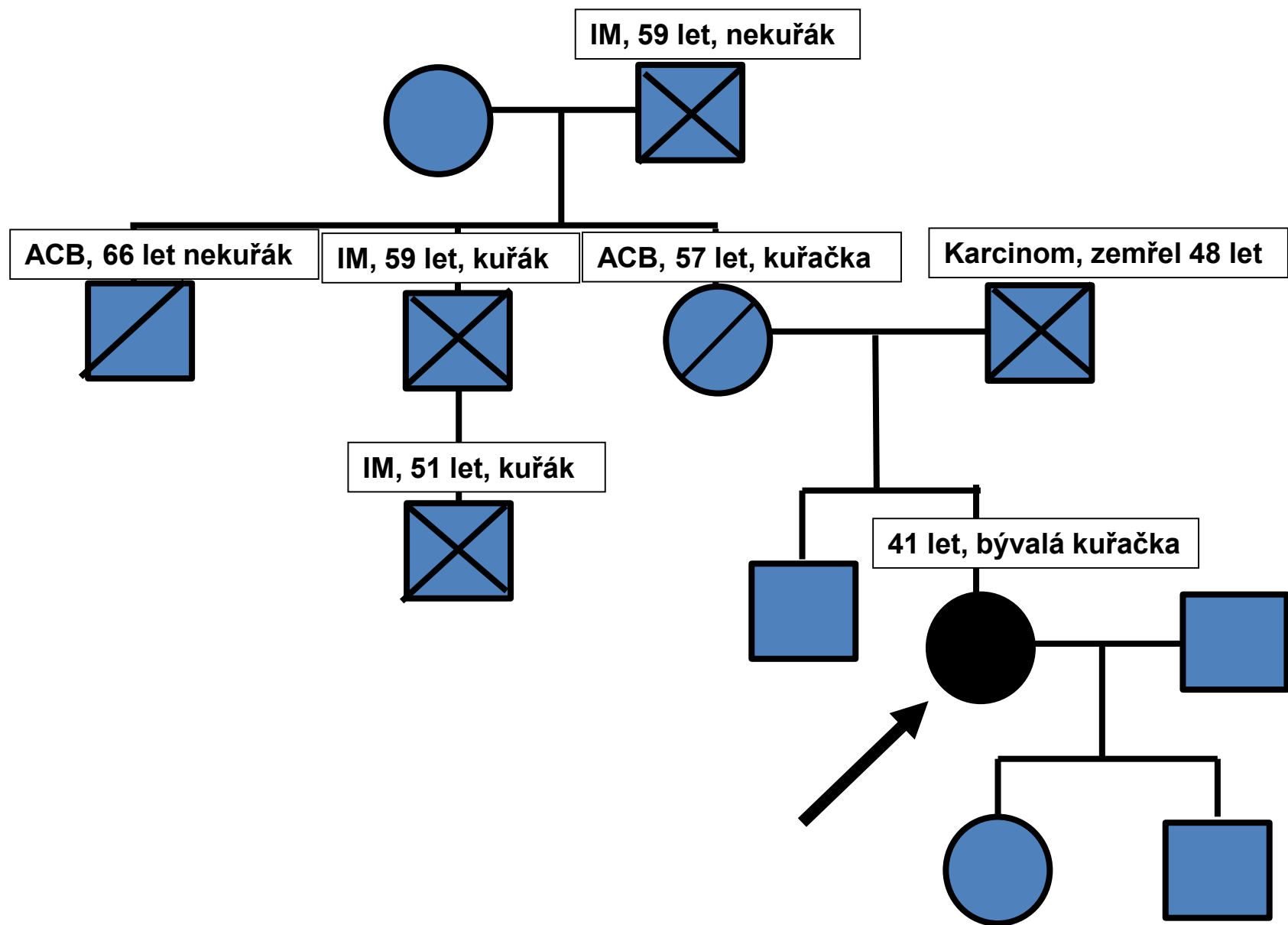


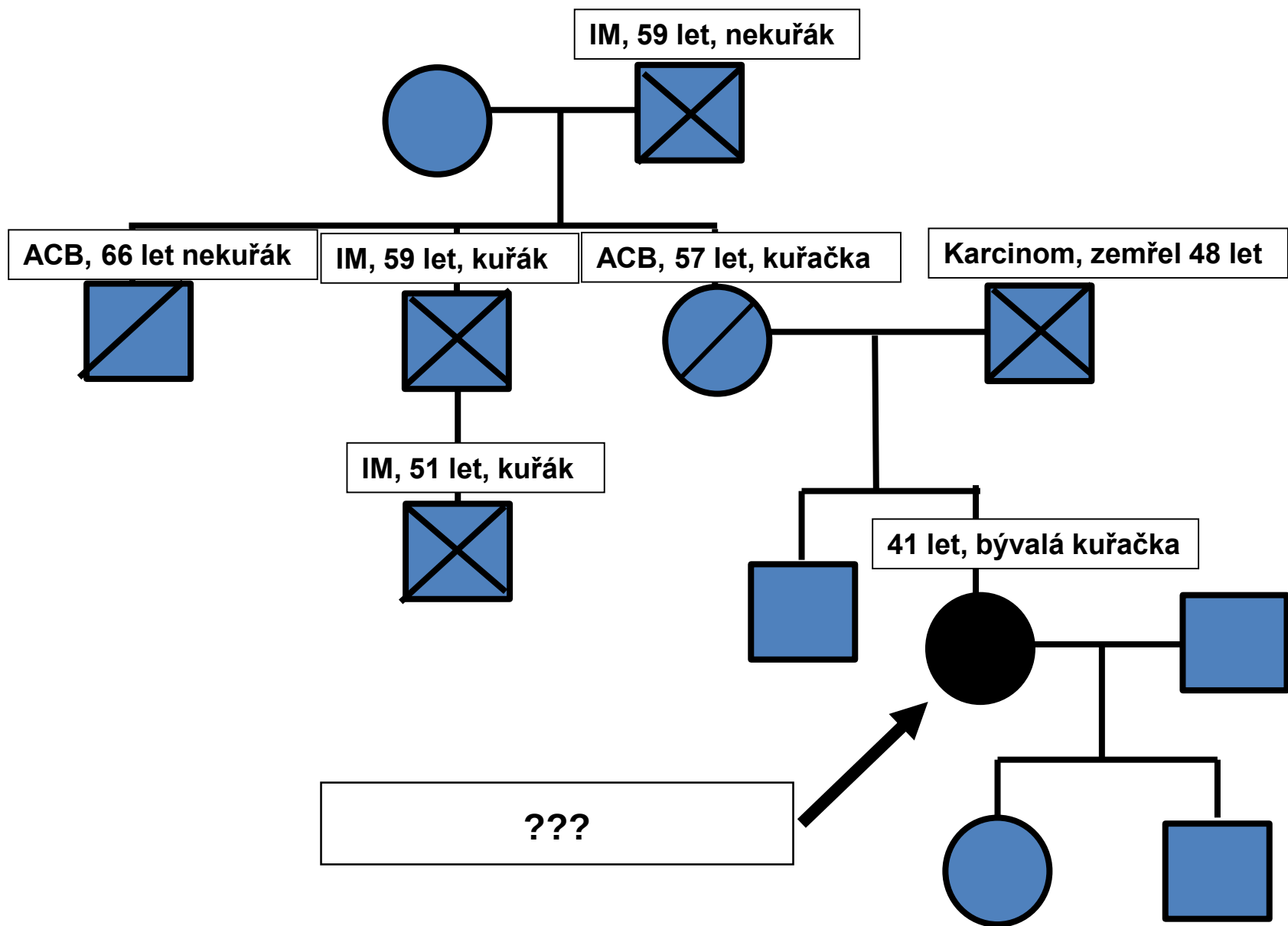
Ideální stav pacienta po infarktu myokardu

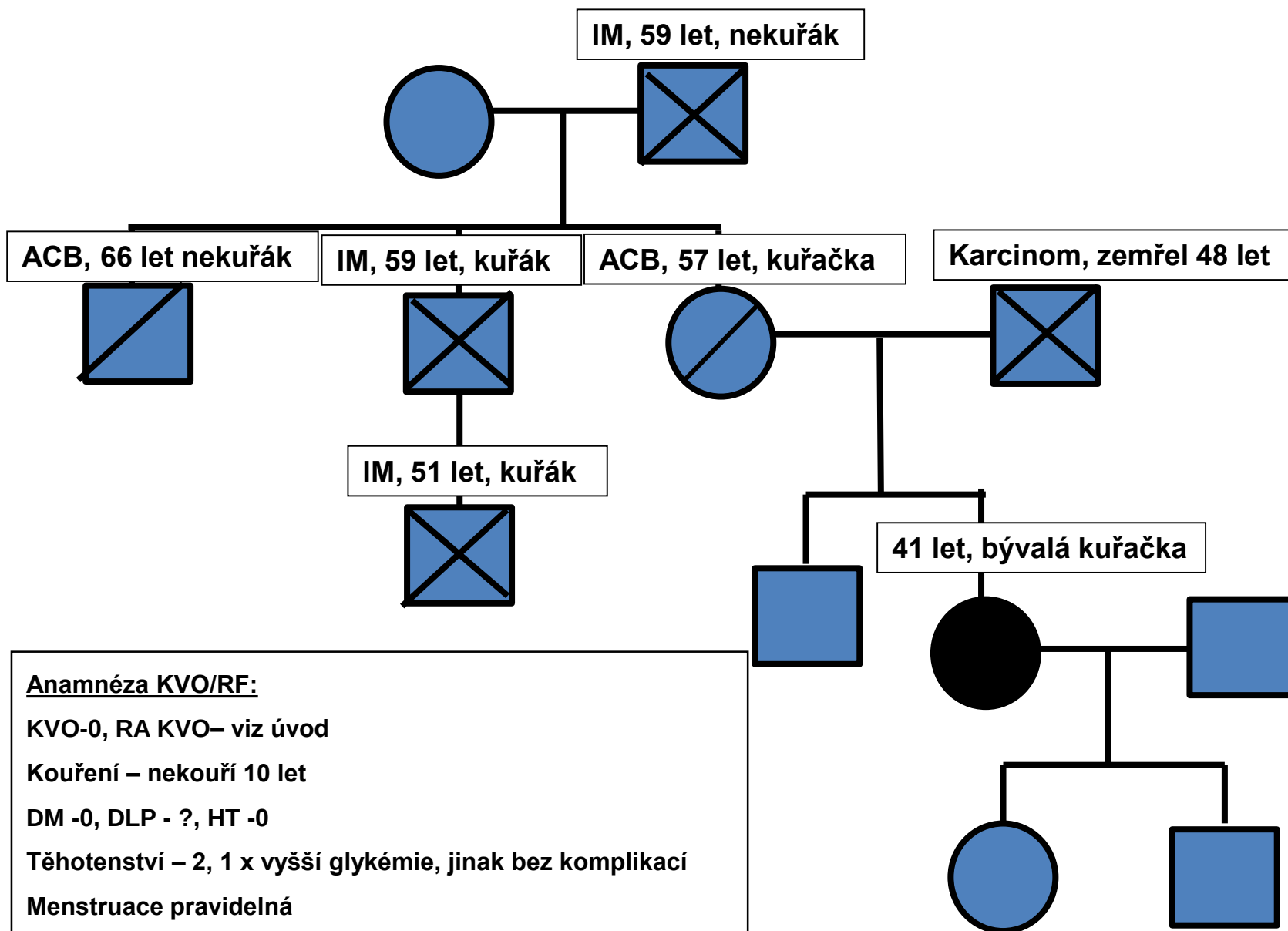
- Nekuřák
- 30 minut denně přiměřená fyzická aktivita
- BMI méně než 25 kg/m²
- Obvod pasu méně než 94 cm u mužů 80 cm u žen.
- Krevní tlak 130-140/80-90 mm Hg
- Lačná glykémie pod 5.6 mmol/L
- LDL cholesterol pod 2,0 (1,4...1,0 ?) mmol/L,
- HDL nad 1.1 u mužů 1.2-1.3 mmol/L u žen,
- Triglyceridy pod 2.0, lépe 1.7 mmol/L.

DĚKUJI ZA POZORNOST!









Anamnéza KVO/RF:

KVO-0, RA KVO– viz úvod

Kouření – nekouří 10 let

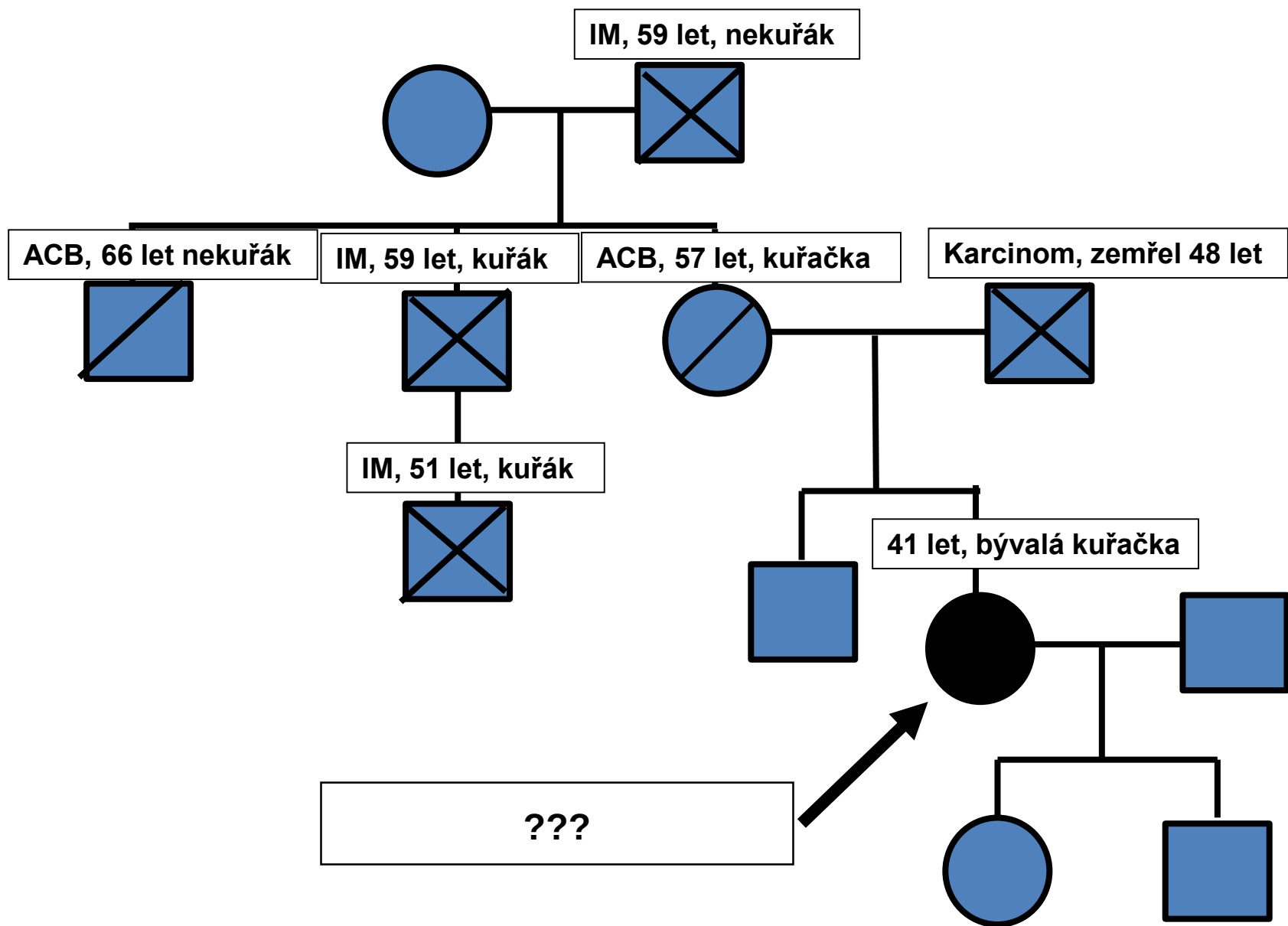
DM -0, DLP - ?, HT -0

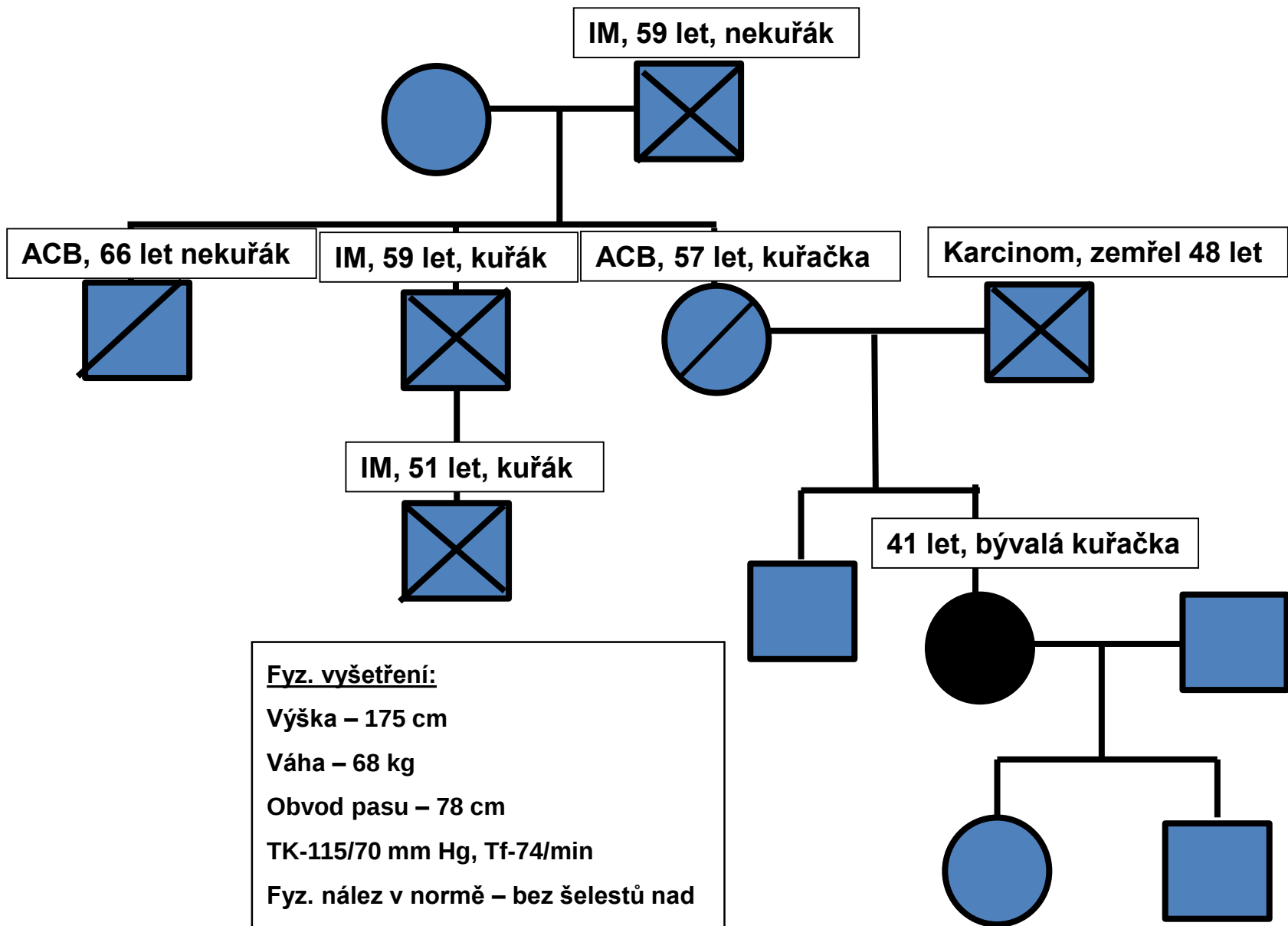
Těhotenství – 2, 1 x vyšší glykémie, jinak bez komplikací

Menstruace pravidelná

Dietu – specifickou nedrží, vyhýbá se mastným/sladkým jídlům

Fyzická aktivita – nízká





Fyz. vyšetření:

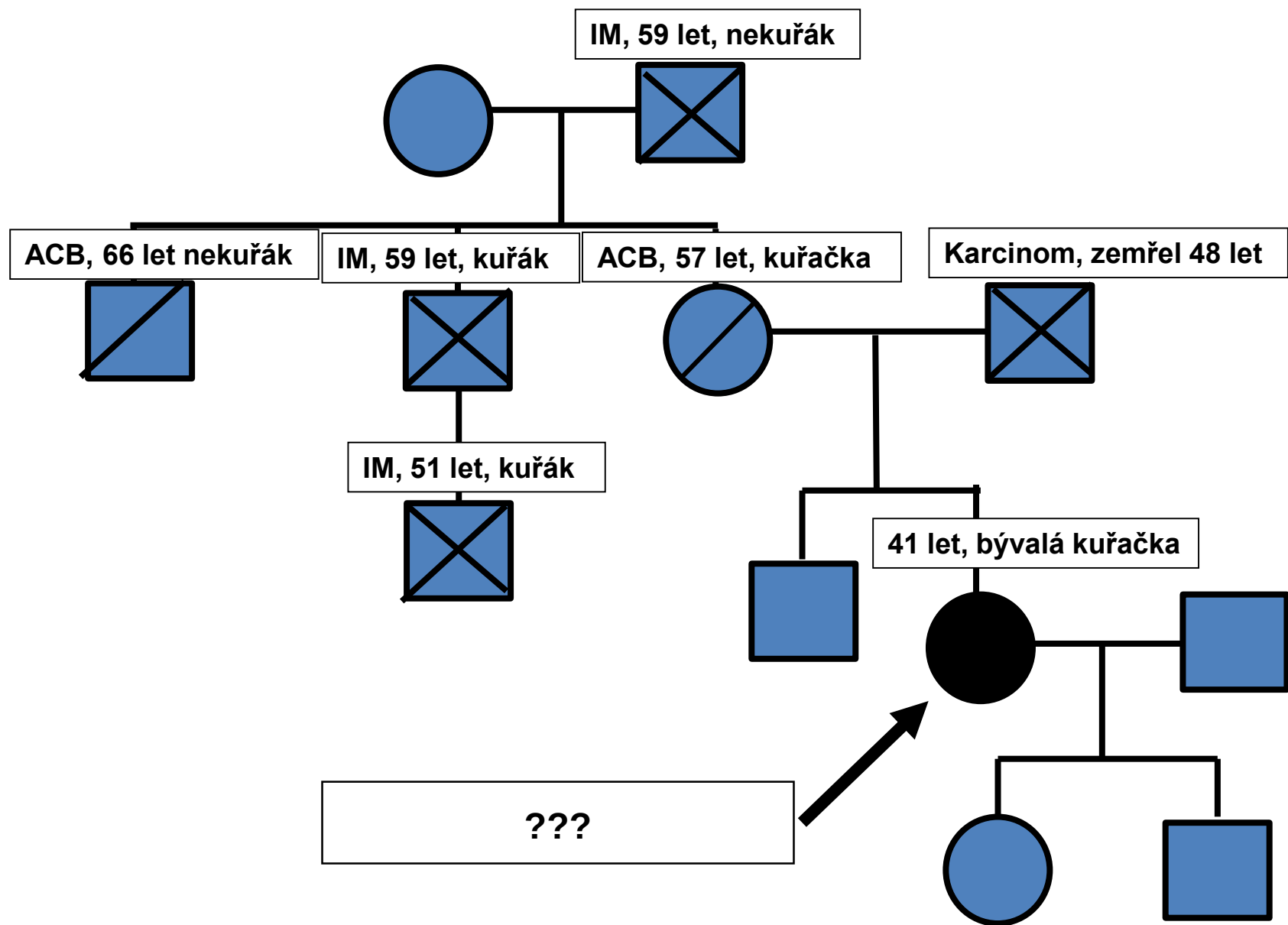
Výška – 175 cm

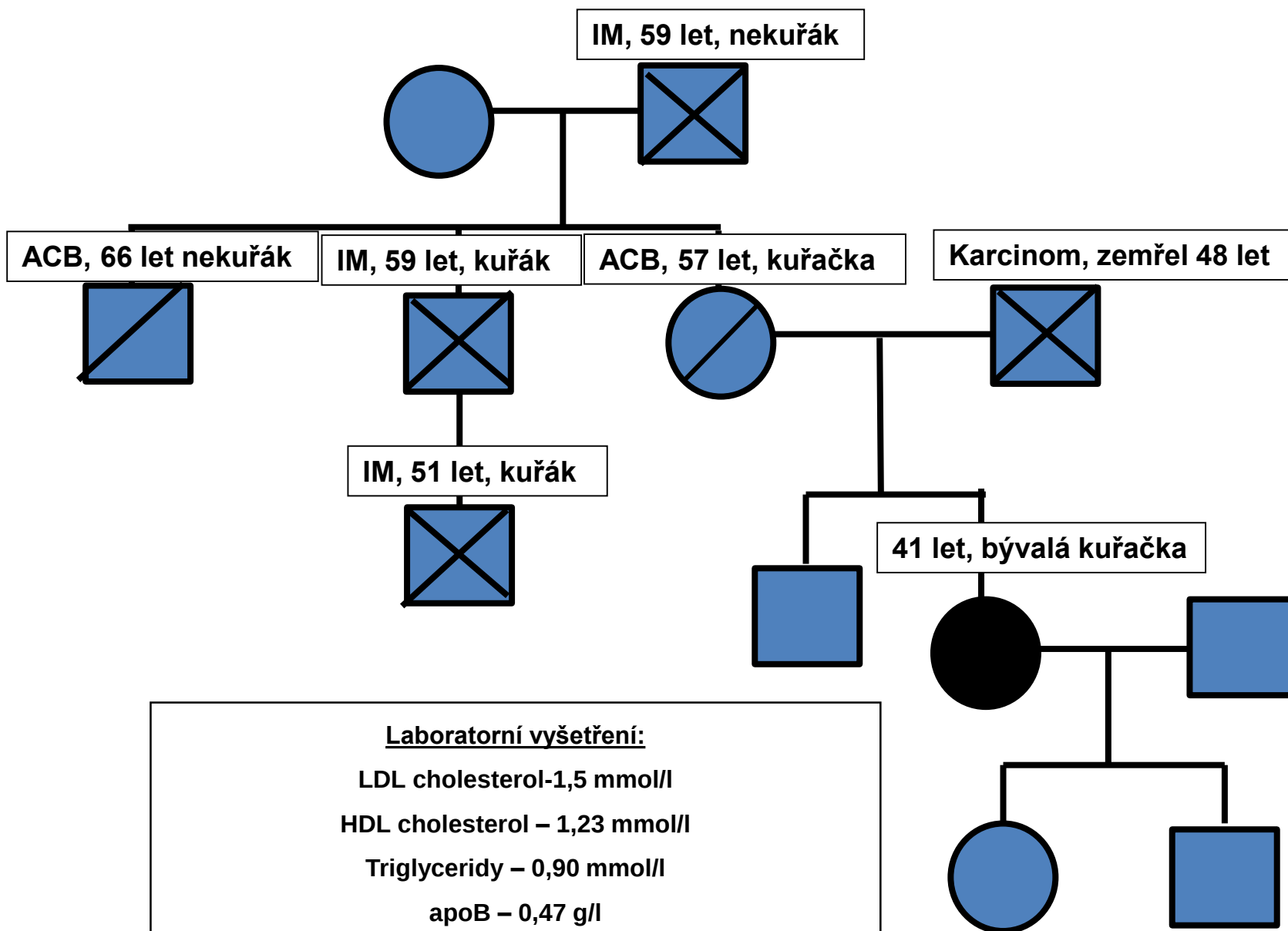
Váha – 68 kg

Obvod pasu – 78 cm

TK-115/70 mm Hg, Tf-74/min

Fyz. nález v normě – bez šelestů nad
Ao chlopní, karotickými/femorálními
tepny, bez známek DLP (AL,
xanthomy, xantelesmata)





Laboratorní vyšetření:

LDL cholesterol-1,5 mmol/l

HDL cholesterol – 1,23 mmol/l

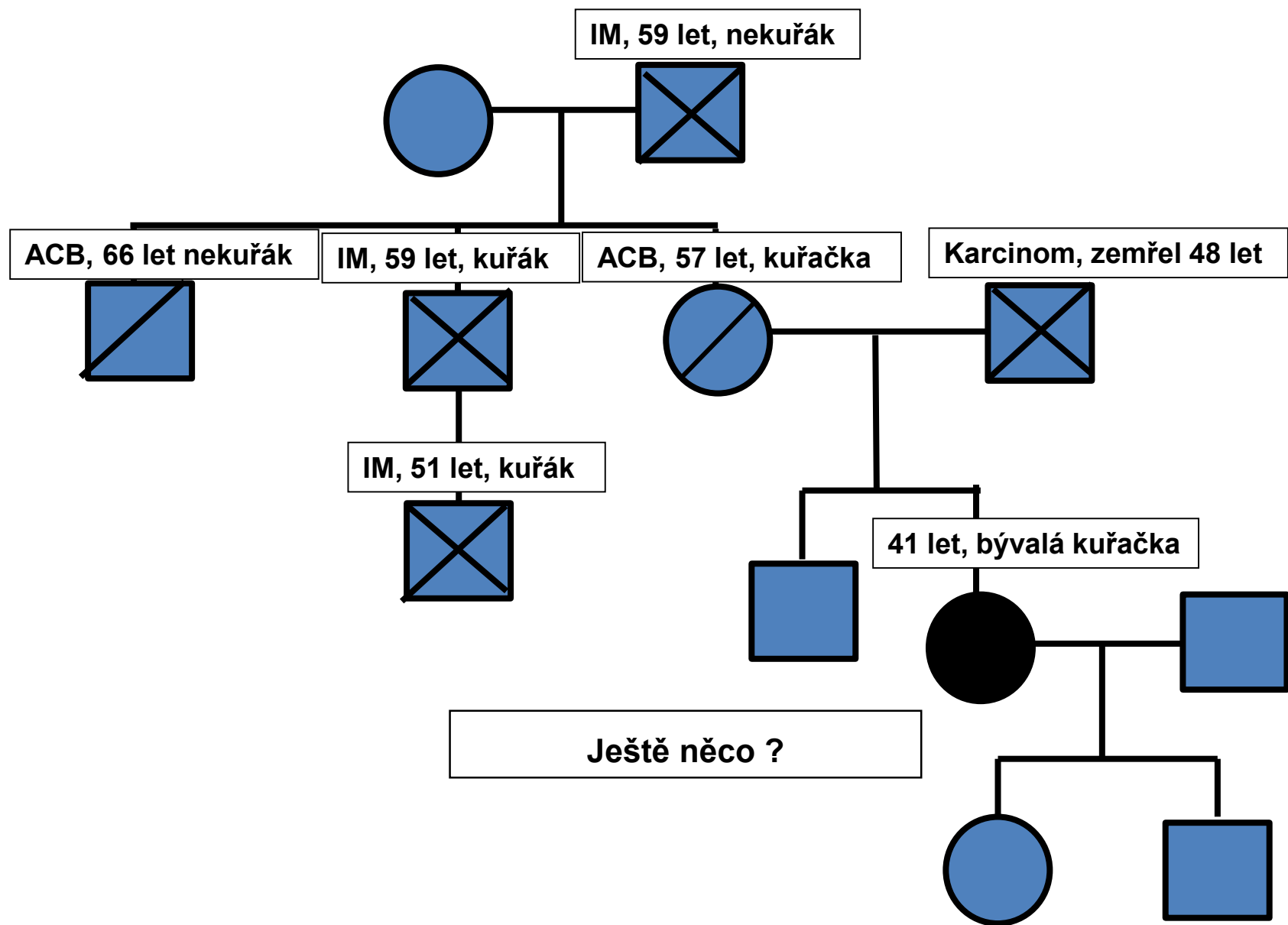
Triglyceridy – 0,90 mmol/l

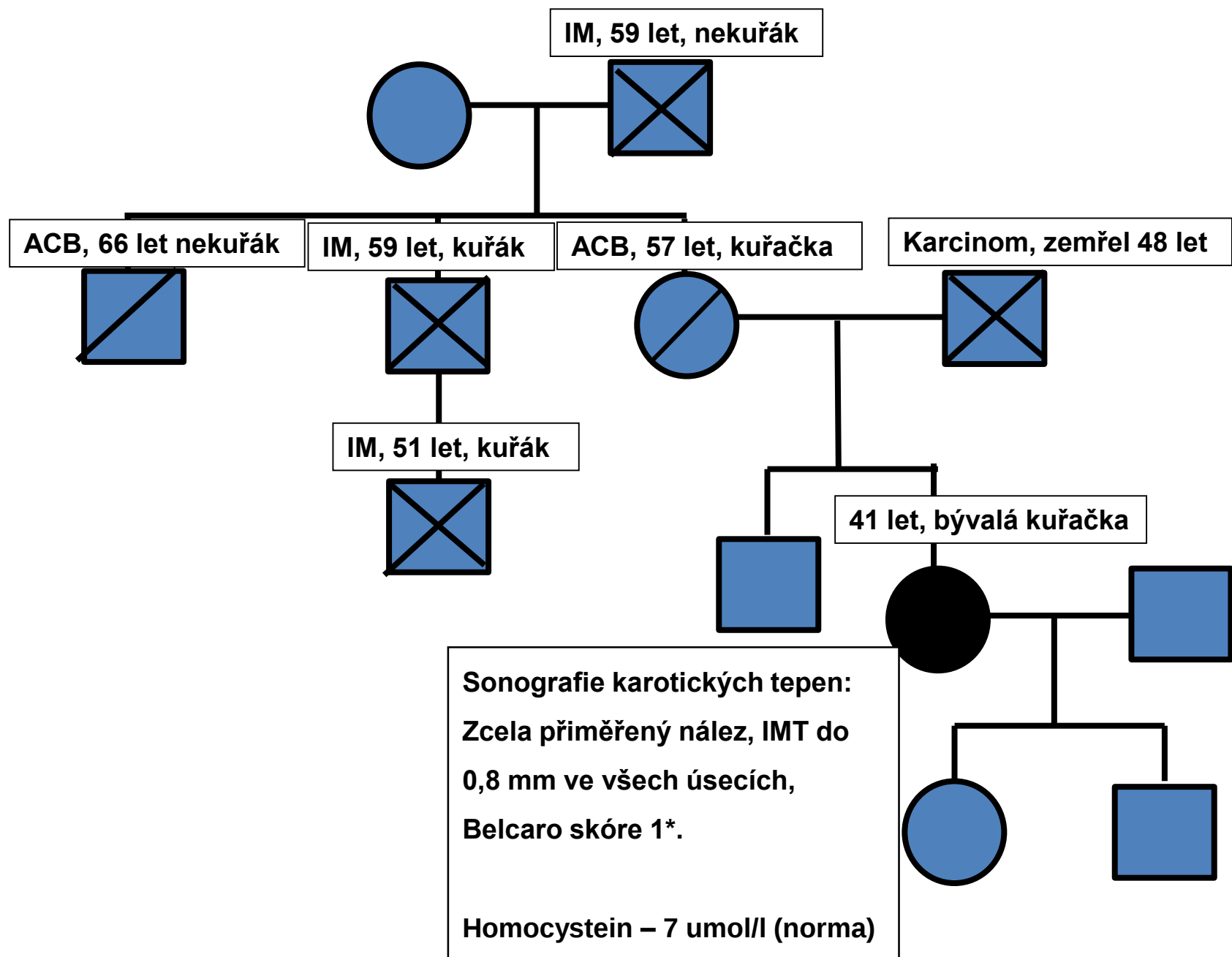
apoB – 0,47 g/l

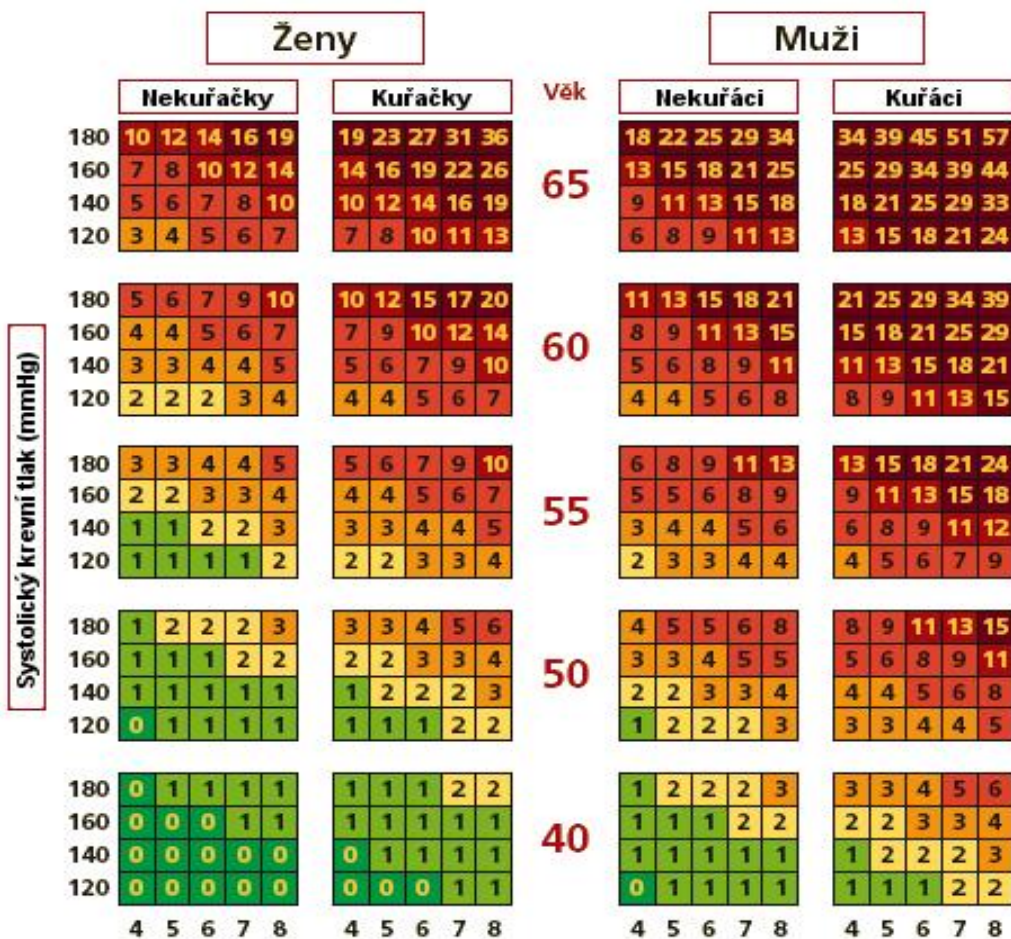
Lp(a) –méně než 7 nmol/l/5 mg/dl

Glykémie-4,1 mmol/l

I ost. hodnoty v normě (kreatinin, JT, ...)

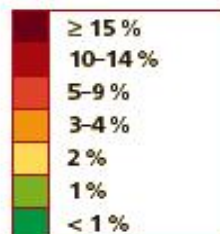


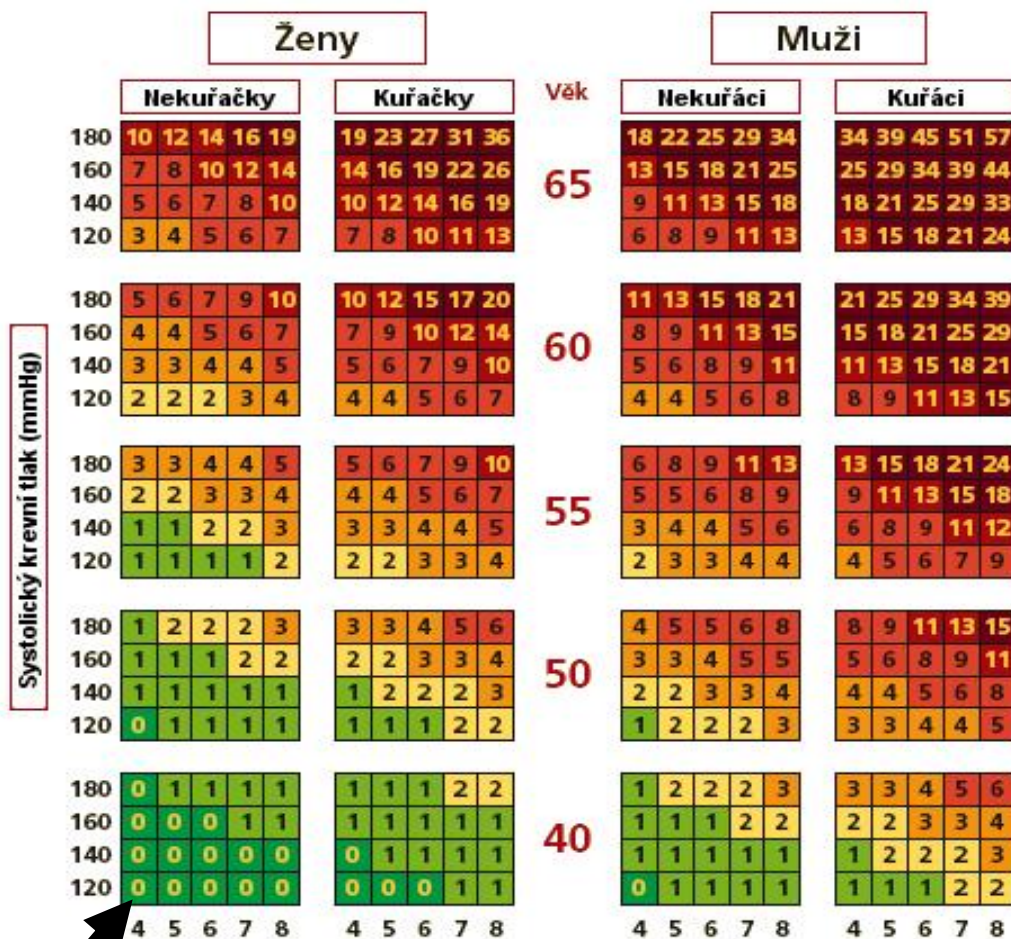




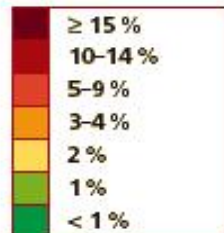
Celkový cholesterol (mmol)

Desetileté riziko fatálního kardiovaskulárního onemocnění v ČR podle pohlaví, věku, systolického TK, celkového cholesterolu a kuřáckých návyků





Celkový cholesterol (mmol)



Desetileté riziko fatálního kardiovaskulárního onemocnění v ČR podle pohlaví, věku, systolického TK, celkového cholesterolu a kuřáckých návyků

