

Fiziopatologia sistemului cardiovascular

Valeriu Cobet, prof.

1. Afecțiunile cardiace

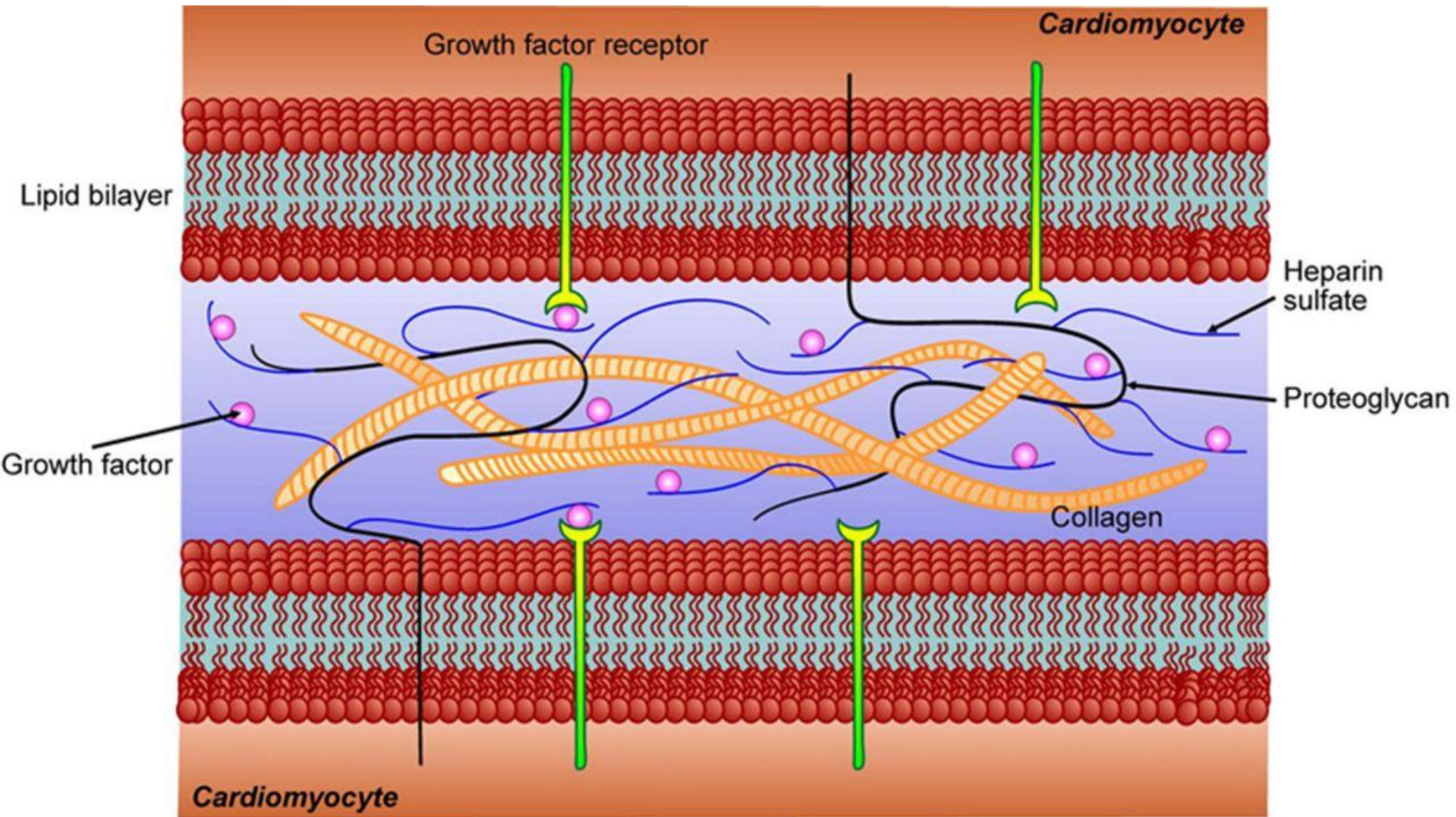
- endocardului
- miocardului
- epicardului
- asociate

2. Tulburările controlului tonusului vascular

- Hipertensiunea arterială
- Hipotensiunea arterială

AFEȚIUNILE MIOCARDULUI

- **Cardiomiocite contractile (1/3 din populația celulelor cardiace): necroză, apoptoză, atrofie, hipertofie**
- **Cardiomiocite atipice (excitabilitatea și propagarea rapidă) – aritmii cardiace**
- **Matricea extracelulară (mediu de suport și semnalizare) – fenomenul de creștere**
 - **proteine (*imprimis* colagenul de tip I și III)**
 - **fibroblastele, macrofagele, mastocitele**
 - **proteoglicanii (hialuronan) proteine nescheletice**
 - **metaloproteinazele (n>25)**



Dong Fan et al. *Circ Res.* 2014;114:889-902

Factorii ce induc disfuncția miocardului

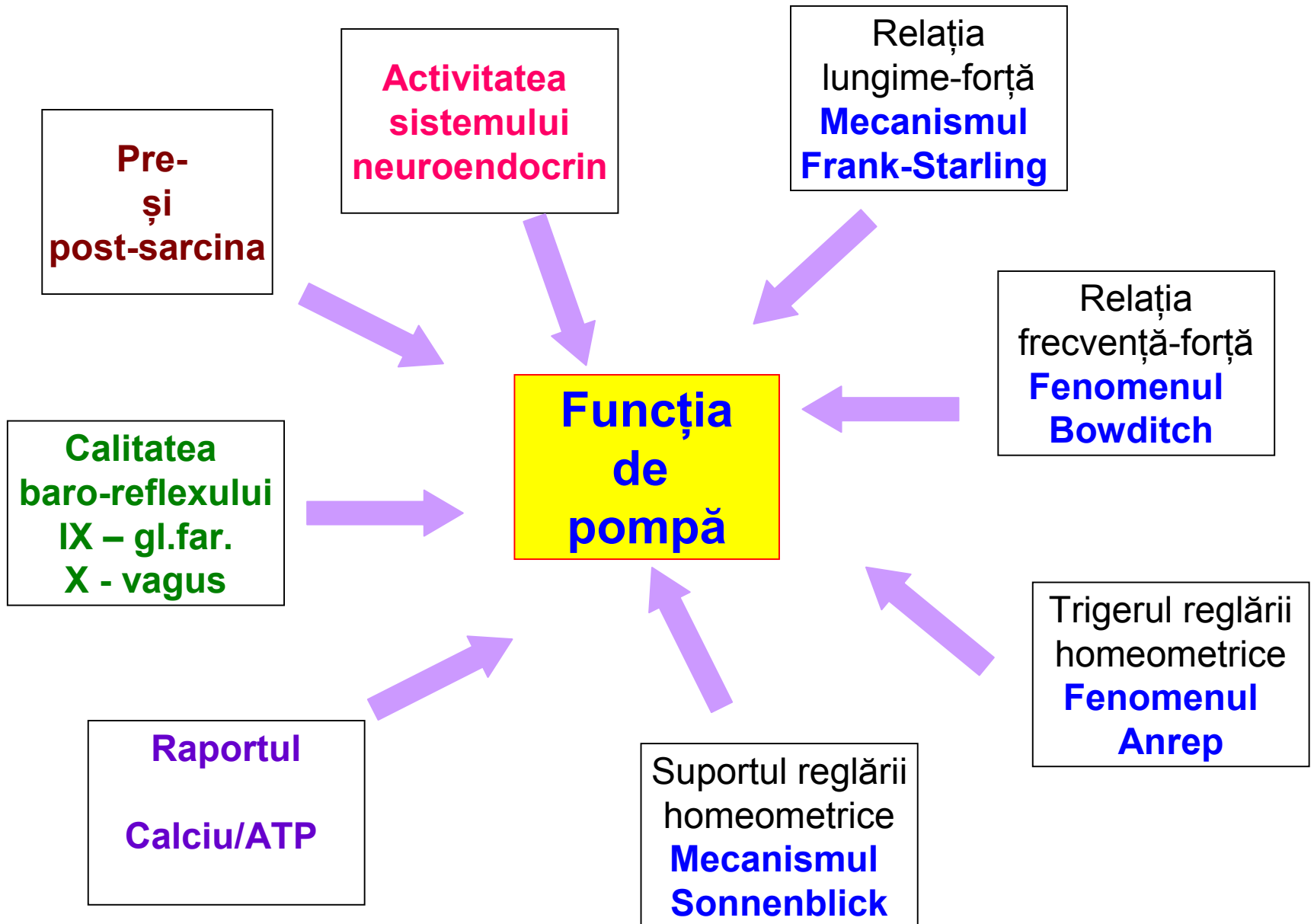
- **Ischemia și hipoxia (coronaropatii)**
- **Inflamația specifică (miocardita)**
- **Activarea sistemului neuroendocrin**
- **Apoptoza, necroza, atrofia, hipertrofia**
- **Creșterea matricei extracelulare (fibroza reactivă)**
- **Periclitarea metabolismului energetic**
- **Modificările pre- și post-sarcinii**
- **Inflamația cronică (sistemică)**
- **Activarea stresului oxidativ**
- **Tahiaritmiile**

INSUFICIENȚA CARDIACĂ

**=un simptom comun al afecțiunilor miocardului
indiferent de geneza acestora=**

INSUFICIENȚA CARDIACĂ STÂNGĂ

**Se impune prin incapacitatea funcției de pompă a
ventriculului stâng de a asigura un nivel de perfuzie a
țesuturilor periferice adecvat la noima aprovizionării cu
oxigen și nutrienți, precum și îndepărtării rezidurilor
metabolice.**



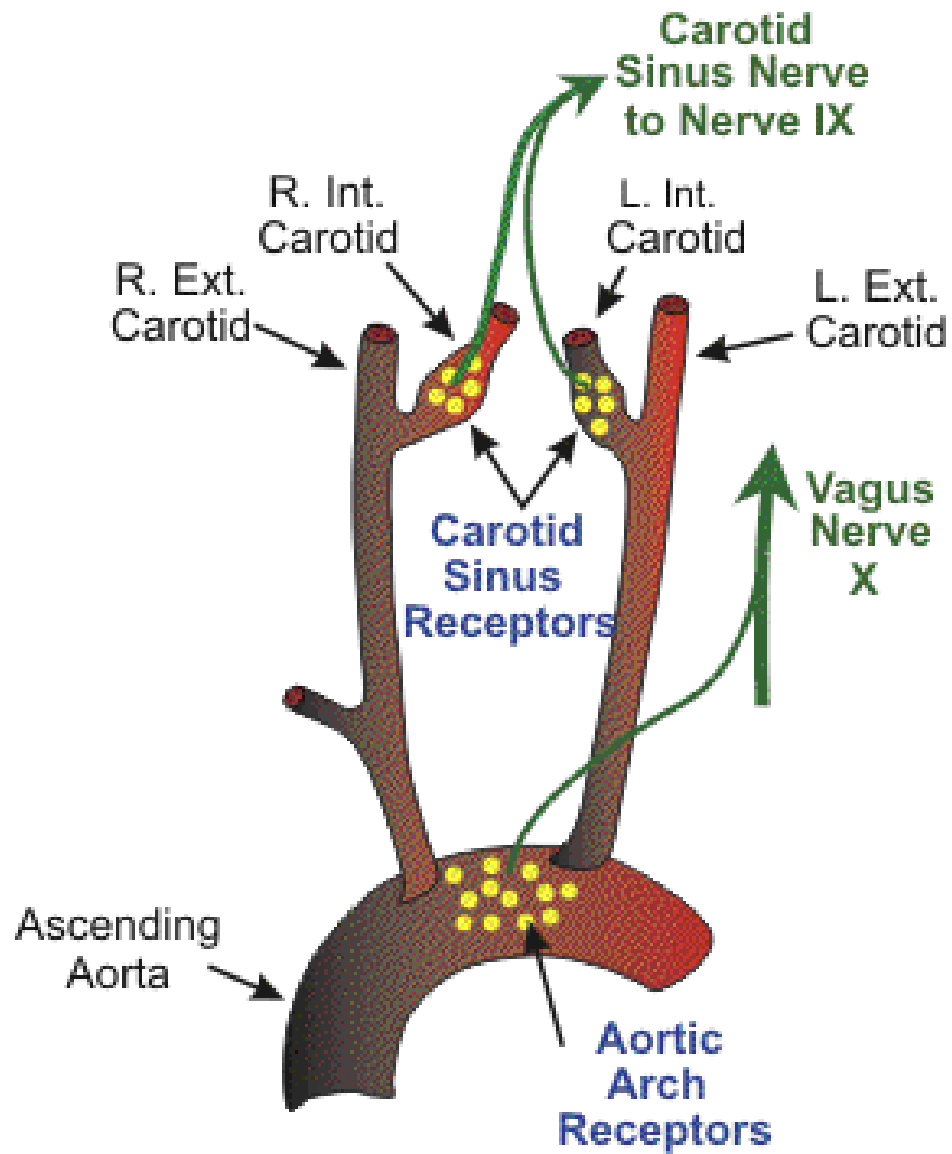
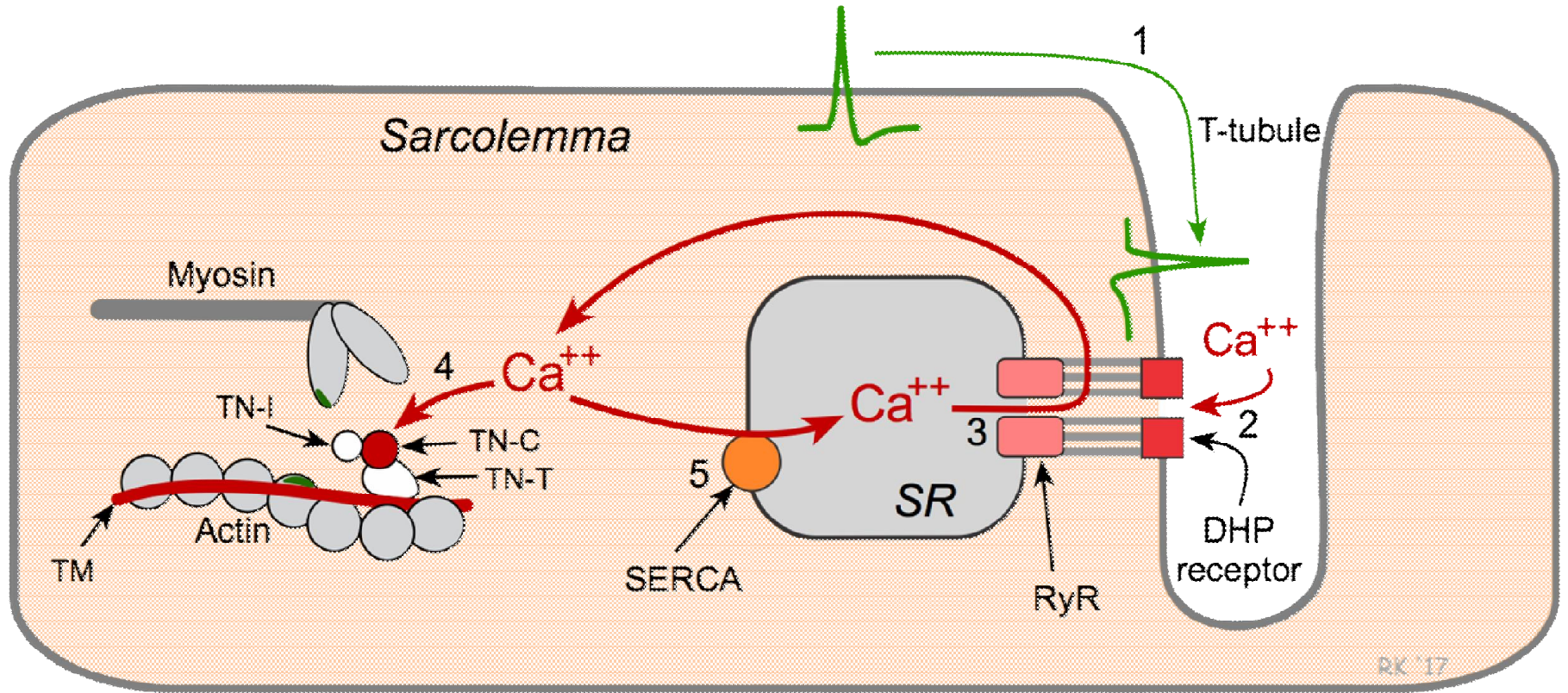


Figure 1. Location and innervation of arterial baroreceptors.



INSUFICIENȚA CARDIACĂ

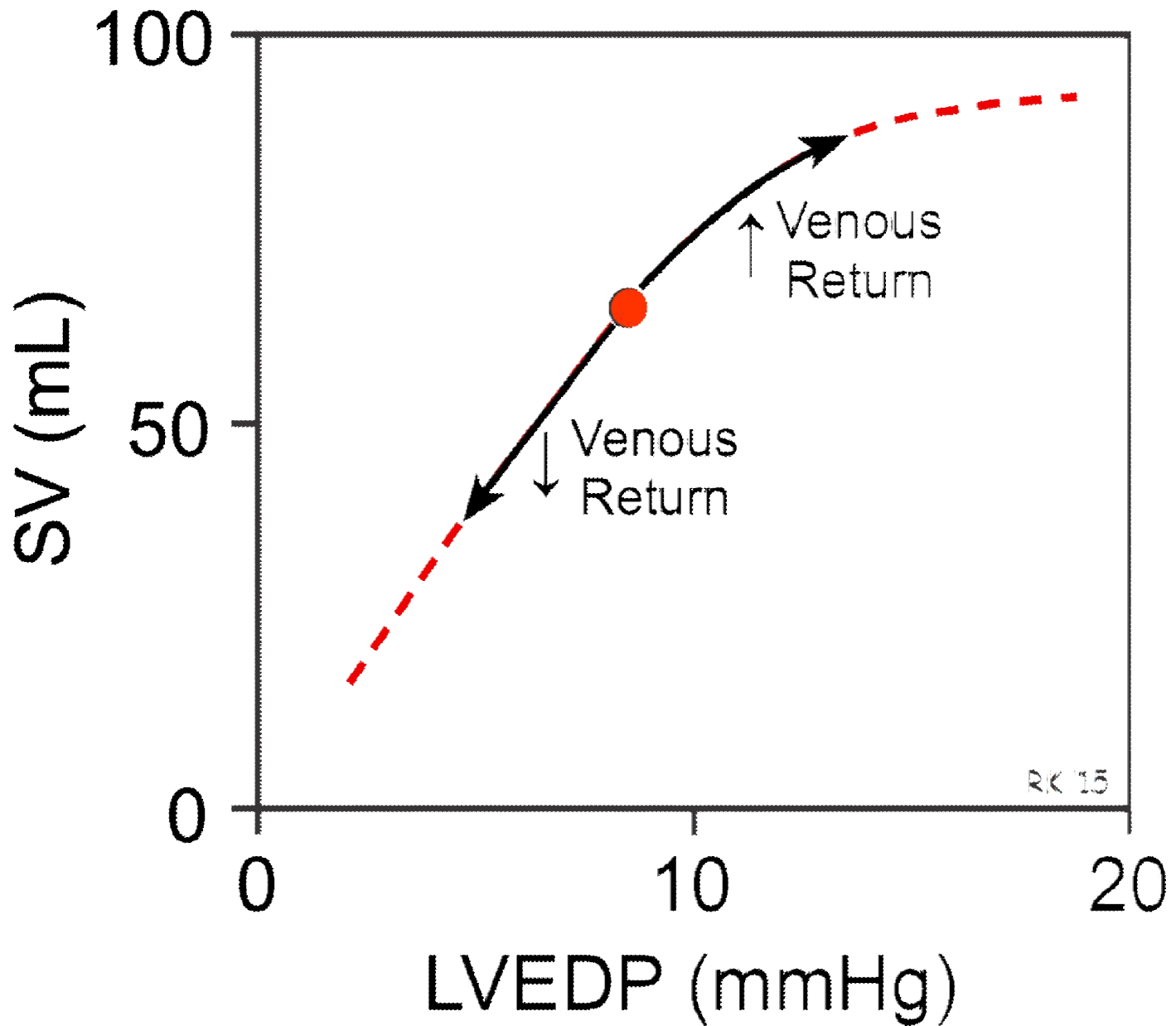
3 paterne fiziopatologice:

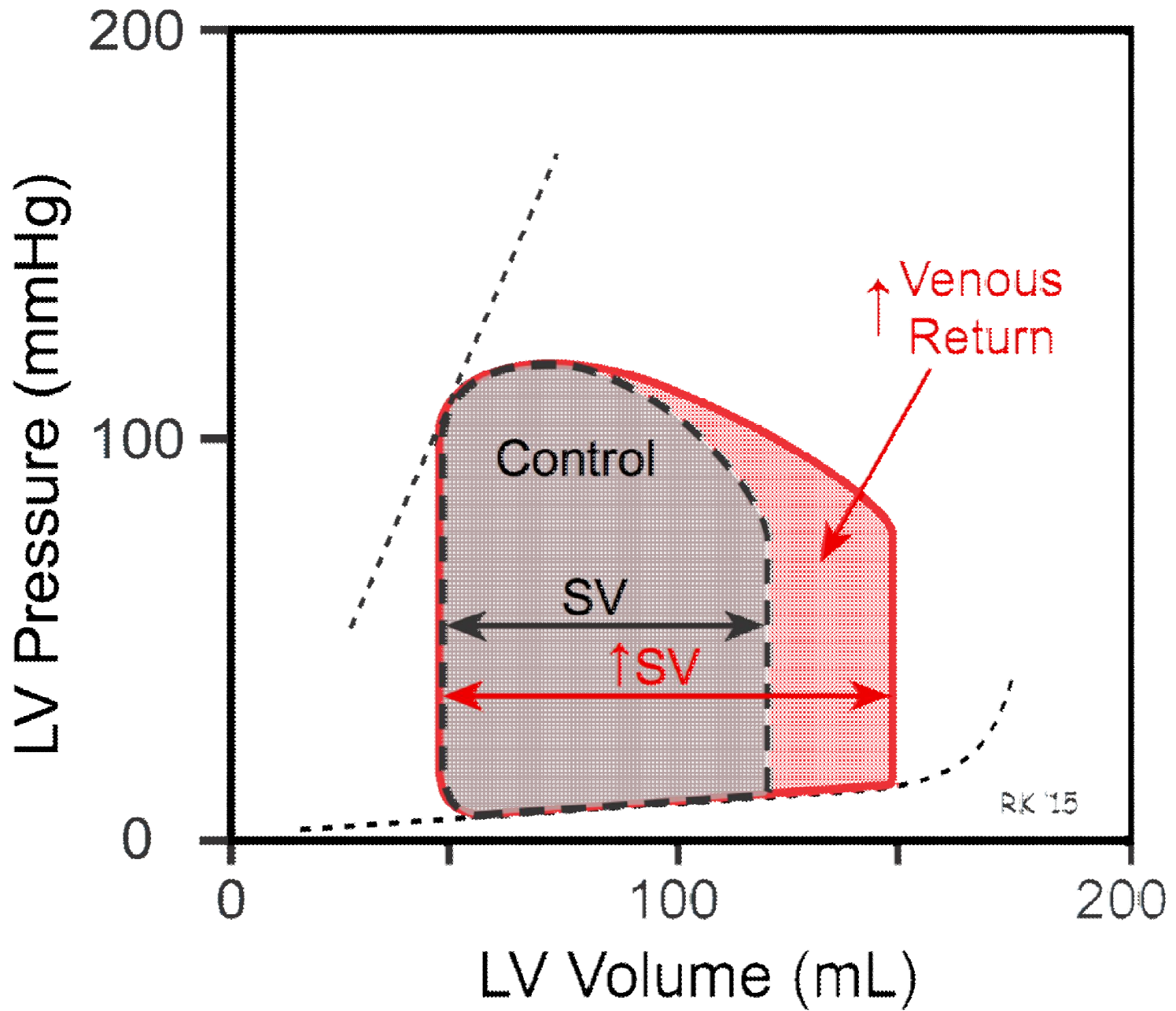
- **Insuficiența cardiacă diastolică**
- **Insuficiența cardiacă sistolică**
- **Insuficiența cardiacă combinată (evoluează concomitent, inițial diastolică urmată de sistolică)**

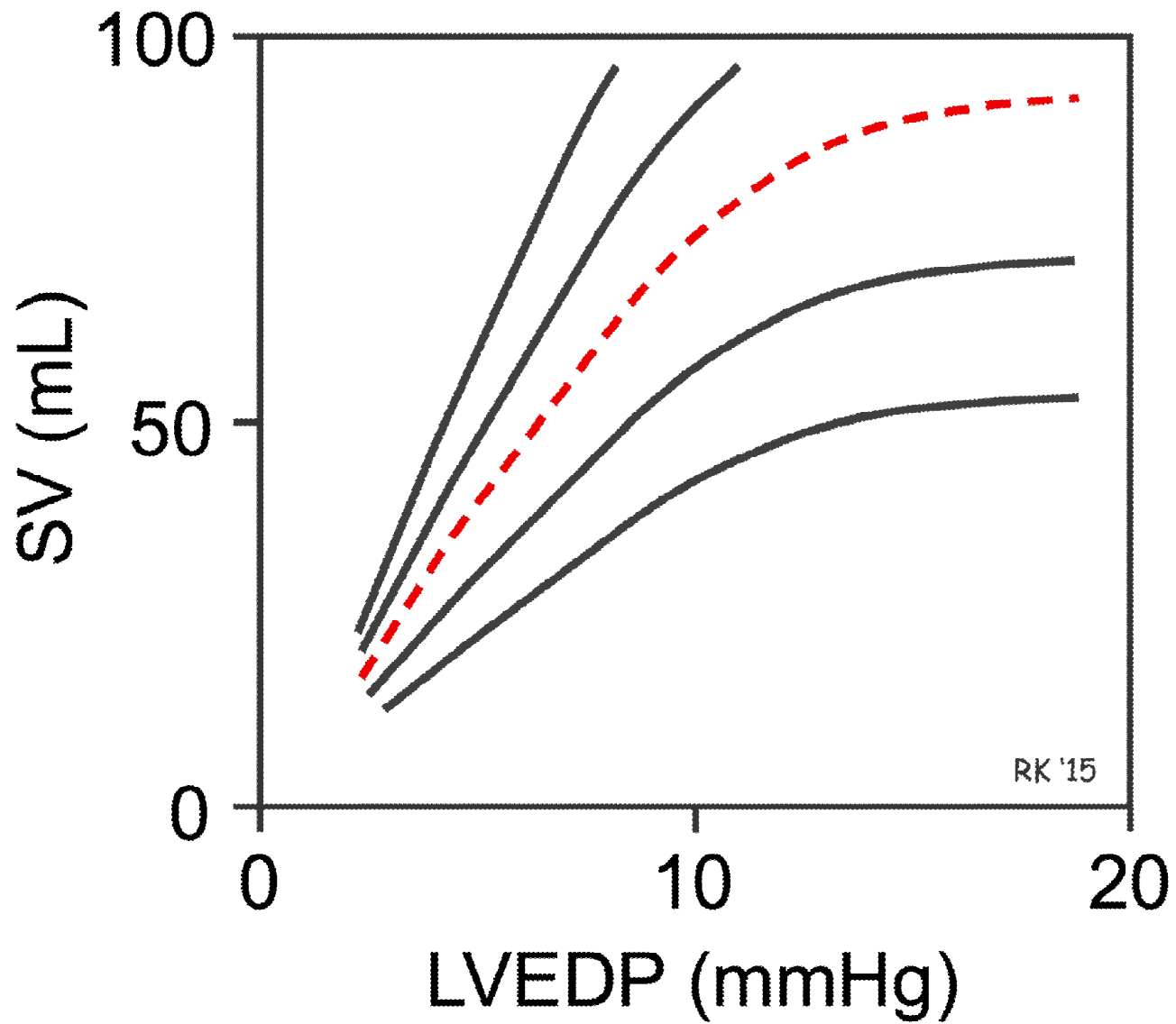
INSUFICIENȚA CARDIACĂ DIASTOLICĂ

**Este determinată de afectarea relaxării diastolice.
Importantă în plan fiziopatologic este tulburarea funcției
lusitrope (diastola activă sau izovolumică)**

**Manifestarea de bază - diminuarea umplerii cavității VS și
compromiterea legii lungime-forță
(mecanismul Frank-Starling)**







INSUFICIENȚA CARDIACĂ DIASTOLICĂ (ICD)

Factorii principali care induc ICD:

- **Hipertrofia miocardului (cordul hipertensiv)**
- **Fibroza și scleroza miocardului**
- **Afectarea sistemului SERCA2a – fosfolamban**
- **Deficitul energetic**
- **Vârsta (factor de risc CV independent)**

N.B. dependența de gender: F/B = 2:1

INSUFICIENȚA CARDIACĂ DIASTOLICĂ (ICD) CU FRAȚIA DE EJEȚIE (FE) PRESERVATĂ

O formă deosebită a ICD inerentă pacienților cu hipertrofia miocardului indusă prin hipertensiune arterială – ICD a cordului hipertensiv

$$\text{FE} = \frac{\text{VTD} - \text{DTS}}{\text{VTD}} \times 100\%$$

VTD – volumul telediastolic
VTS – volumul telesistolic
Norma: FE > 50%

INSUFICIENȚA CARDIACĂ DIASTOLICĂ (ICD) CU FRAȚIA DE EJEȚIE (FE) PRESERVATĂ

Paterne fiziopatologice iminente:

- 1. Capacitatea de contracție este normală sau majorată, datorită hipertrofiei miocardului**
- 2. Volumul de umplere a VS este redus, deoarece hipertrofia poate prelua un caracter concentric**
- 3. Volumul bătaie (VB) sau sistolic este redus nu din cauza contractilității, dar pe motivul micșorării VTD**
- 4. FE nu se reduce**
- 5. Reducerea volumului bătaie cauzează micșorarea debitului cardiac: $DC = VB \times FCC$**

INSUFICIENȚA CARDIACĂ DIASTOLICĂ (ICD) CU FRAȚIA DE EJEȚIE (FE) PRESERVATĂ

Deci: manifestarea oportună este reducerea VB și DC, care justifică prezența sindromului de insuficiență cardiacă.

Pentru a susține DC normal în condițiile micșorării VB, se solicită elevarea FCC: $DC = VB \times FCC$

Dar, în hipertrofia miocardului indusă prin hipertensiune arterială elevarea FCC este periclitată de către baro-reflexul vagal.

INSUFICIENȚA CARDIACĂ DIASTOLICĂ (ICD) CU FRAȚIA DE EJEȚIE (FE) PRESERVATĂ

**Mecanismul compensator de bază -
mecanismul Sonnenblick = mecanismul compensator
în condițiile creșterii post-sarcinii:**

**Creșterea vitezei de contracție izovolumetrică a cordului
pentru a asigura pe o parte creșterea timpului diastolei,
iar pe de altă parte creșterea timpului de ejeție.**

**Nu este un mecanism de compensare de durată,
deoarece este mult energodependent: faza de contracție
izovolumică consumă 80% din energia degajată de beta
oxidare a acizilor grași.**

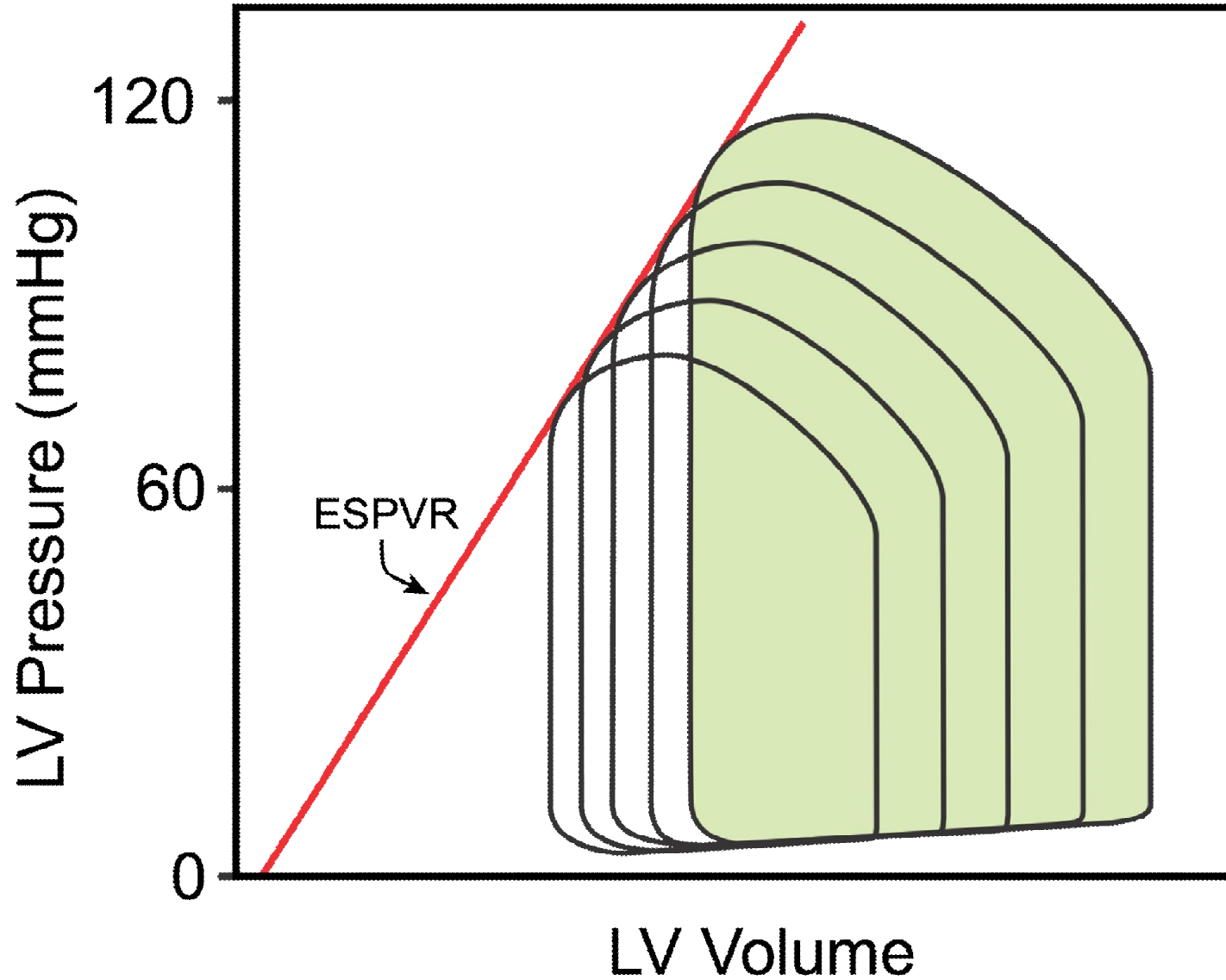
INSUFICIENȚA CARDIACĂ DIASTOLICĂ (ICD) CU FRAȚIA DE EJEȚIE (FE) PRESERVATĂ TRECE ÎN ICD CU FE REDUSĂ – dinamică negativă

Mecanismele de declanșare:

- 1. Creșterea progresivă a volumului telesistolic (VTS) datorită pierderii capacității de a antrena pe o perioadă de durată mecanismul Sonneblick.**
- 2. Creșterea VTS va conduce la creșterea VTD, care într-un cord hipertrofiat va induce majorarea gradientului diastolic de presiune: atriul stâng-ventriculul stâng .**

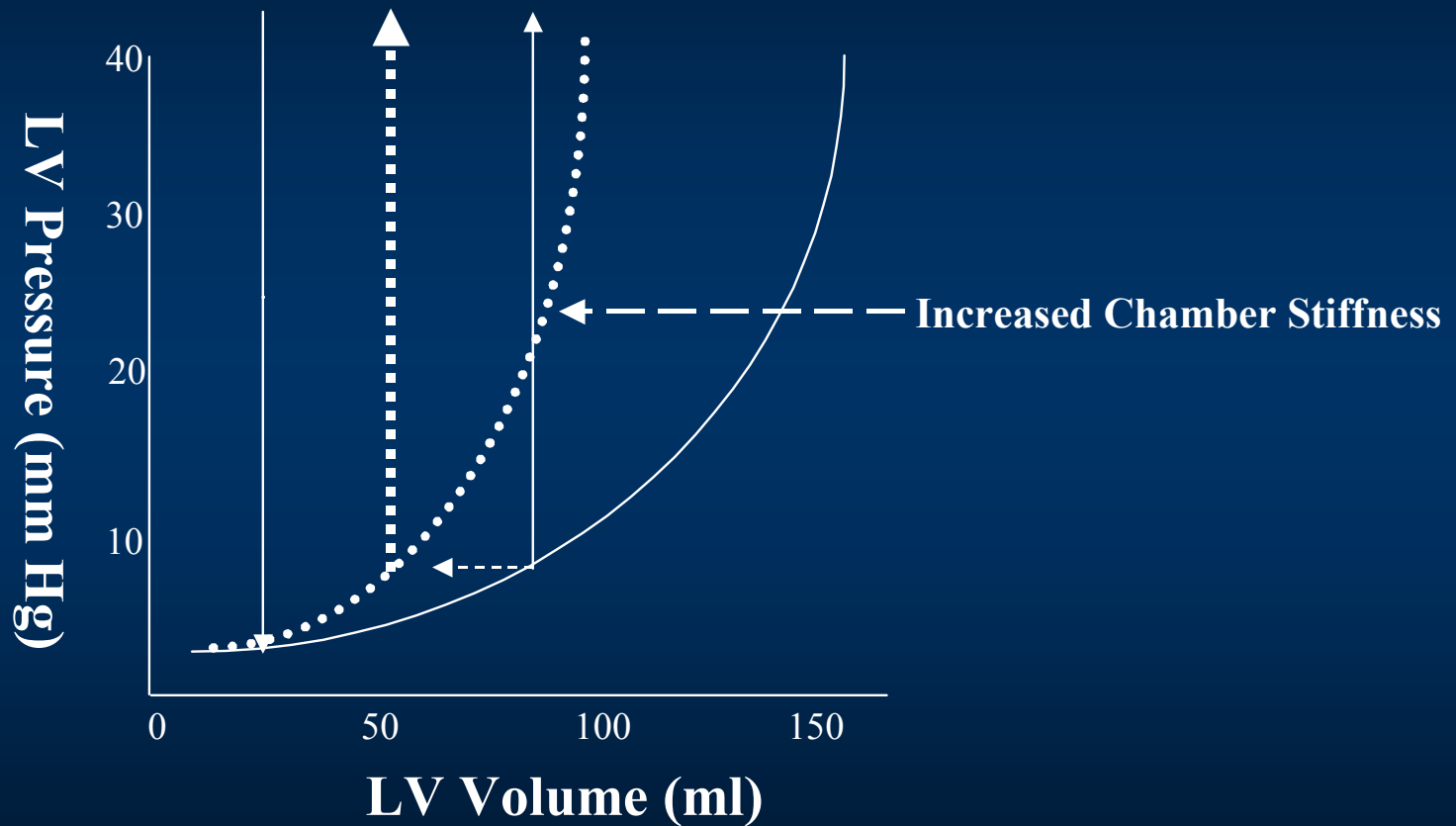
ESPVR

(Generated by Vena Caval Occlusion)



Pressure-Volume Curve

Diastolic Dysfunction



INSUFICIENȚA CARDIACĂ DIASTOLICĂ (ICD) CU FE REDUSĂ

Mecanisme de declanșare:

Creșterea gradientului diastolic de presiune afectează eficiența sistolei atriale (RIV-diastaza-SA).

Se produce dilatarea AS și progresarea congestiei sanguine în circuitul mic, apoi în circuitul mare

Creșterea congestiei sanguine impune activarea sistemului neuroendocrin. Activarea adrenergică și RAAS conduce la creșterea rezistenței vasculare periferice și, respectiv, a post-sarcinii.

Rezistența vasculară periferică (RVP)

$$RVP = \frac{TAM - PVC}{DC} \text{ (mm Hg/ml/min)}$$

TAM – tensiunea arterială medie

PVC – presiunea venoasă centrală

DC –debitul cardiac

Este strâns legată de reactivitatea arterelor rezistive:

raportul efectelor **vasodilatatoare – mediate de NO**

și vasoconstrictoare – induse de NE, Ang II și ET-1

INSUFICIENȚA CARDIACĂ DIASTOLICĂ (ICD) CU FE REDUSĂ

Mecanisme de declanșare:

**Creșterea post-sarcinii soliciță mecanismul Starling
(relația lungime-fornță).**

**Dar, rigiditatea diastolică pasivă determinată de
hipertrofia miocardului nu asigură complianța necesară
și creșterea adecvată a umplerii ventriculare.**

Progresiv începe să crească ambele volume: VTS și VTD.

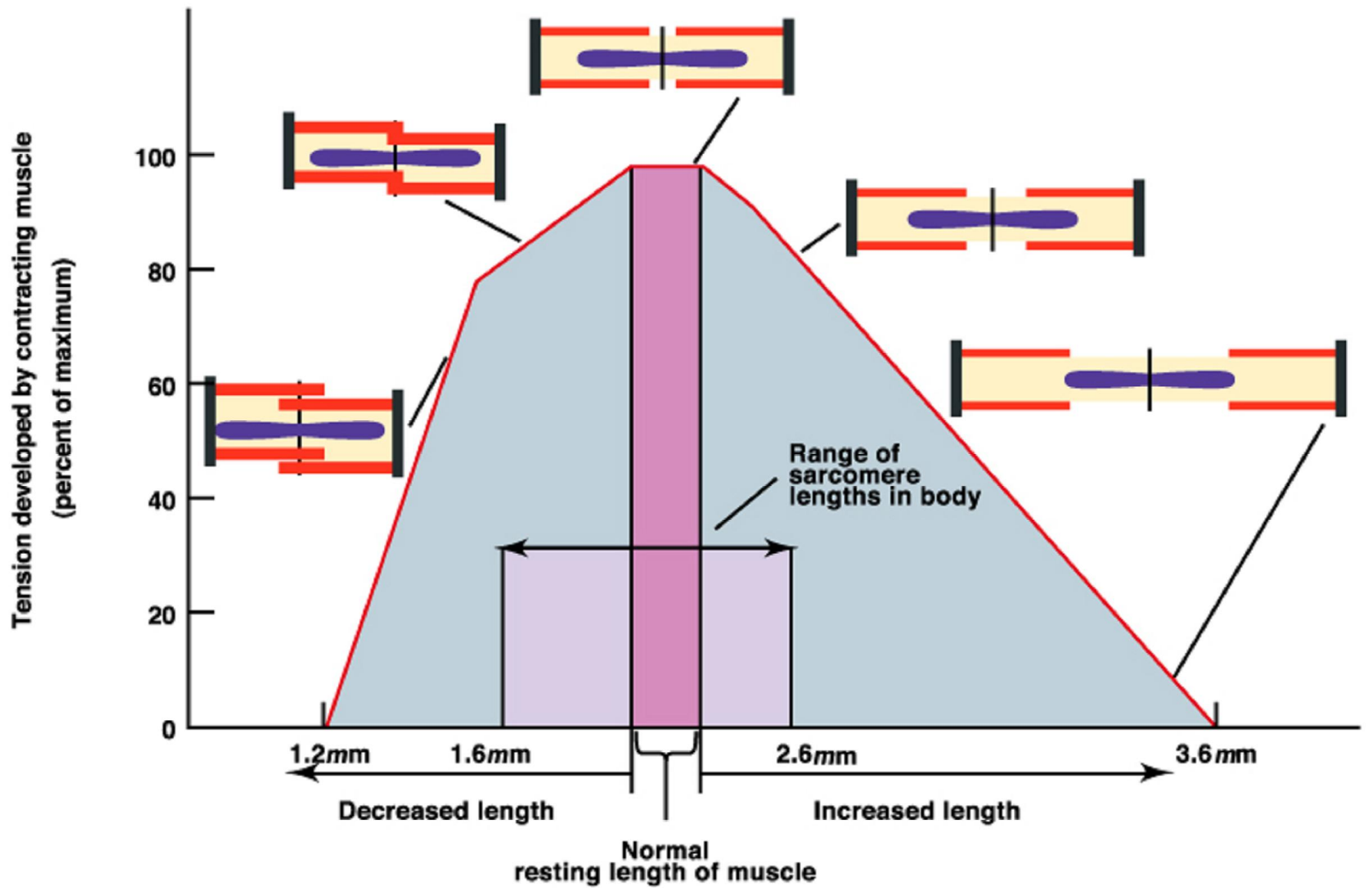
**Drept urmare, se începe procesul de dilatare a cavității VS.
Frația de ajecție devine subiacentă valorii normale.**

INSUFICIENȚA CARDIACĂ DIASTOLICĂ (ICD) CU FE REDUSĂ

Un predictor incipient al dilatării atriale și ventriculare este creșterea nivelului seric al BNP peste 200 pg/ml.

Un factor care stimulează dilatarea ventriculară și micșorarea capacității contractile a miocardului este reducerea expresiei **melusinei**.

Melusina – o proteină specifică musculară **chaperone** din familia integrinei-1beta, care asigură hipertrofia Concentrică a miocardului. Descreșterea ei facilitează dilatarea VS și produce disfuncția contractilă prin afectarea semnalizării și conexiunii structurilor contractile cu cele ale matricei extracelulare.



Factorii de inducere a hipertrofiei miocardului, care crește rigiditatea diastolică și afectează diastola pasivă

I. Factorul mecanic (creșterea post-sarcinii)

II. Factorii neuroendocrini

Catecolaminele – receptorii beta1-adrenergici

Ang II – receptorul AT1

ET-1 – receptorul ETA

au efect mitogen și de creștere

III. Stresul oxidativ

Radicalii liberi de oxigen activează unele familii de protein-kinase: MAPK (mitogen-activated-proteine-konase), rezultând în activarea procesului de transcripție.

Hipertrofia miocardului este un proces reversibil.

Factorii ce contribuie la regresia hipertrofiei:

1. Micșorarea influențelor factorului mecanic: reducerea tensiunii arteriale, RVP, corecția stenozei aortice.
2. Micșorarea influențelor neuroendocrine.
3. Creșterea producției de NO.
4. Creșterea producției de Ang 1-7 și a expresiei receptorilor *mass*.

INSUFICIENȚA CARDIACĂ DIASTOLICĂ (ICD) DETERMINATĂ DE EXCESUL DE FIBROZĂ

**Fibroza crește notabil rigiditatea diastolică pasivă.
Este determinată de sinteza excesivă de colagen fibrilar de tip I și III de către fibroblaste și miofibroblaste.**

Fibroblaste = 2/3 din celulele cardiace și 1/3 din spațiul cardiac.

2 tipuri de fibroză:

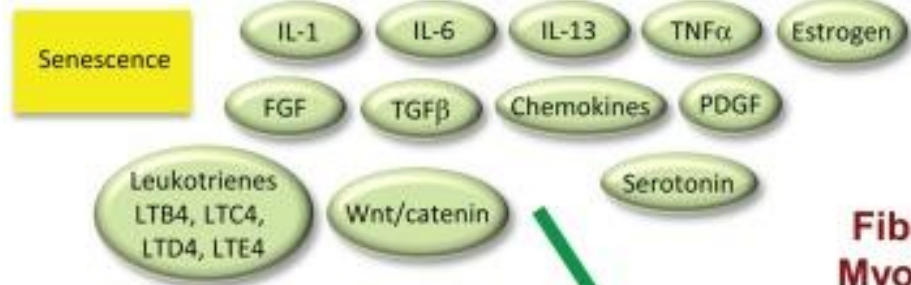
- **Reactivă (difuză)**
- **Substitutivă (în infarctul miocardic acut)**

INSUFICIENȚA CARDIACĂ DIASTOLICĂ (ICD) DETERMINATĂ DE EXCESUL DE FIBROZĂ

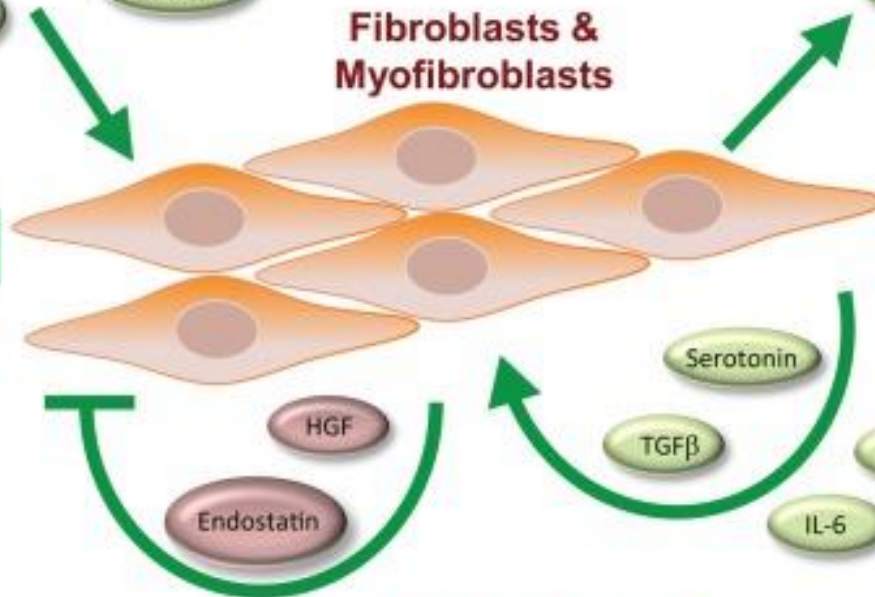
Activarea fibroblastelor și sinteza excesivă de colagen în spațiul interstițial al miocardului este indusă de:

- 1. Hipoxie și ischemie**
- 2. Citokinele pro-inflamatoare (IL-6, IL-8, TNF-alpha)**
- 3. Radicalii liberi de oxigen și peroxinitritul (ONOO)**
- 4. Ang II, ET-1, aldosteronul**
- 5. FGF și alți factori de creștere**
- 6. Deficitul de calcitriol (1,25 (OH)D)**

Profibrotic factors acting on fibroblast

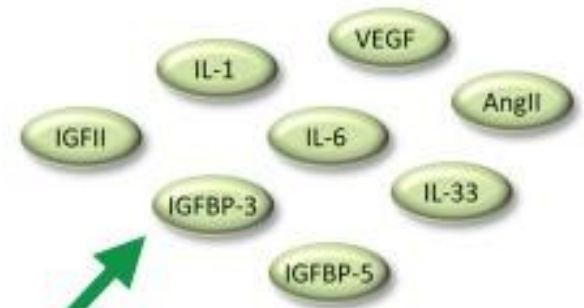


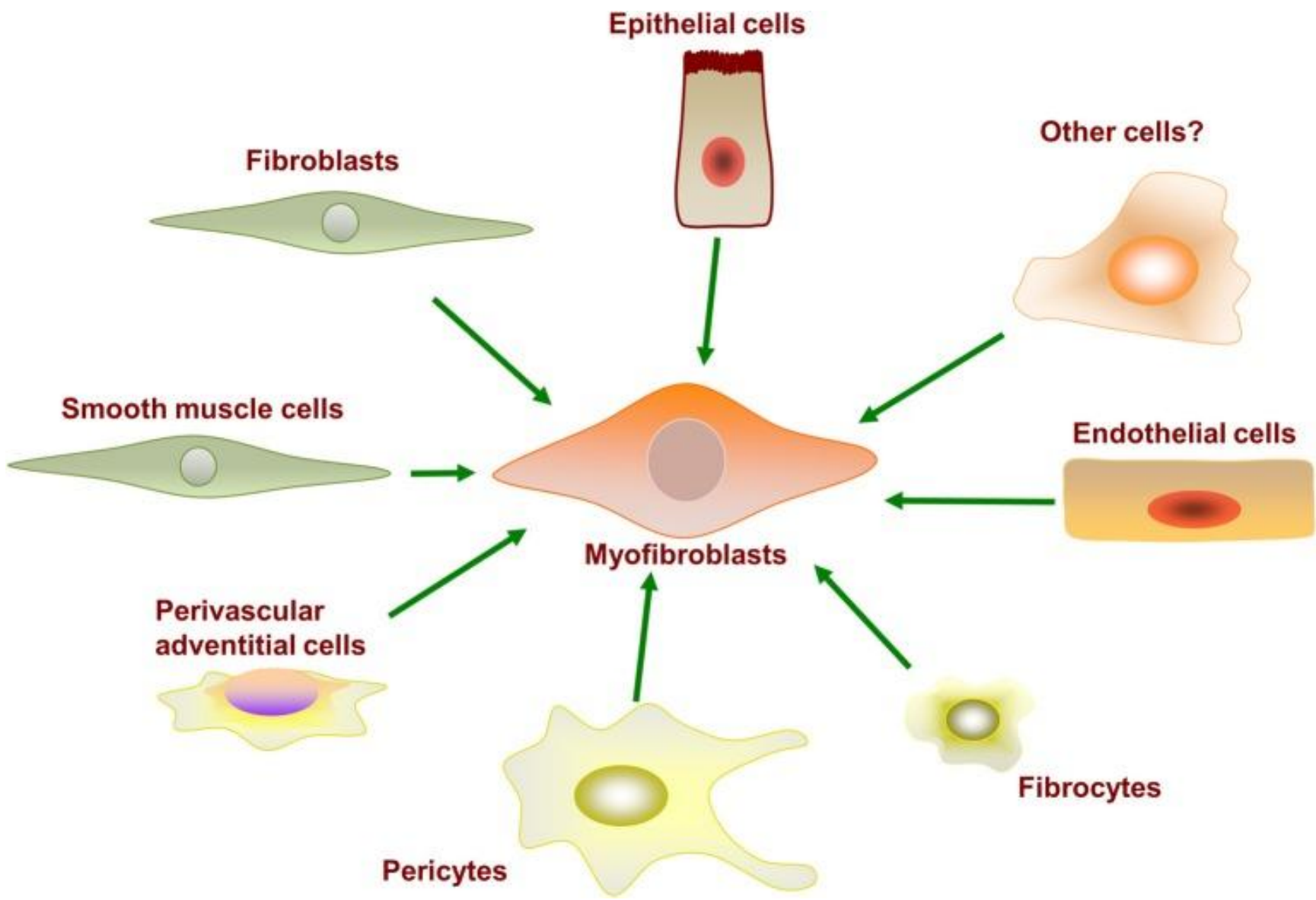
Antifibrotic factors acting on fibroblast



Autocrine factors

Profibrotic factors released from fibroblast





(ICD) DETERMINATĂ DE EXCESUL DE FIBROZĂ

Miofibroblastele (ierarhia de sus a fenotipului fibrotic) au o capacitate de circa 10 ori mai mare de sinteză a colagenului comparativ cu fibroblastele.

Miofibroblastele și, în special fibroblastele, miocardului eliberează atât metaloproteinaze (MMP), cât și inhibitorii tisulari specifici ai MMP (TIMMP).

Raportul lor este crucial în vederea determinării cantitative a fibrozei și, respectiv, a complianței miocardului.

Proteinele adghesive (laminina, fibronectina) și glicosaminglicanii (a. hialuronic) eliberate de fibroblaste nu au rol asupra rigidității diastolice.

(ICD) DETERMINATĂ DE EXCESUL DE FIBROZĂ

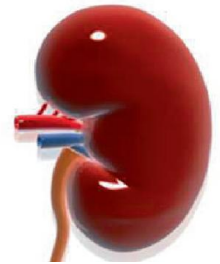
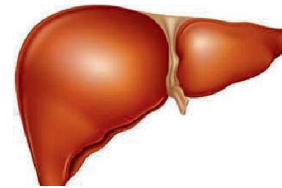
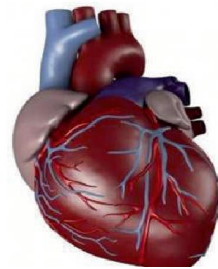
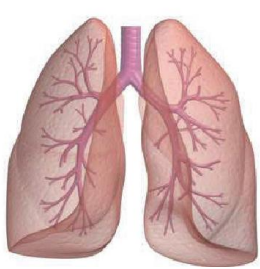
Excesul de fibroză, ca și hipertrofia, este un factor ce crește rigiditatea diastolică pasivă.

Umplerea VS în special în diastola atială este micșorată.

Realizarea mecanismului Starling este compromisă, fapt ce conduce la micșorarea VB și drept consecință la micșorarea debitului cardiac – insuficiența funcției pompă.

Fibroza este reversibilă.

Blocarea receptorilor către aldosteron, receptorilor către Ang II (AT1) estompează și induc regresia fibrozei prin activarea MMP.



Lung

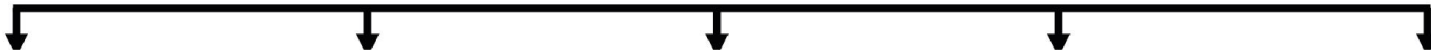
Heart

Liver

Kidney



Galectin-3



Monocytes

Macrophages

Neutrophils

Eosinophils

Fibroblast



(ICD) DETERMINATĂ DE EXCESUL DE FIBROZĂ

Galectina-3 este un predictor al fibrozei miocardului.

**Nivelul ei sanguin se corelează cu gradul de fibroză și cu
paternul de remodelare a miocardului.**

Galectina-3:

- Activează fibroblastele.**
- Activează macrofagele de tip 1 (pro-inflamatoare).**
- Stimulează hipertrofia miocardului.**
- Stimulează producția de radicali liberi de oxigen.**

(ICD) DETERMINATĂ DE CREȘTEREA RIGIDITĂȚII DIASTOLICE ACTIVE

Diastola activă este relaxarea miocardului prin dezbinarea legăturilor actin-miozinice cu utilizarea energiei degajată în cadrul degradării ATP/ADP/AMP.

Factorii sarcoplasmici principali:

SERCA2a

Fosfolambanul

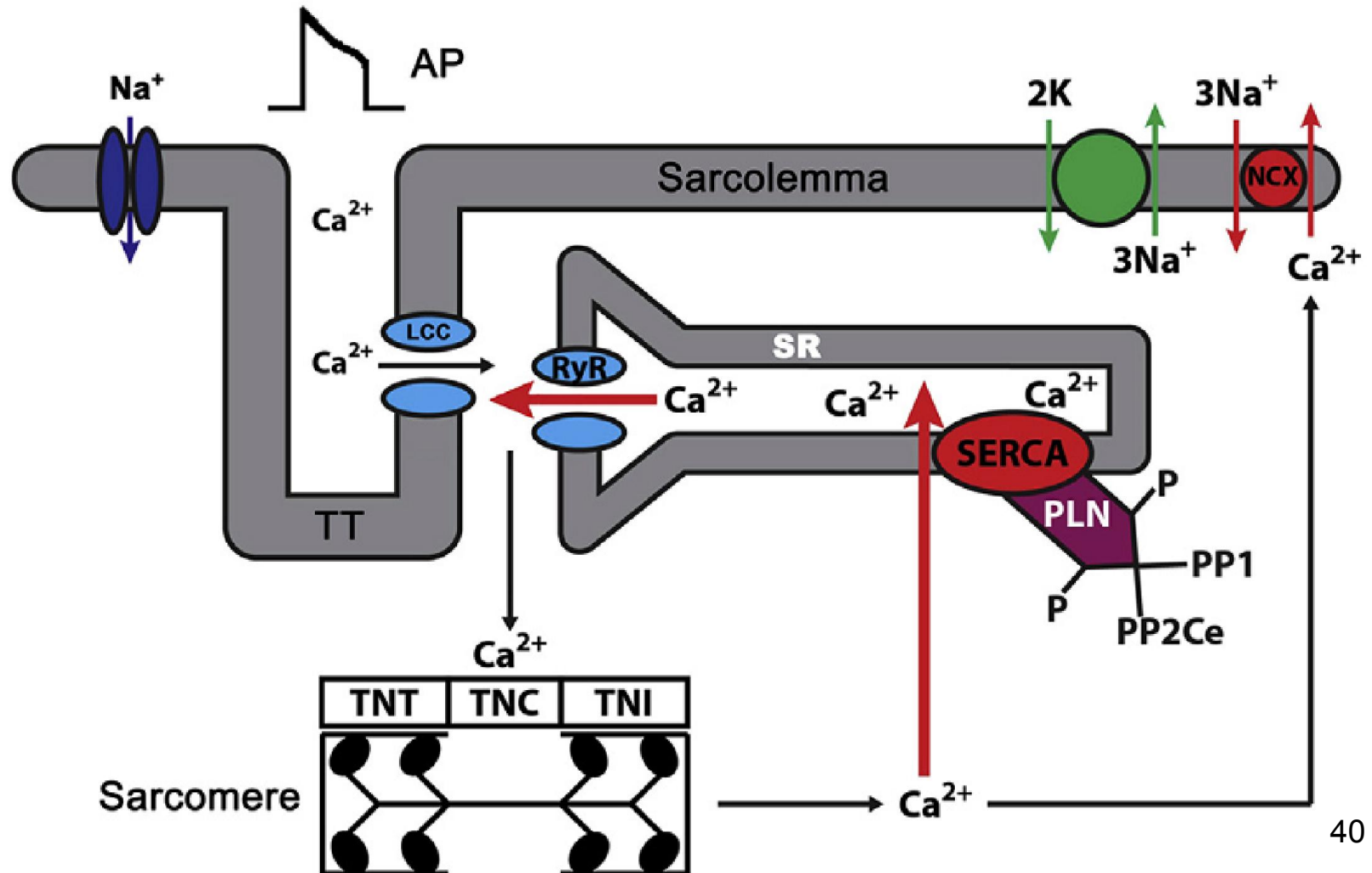
Calmodulina

Taurina

(ICD) DETERMINATĂ DE CREȘTEREA RIGIDITĂȚII DIASTOLICE ACTIVE

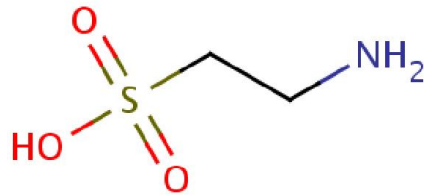
- 1. Reducerea expresiei și/sau a activității SERCA2a temperează îndepărtarea Ca în SR, provocând menținerea legăturilor A-M și afectarea diastolei. Tulburarea funcției lusitrope se manifestă prin micșorarea vitezei relaxării izovolumice ($-dP/dT$).**
- 2. Reducerea expresiei și/sau a activității SERCA2a este predilect o consecință a hipoxiei, ischemiei, insulinerizistenței, acțiunii RLO și citokinelor pro-inflamatoare.**

Creșterea expresiei și/sau a activității fosfolambanului diminuează în cadrul defosforilării capacitatea funcțională a SERCA2a, conducând la acumularea calciului în diastolă și reducerea umplerii ventriculare.



(ICD) DETERMINATĂ DE CREȘTEREA RIGIDITĂȚII DIASTOLICE ACTIVE

Taurina,



un aminoacid non-proteic și un modulator important al homeostaziei calciului în miocard:

inhibă sau activează fosforilarea fosfolambanului.

Astfel, taurina previne încărcătura cardiomiocitului cu calciu, iar în deficit de calciu, asigură în sistolă o concentrație adecvată a cationului.

INSUFICIENȚA CARDIACĂ SISTOLICĂ (ICS)

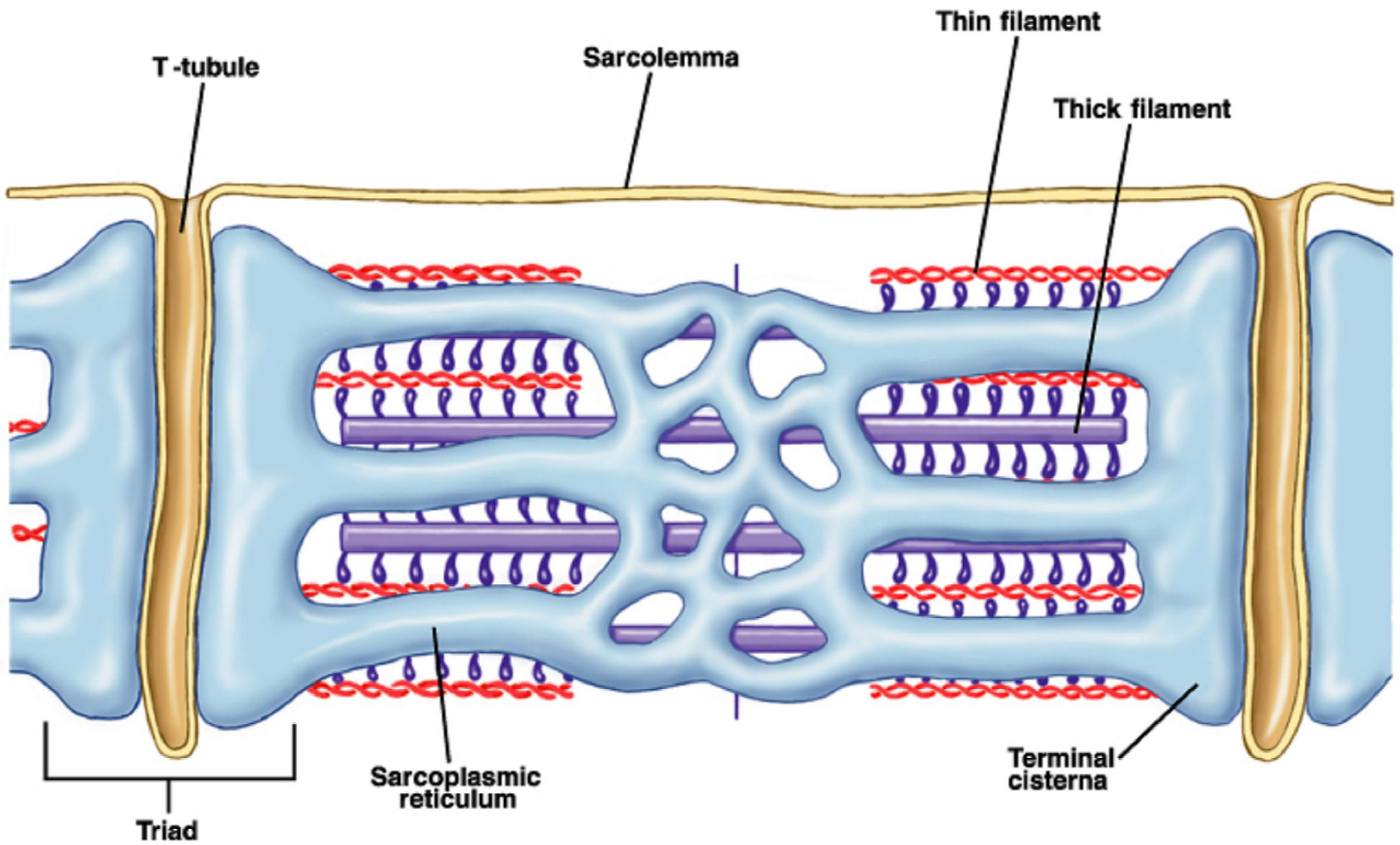
Este determinată de:

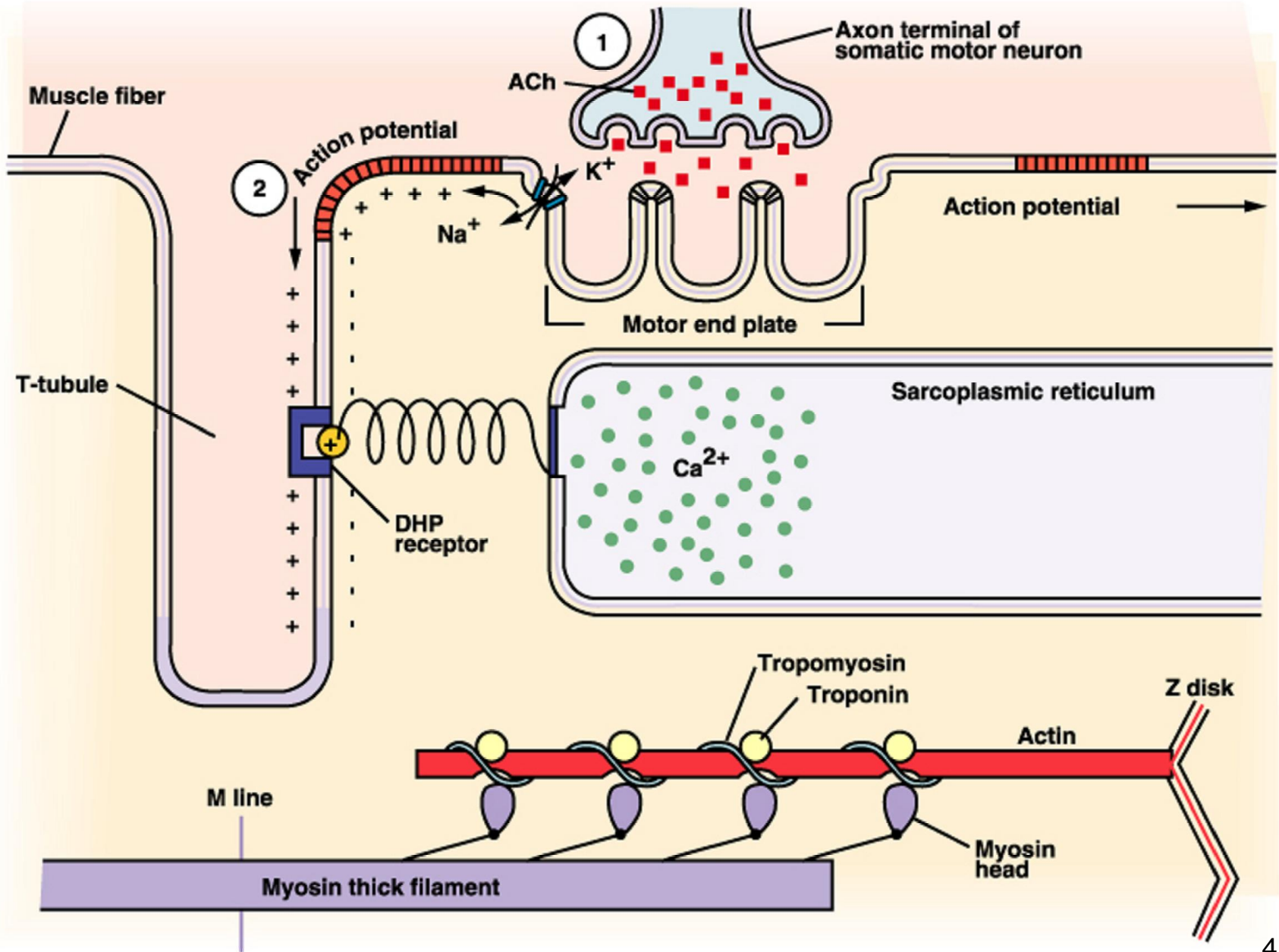
- 1. Deficiența energetică**
- 2. Ischemia miocardului (boala ischemică a cordului, cardiopatia ischemică)**
- 3. Necroza cardiomiocitelor (infarctul miocardic) și apoptoza acestora**
- 4. Micșorarea expresiei lanțului greu de miozină alpha și/sau reducerea activității ATP-azei miozinice**

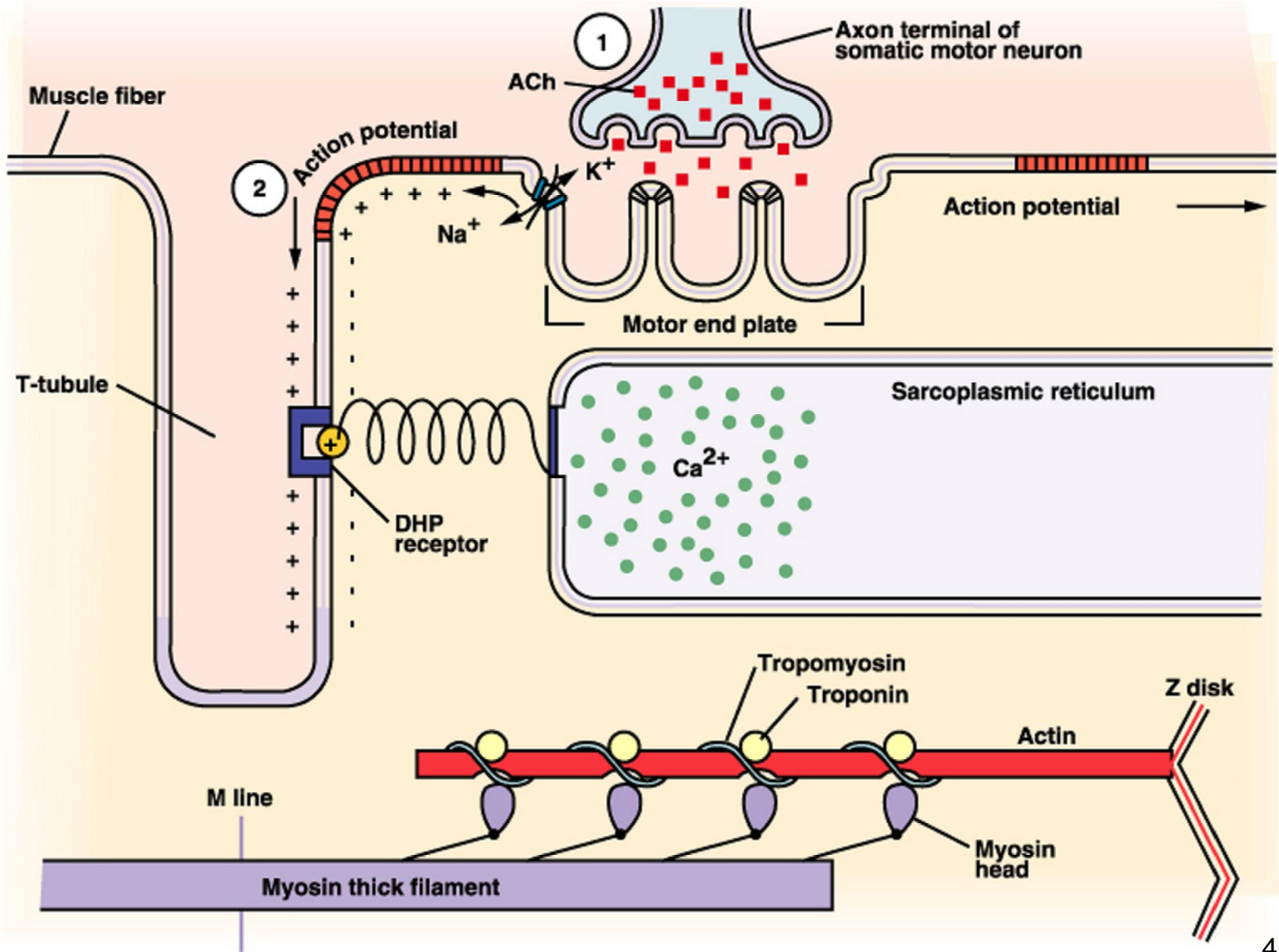
INSUFICIENȚA CARDIACĂ SISTOLICĂ (ICS)

Mecanismele inerente:

1. Reducerea numărului de legături actin-miozinice
2. Micșorarea vitezei de formare a acestor punți și afectarea mecanismului Sonnenblick
3. Periclitarea fenomenului von Anrep.
4. Coborârea scăriței Bowditch (relația frecvență-forță).





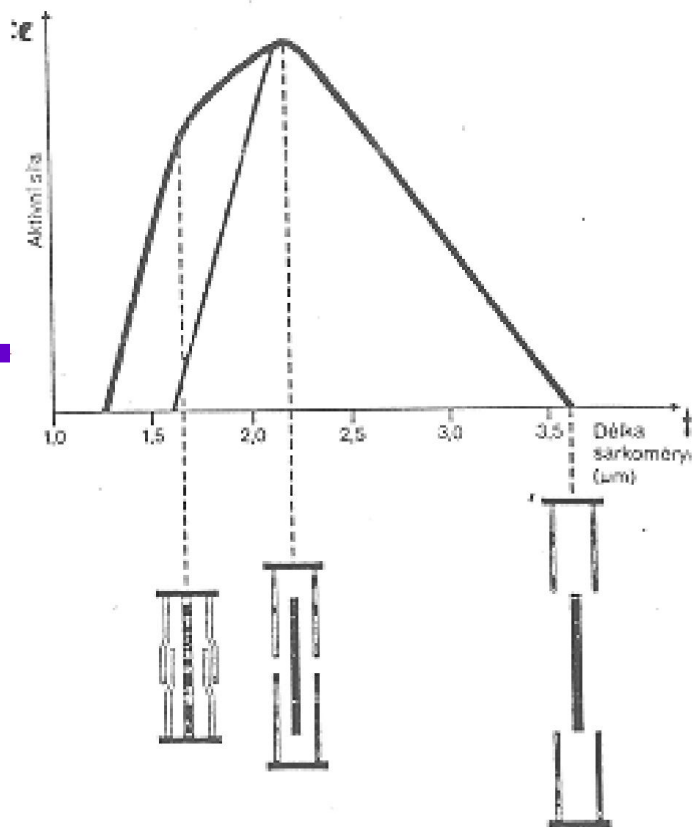


Mecanismele de adaptare și compensare în IC în modificarea pre- și post-sarcinii

- **Mecanismul Frank - Starling**
- **Hipertrofia miocardului**
- **Creșterea activității sistemului simpatico-adrenergic și RAAS**
- **Tahicardia**

Creșterea pre-sarcinii (volumului telediastolic) este bine și îndelungat compensată prin mecanismul Frank-Starling. Dar, când lungimea inițială a sarcomerului $>2,2$ mkm are loc depresia contractilă.

Micșorarea pre-sarcinii, dimpotrivă nu se atinge lungimea optimă a sarcomerului, iar forța de contracție scade.



CREȘTEREA POST-SARCINII

Pentru o adaptare rapidă cordul include mecanismul Anrep și fenomenul Bowditch.

Eficiență notabilă, dar de scurtă durată. Se formează un deficit de energie și excess de Ca.

Pentru o adaptare de durată cordul include mecanismul Starling prin majorarea treptată a volumului telesistolic și, respectiv, a volumului telediastolic.

Când contractilitatea miocardului nu mai poate asigura menținerea VB, atunci are loc majorarea progresivă a volumului telediastolic, dilatarea ventriculară și agravarea insuficienței cardiace.

INSUFICIENȚA CARDIACĂ

Consecințele inerente:

1. Hiperemia venoasă și congestia sângelui în circuitul mic, circuitul mare sau în ambele la o evoluția de durată a IC.
2. Edemele periferice.
3. Dispneea și reducerea toleranței la efort fizic.
4. Afectările hepatice.
5. Activarea RAAS și retenția de apă și sodiu.
6. Activarea inflamației cronice (sistemice).
7. Activarea stresului oxidativ.
8. Diseminarea leziunilor endoteliale.

Hipertensiunea arterială

Elevarea valorilor tensiunii arteriale peste nivelul normal:

PAS >140 mm Hg

PAD >90 mm Hg

Tensiunea arterială medie= $\frac{1}{3}TAS - TAD + TAD$

Factorii homeostaziei:

1. Tonusul vascular

2. Debitul cardiac, volemia și presiunea pulsatilă

3. Proprietățile fizico-chimice ale sângelui

Hipertensiunea arterială:

I. Primară sau esențială

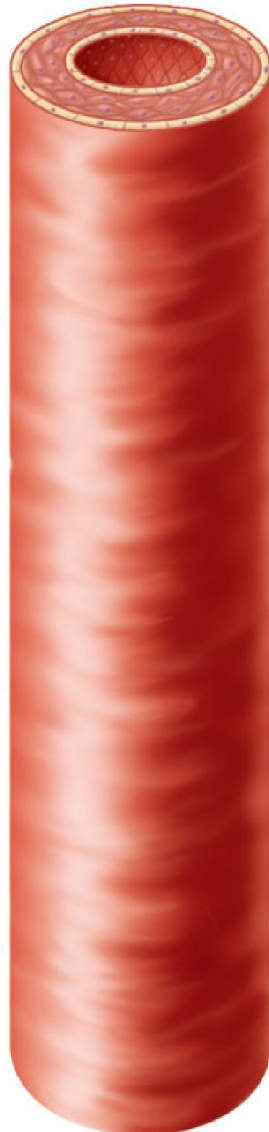
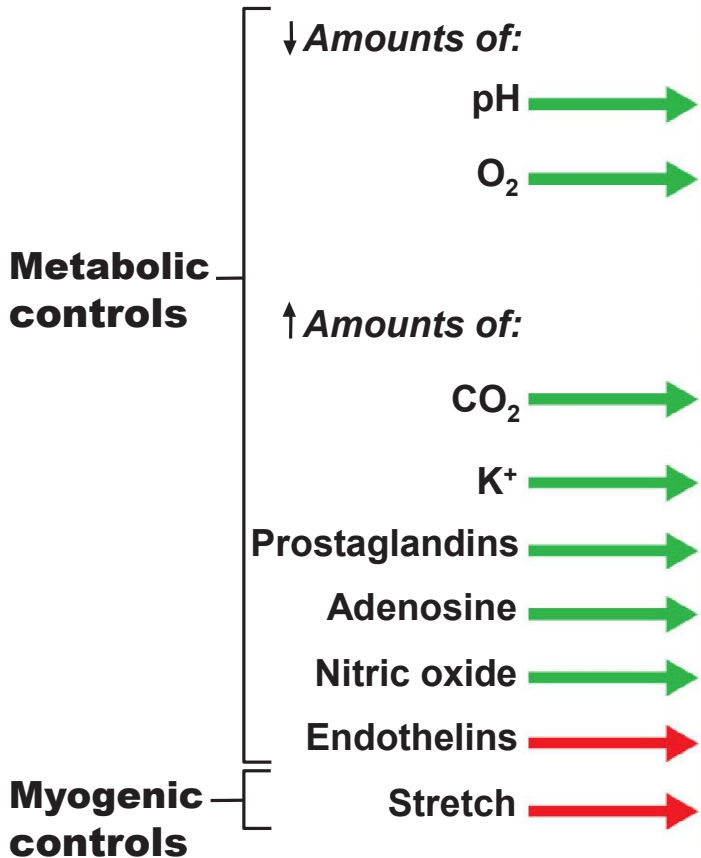
Factorii de declanșare și mecanismele patogenetice inerente nu sunt pe deplin elucidate.

II. Secundară

Indusă predilect de patologii endocrine, renale și cerebrale

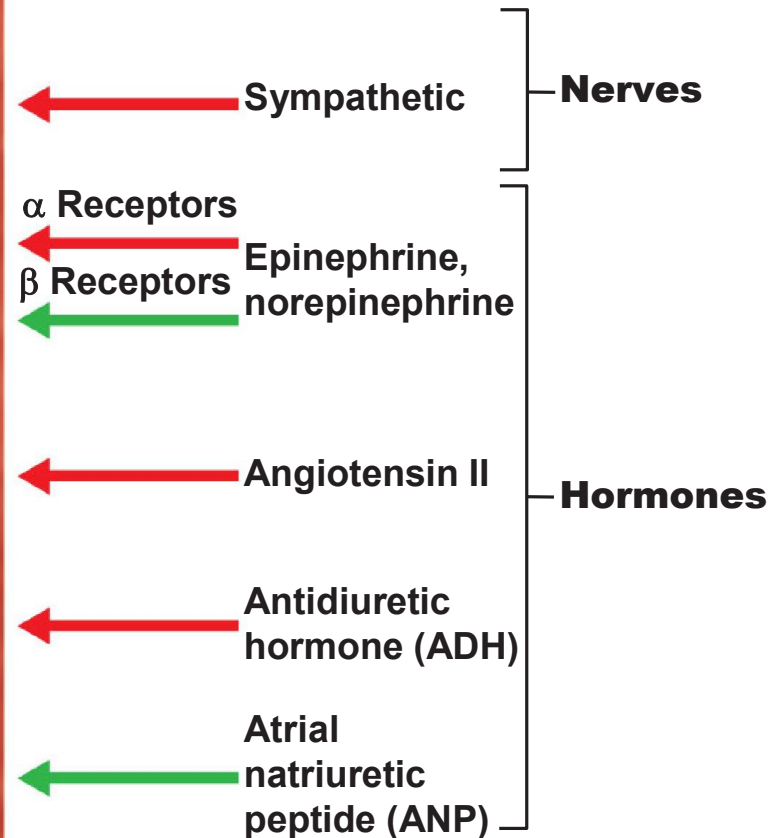
Intrinsic mechanisms (autoregulation)

- Distribute blood flow to individual organs and tissues as needed



Extrinsic mechanisms

- Maintain mean arterial pressure (MAP)
- Redistribute blood during exercise and thermoregulation



← Dilates
← Constricts

Figure 19.15

Cauzele principale ale hipertensiunii arteriale secundare:

- **Afecțiunile renale manifestate prin secreția excesivă de renină → activarea RAAS**

☐ Afecțiuni endocrine:

- **Pheochromocytoma**
- **Aldosteronismul primar**
- **Sindromul Cushing**
- **Hipertiroidismul (elevarea TAS)**

▶ Afecțiuni cerebrale

- **Apneea obstructivă de somn**
- **Afecțiunile hipotalamusului și hipertonusul simpatic**

Alte cauze:

coarctacția aortei, HAS indusă de sarcină, medicamente (contraceptive, glucocorticoizi)

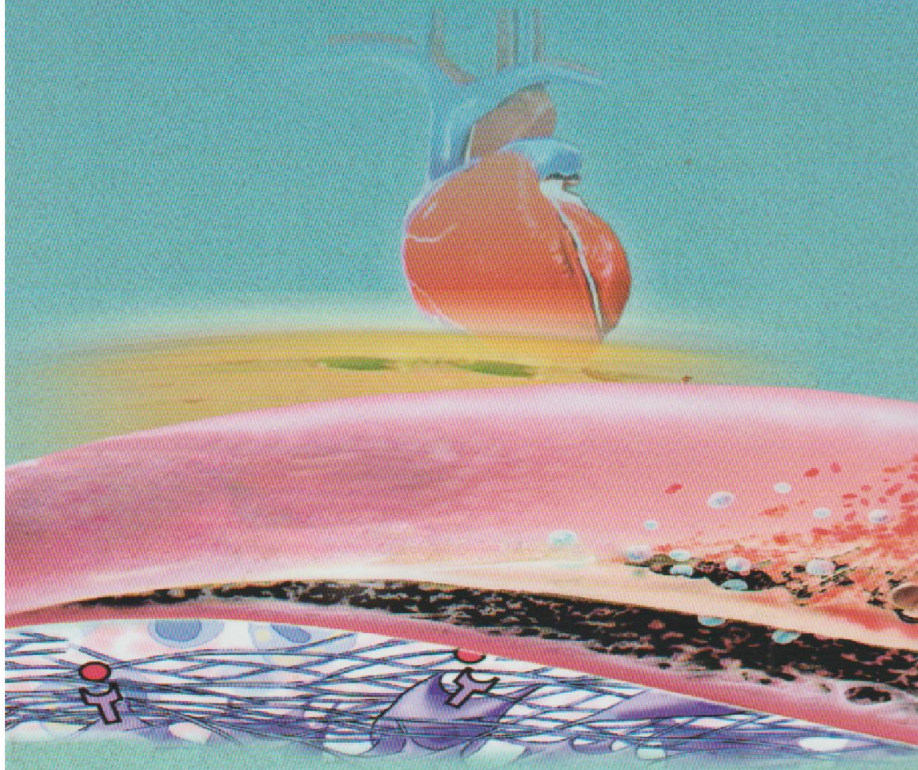
Factorii implicația în patogenia hipertensiunii arteriale esențiale:

- 1. Alterarea endoteliului vascular**
- 2. Disfuncția sistemului Ligand-NOSe-NO**
- 3. Deficiența de tetrahidrobiopterină**
- 4. Hiperhomocisteinemia**
- 5. Activarea stresului oxidativ**
- 6. Activarea răspunsului inflamator (hipercitokinemia)**
- 7. Activarea SSA, RAAS și sistemului endotelinic**
- 8. Creșterea răspunsului vasoconstrictor**
- 9. Hiperuricemia (elevarea acidului uric)**
- 10. Deficitul de vitamină D**
- 11. Polimorfismul genetic**
- 12. Hipernatriemia și hipomagnesiemia**
- 13. Stresul, dislipidemia, tabagismul, excesul de alcool, obezitatea, hipodinamia etc.**

LEZIUNEA ENDOTELIULUI VASCULAR

Mihail POPOVICI, Valeriu COBET, Victoria IVANOV,
Mihail TODIRAȘ, Ion POPOVICI

ENDOTELIUL ȘI PATOLOGIA CARDIOVASCULARĂ



LEZIUNILE ENDOTELIULUI:

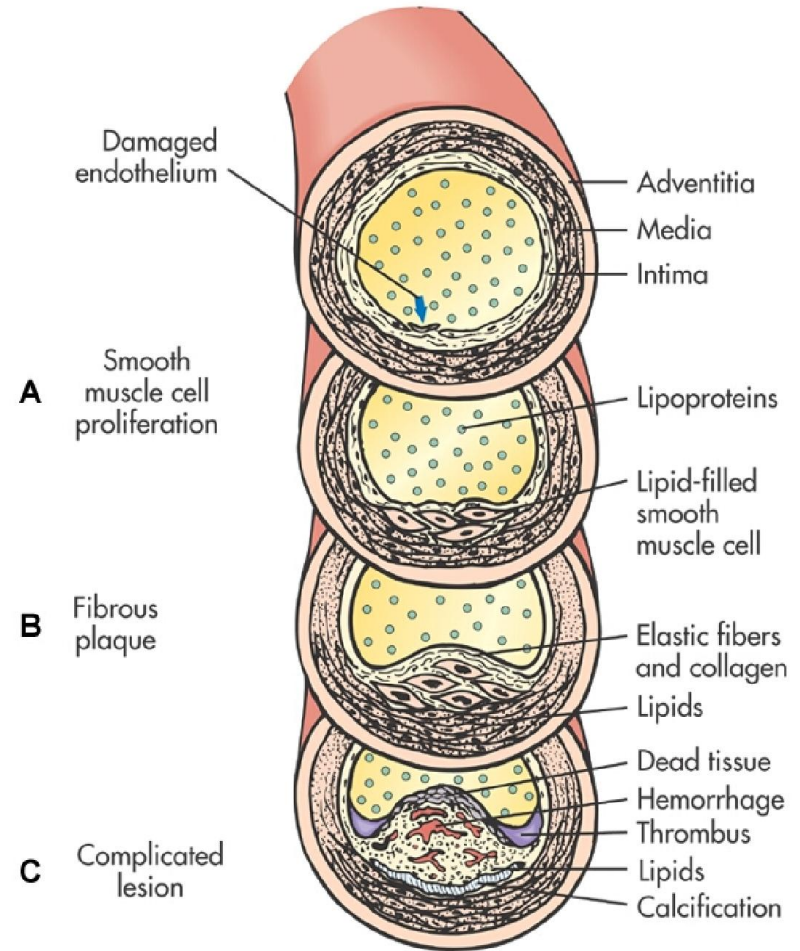
— Consecința
aterosclerozei

— Cauza afectării tonusului
vascular,
remodelării vasculare și
hipertensiuni arteriale

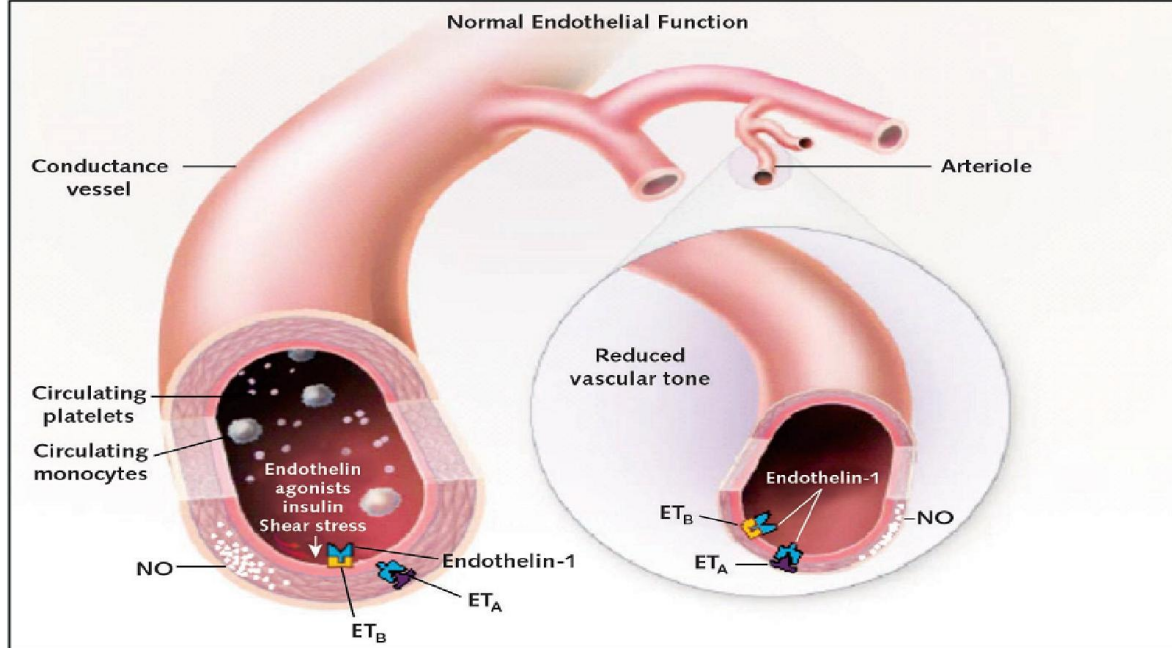
Alterarea endoteliului vascular

4 consecințe inerente ale HTAE:

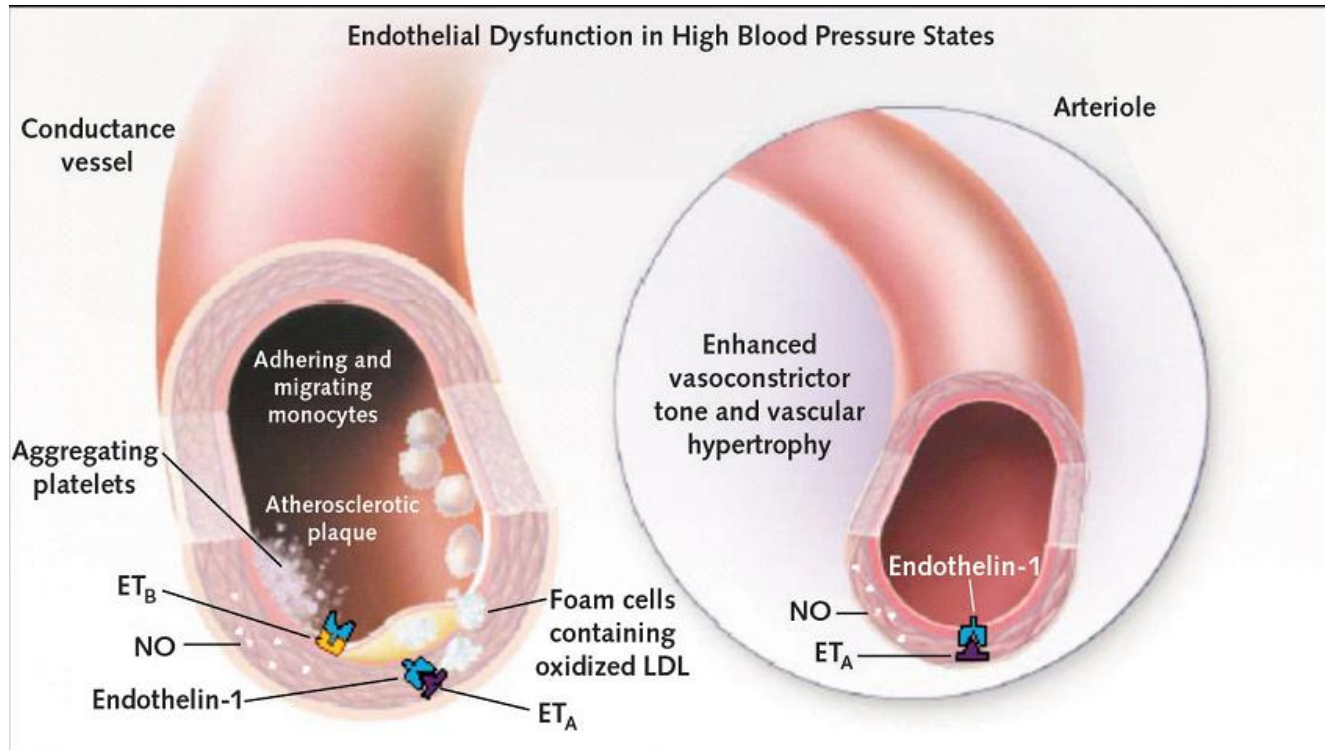
- **Diminuarea capacității endoteliului de a elibera factorii vasorelaxanți: NO, prostaciclina și EDHF**
- **Afectarea reactivității vasculare**
- **Micșorarea lumenului**
- **Creșterea rigidității peretelui vascular.**



Normal Endothelial Function



Endothelial Dysfunction in High Blood Pressure States



Deficitul de NO facilitează:

- 1. Creșterea expresiei enzimei de conversie a ET-1**
- 2. Creșterea expresiei receptorilor ETA**
- 3. Micșorarea expresiei receptorilor ETB localizați pe endoteliocit**
- 4. Eliberarea ET-1 din granulele matricei extracelulare ale peretelui vascular**

Deficitul de NO și ET-1:

- 1. ET-1 este cel mai potent vasoconstrictor agent. În organismul uman genele ce controlează expresia acestui oligopeptid aparțin cromozomului 6.**
- 2. ET-1 stimulează hipertrofia media musculară.**
- 3. ET-1 stimulează expresia citokinelor pro-inflamatoare și producția radicalilor liberi de oxigen.**
- 4. ET-1 activează fibroblastele și crește rata de colagen fibrilar, conducând la micșorarea complianței vasculare. Creșterea rigidității vasculare este un semn al remodelării vasculare.**

Excesul de ET-1 și HTAE:

- Nivelul sanguin al ET-1 este elevat la pacienții cu hipertensiune arterială, în special când aceasta este asociată de afecțiunea aterosclerotică a arterelor coronariene, hipertensiunea arterială pulmonară și insuficiența cardiacă.**
- Nivelul sanguin al ET-1 se corelează pozitiv cu conținutul seric al IL-6, TNF-alpha și proteina C reactivă (markerul principal al riscului cardiovascular).**

Deficitul de NO și sistemul renină-angiotensină-aldosteron:

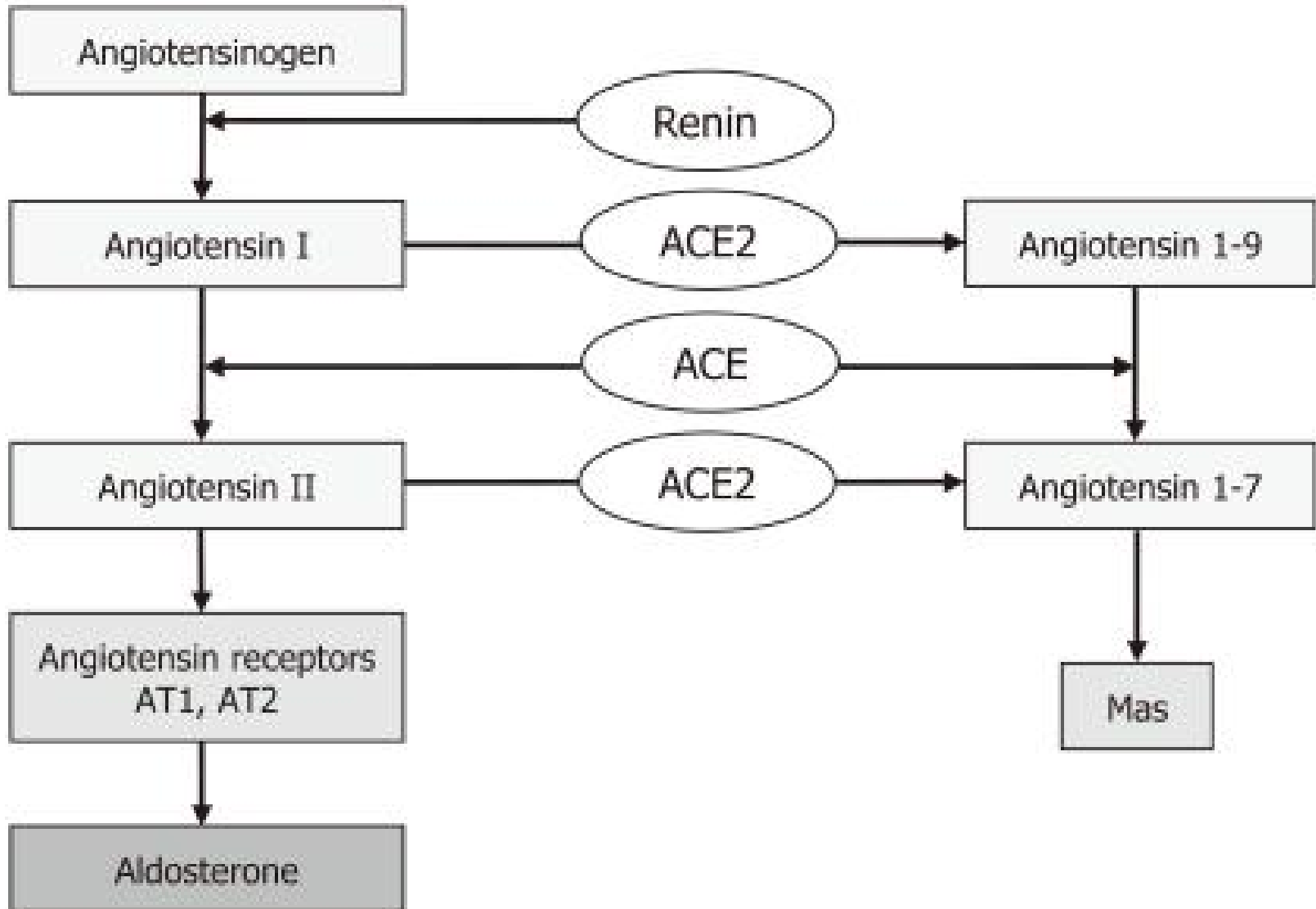
- 1. Creșterea activității RAAS este un mecanism incipient al HTAE. În plan fiziopatologic se consideră că activarea RAAS este determinată de sistemul simpato-adrenal – expresia primară a stresului, hipodinamiei, insulino-rezistenței și obezității.**
- 2. Deficitul de NO crește expresia receptorilor AT1. Între expresia AT1 și nivelul local și circulant al Ang II este un feed-back pozitiv.**
- 3. Deficitul de NO potențează efectul vasoconstrictor al Ang II mediat prin AT1, precum și efectul mitogen și de creștere al octapeptidului.**

Deficitul de NO și sistemul renină-angiotensină-aldosteron:

- **Creșterea sintezei de Ang II se impune prin producția exagerată de aldosteron.
Aldosteronul pe lângă efectele de retenție a sodiului și apei exercită acțiuni notabile asupra biologiei vascului.**
- **Aldosteronul activează receptorii mineralocorticoizi pe endoteliocit și miocit neted vascular, fapt ce rezultă în:**
 - **fibroza vasculară și creșterea rigidității peretelui vascular;**
 - **hipertrofia mediei musculare;**
 - **creșterea producției de radicali liberi de oxigen;**
 - **expresia chemokinelor**

Deficitul de NO și sistemul renină-angiotensină-aldosteron:

Rolul activării RAAS în patogeneza HTAE este vizat și în contextul reducerii producției de angiotensină 1-7 (Ang 1-7)



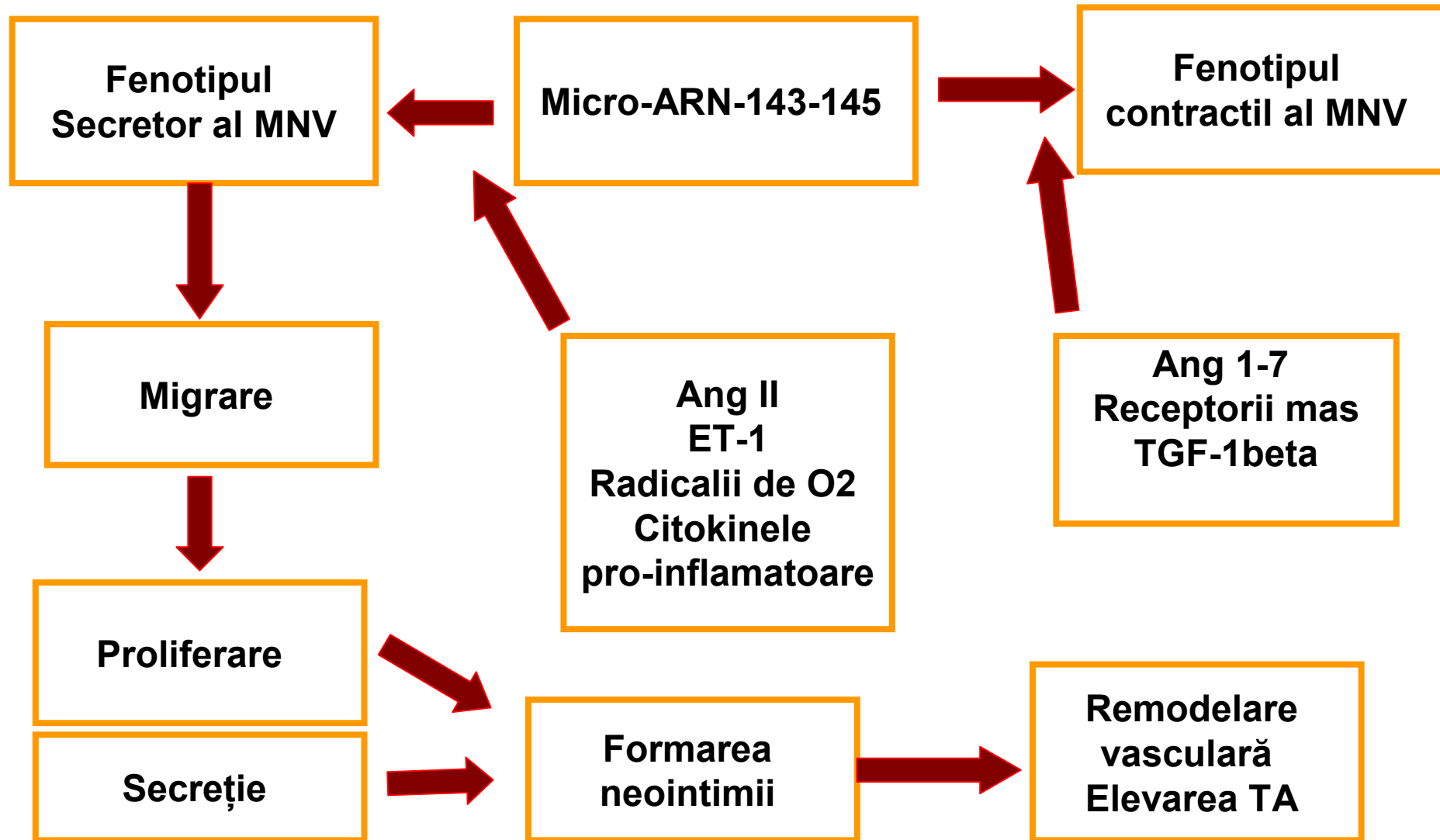
Deficitul de Ang 1-7 în HTAE:

1. În HTAE raportul ACE/ACE2 crește.
2. În HTAE excesul de Ang II crește expresia ACE și micșorează expresia ACE2.
3. Deficitul de Ang 1-7 și micșorarea expresiei receptorului mass crește producția reninei.
4. Deficitul de Ang 1-7 afectează expresia NOSe.

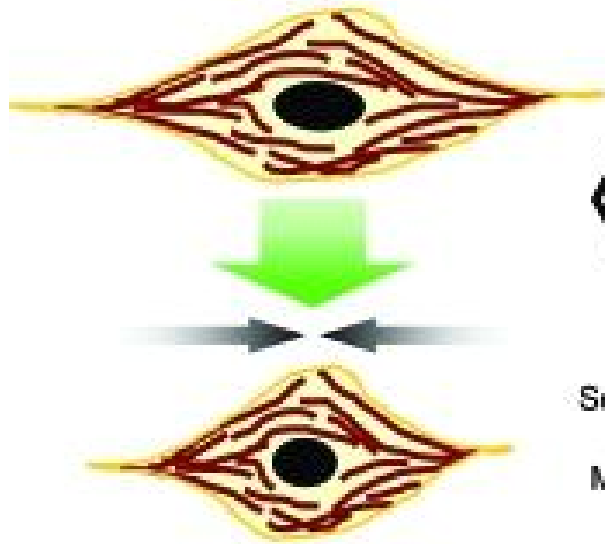
În deficitul de Ang 1-7:

- 1. Este potențată acțiunea vasoconstrictoare, mitogenă și de creștere a Ang II și ET-1.**
- 2. Crește activitatea receptorilor AT1 și scade expresia receptorilor AT2.**
- 3. Crește activitatea fibroblastelor și a metaloproteinazelor matricei extracelulare. Se accelerează turnover-ul colagenului. Există riscul acumulării colagenului degradat în spațiul subendotelial și, respectiv, al formării neointimii.**
- 4. Se afectează fezabilitatea de control al fenotipului contractil al miocitului neted vascular, fapt ce rezultă în preluarea fenotipului secretor și consecințele iminente:**
 - migrarea miocitelor**
 - proliferarea lor și creșterea neointimii**

Formarea neointimii – predictor al disfuncției endoteliale și HTAE



Contractile Phenotype



Modulated by:
Soluble signaling factors
Extracellular matrix
Mechanical stimulation
Endothelial cells
Inflammation

- Contractile response to small molecular signals
- High expression of contractile apparatus proteins
- Low RER content
- Low proliferative index
- Fusiform morphology in culture

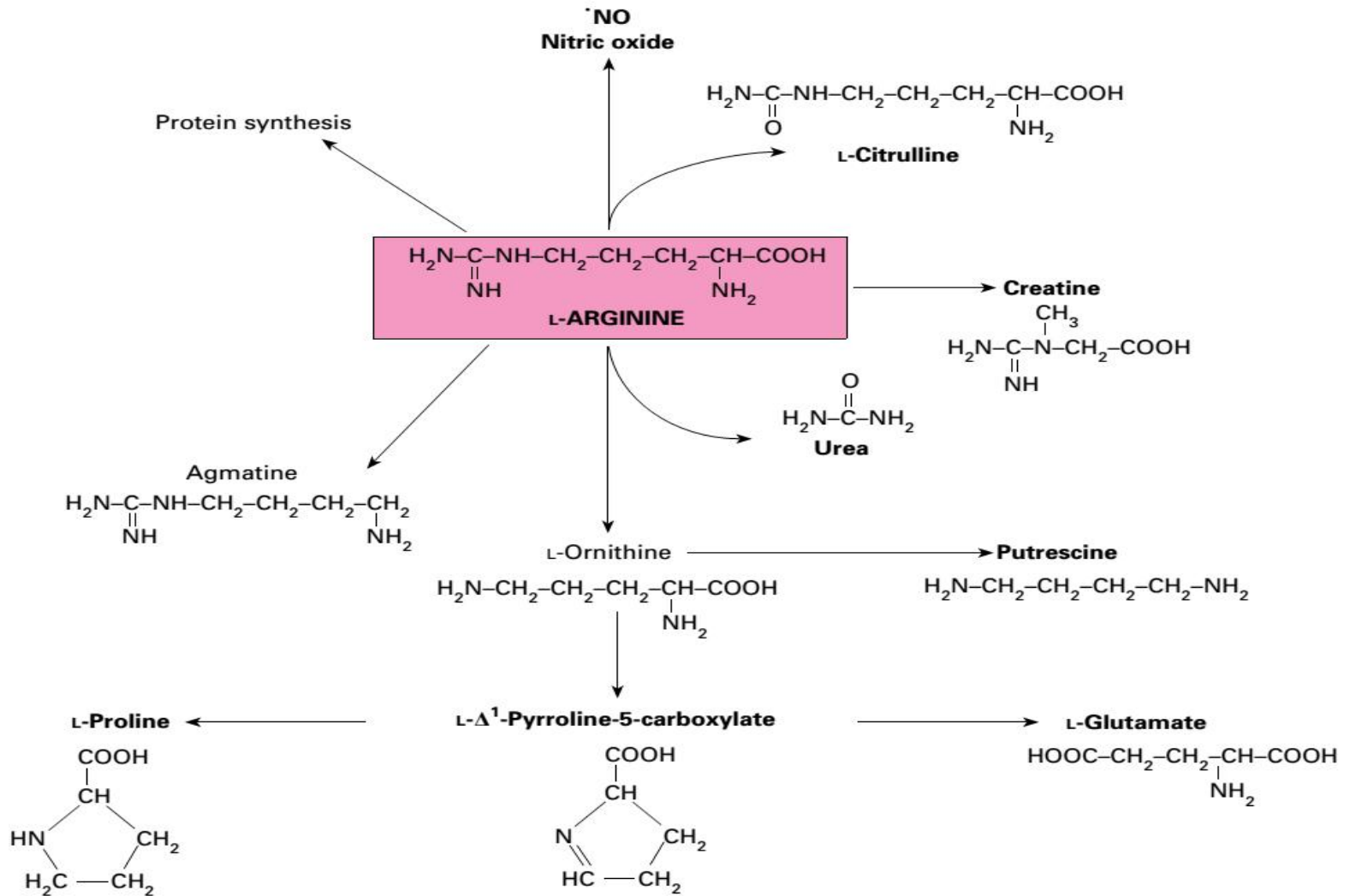
Synthetic Phenotype



- Extensive ECM synthesis
- Low expression of contractile apparatus proteins
- High RER content
- High proliferative index
- "Hill and valley" morphology in culture

Deficitul de NO poate fi și consecința:

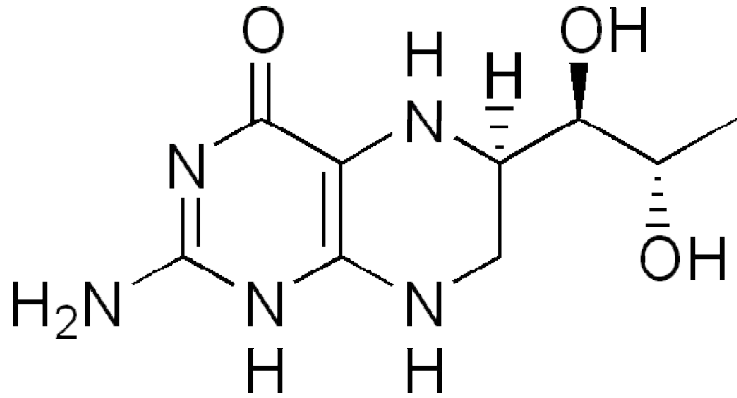
- 1. Creșterii activității arginazei**
- 2. Deficitului de L-Arginină**
- 3. Deficitului de tetrahidrobiopterină**
- 4. Excesului de dimetilarginină asimetrică**
- 5. Excesului de radicali liberi de oxigen**
- 6. Creșterii nivelului de homocisteină**



Creșterii activității arginazei:

- se asociază cu reducerea de NO
- se asociază cu creșterea tonusului vascular și elevarea tensiunii arteriale
- este un predictor al HTAE

Deficitului de tetrahidrobiopterină $C_9H_{15}N_5O_3$ – BH4



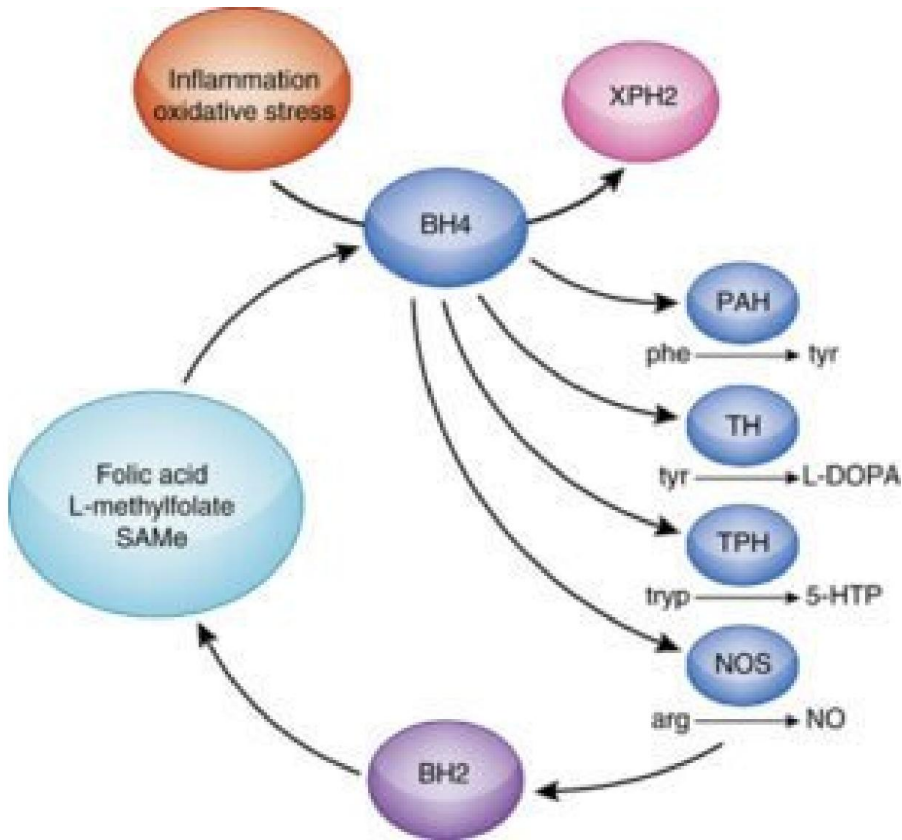
Coferment de sinteză a oxidului nitric.

Este expresat de mai multe tipuri de celule.

Se implică ca cofactor și în sinteza dopaminei, serotoninei melatoninei.

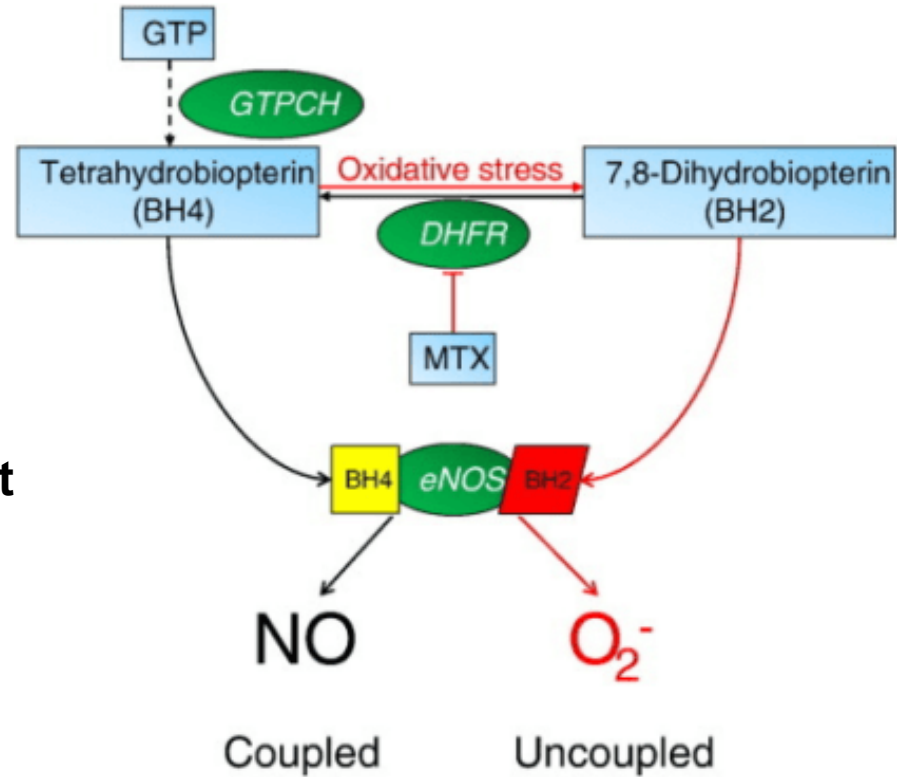
Stresul oxidativ și inflamația metabolizează BH4, rezultând în formarea deficitară a NO.

BH4 este necesar nu numai pentru NOSe, dar și NOSn (neuronală).



Deficitului de tetrahidrobiopterină $C_9H_{15}N_5O_3$ – BH4

Deficitul de BH4 este dovedit în sindromul de insulino-rezistență, sindrom metabolic, dislipidemii, obezitate, hiperhomocisteinemie etc. BH4 este îndeosebi vulnerabil la acțiunea peroxinitritului (ONOO-).



Reducerea deficitului de BH4 prin administrare orală (400 mg/zi) a ameliorat evoluția disfuncției endoteliale, a redus valorile TA la pacienții cu HTAE, a îmbunătățit hemodinamica centrală și periferică la pacienții cu insuficiență Cardiacă, a redus riscul trombogenezei.

Deficitului de tetrahidrobiopterină $C_9H_{15}N_5O_3$ – **BH4**

Vitamina C crește sinteza de NO mediată de BH4:

- 1. Datorită efectului antioxidant.**
- 2. Datorită stimulării directe a sintezei endoteliale a cofactului.**
- 3. Datorită facilitării transportului BH4 în membrana celulei endoteliale prin stimularea DHFR.
DHFR asigură transformarea BH2 în BH4.**

Excesul de dimetilarginină asimetrică (DAS)

DAS este un inhibitor endogen al NOSe.

Inhibă producția de NO prin acțiune sa competitivă față de L-arginină și conduce la elevarea tensiunii arteriale.

Se formează prin metilarea post-tranlațională a argininei din componența diferitor proteine.

Se găsește în practic în toate țesuturile și fluidele biologice.

Excesul de dimetilarginină asimetrică (DAS)

DAS crește odată cu vârsta, la persoanele cu obezitate, dislipidemie, insulino-rezistență, hiperhomocisteinemie.

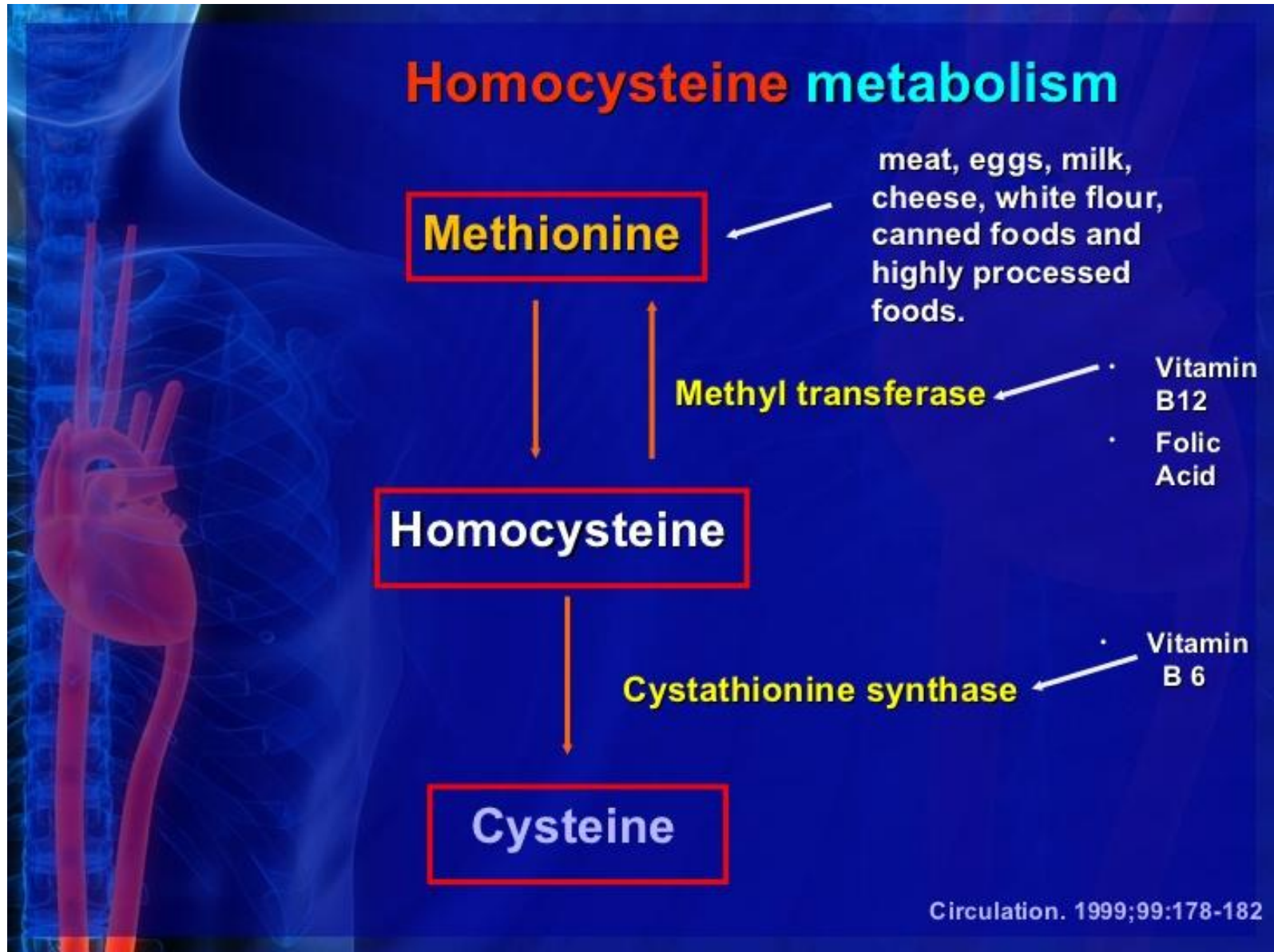
Elevarea DAS crește riscul HTAE la copii (în special cu obezitate) cu peste 40%, iar al infarctului miocardic acut la maturi cu circa 30%.

Excesul de dimetilarginină asimetrică (DAS)

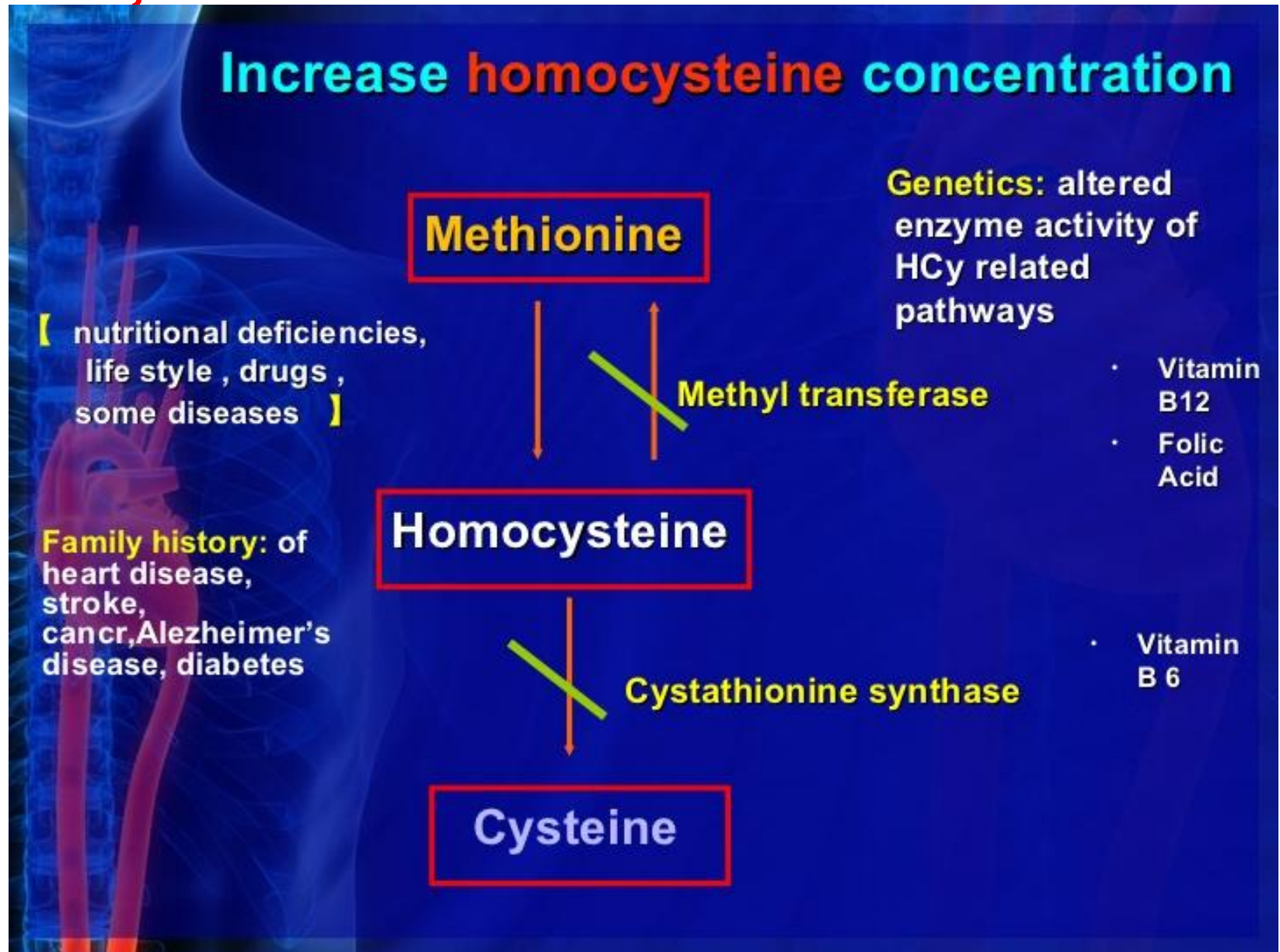
Excesul de DAS conduce la creșterea rigidității vasculare și la reducerea complianței peretelui arterelor de calibru mediu și mic, determinând majorarea rezistenței vasculare periferice.

Excesul DAS este în deosebi concludent la pacienții cu HTAE asociată de creșterea grosimii complexului intimă-medie al a.carotide.

Creșterea nivelului de homocisteinemie



Creșterea nivelului de homocisteinemie



Hiperhomocisteinemia (>15 $\mu\text{mol/L}$)

Un factor de risc nou al maladiilor cardiovasculare

Cum influențează evoluția HTAE?

- 1. Facilitează oxidarea LDL și conduce la progresarea leziunilor aterosclerotice ale vaselor → deficitul de NO.**
- 2. Reduce capacitatea HDL de a sechestra colesterolul din peretele vascular.**
- 3. Afectează sistemul de control al fenotipului contractil al miocitului neted vascular, conducând la formarea și hiperplazia neointimii.**
- 4. Stimulează producția de radicali liberi de O₂ și azot.**

Creșterea nivelului de homocisteinemie

Un factor de risc nou al maladiilor cardiovasculare

- **Hiperhomocisteinemia crește aterogenitatea colesterolului LDL de circa **10 ori!!!****
- **Hiperhomocisteinemia se corelează direct cu nivelul proteinei C reactive și fibrinogenului – factori ai formării și creșterii neointimii.**
- **Hiperhomocisteinemia reduce notabil beneficiul tratamentului antihipertensiv asupra evoluției leziunilor vasculare aterosclerotice și riscului accidentelor vasculare (infarct, stroke).**

HIPERHOMOCISTEINEMIA



FIBRINOLIGENUL



Captarea și stocarea LDL

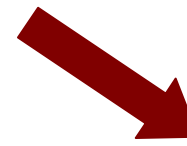


Afectarea NOSe-NO



Vasoconstricția

Elevarea TA



Proliferarea MNV



creșterea neointimii



Remodelarea vasc.

Micșorarea lumenului

HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ

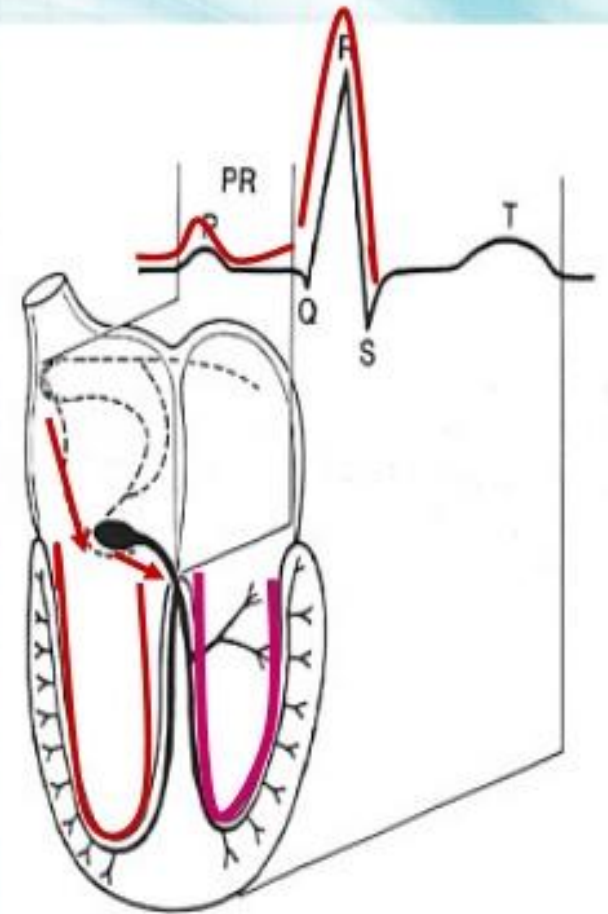
Consecințele hipertensiunii arteriale

- 1. Accelerarea și potențarea aterosclerozei.**
- 2. Progresarea injuriilor endoteliale.**
- 3. Remodelarea arterelor mici și arteriolelor → disfuncția organelor țintă: ochii, rinichii, creierul**
- 4. Creșterea post-sarcinii → hipertrofia miocardului → insuficiența cardiacă.**
- 5. Diseminarea inflamației cronice (subclinice).**
- 6. Stroke și infarct miocardic acut.**

Aritmii cardiace

Normal Impulse Conduction

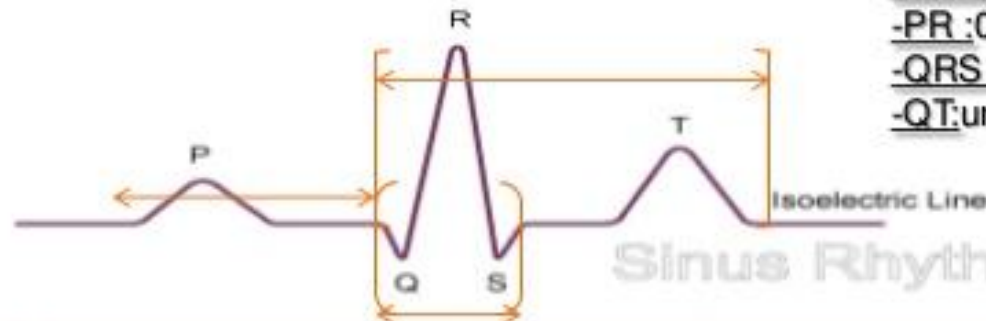
- Sinoatrial node
- ↓
- AV node
- ↓
- Bundle of His
- ↓
- **Bundle Branches**
- ↓
- Purkinje fibers



**Cardiac
arrhythmias**



EKG



INTERVALS

-PR :0.12-0.20 sec

-QRS :under 0.10sec

-QT:under 0.38 sec



WAVES

-P wave: atrial depolarization

-QRS complex :ventricular depolarization

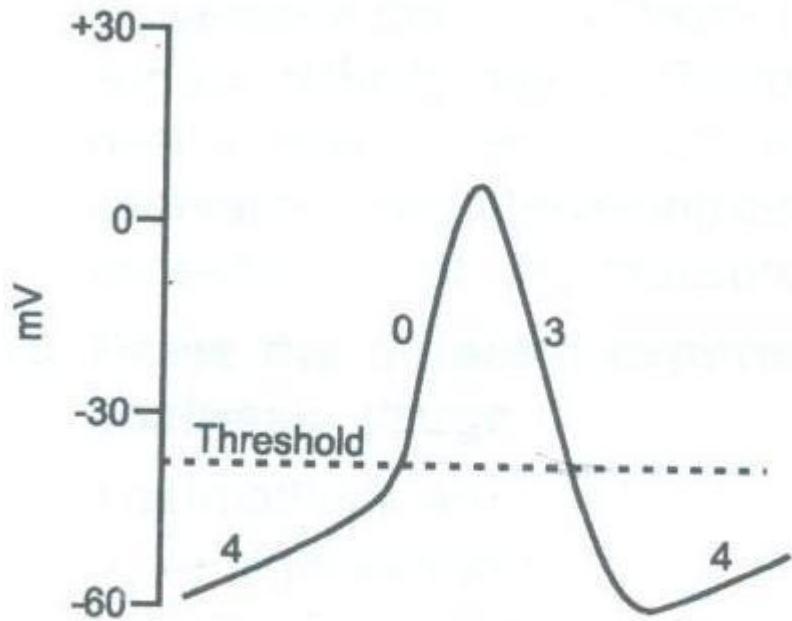
-Twave :Ventricular repolarization

HEART RATE

-To determine the ventricular rate, count the QRS complex on a 6 sec paper and multiply by 10

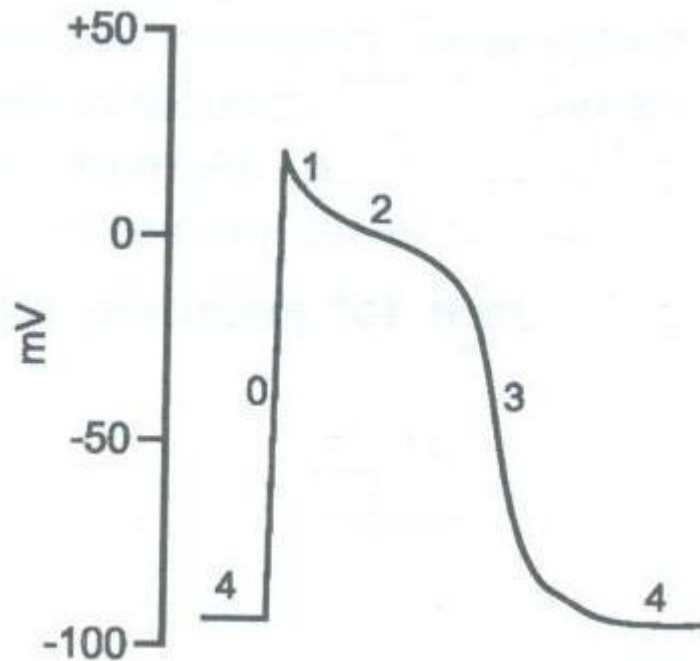


SA Node Action Potential



A

Ventricular Action Potential

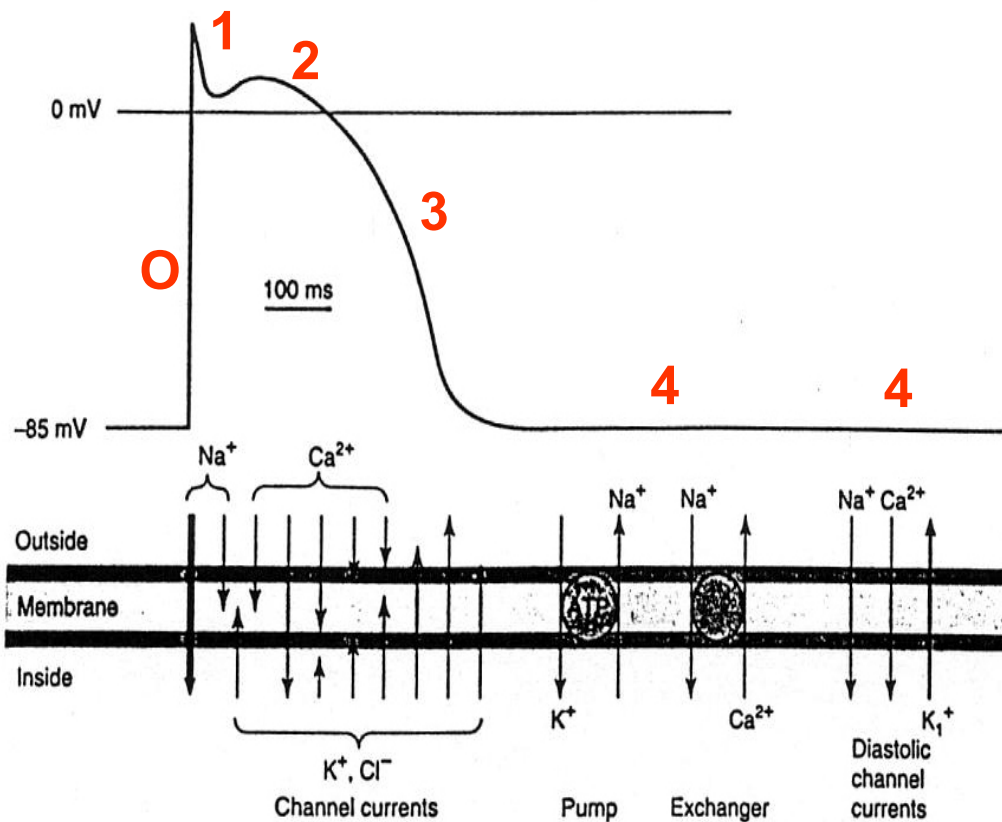


B

Cardiac Action Potentials

Ion Flow

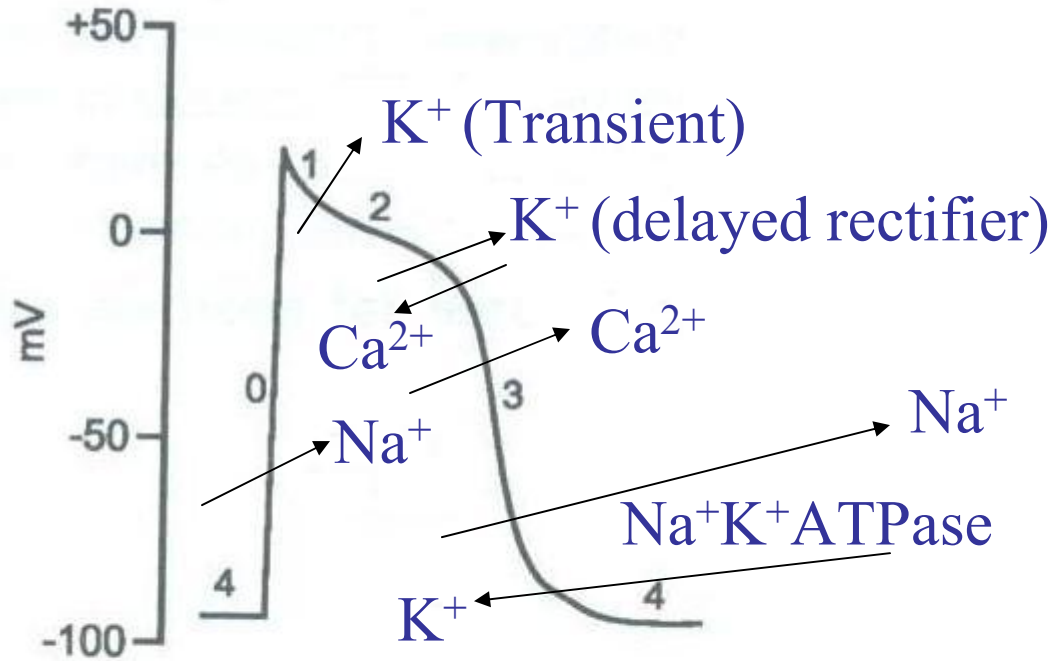
mM	Na ⁺	K ⁺	Ca ⁺⁺
Out	140	4	2.5
In	10	150	0.1



0	Na ⁺ _i - open
1	Na ⁺ - close K ⁺ _o - open/close
2	Ca ⁺⁺ _i - open K ⁺ _o - leak
3	Ca ⁺⁺ - close K ⁺ _o - open
4	K ⁺ - close

Na⁺/Ca⁺⁺ - exchange (3:1)
Na⁺/K⁺ - ATPase (3:2)

Ventricular Action Potential



Dereglările ritmului cardiac

1. Excitabilitate

- Extrasistolie**
- Tahicardie**
- Bradicardie**

2. Propagare

- Bloc AV**
- Bloc Hiss**

3. Excitabilitate și propagare

- Fluter atrial**
- Fibrilație atrială**
- Fibrilație ventriculară**

FIBRILAȚIE ATRIALĂ

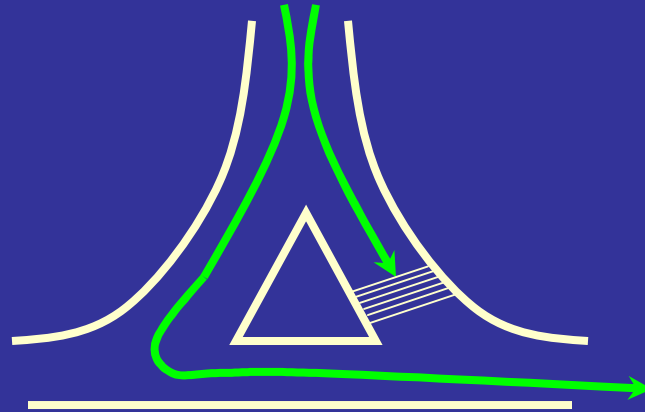
Prezența unui focar (sau mai multe) ectopic de supraexcitabilitate în atri în asocierie cu bloc unilateral.

Mecanismul de inducere este bazat pe fenomenul re-entry

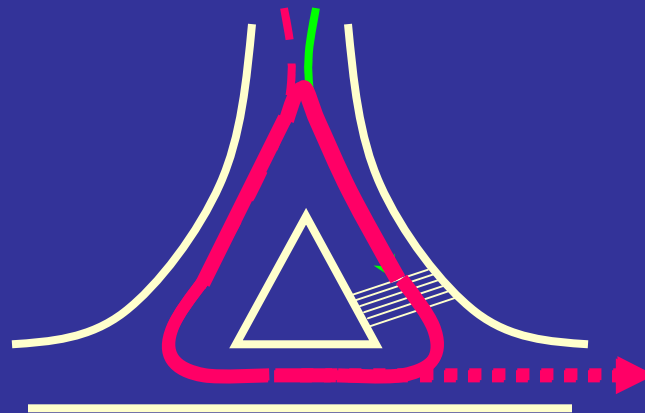
Frecvența excitației atriilor: 400-600/min.

Dacă frecvența $<400/\text{min}$ \rightarrow flutter atrial.

Reentry Arrhythmias



Normal



Re-entrant
Tachycardia

Cauzele fibrilației

- 1. Ischemia și hipoxia miocardului.**
- 2. Remodelare post-infarct a miocardului.**
- 3. Dilatarea atrială.**
- 4. Fibroză, scleroză, hipertrofie.**
- 5. Tulburări notabile electrolitice (hipo-magneziemia).**
- 6. Afectarea expresiei proteinelor joncțiunilor intercelulare: conexinele 40, 43 și 49.**
- 7. Tireotxicoză.**
- 8. Embolism pulmonar.**
- 9. Sindromul apneei în somn (rolul trigger este atribuit hipertensiunii arteriale).**
- 10. Cauză nedintificată (idiopatică).**

ATRIAL RHYTHMS

AFIB



© Copyright 2008, PEPID LLC

AFLUTTER



Caracteristicile ECG: flutter vs fibrilație

- 1. Unda P regulară și uniformă în flutter - cu frecvența <math><400/\text{min}</math>.**
- 2. Unda P iregulară și neuniformă în fibrilație - cu frecvența 400-600/min.**
- 3. Și în flutter și în fibrilație QRS nu este modificat.**
- 4. Intervalele RR în flutter sunt regulate.**
- 5. Intervalele RR în fibrilație sunt iregulate.**
- 6. În flutter predilect se constată raportul 2:1 (A:V).
Raportul 1:1 are valoare predictivă asupra existenței
căii accesorii atri-venricule.**

Flutter și fibrilație: tulburări ale homeostaziei circulatorii

- 1. Hipotensiune arterială și reducerea debitului cardiac, în deosebi marcată în fibrilație datorită reducerii concludente a volumului bătaie.**
- 2. Palpitații.**
- 3. Toleranță joasă la efort fizic.**
- 4. Riscul înalt al tromboemboliei din cauza turbulenței sângelui în cavitatea ventriculelor.**
- 5. Anxietate, disconfort retrosternal sau chiar durere.**
- 6. Episoade de leșin.**
- 7. Insult cerebral ischemic.**

Bloc AV

Afectarea propagării excitației prin nodul AV.

1. Bloc AV incomplet de gradul I.

2. Bloc AV incomplet de gradul II:

— Mobitz 1 (cu perioade Wenckebach).

— Mobitz 2.

3. Bloc AV complet.

Bloc AV. Cauze:

- **Ischemie.**
- **Degenearea itinerarului de propagare.**
- **Scleroză post-infarct.**
- **Adminstrarea digitalelor.**
- **Anomalii congenitale.**

First Degree Block

First-Degree AV Block

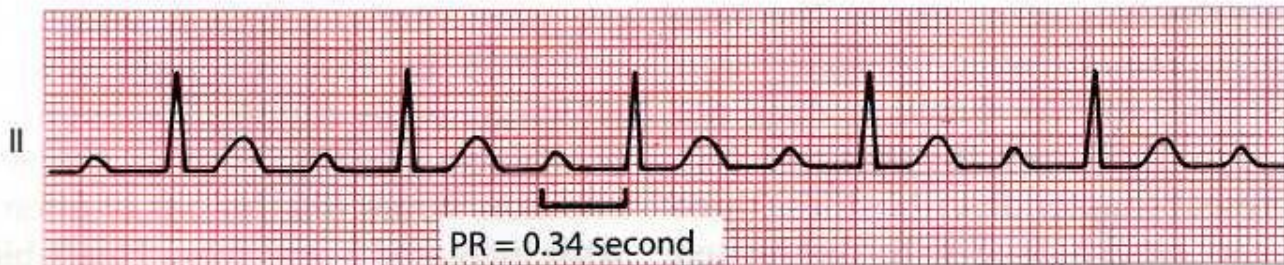


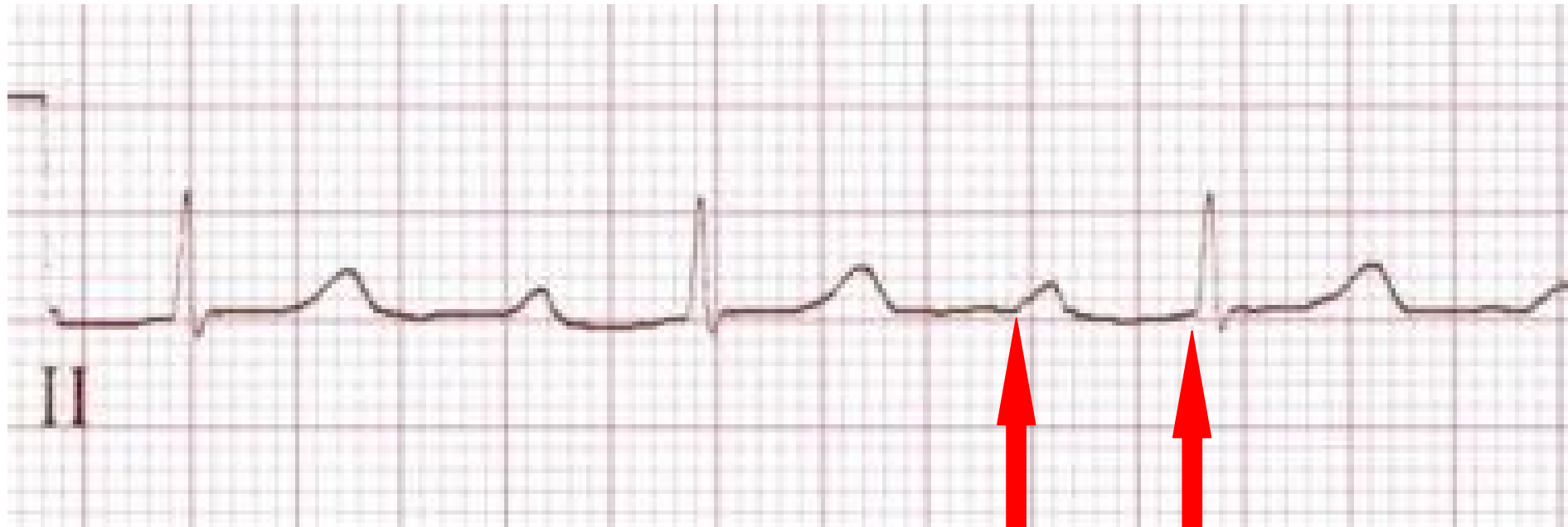
FIGURE 17-1 With first-degree AV block, the PR interval is uniformly prolonged beyond 0.2 second with each beat.

○ note the prolonged PR interval

BLOC AV Gradul I.

PR > 0,2 sec.

QRS îngustat



ATRIOVENTRICULAR (AV) BLOCKS

SECOND DEGREE AV BLOCK

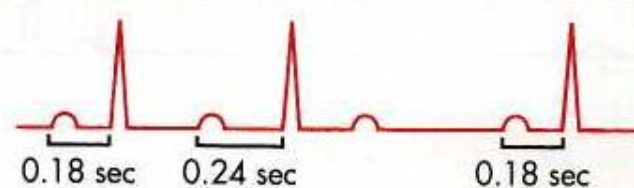



TYPE -I



TYPE -II

Second Degree AV Block

TABLE 17-2 Mobitz Type I and Mobitz Type II AV Blocks		
Characteristic	Mobitz Type I	Mobitz Type II
	 <p>0.18 sec 0.24 sec 0.18 sec</p>	 <p>0.18 sec 0.18 sec 0.18 sec</p>
Pattern of block	Cycles of gradually increasing PR intervals followed by nonconducted P waves	Abrupt nonconducted P waves without preceding changes in the PR intervals

- Mobitz type I or Winckebach
- Mobitz type II

ATRIOVENTRICULAR (AV) BLOCKS

THIRD DEGREE AV BLOCK



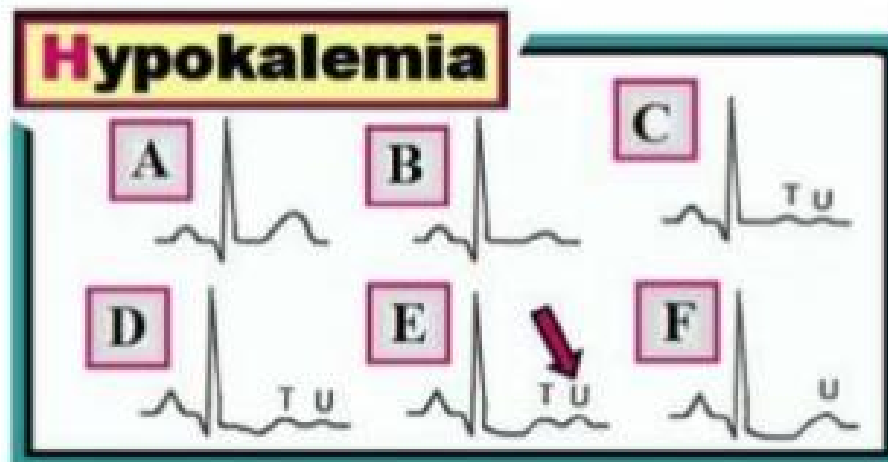
Hypokalemia

Serum Potassium
concentration < 3.5 mEq/L

Clinical Manifestations

1. ECG

- Early: Flat or inverted T wave, Prominent U wave, ST segment depression, prolonged QU interval.
- Late: Prolonged PR interval, decreased voltage and widening of QRS interval, increased risk of ventricular dysrhythmias.



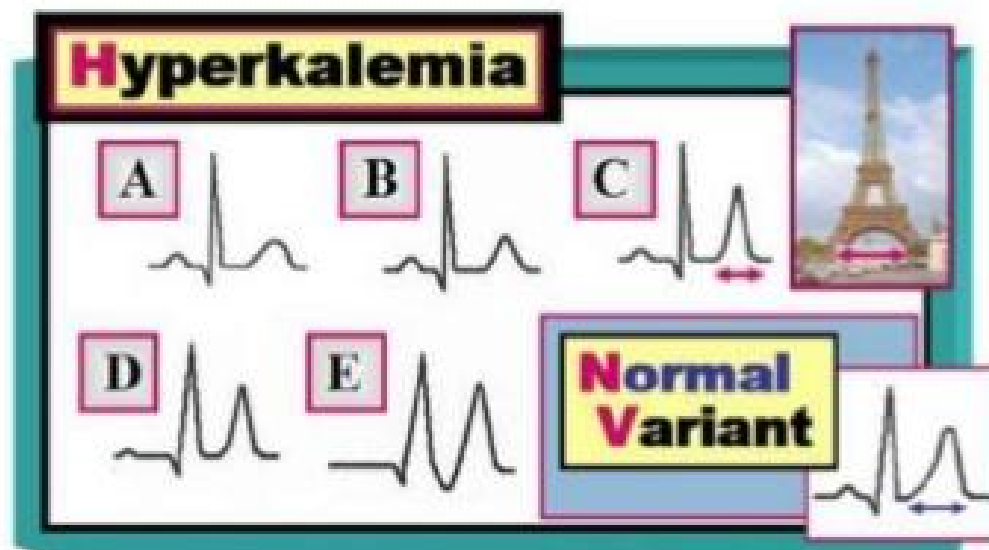
Hyperkalemia

Serum Potassium
concentration > 5 mEq/L

Clinical Manifestations

1. ECG

- Early: Increased T wave amplitude or peaked T waves. Middle: Prolonged PR interval and QRS duration, atrioventricular conduction delay, loss of P waves.
- Late: Progressive widening on QRS complex and merging with T wave to produce sine wave pattern.



ATRIAL RHYTHMS

PREMATURE ATRIAL COMPLEX



