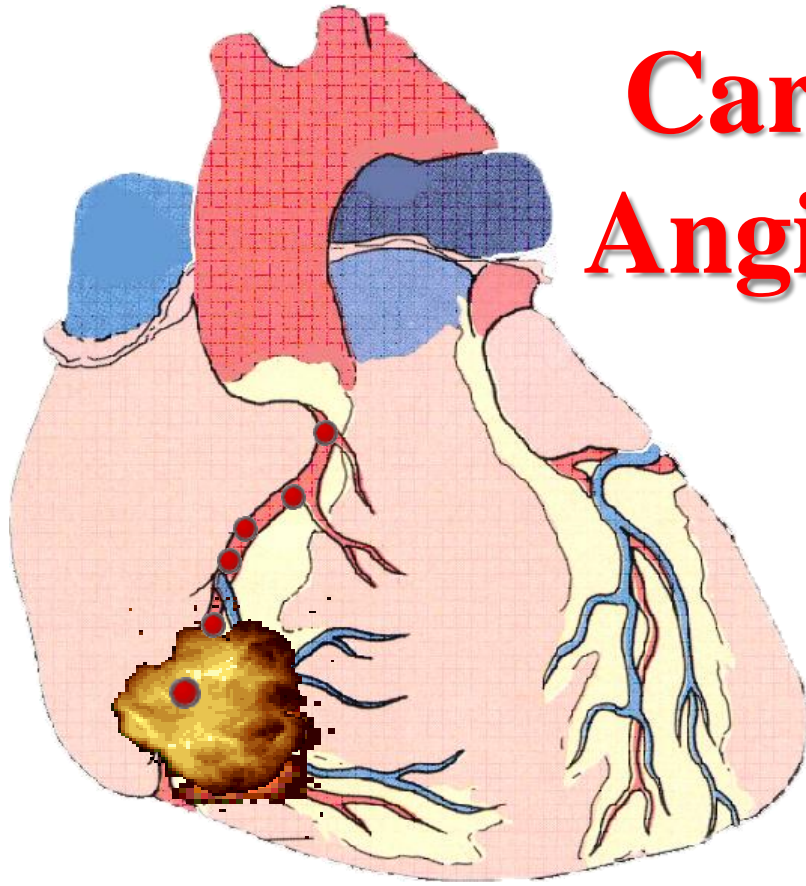
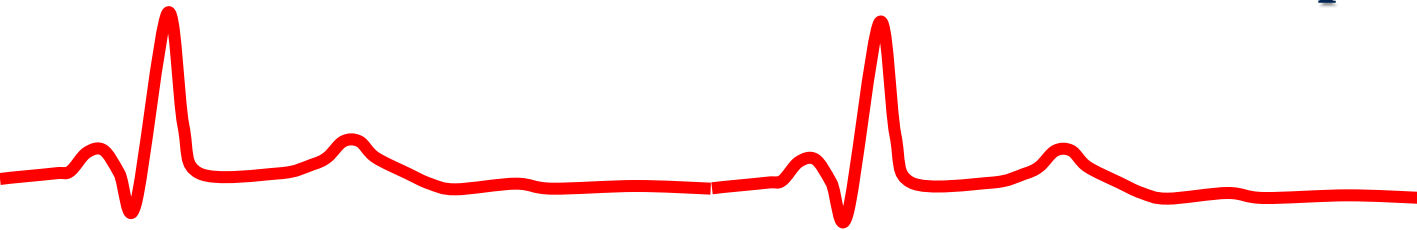


Cardiopatia ischemică

Angina pectorală stabilă



Prezentat de:
Liviu Grib,
doctor habilitat,
profesor universitar





1. Definiție

Angina pectorală este un sindrom clinic caracterizat prin *durere toracică anterioară*, cel mai frecvent retrosternală, cu iradiere la nivelul mandibulei, umerilor sau brațelor, mai rar în epigastru, cu caracter de apăsare sau constricție, pe care pacientul o descrie pe o suprafață mare și care apare tipic la efort, stres emoțional sau postprandial, fiind ameliorată de repaus sau administrarea de nitroglicerină.

Durerea toracică care întrunește toate cele 4 caracteristici (localizare, caracter, relația cu efortul, factori agravanți sau de ameliorare) se definește ca angină pectorală tipică.

Angina pectorală atipică prezintă mai puțin de trei din cele patru caracteristici. Durerea necoronariană îndeplinește cel mult un criteriu dintre cele de mai sus.

Angina pectorală stabilă se caracterizează prin apariția episoadelor de durere toracică tipică la eforturi de aceeași intensitate, cu caractere nemodificate de-a lungul timpului.

Clasificarea cardiopatiei ischemice

1. Oprirea cardiacă primară
2. Angina pectorală
 - Angina de efort
 - angina de novo
 - angina de efort stabilă
 - angina de efort agravată
 - Angina spontană
3. Infarctul miocardic
 - Infarctul miocardic acut
 - Infarctul miocardic acut definit
 - Infarctul miocardic acut posibil
 - Infarctul miocardic vechi
4. Insuficiența cardiacă în cardiopatia ischemică
5. Aritmiile cardiace (prezumate sau dovedite de origine ischemică)

Clasificarea canadiană a AP

- Clasa I Activitatea tipică obișnuită nu produce angină; aceasta poate apărea la efort intens, rapid și prelungit.
- Clasa II Angina apare la urcatul scărilor rapid sau la mers rapid. Există o ușoară limitare a activității obișnuite.
- Clasa III Angina apare la efortul de mers obișnuit, sau la urcatul scărilor în condiții normale. Există o limitare marcată a activității fizice comune.
- Clasa IV Angina poate fi prezentă și în repaus; nu se poate efectua vreo activitate fizică, fără ca aceasta să nu producă angină.

Clasificarea clinică a AP

Angina tipică (definită)

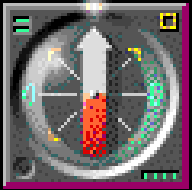
1. Disconfort substernal cu calități caracteristice și de durată, *care este*
2. Provocat de efort sau stres emoțional și
3. Liniștit prin repaus sau nitroglicerină

Angina atipică (probabilă)

Întrunește două din caracteristicile de mai sus

Durere toracică non cardiacă

Întrunește una sau nici unul din caracteristicile anginei tipice



EPIDEMIOLOGIE

Prevalența anginei pectorale stabile crește cu vârsta la ambele sexe, în cazul femeilor de la 0,1-1% (45-54 ani) la 10-15% (65-74 ani) și în cazul bărbaților de la 2-5% (45-54 ani) la 10-20% (65-74 ani.).

Incidența la 2 ani a infarctului miocardic acut non-fatal și a decesului cardiovascular la pacienții cu prezentare clinică inițială cu angină pectorală stabilă în studiul Framingham a fost de 6,2% respectiv 3,8% la femei și de 14,3% și respectiv 5,5% la bărbați.

2. Etiologie

Cauza anginei pectorale este în peste **90%** din cazuri **ateroscleroza coronariană**. Există însă și alte condiții (care asociază sau nu ateroscleroza) ce pot **determina** sau **exacerba** angina:

- *spasmul coronarian* (apare în mod obișnuit în repaus);
- *stenoza aortică valvulară și insuficiența aortică*;
- *hipertrofia ventriculară stângă* (din hipertensiunea arterială, cardiomiopatii - cardiomiopatia hipertrofică);
- *anemia*;
- *tireotxicoza*;
- *tulburări de ritm și conducere*;
- *alte cauze rare* (stenoza mitrală strânsă, hipertensiunea pulmonară primitivă).



3. Patofiziologie

Substratul anatomopatologic este reprezentat de leziunile aterosclerotice în diverse stadii evolutive:

- stadiile precoce în care există striatii lipidice ce conțin **celule spumoase** cu o acumulare moderată de lipide extracelulare;
- **leziuni intermediare** sau **pre-aterom**, cu aspect de plăci gelatiniforme;
- **leziuni evaluate** sau **plăci de aterom** și **plăcile complicate**.



Durerea anginoasă este *expresia ischemiei miocardice* ce apare datorită dezechilibrului între aportul și necesarul de oxigen la nivel miocardic.

Aportul de oxigen este influențat de mai mulți factori dintre care cei mai importanți sunt: diametrul și tonusul arterelor coronare, prezența circulației colaterale, presiunea de perfuzie (determinată de gradientul presional între aortă și arterele coronare) și frecvența cardiacă care determină durata diastolei.

Factorii care influențează necesarul de oxigen la nivel miocardic sunt:

- FFC;
- TA sistolică (indicatorul postsarcinii);
- stresul parietal;
- masa miocardului.



Efortul fizic sau stresul emoțional pot determina tahicardie sau creșterea tensiunii arteriale prin creșterea tonusului simpatic, cu creșterea consecutivă a necesarului de oxigen.

O creștere a necesarului de oxigen apare și în **HA**, hipertrofia ventriculară stângă, tulburările de ritm cu frecvență rapidă, afecțiunile însoțite de febră.

4. Tabloul clinic

Elementele de diagnostic pentru durerea anginoasă din **angina stabilă** sunt:

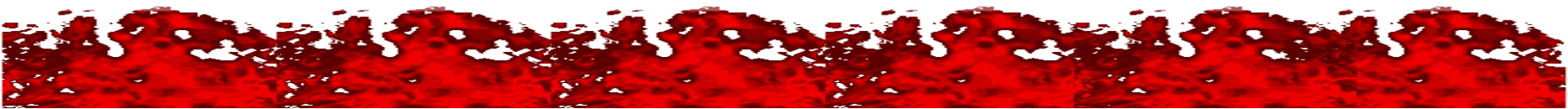
- **localizarea:** cel mai frecvent retrosternală, cu iradiere în ambele brațe, mai frecvent în umărul și brațul stâng, gât și mandibulă, alteori în epigastru și mai rar la nivelul toracelui posterior;
- **caracterul:** de apăsare profundă sau constricție pe o suprafață mare, de intensitate diferită, de la ușoară până la durere intensă;
- **factorii declanșatori:** efortul fizic, emoții, frig, postprandial și ameliorarea în repaus;
- **durata** sub **20** minute.

De obicei, durerea anginoasă încetează la 1-3 minute după repaus sau administrare de nitroglicerină (NTG) sublingual, dar poate dura și pînă la 10 minute de la încetarea unui efort intens. Unii pacienți pot să prezinte echivalente anginoase, ca expresie a ischemiei miocardice (dispnee care apare în aceleași condiții ca durerea și cedează la NTG, palpitații), în absența durerii toracice.

Diagnosticul diferențial ai durerii toracice din angina stabilă se face cu afecțiuni cardiace precum ***angina instabilă, infarctul miocardic acut, disecția de aortă, pericardita, stenoza aortei, stenoză, prolapsul de valvă mitrală și afecțiuni extracardiace*** (ce pot coexista cu angina: durerea pleurală, spasmul esofagian, refluxul gastro-esofagian, durerea musculo-scheletică și durerea din afecțiuni psihomatrice).

Examenul fizic nu relevă semne specifice pentru angina pectorală stabilă dar este important pentru evidențierea semnelor asociate cu un risc crescut de prezență a bolii coronariene ischemice: HTA, alte localizări aterosclerotice (periferice, carotidiene), xantelasme, arc corneean, precum și pentru evaluarea prezenței altor comorbidități: valvulopatii (aortice, mitrale), cardiomiopatie hipertrofică, anemie hipertiroidie etc.

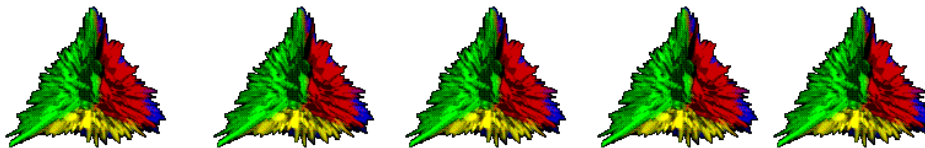
În timpul sau după episodul anginos, pacientul poate prezenta tahicardie, creșterea sau scăderea TA, galop protodiastolic, insuficiență mitrală, semne care se atenuază sau dispar după încetarea durerii.



5. Diagnostic

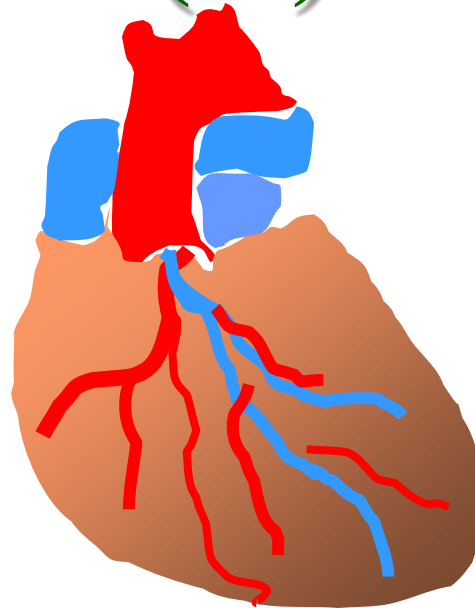
Diagnosticul **anginei stabile** este un **diagnostic clinic**, având probabilitate de **90%** de prezență a bolii **coronariene ischemice**.

Evaluarea **anginei** implică pe lângă *examinare clinică, teste de laborator și investigații cardiologice specifice*.



6. Investigații paraclinice

Se împart: investigații de **prima(I)**
și de a **doua(II)** etapă.



I etapă

Tuturor pacienților li se va efectua profil lipidic complet (**colesterol total, LDL colesterol, HDL colesterol, trigliceride**), **glicemie**, **test de toleranță la glucoza orală**, **hemoglobina glicozilată** și **creatinină** în vederea stratificării riscului și a inițierii terapiilor de corecție a **dislipidemiilor, DZ** și a **complicațiilor**.

După evaluarea clinică, dacă aceasta o impune, se vor recolta **markerii de ischemie miocardică** (troponina, CK-MB), cu valori negative în angina stabilă, dar care sunt un element important în diagnosticul sindroamelor coronariene acute. **Markerii de inflamație** proteina C reactivă (PCR), lipoproteina (a), fracțiunile lipidice (ApoA, ApoB), homocisteina pot exprima riscul cardiovascular pe termen mediu și lung iar **NT-BNP** s-a dovedit a fi un **predictor** pentru *mortalitatea pe termen lung*, independent de **FE** a VS și factorii de risc convenționali.

De asemenea, este importantă evaluarea funcției tiroidiene, disfuncțiile tiroidiene fiind strâns corelate cu manifestările anginoase.

Profilul lipidic va fi evaluat periodic (anual) împreună cu glicemia pentru a

determina eficacitatea tratamentului și pentru a **observa** apariția DZ la nediabetici.



ECG de repaus se va efectua tuturor pacienților cu durere toracică, în afara și în timpul durerii anginoase. Un traseu normal nu exclude prezența bolii cardiace ischemice .

Pacienții diagnosticați cu angină stabilă vor efectua periodic *electrocardiograme de repaus*, care pot evidenția în timpul **durerii subdenivelare de segment ST** de peste 1 mm în cel puțin două derivații continue, ce pot apărea în dinamică, în prezența ischemiei; modificări de undă T (negativă sau pozitivă, ascuțită, simetrică); supradenivelare tranzitorie de segment.

În afara manifestărilor clinice, pe traseul de fond se pot evidenția semne de necroză miocardică (unde Q), hipertrofie ventriculară stângă (cu modificări secundare sau mixte de fază terminală), blocuri de ramură, tulburări de conducere atrio-ventriculare, preexcitație, aritmii.

ECG de efort este prima alegere în stratificarea riscului la pacienții cu angină stabilă fiind mai sensibil (68%) și mai specific (77%) decât **ECG de repaus** în **identificarea ischemiei** induse la pacienții cu **angină stabilă**, (dar mai puțin sensibil și specific la femei). Testul ECG de efort nu are valoare diagnostică în prezența **BRS**, a **sindromului de preexcitație**, a **ritmului ventricular stimulat**, în aceste situații recomandându-se alte teste imagistice de evaluare a ischemiei.

Radiografia toracică la pacienții cu angină pectorală stabilă nu oferă informații specifice pentru stratificarea riscului sau prognostic. Se indică la pacienții cu insuficiență cardiacă, valvulopatii sau afecțiuni pulmonare asociate pentru a evidenția cardiomegalia, staza pulmonară, calcificările cardiace și sindroamele pulmonare ce pot mima sau agrava manifestările anginei.

Ecocardiografia transtoracică (ETT) de repaus (2D, Doppler) permite evaluarea structurii și a funcției cardiace la pacienții cu angină pectorală stabilă, estimarea funcției cardiace având relevanță în stratificarea riscului.

FE ventriculului stâng este cel mai important predictor al supraviețuirii pe termen lung, o **FE < 35%** fiind asociată cu o mortalitate anuală **> 3%**.

Ecocardiografia poate evalua semnificația fenomenelor clinice care însoțesc angina (sufluri, galop), existența bolilor asociate.



II etapă



Tehnici non-invazive

În cazul pacienților cu bloc major de ramură stângă, preexcitație sau stimulator cardiac, la cei care nu pot efectua testul ECG de efort; la pacienții cu angioplastie coronariană sau by-pass aortocoronarian în antecedente se pot folosi teste imagistice de stres (**ecocardiografia, scintigrama de perfuzie, rezonanța magnetică nucleară**), ce au superioritate diagnostică pentru **deteția bolii coronariene ischemice** în aceste condiții, precum și valoare predictivă negativă mare.

*Testele de efort farmacologice asociate cu tehnici imagistice utilizează ecocardiografia sau scintigrafia de perfuzie asociate cu injectarea de substanțe farmacologice (simpatomimetice - **dobutamina** și/sau coronarodilatatoare - **adenozina** sau **dipiridamol**) și reprezintă o **alternativă** la testul de efort, la acei pacienți la care acesta nu se poate efectua sau interpreta .*

Clasa de indicație	Indicații pentru efectuarea testelor de efort farmacologice asociate cu teste imagistice
Clasa I	<ul style="list-style-type: none">- Modificări ECG de repaus (bloc major de ramură stângă, subdenivelare ST > 1mm, pacemaker sindrom WPW) care împiedică interpretarea corectă a ECG de efort.- Test de efort ECG neinterpretabil dar cu toleranță la efort rezonabilă cu probabilitate scăzută de boală coronariană ischemică la care există dubii diagnostice.
Clasa IIa	<ul style="list-style-type: none">- Revascularizare miocardică în antecedente la care localizarea ischemiei este importantă;- Alternativă la testul ECG de efort în situațiile în care resursele tehnice permit;- Alternativă la testul ECG de efort la cei cu probabilitate scăzută de boală coronariană ischemică; evaluarea severității funcționale a leziunilor angiografice la limită;- Localizarea ischemiei la pacienții cu revascularizare planificată, pentru alegerea metodei de revascularizare.

Sensibilitatea **ecocardiografiei de stres** :

- - cu **dobutamină** este de **10-100%** și specificitatea sa este de **62-100%**.
- cu **coronarodilatatoare** are o sensibilitate de 65-92% și o specificitate de 87-100%.

Scintigrama miocardică de stres poate evidenția **zone** de **hipofixare reversibilă** care semnifică prezența **viabilității miocardice**.

Ecocardiografia de efort are o sensibilitate de 80-85% și o specificitate de 84-86%. În timpul testului se fac înregistrări ECG și ecocardiografice în fiecare etapă. Se poate utiliza contrast miocardic în absența efortului pentru o mai bună definiție a endocardului și identificarea modificărilor de cinetică parietală; se pot măsura vitezele miocardice (prin Doppler tisular), parametrii de deformare miocardică: *strain* și *strain rate*.

Aceste tehnici sunt complementare ecocardiografiei standard pentru detectarea ischemiei și îmbunătățesc acuratețea și reproductibilitatea ecocardiografiei de stres.



Scintigrama de perfuzie miocardică cu test de efort

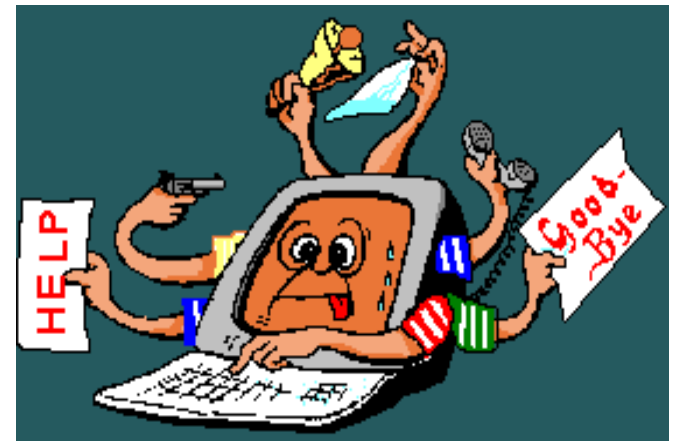
utilizează ca **radiotrasori thaliu (T^{201})**, care se fixează preferențial în miocardul bine irigat, **zonele ischemice** apărând ca **zone de hipofixare (reci)**, sau **technetiu ($Tc99m$)** care **evidențiază** zonele de **necroză miocardică** (*sechele, infarct*) pentru care traserul are afinitate (**zone calde , hiperfixante**). **SPECT (tomografia computerizată cu emisie de fotoni)** în asocierie cu testul de efort este superioară scintigramei de perfuzie miocardică în localizarea și **cuantificarea ischemiei**; aceasta *reflectă diferența* de captare miocardică a *radiotrasorului* și astfel diferența de perfuzie miocardică între diferitele zone.

Hipoperfuzia miocardică se definește prin **reducerea captării radiotrasorului** în timpul testului de efort față de **scintigrama de repaus**, iar creșterea captării în plămâni semnifică boală coronariană ischemică severă și extensivă. SPECT de perfuzie are sensibilitate de 85-90% și specificitate de 70-75%.

Rezonanța magnetică nucleară de stres (RM)

poate fi utilizată în absența rezultatelor edificatoare la explorările uzuale pentru evidențierea modificărilor de cinetică parietală induse de ischemie sau a modificărilor de perfuzie induse de **dobutamină**.

Tomografia cu emisie de pozitroni(PET) studiază ischemia și viabilitatea miocardică la nivel celular. Se utilizează metaboliți celulari (glucoza etc) și se identifică miocardul ischemic, fiind considerată **standart de aur** în evaluarea viabilității miocardice, dar este mai puțin utilizată datorită costului ridicat.



Tehnici invazive pentru efectuarea anatomiei coronariene

Angiografie coronariană este o metodă invazivă care se efectuează prin cateterizare coronară selectivă, furnizând informații anatomice, despre prezența stenozelor și/sau leziunilor la nivelul arterelor coronare.

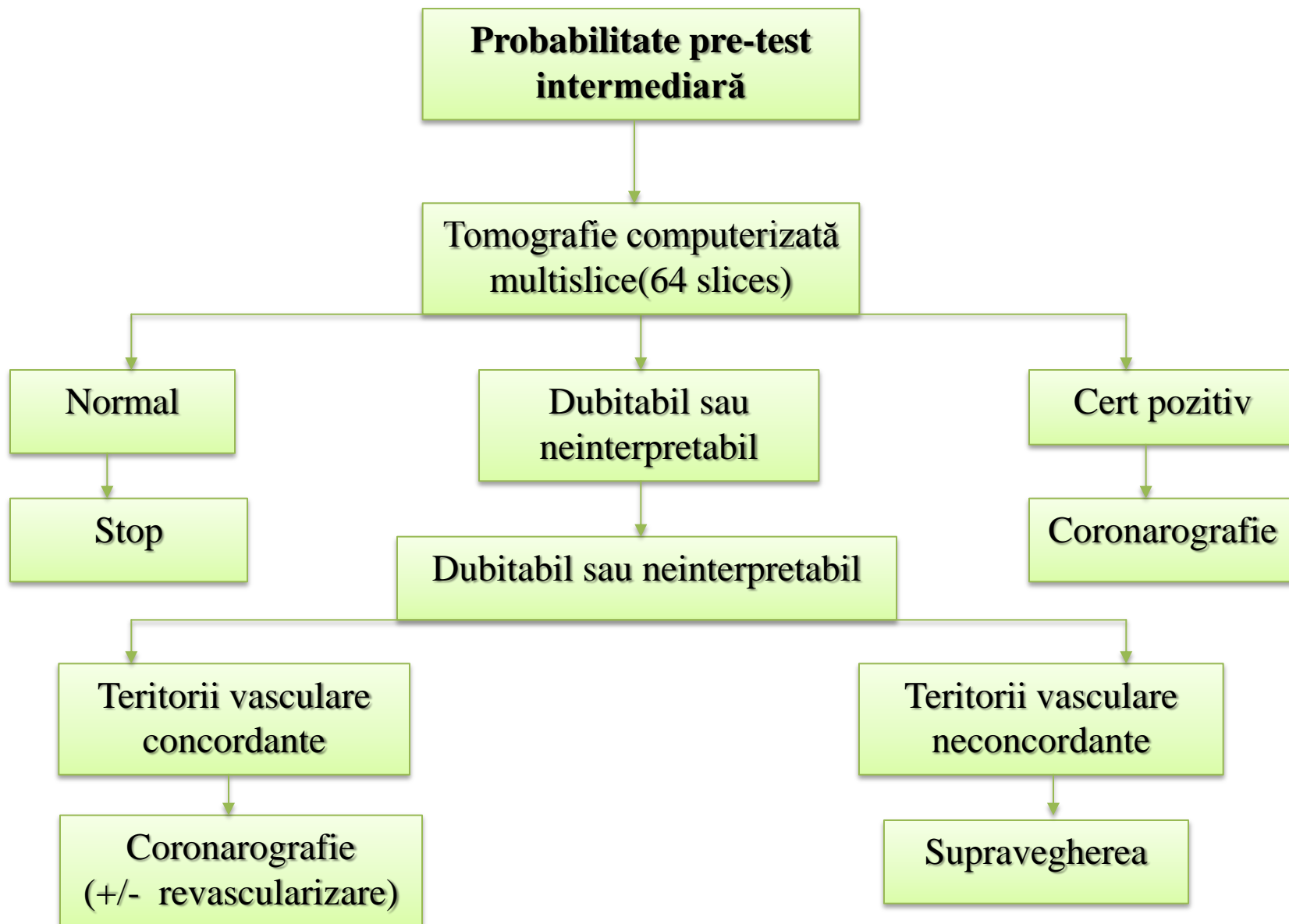
*Această metodă ajută la definirea opțiunilor terapeutice: tratament medical sau **revascularizare miocardică** și aduce informații foarte utile în ceea ce privește prognosticul pacienților, în funcție de severitatea, localizarea, numărul și aspectul leziunilor.*

Ecografia Doppler intracoronariană metoda care folosind un transductor în firul cateterulei intracoronariene vizualizează direct leziunea și permite prin examenul doppler măsurarea gradientului transstenotic coronarian.



Tomografie computerizată multislice este o metodă validată pentru *deteția și cuantificarea calcificărilor coronariene*. Scorul este o metoda pseudo cantitativă de depistare și evaluare a extensiei calcificărilor coronariene și se corelează cu încărcătura atero-sclerotică. Evaluarea calcificărilor coronariene nu este recomandată de rutină la pacienții cu angină pectorală stabilă. Coronarografia utilizând CT multislice (64 de detector scanning) reprezintă o metodă cu o valoare predictivă bună (93-99%) și o sensibilitate și specificitate bună în deteția leziunilor coronariene și respectiv(95-97%).

Ecocardiografia Doppler la nivelul unor segmente ale arterelor coronare accesibile acestei explorări (porțiunea distală a arterei descendente anterioare, artera inter-ventriculară posterioară, porțiunea distală a arterei circumflexe sau a ramurilor marginale) *măsoară rezerva de flux coronarian utilizând vasodilatatoare de tipul adenozinei și a dipiridamolului prin realizarea unui raport între fluxul coronarian în momentul hiperemiei maxime și cel bazal*.



7. Tratament

Scopurile principale ale tratamentului anginei pectorale stabile sunt:

- îmbunătățirea prognosticului prin prevenirea infarctului miocardic acut și a decesului de cauză cardiacă (prin reducerea progresiei și stabilizarea plăcii de aterom);
- **prevenția trombozei (antagonizarea disfuncției endoteliale sau a rupturii plăcii);**
- **ameliorarea simptomelor.**

Măsurile terapeutice sunt:

- **nefarmacologice;**
- **farmacologice ;**
- **revascularizarea miocardică prin angioplastie coronariană sau by-pass aorto - coronarian.**

Tratamentul *nefarmacologic* constă în informarea pacienților și familiei acestora asupra semnificației anginei pectorale și a implicațiilor diagnosticului și măsurilor terapeutice recomandate. Este necesară instruirea asupra atitudinii în cazul apariției crizei anginoase (întreruperea activității care a produs angina, utilizarea nitraților sublingual).

Pacientul trebuie să cunoască efectele secundare ale nitraților și să solicite asistență medicală dacă simptomele anginoase persistă mai mult de 10-20 de minute în repaus și/sau dacă nu sunt ameliorate de administrarea sublinguală de nitrați.

Trebuie subliniată importanța opririi fumatului, adoptării unei diete sărace în grăsimi saturate, hipocalorice și/sau hipoglicidice (în cazul coexistenței dislipidemiei, obezității, diabetului zaharat), consumului moderat de alcool și a efectuării de activitate fizică zilnic, în limitele individuale. Se impune corectarea anemiei și a hipertiroidiei precum și tratarea bolilor concomitente: diabet zaharat (DZ) și hipertensiunea arterială (HTA). La pacienții cu DZ sau afecțiuni renale valoarea țintă a tensiunii arteriale sistemice va fi $< 130/80$ mmHg.

TRATAMENTUL FARMACOLOGIC

Tratamentul farmacologic are ca scop, pe de-o parte, creșterea supraviețuirii pacienților cu **angină pectorală stabilă**, iar pe de altă parte, ameliorarea simptomatologiei.

Clasele cu efect asupra scăderii riscului cardiovascular sunt **beta-blocantele, antiagregantele, IECA și statinele.**

Clasa I	<ul style="list-style-type: none"> -Aspirină 75mg/zi la toți pacienții fără contraindicații(A) -Statină (A) -IECA la pacienții cu HTA, ICC, disfuncție de VS , post IM, Z(A) -Beta-blocante post IM sau ICC(A)
Clasa IIa	<ul style="list-style-type: none"> -IECA la toți pacienții cu angină (B) -Clopidogrel în caz de intoleranță la aspirină (B) -Doze mari de statină la pacienții cu risc crescut (B)
Clasa IIb	<ul style="list-style-type: none"> -Fibrații pentru scăderea HDL și creșterea TG la pacienții cu DZ sau sindrom metabolic (B) -Fibrații sau acid nicotinic combinat cu statină la pacienții cu HDL scăzut, TG crescute cu risc crescut(C)

Beta-blocantele

sunt medicamente de prima linie în tratamentul anginei pectorale stabile, reducând consumul miocardic de oxigen în special la efort prin reducerea frecvenței cardiace și a contractilității miocardice. În angina pectorală stabilă, se administrează singure sau în combinație cu alte clase.

Sunt evitate în angina vasospastică, deoarece pot agrava spasmul coronarian. Preparatele recomandate sunt cardio-selective (*beta 1*): metoprolol, atenolol, bisoprolol, cele neselective, de tipul propranololului, fiind puțin utilizate.

Doza preparatului se reglează în funcție de frecvența ventriculară (optim $\leq 60/\text{min}$) și de condițiile asociate. Există dovezi clare privind beneficiul pe supraviețuire al acestei clase la pacienții cu angină pectorală stabilă, cu **infarct miocardic în antecedente** sau **insuficiență cardiacă (IA)**.

Aspirina își exercită efectul antiplachetar prin inhibarea ciclooxigenazei și sintezei tromboxanului A₂. Se administrează în doze de 75-150 mg, cele mai mici eficiente, riscul de hemoragie gastro-intestinală fiind aproape dubiu la o doză de 162,5 mg/zi vs placebo. Pentru prevenția recurenței sângerărilor gastrointestinale la pacienții cu această patologie se pot asocia inhibitori de pompă de protoni. Riscul relativ de hemoragii intra-craniene la aspirină rămâne crescut (aproximativ 30%). Aspirina trebuie administrată de rutină tuturor pacienților cu angină stabilă, cu sau fără simptome, în absența contraindicațiilor.

Clopidogrelul este un derivat de tienopiridină care se administrează în doză de 75 mg/zi (după încărcare cu 300 mg) în caz de alergie la aspirină sau în asociere cu aceasta în caz de implantare de dispozitive intravasculare de tipul stenturilor sau în sindroamele coronariene acute. Riscul de hemoragie gastrointestinală este mai scăzut la *clopidogrel* față de *aspirină* (1,99 % vs 2,66%, după 1,9 ani de tratament, studiul CAPRIE: *Ciopidogrel* versus Asprin in Patients at Risk of Ischaemic Events), variabilitatea răspunsului plachetelor la *clopidogrel* se datorește interacțiunilor medicamentoase de la nivelul citocromului CYP3A4.

Reprezentanții mai noi ai clasei de tienopiridine - prasugrei, ticagrelor au dovezi din studii care arată o inhibiție mai puternică și mai rapidă a activității plachetare și o rată mai scăzută a non-responderilor decât în cazul clopidogrelului alături de un efect mai susținut în timpul fazei de menținere și o scădere mai rapidă a concentrației plasmatică după întreruperea medicației.

Inhibitorii enzimei de conversie ai angiotensinei

IECA sunt utilizați la pacienții cu **angină stabilă** care asociază **HTA, DZ, insuficiență cardiacă, infarct miocardic** sau **disfuncție asimptomatică de ventricul stâng**. Există dovezi în ceea ce privește reducerea morbidității și mortalității la pacienții cu angină pectorală stabilă pentru **ramipril** și **perindopril**.

În angina pectorală stabilă fără indicație fermă pentru IEC administrarea va fi ghidată de raportul **risc/beneficiu** și se vor alege acei reprezentanți ce și-au dovedit eficacitatea în trialurile clinice randomizate.

Statinele

Tratamentul hipolipemiant este ghidat de riscul cardiovascular și de nivelul de LDL colesterol. Se pot administra statine - **simvastatină** 40 mg/zi, **pravastatină** 40 mg/zi, **rosuvastatină** 10 mg/zi și **atorvastatină** 80 mg/zi - la pacienții cu risc cardio-vascular crescut, iar doza va fi crescută până la atingerea valorii țintă (colesterol total <175 mg% și LDLc <96 mg%) cu condiția tolerabilității.

Se vor evalua periodic enzimele de citoliză hepatică și musculară pentru a controla eventualele efecte secundare prin reducerea dozei și ulterior reevaluare. La pacienții diabetici fără manifestări vasculare simvastatin 40mg/zi sau atorvastatin 10 mg/zi oferă protecție similară pentru evenimentele cardiovasculare. Nu exista studii specifice cu medicație hipolipemiantă la pacienți cu angină pectorală stabilă, dar loturi de pacienți cu angină pectorală stabilă fac parte din diverse studii care au dovedit eficiența statinelor la pacienții cu această patologie.

Alte medicamente hipolipemiante ce pot fi utilizate în angină pectorală stabilă sunt: **ezetimib**, care reduce absorbția intestinală a colesterolului și se administrează în asociere cu statine (în caz de apariție efectelor secundare, se va reduce doza de statină); **fibrați** - (fenofibrat 160 mg, eficiență dovedită la pacienții diabetici cu hipertrigliceridemie), **gemfibrozil** ce a dovedit beneficii la pacienții cu insulino-rezistență) și **torcetrapid** (crește valorile HDL colesterolului).

Se recomandă asocieri de hipolipemiante la pacienții cu dislipidemie severă și la cei cu risc crescut de mortalitate cardiovasculară (>2%).

Medicamentele utilizate pentru ameliorarea simptomatologiei pacienților cu angină pectorală stabilă
(minimalizarea sau abolirea simptomatologiei anginoase) **se împart în 7 subgrupe:**
nitrați; beta-blocante; blocante de calciu; activatori de canale de potasiu ; inhibitori ai nodului sinusal: ivabradina ; agenți metabolici (trimetazidina, ranolizina), molsidomina.

Nitrații

sunt o clasă de medicamente antiischemice, ce acționează prin ameliorarea simptomatologiei și se utilizează ca preparate cu administrare sublinguală, orală, transdermică și intravenoasă. Nitroglicerina (NTG) sublingual (comprimate 0,5 mg sau puf) sau spray (pufuri) se administrează în timpul durerii anginoase, cu interval de 5-10 minute între administrări, având ca efect ameliorarea rapidă a durerii (IB). Datorită venodilatației, se poate instala hipotensiunea și chiar colapsul, și de aceea nitroglicerina sublingual se administrează preferabil pacientului în decubit dorsal.

NTG transdermică (patch), cu eliberare lentă, timp de 12 ore realizează concentrații serice relativ constante. Nitrații cu acțiune prelungită (retard), ca isosorbit 5-mono și dinitrat, se administrează pe cale orală, în doze de 40-120 mg/zi. Nitrații cu acțiune prelungită constituie a doua linie de tratament după beta-blocante în tratamentul anginei pectorale de efort (IC). Efectele secundare administrării de nitrați sunt cefaleea (prin vasodilatația arterelor cerebrale), hipotensiunea arterială (ortostatică) și toleranța la nitrați (prin tahifilaxie), care poate fi evitată prin administrarea asimetrică, la intervale neregulate.

Una din prize se poate administra seara, acțiunea lor în timpul nopții fiind favorabilă și prin reducerea congestiei pulmonare (secundar scăderii presarcinii prin venodilatație).

Blocantele canalelor de calciu

sunt vasodilatatoare cu mecanisme diferite de acțiune.

Dihidropiridinele (nifedipina, felodipina, amlodipina, nicardipina) au acțiune de coronaro-dilatație pe vasele normale; nifedipina cu durată scurtă de acțiune poate agrava ischemia prin fenomenul de „furt” coronarian. *Verapamilul* și *diltiazemul* scad frecvența cardiacă și inotropismul și reduc astfel consumul miocardic de oxigen, ameliorează spasmul coronarian, fiind prima opțiune terapeutică în angina Prinzmetal. În angina pectorală instabilă și IMA, nifedipina este contraindicată deoarece determină amplificarea ischemiei prin tahicardia reflexă pe care o induce. Reprezentanții acestei clase folosiți în tratamentul anginei stabile sunt diltiazem (60-240 mg/zi), verapamil (80-480 mg /zi) și amlodipina (5-10 mg/zi). Se pot asocia cu nitrați în angina de repaus, angina Prinzmetal, dar și în angina de efort la cei cu contraindicații pentru beta-blocante (IB). Numeroase studii au dovedit beneficiul utilizării blocantelor de calciu în reducerea frecvenței și severității crizelor anginoase, reflectate în scăderea consumului de nitroglicerină și reducerea spitalizărilor.

Activatorii de canale de potasiu

reprezentați de **nicorandil** au ca mecanism de acțiune vasodilatație nitrat-like, având dovezi privind reducerea deceselor, IMA și spitalizărilor pentru angina pectorală stabilă în asociere cu alte medicamente (indicație de clasă IC).

Inhibitorii nodului sinusal

reprezintă o alternativă la pacienții intoleranți la *beta*-blocante, reducând frecvența cardiacă prin inhibiția directă a canalelor la nivelul nodului sinusal. Reprezentantul este **ivabradina** care s-a dovedit la fel de eficientă ca și *beta*-blocantele în reducerea simptomelor anginoase (studiul BEAUTIFUL: Morbidity-Mortality Evaluation of the If inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricular dysfunction) (IIaB)

Agenții metabolici

precum **trimetazidina** și **ranolizina** se utilizează ca terapie de rezervă în angina pectorală stabilă refractară la celelalte clase terapeutice; nu au efecte hemodinamice, dar ameliorează metabolismul celular la nivel miocardic și pot avea efect aditiv în asociere cu *beta*-blocantele (indicație de clasă IIbB).

Mulsidomina

este venodilatator, având ca mecanism de acțiune eliberarea de oxid nitric. Dozele zilnice sunt de 2-8 mg/zi în 2-4 prize: Nu determină toleranță dar poate apărea hipotensiune arterială mai importantă decât în cazul nitraților.

Dacă în cazul sindroamele coronariene acute rolul revascularizării miocardice în reducerea mortalității este cert demonstrat, problema revascularizării pacienților cu angină pectorală stabilă constituie încă un subiect de dezbatere. Majoritatea meta-analizelor nu au arătat un beneficiu pe mortalitate al revascularizării în angina pectorală stabilă. Modalitatea de revascularizare (intervențională sau chirurgicală) este aleasă în funcție de riscul periprocedural, de probabilitatea de succes a procedurii (care depinde de factorii tehnici și de posibilitatea abordării leziunilor prin angioplastie percutană sau by-pass aorto-coronarian), de riscul restenozei sau a ocluziei de graft, de posibilitatea de a efectua o revascularizare completă, de prezența diabetului și, nu în ultimul rând, de experiența locală privind fiecare dintre aceste proceduri, precum și de preferința pacienților.

Conform ultimului ghid de revascularizare miocardică al **Societății Europene de Cardiologie**, în cazul pacienților cu angină pectorală stabilă, revascularizarea (tabelul 3) este de luat în calcul în două situații:

- imposibilitatea controlului simptomatologiei anginoase cu tratament medical maximal;
- leziuni coronariene care implică un grad crescut de risc în cazul unui eveniment acut aterotrombotic: stenoză semnificativă de trunchi comun sau de arteră descendentă anterioară proximal, boală bi- sau tricononariană cu afectarea funcției sistolice globale a VS, ischemie demonstrabilă ce interesează mai mult de 10% din masa VS.

Indicație	TIPUL LEZIUNII ANATOMICE CORONARIENE	EVIDENTE	
		CLASĂ	NIVEL
Pentru simptome	Orice stenoză > 50% cu angină limitată sau echivalent de angina nerresponsivă la TMO	I	A
	Dispnee/IC și ischemie/viabilitate a unei zone > 10% VS vascularizată de o arteră cu stenoză > 50%	Ila	B
Pentru prognostic	Stenoză > 50% trunchi coronară stângă	I	A
	Orice stenoză proximală ADA	I	A
	Boala bi- și tri vasculară cu funcție VS afectată	I	B
	Zona mare ischemică (> 10% VS)	I	B
	Stenoză > 50% a singurei artere ramase permeabile	I	C

8. Prognostic

Prognosticul pacienților cu angina pectorală stabilă este variabil în funcție de risc în care se încadrează.

Există 3 grupe de risc pentru mortalitatea cardiovasculară a pacienților cu *angina pectorală stabilă*:

risc scăzut <1%; **risc intermediar** 1-2%; **risc crescut** >2%.

Stratificarea riscului se face în funcție de elemente clinice electrocardiografice și teste de laborator, de rezultatul testelor de stres pentru evaluarea ischemiei, de evaluarea ecocardiografică a funcției ventriculului stâng și de rezultatul coronarografiei.

Evaluarea pacientului încă de la internare prin anamneza și examen fizic oferă informații cu pronostic foarte important. Astfel prezența :diabet zaharat, HTA, dislipidemie, sindromului metabolic, a fumatului prezice o evoluție nefavorabilă cu apariția de evenimente cardiovasculare.

Vârsta înaintată, infarct miocardic în antecedente simptomele și semnele de insuficiență cardiacă se asociază cu forme severe de boala coronariană și cu evoluție mai severă . Prezența disfuncției VS presupune un prognostic nefavorabil. Prezența **AP** tipice este un factor prognostic important la pacienții care efectuează coronarografia , deoarece există o relație lineară între extensia bolii coronariene și apariția simptomelor.

La rândul său ECG la internare și apoi traseele seriale sunt necesare în evaluarea completă a prognosticului.

Pacienții cu sub-denivelare de sg. ST au un risc mai mare de evenimente cardiace ulterioare comparativ cu cei care prezintă inversarea undei T, care la rândul lor au un risc mai mare decât cei cu ECG normal la internare. Pacienții cu **AP stabila** și modificări ECG de repaus cum ar fi: sechela de necroză, HVS, hemibloc anterior stâng, bloc atrio-ventricular de gradul II sau III, fibrilație atrială au un risc crescut de evenimente cardiovasculare comparativ cu pacienții cu angina pectorală stabilă și ECG normal.

Tipul anginei, frecvența crizelor anginoase și modificările ECG de repaos sunt predictorii independenți de supraviețuire în absența infarctului miocardic și aceste elemente fac parte dintr-un scor pronostic pentru **angină pectorală stabilă** care este predictiv pentru evoluția acestor pacienți în primul an de la evaluare. Un alt factor important care agravează riscul ulterior al pacientului cu angină pectorală stabilă este reprezentat chiar de evoluția lui clinică. Astfel, repetarea manifestărilor ischemice, prezența **anginei de repaus** sau durata crescută a episoadelor anginoase, prezența fenomenelor de insuficiență ventriculară stângă sunt toate elementele de prognostic nefavorabil.

**ALTE FORME DE
ALE BOLII
CORONARIENE
ISCHEMICE**

ANGINĂ MICROVASCULARĂ

DEFINIȚIE

Angină microvasculară (cunoscută în literatura și sub numele de sindromul X) este definită ca angină pectorală tipică însoțită de modificări ECG de tip ischemic (subdenivelare de segment ST) în timpul durerii sau la testul ECG de efort, în contextul unor artere coronare normale angiografic, în absența spasmului indus de ergonovină și a patologiei asociate cu disfuncție microvasculară (cardiomiopatie hipertrofică sau dilatativă, HTA, DZ).

Astfel de pacienți reprezintă între 10 și 20% dintre cei care primesc indicație de coronarografie datorită suspiciunii clinice de angină, sindromul X fiind, astfel, un diagnostic de excludere. Rezultatele ultrasonografiei intravasculare la acești pacienți variază într-un spectru care cuprinde de la aspect normal, îngroșare intimală până la plăci aterosclerotice non-obstructive. Sindromul X apare preponderant la femei, cu un raport femei:bărbați de 3:1.

ANATOMIE ȘI FIZIOLOGIE

Patul microvascular este format din compartimentul proximal (prearteriole interpuse între arterele mari) și cel distal (arteriole și capilare).

Funcția **prearteriolelor** este de a menține presiunea de perfuzie optimă la originea arteriolelor prin constricție atunci când presiunea aortică crește și relaxare când presiunea aortică scade.

Funcția **patului distal** este de a regla fluxul sangvin la nivel capilar și de a asigura echilibrul optim între accesul nutrienților și îndreptarea produșilor reziduali de metabolism. În absența stenozelor coronariene, contribuția arterelor epicardice la rezistența coronariană este neglijabilă prin comparație cu cea a componentei microvasculare care permite o creștere a fluxului sanguin coronarian de patru până la șase ori față de nivelul bazal la un individ sănătos. Această creștere ca răspuns la dilatația arteriolară maximă este definită ca rezervă de flux coronarian, fiind influențată de vîrsta, sex, frecvența cardiacă și tensiunea arterială.

PATOGENEZĂ

În patogenia acestui sindrom manifest în cadrul unei populații heterogene sunt incriminate mai multe mecanisme : *disfuncția endotelială*, *ischemia microvasculară* și *percepția anormală a durerii*.

Disfuncția endotelială demonstrată prin prezența unei rezerve coronariene reduse este explicată prin afectarea vasodilatației dependentă și independentă de endoteliu (fig.1), dar și prin creșterea activității vasoconstrictoare, mecanismele implicate fiind deocamdată incomplet elucidate (activitate adrenergică anormală, rezistența la insulină, inflamație și, la femei, deficitul de estrogen). La aproximativ 40% dintre pacienții cu sindromul X coronarian s-a descris o scădere a capacității de a crește fluxul coronarian ca răspuns la efort, stimularea atrială și vasodilatație farmacologică.

În continuare, s-a încercat demonstrarea *ischemiei* la acești pacienți prin determinarea producției miocardice de lactat, apariția de modificări electrocardiografice sau scintigrafice la efort, a anomaliilor de contractilitate regională la ecocardiografia de stres cu dobutamină și a anomaliilor de perfuzie subendocardică (rezonanța magnetică), dovezile existînd doar pentru o parte a acestei populații.

Lipsa unor dovezi certe legate de prezența ischemiei a ridicat ipoteza *percepției anormale a durerii*, a cărei cauză rămâne totuși controversată, fiind incriminați, pe de o parte, un defect la nivel cortical (în lobul frontal) și, pe de alta parte, o afectare neurală cardiacă periferică care să genereze anomalia nociceptivă.

PREZENTARE CLINICĂ

O proporție de 70-80% dintre pacienții cu sindromul X sunt femei, cele mai multe dintre acestea fiind în premenopauză. În majoritatea cazurilor, în care durerea toracică este indusă de efort și calmată de repaus, aceasta nu poate fi deosebită de angina pacienților cu boală coronariană aterosclerotică. Totuși, anumite caracteristici ale anginei sugerează afectarea microvasculară: durata prelungită a durerii după întreruperea efortului, relația inconstant între modificările ECG și dovada metabolică sau hemodinamică de ischemie, precum și răspunsul lent sau inconstant la administrarea de nitrați sublingual. Mai puțin de jumătate din pacienții cu sindrom X coronarian au angină absolut tipică, în timp ce majoritatea descriu forme variate de durere toracică atipică, pentru o parte dintre acestea putând fi incriminate afecțiuni psihiatrice - până la o treime din cazuri (atacuri de panică, nevroze anxioase etc.). Asociat, pacienții descriu oboseală generalizată a mușchilor scheletici, similar celor diagnosticați cu fibromialgie. Medicația antianginoasă tradițională este deseori inefficientă.

DIAGNOSTIC

Deoarece acest sindrom este definit prin elemente de excludere, pentru diagnosticul pozitiv trebuie eliminate atât boala coronariană aterosclerotică, cât și alte cauze non cardiac de durere toracică.

Examenul fizic este în mod tipic neremarcabil, elementele care reflectă ischemia (galop, suflu de regurgitare mitrală etc.) nefiind întâlnite în mod obișnuit la acești pacienți. Electrocardiograma de repaus poate fi normală dar pot apărea modificări nespecifice ale segmentului ST și undei T, în special în timpul durerii toracice. Aproximativ 20% dintre pacienții cu angină microvasculară au rezultat pozitiv la testul ECG de efort.

Scintigrama miocardică de perfuzie la efort este pozitivă la aproximativ o jumătate dintre pacienți. Absența tulburărilor de contractilitate la ecocardiografia de stres în asocieră cu durerea toracică și subdenivelarea de segment ST sunt considerate sugestive pentru angina microvasculară. La acești pacienți, rezerva de flux coronarian poate fi măsurată prin tehnici invazive și neinvazive - măsurători intracoronariene Doppler (fig. 2), termodiluție intracoronariană și tomografie cu emisie de pozitroni (PET). Catetere Doppler sau de termodiluție plasate în arterele coronare la distanță de emergența lor din aortă pot măsura vitezele medii în arterele coronare individuale și sunt utilizați diverși agenți farmacologici pentru a obține vasodilatația coronariană maximă (*dipiridamol*, *papaverină* și *adenozină*). Cuantificarea neinvazivă a fluxului coronarian se face folosind PET dar și, mai recent, evaluarea ecocardiografică prin Doppler pulsat, cu aprecierea fluxului diastolic maxim în artera descendentă anterioară.

TRATAMENT

Pacestei condiții este unul bun, principalul scop al terapiei trebuie să fie corecția agresivă a factorilor de risc cardiovascular, incluzând modificări ale stilului de viață și terapia hipolipemiantă, alături de reducerea severității și a frecvenței episoadelor dureroase. Trebuie menționat că nu se cunoaște un tratament ideal pentru această condiție, terapiile folosite în practică bazându-se pe diferite combinații de agenți *anti-ischemici*. **Beta**-blocantele s-au dovedit superioare blocantelor canalelor de calciu și nitraților pentru controlul simptomelor anginoase. Ele s-au dovedit benefice în special la pacienții cu angină declanșată de efort la care s-a demonstrat existența unui tonus simpatic crescut.

Efectul vasodilatator al nitraților este demonstrat la nivelul arterelor epicardice mari, fiind însă limitat la nivelul microvasculaturii, pacienții care beneficiază de terapia cu nitrați cu durată lungă de acțiune fiind cei la care se produce ameliorarea durerii la administrarea sublinguală de preparate cu acțiune scurtă. S-a demonstrat o reducere a crizelor anginoase la pacienții tratați cu *verapamil* sau *nifedipină*, acești agenți fiind recomandați acelor pacienți la care nu s-a demonstrat o creștere a tonusului simpatic.

Dintre agenți farmacologici neconvenționali amintim *aminofilina*, blocantele de receptori *alfa 1*, *inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA)*, *17 beta estradiolul*, *imipramina* și alte analgezice iar dintre măsurile non-farmacologice stimularea măduvei spinării și simpatectomia toracică.

Aminofilina este indicată la acei pacienți la care s-a demonstrat o afectare a metabolismului adenozei care poate determina scăderea rezervei coronariene de flux așa cum se arată la injectarea **intracoronariană** de **dipiridamol** sau **adenoza**. S-au desfășurat studii care arată efectele benefice ale **aminofilinei** asupra simptomelor anginoase la pacienții cu sindrom X, mecanismul de acțiune sugerat fiind efectul analgezic mediat prin blocarea receptorilor A1 pentru adenozină.

Dintre blocanții receptorilor *alfa 1*, s-a arătat ca **doxazosinul** crește rezerva de flux coronarian la pacienții cu sindrom X, dar nici **doxazosinul**, nici **prazosinul** nu par a influența simptomele anginoase la acești pacienți.

În câteva studii mici s-au descris efecte pozitive ale administrării de **IECA** la pacienții cu simptome persistente - mecanismul posibil de acțiune fiind contracararea efectelor vasoconstrictoare și pro-oxidante ale angiotensinei II.

S-a demonstrat ca **17 beta-estradiolul** are o influență pozitivă asupra simptomelor anginoase, în special la femeile în postmenopauză, mecanismul de acțiune fiind de corecție a disfuncției endoteliale.

Antidepresivele triciclice și în special **imipramina** reduc sensibilitatea la durere prin acțiune de la nivelul sistemului nervos central, scăzând frecvența episoadelor anginoase la pacienții cu **sindrom X** coronarian și fiind recomandate acelor pacienți la care alte terapii nu au dat rezultat.

Implantarea de dispozitive de stimulare la nivelul măduvei spinării și simpatectomia toracică sunt proceduri efectuate cu rezultate bune pe un număr mic de pacienți dar insuficient studiate pentru a primi calitatea de recomandări la pacienții cu sindrom X refractar la terapia medicală

PROGNOSTIC

În ceea ce privește incidența infarctului miocardic și a decesului de cauză cardiovasculară este scăzută, prognosticul pacienților cu sindrom X coronarian fiind unul bun. Totuși, anumite subcategorii de pacienți - cei cu angină persistentă, ischemie miocardică demonstrată la testele de stres, cu sau fără bloc major de ramură la efort sau în repaus sau cei care dezvoltă disfuncție sistolică de ventricul stâng au un risc mai mare de infarct miocardic, accident vascular cerebral sau moarte subită decât populația generală. Aceștia trebuie tratați agresiv, cu recomandarea de corecție a factorilor de risc cardiovascular.

ISCHEMIA SILENȚIOASĂ

DEFINIȚIE

Ischemia silențioasă reprezintă o manifestare a bolii coronariene ischemice, documentată prin modificări tranzitorii electrocardiografice, de repaus sau efort (modificări de segment ST), ecocardiografice (anomalii de cinetică) sau scintigrafice (defecte de perfuzie), în contextul absenței simptomelor anginoase sau echivalențelor de .

Această formă de ischemie este frecvent subdiagnosticată, apărând la aproximativ 20-40% dintre cei cu sindroame coronariene stabile sau instabile.

PATOGENEZA

Deși nu a fost stabilit mecanismul responsabil pentru absenta anginei în cursul episoadelor de ischemie silențioasă, s-au propus câteva ipoteze. Date derivate din studii pe pacienți la care s-a practicat angioplastie cu balon și ocluzie experimentală a unei artere coronare sugerează că angina este ultima modificare care apare în secvența evenimentelor ischemice, fiind precedată de afectarea funcției ventriculare stângi și modificări electrocardiografice, ultimele două fiind etape parcurse și în cazul pacienților cu episoade ischemice asimptomatice. Astfel, se poate afirma că în cazul acestor pacienți *stimulul ischemic este mai puțin intern* decât în cazul pacienților simptomatici. Alte date sugerează că acești pacienți ar putea avea un *prag crescut de apariție a durerii*, datorat factori unor modificări ale producției și eliberării de endorfine sau unor factori psihosociali.

O alternativă patogenică pentru acest tip de ischemie este reprezentată de afectarea neurologică ce are ca expresie *neuropatia cu afectarea căilor aferente senzoriale*, care apare la anumite categorii de pacienți, exemplul redutabil fiind diabeticii.

PREZENTARE CLINICĂ

Acești pacienți pot fi împărțiți în trei categorii care reprezintă elementele unui continuum:

În *tipul I* se încadrează pacienții fără istoric de boala coronariană ischemică dar cu elemente de infarct miocardic asimptomatic (ECG de repaus sau teste de stres). Un subgrup al acestui tip include pacienții fără infarct miocardic la care ischemia este evidențiată în urma testelor de stres la pacienții diabetici, cu istoric familial semnificativ sau factori de risc cardiovascular multipli.

Tipul II include pacienți cu infarct miocardic simptomatic dar ischemie silențioasă postinfarct, obiectivată în urma unui test de stres sau a monitorizării ECG ambulatorii; acești pacienți sunt considerați a avea o percepție anormală a durerii.

Tipul III reprezintă cea mai vastă categorie și cuprinde pacienți fără infarct miocardic, cu ischemie simptomatică și asimptomatică.

DIAGNOSTIC

Cea mai mare parte a acestor pacienți fie sunt identificați retrospectiv, fie nu sunt identificați niciodată, ceea ce impune o stratificare riguroasă a riscului și investigarea agresivă pentru obiectivarea și, în continuare tratarea ischemiei, având în vedere că această populație are un risc crescut de morbiditate și mortalitate cardiovasculară.

Dintre metodele de diagnostic, cele mai utilizate sunt testul ECG de efort și monitorizarea ECG ambulatorie, cu evidențierea subdenivelării descendente de segment **ST** de cel puțin 1 mm.

Deoarece testul ECG de efort are o rată inacceptabil de mare de rezultate fals pozitive (10-35%), acestea trebuie confirmate prin alte metode (scintigrafia de perfuzie, ecocardiografia de stres) înainte de stabilirea diagnosticului.

În ceea ce privește modificările ischemice care apar la monitorizarea ECG de 24 de ore, s-a demonstrat o corelație excelentă între apariția acestor modificări și obiectivarea ischemiei prin alte metode imagistice (scintigrafia de perfuzie, ventriculografia cu radionuclizi și monitorizarea hemodinamica invaziva).

TRATAMENT

Nitrații – duc la reducerea frecvenței și duratei episoadelor ischemice arată că aceștia suprimă ischemia la aproximativ 35% dintre pacienți cu condiția să fie administrați corect pentru a preveni instalarea toleranței. În ceea ce privește *beta*-blocantele, rezultatele diverselor studii arată că par a fi mai eficienți decât alți agenți antianginoși - scăderea cu 59% a frecvenței episoadelor de ischemie silențioasă și cu 69% a duratei acestora, contribuind la reducerea riscului de infarct miocardic și moarte subită prin atenuarea efectului circadian (responsabil pentru episoade de ischemie mai frecvente și mai severe în primele ore ale dimineții).

Blocantele canalelor de calciu par a fi cel mai puțin eficiente în supresia ischemiei, reducând frecvența și durata episodelor de ischemie cu 46 respectiv 36%. În plus, se sugerează că dihidropiridinele pot declanșa tahicardie reflexă și o creștere a catecolaminelor secundară vasodilatației periferice importante, având efecte proischemice.

Datele din diferite studii au arătat scăderea frecvenței și severității episoadelor anginoase până la dispariția acestora la 70-80% dintre pacienții după **by-pass aortocoronarian** (urmărire precoce, la 1-3 luni și tardivă, la 12 luni) și la 60-70% dintre pacienții care au fost revascularizați intervențional..

PROGNOSTIC

Ischemia miocardică, simptomatică sau asimptomatică, are un prognostic cu atât mai infaust cu cât pacienții prezintă episoade mai frecvente și mai severe de subdenivelare de **segment ST** la monitorizarea ECG ambulatorie, astfel de pacienți având risc crescut de a prezenta infarct miocardic acut sau deces. În ceea ce privește ritmul circadian de apariție a subdenivelării asimptomatice de segment ST la monitorizarea ECG ambulatorie, s-a remarcat că aceasta este mai frecventă în primele ore ale dimineții; pe de altă parte, la acei pacienți la care modificările apar preponderent nocturn, s-a observat o incidență mai mare a leziunilor de trunchi comun sau implicarea multicononariană. Totuși, până în acest moment nu s-a demonstrat dacă ischemia silențioasă este un factor independent de predicție pentru evenimente cardiace ulterioare.

ANGINA VARIANTA PRINZMETAL (VASOSPASTICĂ)

DEFINIȚIE

Angina varianta sau Prinzmetal este forma specială de angină pectorală care este produsă prin spasm coronarian localizat, ce asociază **supradenivelare de segment ST** tranzitorie pe ECG. În mod caracteristic, apare în repaus, mai ales în a doua parte a nopții (orar fix).

MECANISM

Mecanismul exact al spasmului coronarian nu este cunoscut, însă ar putea consta în interacțiunea dintre un răspuns contractil exagerat a musculaturii netede vasculare la stimuli vasoconstrictori (catecolaminele, tromboxanul A₂, serotonină, endotelina, vasopresina) și o deficiență în sinteza oxidului nitric.

Deși în majoritatea cazurilor locul în care se produce spasmul corespunde unei stenoze coronariene fixe, o proporție semnificativă de pacienți prezintă vase epicardice aparent normale angiografic.

Angina Prinzmetal apare la pacienți mai tineri, cu mai puțini factori de risc (foarte rar la diabetici), dar este puternic asociată cu fumatul (fumatul afectează vasodilatația coronariană mediată de oxidul nitric). Durerile anginoase sunt de repaus, cu durata de până la 30 minute, răspund prompt la nitroglicerină și pot fi însoțite de sincope, produse prin aritmii ventriculare maligne bloc atrioventricular sau asistolă. O parte din pacienți asociază fenomene vasospastice generalizate: sindrom Raynaud, migrena.

Examenul fizic în afara durerii este normal. Caracteristicile clinice nu diferențiază cu exactitate pacienții cu coronare normale de cei care au leziuni coronariene semnificative. Totuși cei din ultima categorie pot avea o combinație de angină de efort cu prag fix, cu episoade anginoase de repaus, cu supradenivelare de segment ST.

ECG în timpul durerii (indicație de clasa I a Societății Europene de Cardiologie) pune diagnosticul de certitudine. Modificarea tipică o reprezintă supradenivelarea segmentului ST în cel puțin două derivații ce privesc același teritoriu, cu dispariția modificărilor în afara crizei anginoase.

Modificările ECG din timpul episodului de angină Prinzmetal se aseamănă cu faza hiperacută a infarctului miocardic. Ca și în infarct în prima etapă, se observă unde T hiperacute (înalte și ascuțite), urmate de supradenivelarea ST. Unda R crește în dimensiuni, iar unda S se reduce sau dispare. Astfel apare mai întâi o supradenivelare ST concavă în sus, evoluând apoi la una convexa în sus, cu formarea eventuală a unei unde monofazice. Supradenivelarea ST este însoțită de subdenivelare ST, „în oglinda în teritoriul,, opus. În supradenivelările de ST importante (mai ales în teritoriul anterior), unda R crește nu doar în amplitudine, ci și în durată dând impresia apariției unui bloc intraventricular. Această „undă R gigantă „ se datorează unei tulburări de conducere focale, ce apare doar în zona de ischemie severă. Rareori, în episodul de angină vasospastică pot apărea unde Q care împreună cu supradenivelarea ST determină un aspect ECG identic cu cel din infarctul miocardic acut. Aceste unde Q dispar după episod odată cu supradenivelarea de segment ST.

Supradenivelarea de segment ST poate apărea concomitent sau succesiv în derivațiile inferioare și anterioare. Această situație se asociază cu risc crescut de moarte subită, prin prezența spasmului la nivelul mai multor vase coronariene.

În episoadele de angină Prinzmetal, pot apărea tulburări de ritm ventricular (de la extrasistole ventriculare până la tahicardie ventriculară susținută și fibrilație ventriculară) și diferite grade de bloc atrioventricular, ce pot duce la moarte subită aritmică. Undele R gigante, alternanța de segment ST sau dispersia QT reprezintă predictorii pentru aritmii.

Monitorizarea Holter ECG (indicație de clasa IIa a SEC) evidențiază supradenivelarea tranzitorie de segment ST, aritmii ventriculare sau tulburări de conducere tranzitorii

Testul ECG de efort are o valoare limitată la pacienții cu angină Prinzmetal. Răspunsul pacienților cu angină Prinzmetal la *testul de efort ECG* este variabil; au fost observate în proporții relativ egale supradenivelarea de segment ST, subdenivelarea de segment ST sau nici o modificare a segmentului ST în timpul exercițiului, în relație directă cu leziunea coronariană subiacentă sau cu provocarea spasmului indus de efort.

Testul la ergonovină (indicație de clasa IIa a SEC) este cel mai sensibil și specific test de provocare a spasmului și diagnostic când apare supradenivelarea de segment ST. Ergonovina stimulează receptorii *alfa* și serotoninergici, determinând un efect constrictor pe musculatura netedă vasculară. Se efectuează doar la cei cu coronare normale sau cu leziuni ne semnificative și în condiții de motorizare, datorită riscului de aritmii maligne sau necrozei miocardice care pot fi uneori induse de ergonovină. Alte teste de provocare a spasmului coronarian sunt : testul presor la rece, testul prin hiperventilație (induce alcaloză), testul cu acetilcolină și, mai rar, cu serotonină, histamină sau dopamină.

Coronarografia (indicație de clasa I a SEC) evidențiază în majoritatea cazurilor stenoze arteriale, localizate proximal pe cel puțin unul din vasele mari. În unele cazuri arterele epicardice pot fi normale. De obicei, spasmul coronarian se produce pe leziuni aterosclerotice incipiente, excentrice, ce reduc diametrul vasului cu 30-50%

TRATAMENT

Oprirea fumatului este esențială. Tratamentul medical constă în nitrați, care sunt foarte eficienți pentru remiterea episodului de angină, dar mai puțin eficienți pentru prevenirea lui și în blocanți de calciu, care reprezintă medicația de elecție.

Blocantele canalelor de calciu acționează prin blocarea intrării ionului de calciu în celula musculară netedă, având drept consecință vasodilatația coronariană. Toate blocantele de calciu, indiferent de tip sau de generație, și-au dovedit eficiența în angina vasospastică. Mai mult, blocantele canalelor de calciu acționează atât la pacienții cu coronare normale, cât și la cei cu leziuni coronariene semnificative. Tratamentul cu blocantele canalelor de calciu a determinat și prevenirea recurenței aritmiilor, la pacienții supraviețuitori ai unui stop cardiac datorat spasmului coronarian.

Durata terapiei poate varia de la un an, în cazul episoadelor în care se înregistrează remisiune spontană a spasmodicității, până la toată viața, în cazurile cu episoade recurente sau cu aritmii maligne. În unele cazuri, întreruperea terapiei cu blocantele canalelor de calciu poate determina un *rebound* al simptomelor.

În cazurile refractare, au fost testate mai multe alte substanțe: amiodarona, ketanserin, prazosin, denopamine, inhibitori ai enzimei de conversie, nicorandil, cu un răspuns clinic extrem de variabil. Recent, a fost propusă o strategie terapeutică nouă cu *fasudil*, un inhibitor de rho-kinaza, enzimă ce joacă un rolul central în hipercontractilitatea musculară.

Beta-blocantele pot determina vasoconstricție coronariană prin blocarea receptorilor beta 2 și prin defrenarea receptorilor *alfa*, astfel că *beta*-blocantele sunt contraindicate ca terapie unică în angina Prinzmetal. În schimb asocierea lor cu blocante de calciu poate avea efecte benefice, în special la pacienții cu leziuni coronariene semnificative.

Angioplastia coronariană este utilă în angina Prinzmetal cu stenoze semnificative, însă spasmul poate reapărea în alte zone ale coronarelor. De aceea este necesară continuarea medicației cu blocante de calciu, cel puțin 6 luni de la realizarea angioplastiei cu stent.

Chirurgia cardiovasculară, prin by-pass aortocoronarian, este indicată doar în cazurile cu stenoze coronariene severe, cu un beneficiu clinic la un procent de sub 50% din totalul pacienților operați

PROGNOSTIC

Prognosticul pacienților cu angina Prinzmetal s-a îmbunătățit spectaculos odată cu introducerea tratamentului cu blocantele canalelor de calciu. Un studiu efectuat de Yasue și colaboratorii a demonstrat o supraviețuire la cinci ani între 89% și 91%.

Prognosticul este favorabil în special la pacienții fără leziuni coronariene, fiind mai puțin favorabil la pacienții ce asociază leziuni coronariene semnificative.

Rovai și colaboratorii au arătat, într-un studiu efectuat pe 162 de pacienți, o supraviețuire la cinci ani de 95% la pacienții cu leziune unicoloronariană, comparativ cu 80% pentru pacienții multicoloronarieni.