

**Instituția Publică
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
„Nicolae Testemițanu”**

Snejana VETRILĂ, Livi GRIB

ANGINA PECTORALĂ STABILĂ

ELABORARE METODICĂ

Chișinău 2014

CZU 616.12-009.72(076.5)

V 52

Elaborarea metodică a fost aprobată de comisia metodică de profil "Boli interne" a Departamentului Medicină Internă al USMF "Nicolae Testemițanu" (proces-verbal nr. 3 din 12.05.2014) și de Consiliul metodic central al USMF "Nicolae Testemițanu" (proces-verbal nr. 1 din 17.10.2014).

Această lucrare a fost concepută ca fiind un ghid didactic și este destinată întregului eșichier de studenți mediciști, care se confruntă adesea cu fenomenul clinic înglobat în noțiunea de angină pectorală și care au adesea nevoia de a consulta instrucțiuni și sugestii de manevră diagnostică, pentru a se orienta prompt și cu mai multă precizie în abordarea acestor situații clinice deloc simple, mai ales la compartimentul deciziei curative adecvate.

Autori:

Snejana Vetrilă – dr. med., conferențiar universitar

Livi Grib – dr. hab. med., profesor universitar

Referenți:

Natalia Caproș – dr. hab. med., profesor universitar

Romeo Grejdieru – dr. med., conferențiar universitar

Redactor: *Valentina Sârbu*

Machetare computerizată: *Renata Rața*

DESCRIEREA CIP A CAMEREI NAȚIONALE A CĂRȚII

Vetrilă, Snejana

Angina pectorală stabilă : Elaborare metodică / Snejana Vetrilă, Livi Grib; Inst. Publ. Univ. de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Dep.Medicină Internă, Clinica Medicală nr. 3. – Chișinău : S. n., 2014 (Tipogr. "Foxtrot"), 2014. - 108 p.

Bibliogr.: p. 104-107. – 50 ex.

ISBN 978-9975--120-52-4

616.12-009.72(076.5)

© S. Vetrilă, L. Grib, 2014

ISBN 978-9975-120-52-4

CUPRINS

Din partea autorilor	5
----------------------------	---

Capitolul I. **NOȚIUNI GENERALE DE ANATOMOFIZIOLOGIE** **CORONARIANĂ**

1.1. Anatomie coronariană	7
1.2. Fiziologia circulației coronariene	9

Capitolul II. **CARDIOPATIA ISCHEMICĂ**

2.1. Definiție. Epidemiologie	17
2.2. Etiologia CPI. Factorii de risc	19
2.3. Patogenia aterosclerozei	25

Capitolul III. **ANGINA PECTORALĂ STABILĂ**

3. 1. Definiție. Epidemiologie	31
3.2. Evoluția naturală și pronosticul anginei pectorale stabile	32
3.3. Etiologie	33
3.4. Anatomie și fiziologie patologică	33
3.5. Expresia clinică	34
3.6. Diagnosticul pozitiv al Anginei Pectorale	38
A) Investigațiile de prima treaptă	38
B) Investigațiile de a doua treaptă	42
C) Tehnicile invazive pentru examinarea anatomiei coronariene	45

Capitolul IV. **STRATIFICAREA RISCULUI ÎN ANGINA PECTORALĂ**

4.1. Stratificarea riscului prin evaluare clinică	53
4.2. Stratificarea riscului prin testul de stres	55
4.3. Stratificarea riscului prin utilizarea funcției ventriculare	59
4.4. Stratificarea riscului prin arteriografie coronariană	60

Capitolul V.

ABORDAREA TERAPEUTICĂ A ANGINEI PECTORALE

5.1. Tratamentul non-farmacologic	63
5.2. Tratamentul farmacologic	63
5.3. Tratamentul intervențional al anginei pectorale	69
5.4. Revascularizarea chirurgicală a miocardului	72

Capitolul VI.

ALTE FORME CLINICE ALE BOLII CORONARIENE ISCHEMICE

6.1. Angina microvasculară. Sindromul X	73
6.2. Sindromul Y coronarian	78
6.3. Ischemia silențioasă	80
6.4. Angina Prinzmetal (Vasospastică)	83

Constatări rezumative	88
------------------------------------	-----------

Breviar de autoevaluare	91
--------------------------------------	-----------

Cazuri clinice	96
-----------------------------	-----------

ANEXE. Instrumente de estimare diagnostică	99
---	-----------

Bibliografie	105
---------------------------	------------

Din partea autorilor

Lucrarea ce o prezentăm publicului interesat și-a propus să prezinte tranșant dar și succint reperele de suport în elaborarea diagnosticului și abordarea curativă a anginei pectorale ca fiind un fenomen clinic tot mai frecvent la actuala etapă de evoluție speciei umane.

Angina pectorală datorată aterosclerozei coronariene este o stare morbidă foarte periculoasă, deoarece implică un risc crescut de IM și/sau moarte cardiacă, de aceea este de importanță crucială interpretarea adecvată a durerii precordiale, intenție ce poate fi destul de dificilă la anumite contingente de bolnavi, în special la tineri și femeile de vârstă medie.

Simptomatologia clasică a anginei pectorale este bine cunoscută, iar pentru abordarea diagnostică și ghidarea curativă a acestor bolnavi sunt elaborate tehnici operative și sigure, care pot și trebuie să fie aplicate, în special utile fiind investigațiile non-invazive, care se vor dovedi utile pentru stratificarea riscului și ordonarea terapiei de prevenție secundară, care este singura modalitate de a ameliora substanțial prognosticul evolutiv și calitatea vieții acestor pacienți.

Am tins să prezentăm în detalii caracteristicile diferitor variante de angină pectorală stabilă, să punctăm succesiv strategia terapeutică a bolnavilor; evaluarea gradată și în dinamic curativ a riscului și prognozei vitale, să insistăm pentru modificarea stilului de viață, care în cazul acestor bolnavi este o componentă de esență ce trebuie adăugată tratamentului medicamentos. Un management de succes al factorilor de risc poate modifica evaluarea inițială, iar controlul strict al diabetului și greutateii, alături de strategia întreruperii fumatului sunt recomandate la toți pacienții cu boală coronariană, iar controlul tensiunii arteriale este foarte important.

Pentru specialiștii din teren am punctat principiile terapiei farmacologice specifice, componența acesteia care trebuie ajustată funcție de multipli factori prezenți la acești pacienți și monitorizată individual. De ex. nitrații cu durată scurtă de acțiune, atunci când sunt tolerați, pot fi utilizați pentru ameliorarea simptomatologiei acute. Doza unui medicament se cere a fi optimizată înaintea adăugării unui al doilea și este indicată schimbarea combinației de medicamente înaintea unei tri-terapii. În absența contraindicațiilor sau a intoleranței, pacienții cu angină pectorală stabilă, ar trebui tratați cu aspirină 75 mg/zi și statine. Un beta-blocant ar trebui utilizat în terapia de primă linie, fie alternativ cu BCC sau nitrați cu durată lungă de acțiune pentru a obține efecte antianginoase alături de o terapie adjuvantă, dacă aceasta se impune.

Sperăm să ne fi reușit toate aceste intenții și să vă fie de folos practic cele relatate pe parcurs. Rămânem în așteptarea unor eventuale sugestii, doleanțe cu referire la unele detalii, pe care le puteți expedia la adresa de serviciu a autorului.

Capitolul 1.

NOȚIUNI GENERALE DE ANATOMOFIZIOLOGIE CORONARIANĂ

1.1. Elemente de anatomie coronariană

Vascularizarea cordului se realizează prin două artere: coronara stângă sau trunchiul comun (TC) și coronara dreaptă (CD). Ele își au originea în sinusurile Valsalva, deasupra planului sigmoidelor aortice la joncțiunea sinotubulară. Trunchiul comun al coronarei stângi este scurt și se bifurcă în artera interventriculară anterioară (IVA), spranumită anterioară descendentă și artera circumflexă (Cx). Astfel irigarea miocardului se face prin intermediul a trei axe coronare principale: IVA, Cx și CD. Circulația coronară este de tip terminal: vasele subepicardice se divid progresiv în ramuri secundare care pătrund în grosimea miocardului și se epuizează la nivel subendocardic.

Din punct de vedere funcțional arterele coronare sunt vase de rezistență, cu o tunică musculară bine dezvoltată. Peretele coronar este constituit din trei straturi:

1. *Tunica endotelială* este stratul intern și are activitatea metabolică cea mai intensă. Principalele funcții ale endoteliului sunt cea anti-trombotică, vasodilatatoare, anti-proliferativă și anti-inflamatorie.

2. *Tunica medie* formată din celule musculare netede este responsabilă de echilibrul între vasoconstricție și vasodilatație (rezerva coronariană de flux).

3. *Adventicea* este stratul extern constituit din țesut conjunctiv de susținere și conține “*vasa vasorum*”.

Trunchiul comun are originea în sinusul Valsalva stâng la joncțiunea sinotubulară, are un diametru de 3,5–5 mm (maxim 10 mm) și lungime variabilă între 5 și 20 mm.

Artera interventriculară anterioară (IVA) continuă traiectul TC și coboară în șanțul interventricular anterior până la apex și este considerată artera coronară principală datorită distribuției ei la nivelul

peretelui antero-lateral al inimii și a septului interventricular în 2/3 anterioare. Este artera coronară cu numărul cel mai mare de ramuri secundare și furnizează următoarele ramuri principale:

1. *Ramurile diagonale* în număr de două sau trei irigă peretele anterolateral al VS și au dimensiuni variate, uneori asemănătoare cu ale vasului principal.

2. *Ramurile perforante septale* sunt responsabile de irigarea septului interventricular. Prima arteră septală (septala majoră) este un ram de calibru mai mare care irigă fasciculul His și ramurile acestuia.

IVA se împarte în trei segmente principale: proximal - cuprins între TC și originea primei diagonale sau a primei septale, mediu - care se întinde între prima și a doua diagonală și segmentul distal, cuprins între a doua diagonală și apex.

Artera circumflexă (Cx) are calibru asemănător cu IVA și după originea în TC se plasează în șanțul coronar stâng în vecinătatea inelului mitral posterior. Artera irigă miocardul peretelui lateral și posterior al VS și furnizează următoarele ramuri:

1. *Ramurile marginale* (1-3) irigă peretele lateral al VS și se interpătrund cu ramurile diagonale ale IVA. Ele mai poartă numele de “ramuri pentru marginea obtuză” a VS. În 10% din cazuri Cx este voluminoasă și ajunge în șanțul coronar stâng până la “crux cordis” pe fața diafragmatică a inimii și dă naștere arterei interventriculare posterioare (IVP) care irigă peretele inferior al VS. În acest caz se spune “**dominanță stângă**”- artera circumflexă este dominantă, iar coronara dreaptă va fi de obicei hipoplazică.

2. *Ramurile postero-laterale* irigă peretele postero-inferior al VS. Ele au dimensiuni variabile și pot fi voluminoase în cazul când artera Cx este dominantă.

Cx se împarte convențional în trei segmente: proximal cuprins între TC și originea primului ram marginal, segmentul mediu se întinde între primul și al doilea marginal și segmentul distal cuprins între originea ultimului ram marginal și cea a ramurilor postero-laterale.

Artera coronara dreaptă (CD) își are originea în sinusul Valsal-

va drept și se împarte și ea în trei segmente: cel proximal este scurt și se întinde de la ostiu până la primul cot al vasului, segmentul mediu este cel mai lung și corespunde traiectului vasului în șanțul coronar drept și segmentul distal, ce se întinde între genunchiul distal și “crux cordis” unde CD se bifurcă în ramul IVP și cel PL. Ramurile principale ale coronarei drepte sunt următoarele:

1. *Ramuri atriale*: artera nodului sinuzal, artera infundibulară pentru tractusul de eiecție a VD (“artera conului pulmonarei”), ramurile marginale pentru ventriculul drept, cunoscute sub numele de „ramuri pentru marginea acută” a inimii, artera interventriculară posterioară (IVP) cu origine la nivelul “crux cordis” și irigă peretele inferior al VS și treimea inferioară a septului interventricular. La 90% din subiecți ramul IVP are originea în CD, situație cunoscută sub termenul de **“dominanță dreaptă”**. IVP dă naștere arterei nodului atrioventricular în 90% din cazuri și irigă joncțiunea și fasciculul His.

2. *Ramurile posterolaterale (PL)* sunt complementare ramurilor omonime ale Cx și vascularizează pereții posterior și lateral ai VS.

Arterele coronare pot prezenta anomalii congenitale din care cele mai frecvente sunt următoarele:

1. Originea Cx în segmentul proximal al CD
2. Emergența CD în aorta ascendentă, deasupra joncțiunii sinotubulare,
3. Originea CD în sinusul Valsalva stâng
4. Originea TC în artera pulmonară, asociată cu risc de moarte cardiacă subită.

Venele coronare însoțesc arterele omonime și colectează sângele venos miocardic în sinusul coronar care se varsă în atriul drept.

1.2. Fiziologia circulației coronariene

În condiții normale consumul miocardic de oxigen (MVO_2) este de 15 ml/min la 100g de țesut și crește la efort numai prin creșterea fluxului sanguin coronar.

- **Factorii determinanți ai consumului miocardic de oxigen** sunt considerați ca fiind majori și minori (tab. 1.).

Tabelul 1. Factorii determinanți ai consumului miocardic de oxigen

Factori majori	Factorii minori
Tensiunea intraparietală	Menținerea viabilității celulare în condiții bazale
Contractilitatea (inotropismul)	Geneza potențialului de acțiune
Frecvența cardiacă	Cuplarea excitației cu contracția
	Concentrația sanguină și tisulară a catecolaminelor
	Prelucrarea acizilor grași

Tensiunea intraparietală reprezintă factorul major al MVO_2 , deoarece miocardul consumă cel mai mult oxigen în timpul lucrului mecanic responsabil de ejeție. Tensiunea intraparietală rezultă din ecuația Laplace ($T = (P \times R)/G$) în care P este presiunea intracavitară, R = raza cavității ventriculare și G = grosimea parietală. Creșterea presiunii intracavitare (ex. stenoza aortică) sau a diametrului VS (ex. insuficiența aortică sau mitrală) cresc tensiunea intraparietală și implicit MVO_2 care este maximal în timpul sistolei ventriculare datorită tensiunii intraparietale mai mari.

Inotropismul sau contractilitatea este o proprietate miocardică intrinsecă ce se apreciază prin viteza de creștere a presiunii intra-miocardice în timpul contracției izovolumice (dp/dt) sau prin viteza de scurtare a fibrelor miocardice. Inotropismul este crescut de eliberarea de catecolamine sau de alte substanțe inotrop pozitive, precum și de creșterea frecvenței cardiace.

Frecvența cardiacă crește lucrul mecanic cardiac în unitatea de timp și crește inotropismul, ambele având efect de creștere a MVO_2 .

Determinanții minori ai MVO_2 corelează cu consumul de O_2 în condiții metabolice bazale, precum menținerea viabilității celulare și a potențialului de membrană și geneza potențialului de acțiune.

Determinanții aportului miocardic de oxigen

Debitul coronarian de repaus reprezintă 4–5% din debitul cardiac și este de 100–250 ml/min. În timpul efortului debitul coronar poate crește de 4-5 ori față de valorile de repaus. Miocardul utilizează din sângele arterial cca 75% din oxigen în repaus (aproximativ 12 ml oxigen/100 ml de sânge). În cazul creșterii necesarului miocardic de oxigen la efort acesta nu se poate obține prin creșterea suplimentară a extracției din sângele arterial. Singura modalitate eficientă de creștere a aportului de oxigen o reprezintă creșterea fluxului sanguin coronar. Fluxul coronarian este determinat numai de modificările rezistenței vasculare coronare care sunt responsabile de adaptarea debitului la creșterea necesarului de oxigen, deoarece presiunea de perfuzie este reglată strict de reflexele baroreceptoare. Cu alte cuvinte creșterea fluxului sanguin miocardic se face de fapt numai prin reducerea rezistenței vasculare coronare.

- **Presiunea de perfuzie coronariană** rezultă din diferența dintre presiunea aortică și cea din atriu drept. Teoretic creșterea presiunii de perfuzie ar trebui să ducă la creșterea debitului coronar. În condiții normale reflexele baroreceptorii cu origine în arcu aortic și sinusurile carotide mențin presiunea de perfuzie în limite stricte, astfel încât aceasta are un rol limitat în creșterea fluxului sanguin coronar. Chiar atunci când presiunea sistolică scade sub 80 mmHg autoreglarea dependentă de reflexele baroreceptoare poate asigura o presiune de perfuzie suficientă. În condiții patologice, prin apariția stenozei coronare semnificative, scăderea presiunii de perfuzie distal de leziunea stenoizantă poate reduce debitul coronar.

Rezistența vasculară coronară este factorul major de influențare a fluxului coronar și are trei componente:

- a. Rezistența de flux a vaselor mari epicardice (R_1); este minimă dacă vasele sunt normale și crește progresiv odată cu severitatea stenozei aterosclerotice peste 50% din lumenul vascular.

- b. Rezistența arterelor și arteriolelor intramurale (20–200 micrometri: R_2) este componenta cea mai dinamică și este responsabilă de rezerva coronariană de flux.

c. Rezistența compresivă extravasculară (R3) este determinată de compresia intermitentă a circulației prin contracția miocardului în timpul sistolei și este mai mare în straturile subendocardice. Densitatea mai mare a capilarelor în straturile subendocardice compensează fenomenul de compresie extravasculară. În timpul diastolei R3 este determinată de presiunea diastolică din VS.

Rezistența vasculară coronariană poate scăde prin vasodilatație de 4-5 ori în timpul efortului față de valoarea de repaus datorită hipoxiei tisulare care acționează prin mecanisme metabolice locale și este controlată prin:

Autoreglarea fluxului coronarian asigură menținerea constantă a debitului coronar independent de presiunea de perfuzie și acționează concordant cu reflexele baroreceptoare. Autoreglarea se realizează prin echilibrul între vasodilatație și vasoconstricție la nivelul vaselor epicardice. Ea este eficace la valori presionale medii cuprinse între 40 și 160 mmHg. Când presiunea de perfuzie scade sub limita inferioară a autoreglării coronarele subepicardice sunt dilatate maximal, iar fluxul va depinde exclusiv de presiunea de perfuzie. În acest caz scăderi mici ale presiunii de perfuzie sunt urmate imediat de reducerea marcată a fluxului sanguin.

Adenozina este principalul metabolit vasodilatator responsabil de autoreglare. Ea se produce prin degradarea excesivă a ATP în AMPc în timpul ischemiei; concentrația de adenozină din lichidul interstițial este invers proporțională cu fluxul coronar. Ea produce vasodilatație prin intermediul receptorilor specifici (A2) aflați pe celulele musculare netede din peretele vascular. Activarea receptorilor A2 determină creșterea AMPc intracelular, ceea ce reduce Ca din citosol, cu efect vasodilatator. Adenozina este implicată în fenomenul de preconditionare ischemică, prin care miocardul este protejat în cursul ischemiei acute se vede dacă aceasta este precedată de perioade variate de ischemie pasageră.

Particularități ale metabolismului miocardic. Miocardul, spre deosebire de mușchii scheletici, nu are o perioadă de relaxare prelungită, și nu are posibilitatea de a acumula datorie de oxigen, de-

oarece metabolismul său este predominant aerob. În cazul unei suprasolicitări, miocardul nu poate crește coeficientul de extracție, fiind extrem de desensibil la tulburările circulației coronariene. Substratul energetic preferențial al miocardului în constituie acizii grași (AG), care furnizează prin degradare o mare cantitate de energie, dar ei sunt metabolizați exclusiv pe cale aerobă. AG provin din trigliceridele plasmatică, hidrolizate sub acțiunea lipoproteinlipazei. Metabolizarea exclusiv aerobă la nivel miocardic a AG implică formarea Acetil CoA, degradarea oxidativă a acestora la nivel mitocondrial prin betaoxidare, după transferul prin membrana mitocondrială datorat legării grupării acetil de *carnitină*.

Glucosa reprezintă un substrat energetic important pentru miocard în condiții de hipoxie. Pătrunderea glucozei în celula miocardică se face prin mecanism insulino-dependent, prin intermediul receptorilor de glucoză GLUT4. Toate reacțiile se petrec în citoplasmă și duc la câștig net de 2 molecule de ATP. Cea mai mare parte de ATP este utilizată la nivel celular ca furnizor de energie pentru procese de reparare și regenerare, activitatea electrică a celulei și pentru contracția celule miocardice. O parte din ATP este folosit pentru sinteza de *creatinfosfat* prin fosforilarea creatinei sub acțiunea *creatinfosfokinazei* citoplasmatică și mitocondriale, utilizat atunci, când necesarul energetic crește rapid.

Factorii neurogeni presupun inervația adrenergică și parasimpatică a coronarelor, care poate influența fluxul sanguin. Stimularea simpatică determină vasoconstricție prin stimularea alfa-receptorilor care se găsesc predominant în coronarele mari subepicardice. În condiții patologice stimularea alfa anormală poate fi responsabilă de apariția spasmului întâlnit în angina vasospastică. Beta-receptorii coronarieni sunt de tip beta-2 și se găsesc predilect în arteriolele mici de rezistență. Stimularea lor poate induce vasodilatație moderată, iar inhibiția prin betablocante poate determina vasoconstricție, de exemplu în angina Prinzmetal. În condiții fiziologice stimularea simpatică are ca efect global creșterea fluxului coronar prin vasodilatația indusă metabolic a coronarelor de rezistență, deoarece efectul beta-adrenergic (vasodilatator) predomină asupra celui alfa-adrenergic (vasoconstrictor).

Efectele *sistemului nervos parasimpatic* asupra circulației coronare sunt controversate. În mod normal stimularea vagală produce vasodilatație coronariană moderată cu redistribuția fluxului către zonele subendocardice, mediată de oxidul nitric. Disfuncția endotelială indusă de HTA, dislipidemie, diabet sau fumat determină un răspuns paradoxal vasoconstrictor la stimularea cu acetilcolină. Aceasta determină vasodilatație în arterele epicardice cu endoteliu normal și vasoconstricție în segmentele de vas infiltrate aterosclerotice.

Reglarea endotelială depinde de integritatea funcțională a celulelor endoteliale și se exercită prin intermediul unor factori paracrini eliberați local. Endoteliul normal eliberează *oxidul nitric* (NO) sau „endothelium-derived relaxing factor” (EDRF). NO este produs în celulele endoteliale din L-arginină sub acțiunea NO-sintetazei endoteliale (eNOS). Difuzia NO în mușchiul neted vascular determină creșterea guanozin-monofosfatului ciclic (GMPc) intracelular cu reducerea disponibilului de calciu în citosol urmată de vasodilatație. Creșterea activității eNOS se poate obține prin creșterea fluxului coronar (stresul de „forfecare” sau „shear stres”) determinat în situații fiziologice de efortul fizic. Fenomenul poartă numele de vasodilatație mediată de flux și depinde de producerea NO. Producerea de NO mai poate fi stimulată de hipoxie, bradikinină și produșii de agregare plachetară (trombina, serotonina, ADP). În condiții patologice diabetul zaharat, HTA, dislipidemia și fumatul duc la apariția disfuncției endoteliale cu inactivarea NO de către anionul superoxid generat prin stres oxidativ, comun tuturor acestor factori de risc. Pierderea vasodilatației coronare induse de NO joacă un rol important în dezvoltarea ischemiei miocardice la pacienții cu ateroscleroză coronară.

Prostaciclina (PGI₂) este produsă din acidul arachidonic sub acțiunea ciclo-oxigenazei (COX-1) și are efect vasodilatator asociat cu inhibarea agregării plachetare. În condiții normale producția endotelială de PGI₂ este redusă, dar poate deveni relevantă în condiții patologice mai ales în menținerea tonusului vaselor colaterale. *Endotelinele* (ET-1, ET-2 și ET-3) sunt polipeptide sintetizate de endoteliu care induc vasoconstricție prelungită spre deosebire de factorii

vasodilatatori (NO, PGI-2) care au acțiune de scurtă durată. Pe lângă acest efect, ET au efect proliferativ asupra celulelor musculare netede și induc remodelare vasculară prin intermediul unor receptori celulari specifici (ET-A și ET-B). Concentrația plasmatică de endotelină este crescută în insuficiența cardiacă, în HTA și la pacienții cu sindrom coronarian acut.

Rezerva coronariană de flux se definește prin capacitatea de creștere a fluxului coronar ca răspuns la vasodilatație maximală. Hiperemia apare la nivelul miocardului distal de stenozele coronare severe prin acumularea intramiocardică de metaboliți vasodilatatori (adenozină, NO, prostaciclina). Vasele de rezistență intramiocardică sunt dilatate maximal prin mecanism metabolic, iar fluxul coronar depinde direct de presiunea de perfuzie aortică și nu mai depinde de mecanismele de auto-reglare a fluxului descrise mai sus. Rezerva coronariană de flux este redusă în prezența stenozelor coronare aterosclerotice, dar și în hipertrofia VS de cauze variate (cardiomiopatia hipertrofică, stenoza aortică sau cardiopatia hipertensivă). În aceste condiții reducerea rezervei coronare se datorește atât modificărilor morfologice sau funcționale ale microcirculației, cât și unor factori extravasculari (hipertrofie miocitară și reducerea raportului între microcirculație și masa miocardică) care duce la apariția ischemiei miocardice în lipsa leziunilor stenozante pe vasele mari. Reducerea rezervei coronare de flux este cauza ischemiei și în angina cu coronare subepicardice normale (sindromul X coronarian).

Rezerva coronariană de flux se poate determina prin metode imagistice neinvazive (scintigrafie miocardică SPECT sau PET) sau invazive prin cateterism cardiac cu măsurarea directă a presiunilor sau a vitezelor de flux în aortă și intracoronarian; acestea sunt cele mai fiabile. Măsurătorile se efectuează în condiții bazale și după administrarea de medicamente cu care se obține vasodilatație maximală în coronarele mici intramurale (ex. adenzină, dipiridamol). Măsurarea rezervei coronare de flux este utilă mai ales pentru evaluarea semnificației funcționale a stenozelor moderate la angiografie (50-70%) și pentru aprecierea semnificației stenozelor seriate.

Durata diastolei este al treilea factor care influențează aportul miocardic de oxigen. În timpul tahicardiei durata totală a diastolei se scurtează, ceea ce reduce fluxul coronarian, pe lângă creșterea consumului de oxigen. Reducerea duratei diastolei asociată cu creșterea rezistenței vasculare compresive prin creșterea duratei sistolei poate determina apariția ischemiei miocardice.

Capitolul 2 .

CARDIOPATIA ISCHEMICĂ

2.1. Noțiuni generale

Cardiopia ischemică (CPI), care este cauza definitorie a anginei pectorale, include un grup de sindroame clinice cauzate de ischemie miocardică, instalată în consecința dezechilibrului între fluxul sanguin coronarian (oferta de oxigen către mușchiul cardiac) și necesitățile miocardice (cererea de oxigen).

CPI are un impact major asupra morbidității și mortalității în societățile industrializate și suscită costuri considerabile sistemelor de sănătate publică. Din aceste motive boala este larg studiată din punct de vedere epidemiologic. Cel puțin un sfert din IMA sunt nediagnosticate (asimptomatice sau atipice), diagnosticul stabilindu-se tardiv pe baza ECG. Se estimează că în 2020 bolile cardiovasculare ar putea deveni principala cauză de deces la nivel global.

Prevalența CPI este dificil de estimat la nivel global. Doar în țările din America de Nord, Europa precum și în Japonia există cifre exacte. Pe de altă parte, în lipsa dovezilor riguroase care obiectivează suferința ischemică sau a studiilor necropsice, boala poate fi supraestimată. În SUA prevalența CPI este de cca 2,9% din populația generală. Suferința este mai frecventă la bărbați cu vârsta de 60 de ani, femeile fiind protejate hormonal până la instalarea menopauzei. De menționat, că la femei CPI debutează cu angină pectorală, pe când la bărbați prima formă de manifestare a bolii este sindromul coronarian acut sau infarct miocardic acut.

Incidența cardiopatiei ischemice este foarte variată în funcție de regiunea geografică, fiind cuprinsă între 1,5/1000 în Japonia și 19,8/1000 în Finlanda la bărbații între 40–59 ani. Cea mai înaltă inci-

dență este în America de Nord, Europa de Nord și Centrală, pe când în țările mediteraneene este mai scăzută. Incidența diferită a CPI în cadrul țărilor Uniunii Europene a fost explicată prin prevalența diferită a factorilor de risc și a stilului de viață. Societatea Europeană de Cardiologie a elaborat din acest motiv criterii diferite de risc de mortalitate cardiovasculară în țările nord-europene (cu risc crescut) exprimate prin scala SCORE (vezi anexa 1).

CPI prezintă mai multe forme clinice în funcție de prezența sau absența durerii. **Angina pectorală (AP)** se caracterizată prin durere toracică tipică sau boală ischemică nedureroasă (silențioasă). **Angina pectorală** poate fi **stabilă (de efort)** sau **instabilă**. Forma acută a CPI cu durere de repaus, ce reprezintă urgență de internare, este reprezentată de **sindroamele coronariene acute (SCA)**. Clasificarea acestora se face în funcție de modificările ECG la prezentare în **SCA fără supradenivelare de segment ST** și **SCA cu supradenivelare de segment ST**, definit ca infarct miocardic acut transmural (tab. 2)

Tabelul 2. **Formele clinice ale cardiopatiei ischemice**

Acute	• Angina instabilă • Infarctul miocardic acut
Cronice	• Angina pectorală stabilă (de efort) • Tulburări de ritm și de conducere • Moartea subită cardiacă • Ischemia silențioasă • Insuficiența cardiacă ischemică/cardiomiopatia dilatativă ischemică • Insuficiența mitrală ischemică

Termenul de **angină funcțională** definește situațiile în care este prezent un dezechilibru dintre flux și necesarul de oxigen fără afectare coronară propriu-zisă, ca de exemplu în anemie, stenoza aortică, cardiomiopatie hipertrofică, tireotxicoză.

2.2. Etiologia cardiopatiei ischemice. Factorii de risc

Etiologia CPI este reprezentată în principal de afectarea arterelor coronariene mari - epicardice, care în 95% dintre cazuri este de genă aterosclerotică. Anomaliile congenitale coronariene, emboliile coronare și angina microvasculară reprezintă situații etiopatogenice mult mai rare.

Ateroscleroza este o boală inflamatorie a peretelui arterial indusă de lezarea continuă sau acută repetată a endoteliului cu debut foarte precoce încă din prima decadă a instalării. Nivelele crescute de lipoproteine de densitate joasă – LDL colesterol, HTA, diabetul zaharat, tabagismul, homocisteina, inflamația locală și cea sistemică, scăderea nivelului lipoproteine de densitate înaltă –HDL colesterol, precum și alți factori așa ca stresul psiho-social, hipercoagulabilitatea, iradierea au un rol important în aterogeneză.

Factori de risc sunt grupați în *tradiționali* și *moderni* (fig.1); *modificabili* și *nemodificabili*. Dintre **factorii tradiționali nemodificabili** de menționat vârsta, sexul și antecedentele familiale de cardiopatie ischemică, ceilalți fiind atribuiți la riscurile modificabile.

Un rol important în patogenia aterosclerozei îl au și factorii genetici și stilul de viață. Unele polimorfisme genice cum sunt cele ale enzimei de conversie a angiotensinei, ale metabolismului lipoproteinelor, ale determinismului TA, inflamației și stres-ului oxidativ au fost corelate modest cu progresia aterosclerozei coronare și instalarea SCA.

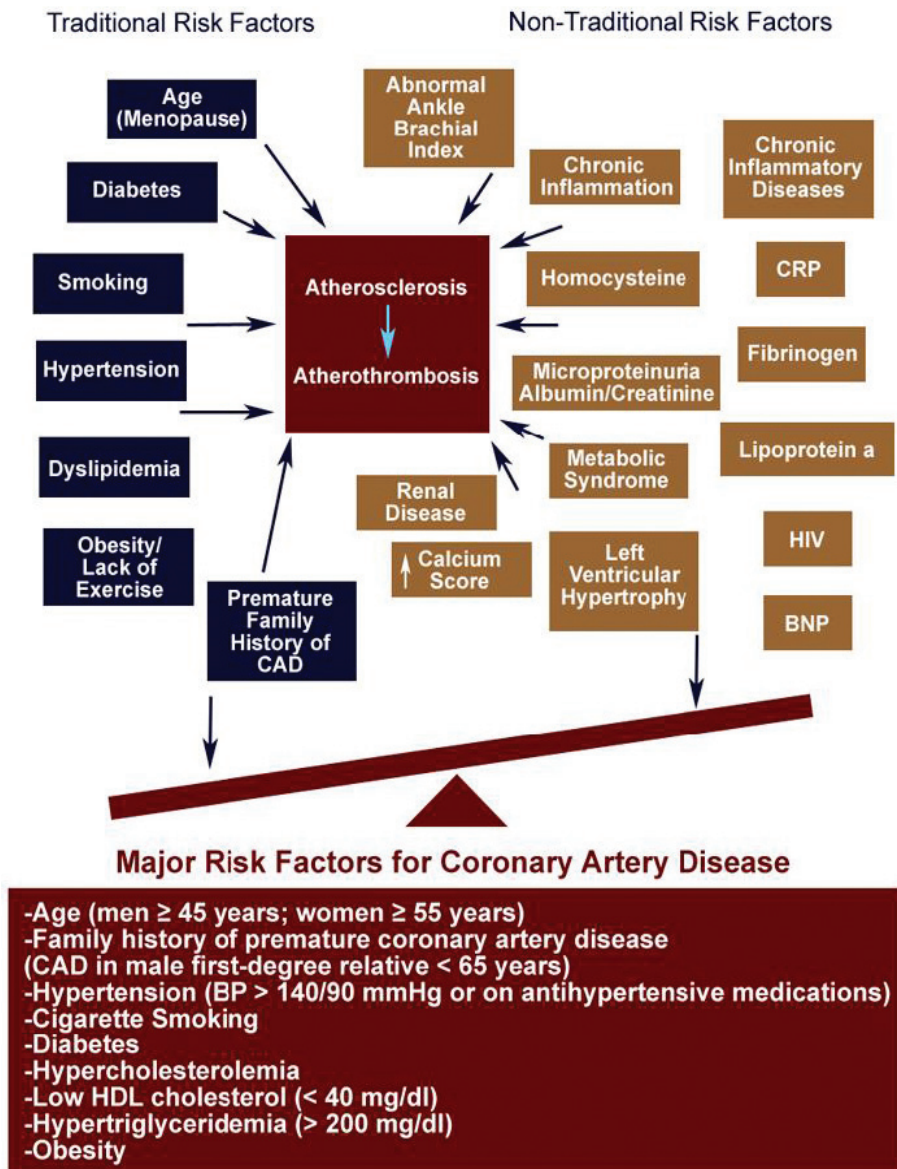


Figura 1. Factori de risc tradiționali și factori de risc moderni

Dislipidemia

Există o relație strânsă între nivelul mediu de colesterol într-o populație și morbi-mortalitatea de cauză cardiovasculară. Studiile epidemiologice au demonstrat o creștere a incidenței manifestărilor aterosclerotice în populațiile în care nivelul colesterolului total seric au depășit valoarea de 150 mg/dl (3,9 mmol/l). Numeroase studii indică faptul că scăderea colesterolului prin tratament cu statine diminuează în mod semnificativ riscul cardiovascular. Mai mult, scăderea concentrației de colesterol determină încetinirea progresiei leziunilor aterosclerotice. Se estimează că dislipidemia este prezentă la peste 70% din pacienții cu boală cardiacă ischemică. Bilanțul lipidic este necesar la toți pacienții la care se dorește evaluarea riscului de ateroscleroză. Acest bilanț cuprinde dozarea colesterolului total, colesterolului LDL, HDL colesterolului și a trigliceridelor. Toate fracțiunile lipidice au rol în procesul de ateroscleroză.

Hipertensiunea arterială

Ateroscleroza afectează doar vasele arteriale, este demonstrat că sectoarele cu presiune joasă nu dezvoltă niciodată această anomalie (cu excepția plasării unei vene în sectorul arterial - este cazul by-pass-ului aorto-coronarian cu graft venos - la care vena se arterializează și poate fi atinsă de un proces de ateroscleroză). Studiile au demonstrat faptul că o creștere a tensiunii arteriale predispune la ateroscleroză printr-un mecanism de disfuncție și denudare endotelială, care favorizează trecerea LDL-colesterolului subendotelial. Există o relație lineară între presiunea arterială sistolică, cea diastolică și riscul de ateroscleroză la nivel coronarian. Studiile clinice au demonstrat faptul că scăderea presiunii arteriale duce la scăderea riscului de infarct de miocard.

Tabagismul este cel mai puternic factor de risc accelerator al aterosclerozei și al complicațiilor sale. Relația dintre tabagism și infarctul de miocard se manifestă prin creșterea importantă a incidenței infarctului la pacienții fumători. Mai mult, oprirea fumatului duce la diminuarea riscului de apariție a bolii coronariene acute. Există de asemenea o relație importantă între fumat și moartea subită; marea majoritate a deceselor subite la subiecții peste 45 de ani este legată

de existența unei boli coronariene. La autopsie se descoperă frecvent plăci de aterosclerose bogate în lipide, ulcerate și trombozate, plăci ce apar mai frecvent la fumători.

Fumatul acționează printr-o serie de mecanisme în procesul aterosclerotic. Se asociază cu un efect negativ asupra lipidelor serice și cu insulino-rezistența. Radicalii liberi eliberați prin fumatul de țigarete determină distrucția lipidelor, cu formarea de particule oxidate proaterogene, în special LDL colesterol oxidat. Același efect se observă și la pacienții fumători pasivi.

De asemenea, fumatul activează sistemul nervos simpatic, cu creșterea alurii ventriculare și a tensiunii arteriale, cu vasoconstricție tegumentară și coronariană. Fumatul determină un status protrombotic prin inhibarea eliberării plasminogenului tisular la nivelul endoteliului, creșterea concentrației fibrinogenului plasmatic, creșterea activității plachetare, creșterea expresiei factorului tisular, creșterea vâscozității sângelui prin poliglobulia secundară. Poate determina stres vascular parietal prin tulburările de producție ale prostaciclinelor și creșterea interacțiunii între plachete și endoteliu. De asemenea, fumatul scade dilatația dependentă de endoteliu și rezerva coronariană de flux și potențează disfuncția endotelială indusă de dislipidemie. Efectele inflamatorii ale fumatului induc creșterea concentrației serice de proteină C reactivă și fibrinogen, precum și a moleculelor de adeziune solubile. Fumatul determină și creșterea concentrațiilor plasmatiche de homocisteină ce determină injurie vasculară prin mecanisme multiple.

Diabetul zaharat, atât cel non-insulinic cât și cel insulino-dependent, este un factor de risc important pentru ateroscleroză. Diabetul este implicat în procesul aterosclerotic printr-o serie de mecanisme incomplet cunoscute. Rezistența la insulină, hiperinsulinemia, intoleranța la glucoză par să favorizeze ateroscleroza, în principal prin inducerea disfuncției mecanismelor moleculare ale homeostaziei endoteliale. El se asociază cu leziuni aterosclerotice multiple și cu un risc mai mare de tromboză intraarterială, în plus microangiopatia diabetică fiind un factor de risc suplimentar pentru leziuni cutana-

te periferice. Riscul maladiilor cardiovasculare în DZ este cu atât mai mare cu cât nivelul glicemiei este mai puțin controlat. Valoarea HbA1c poate fi de un real ajutor în acest sens. Totuși, studiile ce au încercat un control strict al valorilor glicemice, în special la pacienții vârstnici, nu au dovedit o scădere dramatică a incidenței complicațiilor aterosclerotice. De consemnat faptul că un control riguros al celorlalți factori de risc ai aterosclerozei este cu atât mai important la un diabetic. De asemenea, diabetul se asociază frecvent cu dislipidemie și obezitate, care predispune la sedentarism, favorizând procesul aterosclerotic.

Sedentarismul este asociat cu riscul de infarctul de miocard, iar activitatea fizică regulată reprezintă un factor de protecție major împotriva complicațiilor aterosclerozei.

Obezitatea și sindromul metabolic întrunesc de fapt un complex de simptome care sunt legate de o hiperactivitate a sistemului simpatic. Conceptul de „sindrom X metabolic” reprezintă o tentativă de integrare a acestor observații clinice și experimentale într-un cadru fiziologic coerent. Sindromul metabolic nu reflectă un singur proces de boală. Existența sindromului metabolic în practică se definește ca o asociere a cel puțin trei din următorii factori de risc ai aterosclerozei:

1. *Toleranță alterată la glucoză sau glicemie moderat crescută (1,2g/l)*
2. *Trigliceride mai mari de 1,7g/l*
3. *HDL colesterol <1.03 mmol/l la bărbați și <1.29 mmol/l la femei*
4. *Circumferința taliei >102 cm la bărbați și >88 cm la femei*
5. *Hipertensiunea arterială >130/85 mmHg*

Diagnosticul de ateroscleroză poate fi astfel bănuț în prezența mai multor factori de risc ai aterosclerozei. Mai mult, se pune problema de determinare a nivelului absolut de risc a unui pacient care nu are o manifestare clinică secundară aterosclerotică dar are factori de risc pentru ateroscleroză. Există numeroase formule de calcul și scheme propuse pentru calcularea riscului. Cea mai simplă metodă este cea de cumulare a factorilor de risc ai aterosclerozei (tab 3).

Tabelul 3. Procedura de evaluare a riscului cardiovascular absolut

Factori de risc	Bărbat, puncte	Femeie, puncte
Sexul	1	0
Vârsta	>50 = 1 punct	>55 ani = 1 punct
Antecedentele eredo-colaterale de boli cardiovasculare	1	1
LDL colesterol >1,6 mmol/l	1	1
HTA	1	1
Diabetul zaharat	2	2
Tabagismul	2	2

Un număr de factori de risc mai mare de 3 și/sau **un scor de peste 5** puncte plasează pacientul în categoria cu **risc înalt** și necesită inițierea unei atitudini terapeutice de modificare a acestor factori de risc (în cazul factorilor ce pot fi modificați). Această evaluare cuprinde doar factorii de risc clasici ai aterosclerozei de aceea, acest tip de evaluare necesită probabil o revizuire care să includă și factorii de risc descriși recent.

Calculul matematic al factorilor de risc se asociază unui examen clinic riguros. Există și metode imagistice ca de exemplu ecotomografia arterelor carotide, de determinare directă a existenței plăcilor de aterom la nivelul arterelor, a căror semnificație prognostică este disputată în numeroase studii, dar care are o utilitate practică limitată.

După stabilirea riscului cardiovascular un rol important în managementul acestui pacient îl are relația medic-pacient. Modificarea factorilor de risc cardiovasculari nu se poate face decât printr-o colaborare strânsă între medic și pacient, acesta din urmă trebuind să fie foarte bine informat asupra riscului și asupra metodelor prin care acest risc poate fi diminuat. De consemnat că prezența factorilor de risc ai aterosclerozei într-o primă etapă asimptomatică a bolii necesită o complianță crescută a pacientului pentru modificarea stilului de viață.

2. 3. Patogenia aterosclerozei

Fenomenul de aterogeneză începe prin infiltrarea lipidică la nivelul intimei, ce antrenează o îngroșare a acesteia. Ulterior are loc proliferarea celulelor musculare netede și a țesutului conjunctiv, cu formarea unei plăci instabile inflamatorii, cu un nucleu necrotic central bogat în detritusuri celulare, cristale de colesterol și calciu, încastrate într-o capsulă fibroasă formată din celule musculare netede, celule spumoase și cristale de colesterol, cu distrucția concomitentă a membranei limitante elastice interne. Există mai multe stadii ale procesului ateromatos, exprimate prin leziuni histopatologice tipice (tab. 4).

Striurile lipidice reprezintă prima fază a aterosclerozei din punct de vedere histopatologic. Are loc o îngroșare focală a intimei, prin creșterea numărului de celule netede și a matricei extracelulare. Aceste celule netede, derivate din celulele stem hematopoietice migrează și proliferază la nivelul intimei. Ulterior are loc o acumulare intracelulară și extracelulară de lipide ce generează formarea striurilor lipidice. Biglicanul, un proteoglican cu greutate moleculară mică de tip dermatan sulfat poate fi detectat la nivelul intimei segmentelor aterosclerotice coronariene. El poate atrage și lega lipoproteine, inclusiv apolipoproteina E, VLDL, LDL și HDL. Striurile lipidice conțin și macrofage cu un număr variat de limfocite T. Pe măsură ce aceste leziuni evoluează, din ce în ce mai multe celule musculare netede migrează la nivelul intimei. Celulele musculare netede aflate în profunzimea stratului de striuri lipidice pot fi distruse prin apoptoză, proces ce se asociază cu infiltrare suplimentară de macrofage și detritusuri citoplasmatică care se pot calcifica, determinând astfel tranziția striurilor lipidice către placa de aterom.

Placa fibroasă reprezintă striuri lipidice ce evoluează prin acumulare de țesut conjunctiv, cu creșterea numărului de celule musculare netede și lipide, frecvent cu un nucleu extracelular lipidic.

Leziunile avansate sunt reprezentate de plăcile fibroase ce conțin un nucleu lipidic necrotic bogat în lipide, care poate eventual să prezinte calcificări. Aceste leziuni avansate sunt asociate cu remodelare la nivelul arterelor coronare. Există o remodelare pozitivă definită ca o creștere locală compensatorie a diametrului vascular, ca răspuns la creșterea volumului plăcii (ateroscleroză extinsă) și o remodelare negativă definită

ca o scădere a suprafeței membranei elastice externe, cu scăderea diametrului vascular la nivelul leziunii aterosclerotice (ateroscleroză obstructivă). Remodelarea pozitivă se consideră a fi un mecanism compensator în boala arterială coronariană precoce, ce previne pierderea de lumen vascular în opoziție cu creșterea în volum a plăcii de aterom. Există corelații între tipul de remodelare și tipul de placă. Remodelare pozitivă se asociază cu plăcile complexe, instabile, la pacienții ce se prezintă cu angor instabil, în timp ce remodelarea negativă se asociază cu plăci cu volum scăzut, stabile, la pacienți ce prezintă angor stabil.

Placa complicată se manifestă prin ulceratie, tromboză, ruptură, anevrism sau embolie. Evoluția plăcii de aterom se face în mai multe etape, în care placa de aterom stabilă devine prin una din complicațiile descrise mai sus instabilă, ulterior trecând din nou într-un stadiu stabil sau complicându-se major.

Plăcile de aterom apar la nivelul arterelor coronare și la nivelul aortei abdominale înainte să atingă arterele iliace și carotide. Anumite artere, cum ar fi arterele mamare, axilare și carotide externe nu sunt decât rareori prinse în procesul de ateroscleroză, iar atunci când sunt afectate ele sunt cuprinse tardiv în acest proces. Astfel se explică de ce manifestările cardiace sunt mai frecvente decât ocluziile carotidiene și le preced cu aproximativ 10 ani.

De remarcat, că plăcile de aterom sunt importante prin consecințele lor. Tromboza arterială este unul din elementele evolutive importante ale procesului de ateroscleroză. Placa de aterom o perioadă lungă de timp evoluează subendotelial, fără a perturba hemodinamica vasului, acesta adaptându-se prin modificarea conformațională a peretelui (remodelarea pozitivă) astfel încât diametrul lumenului rămâne nemodificat. Atunci însă când placa de aterom atinge o grosime critică (aproximativ 40% din grosimea peretelui vascular) vasul își pierde această capacitate de adaptare, devine rigid, iar placa de aterom începe să se dezvolte spre lumen, determinând diminuarea progresivă a diametrului vascular. Mecanismul de creștere în grosime a plăcilor de aterom se bănuiește a fi un proces continuu de microleziuni și microtromboze.

Se disting două tipuri de plăci de aterom: *plăcile cu nucleu bogat în lipide*, cu o capsulă subțire, fragilă, predispuse ulcerării și trombozei (placa vulnerabilă) și *plăcile vechi, fibroase, cu conținut mai sărac*

în *colesterol* ce sunt înconjurate de o capsulă mai groasă și care sunt mai stabile și mai puțin predispuse trombozei acute (placa stabilă).

Probabilitatea de apariție a accidentelor clinice la nivelul plăcilor de aterom crește cu cât numărul de plăci crește, deci proporțional cu extinderea morfopatologică a procesului de ateroscleroză. Se invocă mulți factori ce concură în patogeniza plăcii de aterom: disfuncția endotelială, dislipidemia, factorii inflamatori și imunologici, ruptura plăcii și fumatul.

Tabelul 4. Clasificarea morfostructurală a leziunilor aterosclerotice elaborată de Asociația Americană a Inimii - American Heart Association (AHA)

Gradația AHA	Criterii histopatologice	Criterii și dovezi macroscopice
0	Arteră normală cu sau fără îngroșarea adaptivă a intimei	Țesut normal
1	Macrofage izolate cu conținut lipidic; fără lipide extracelulare; Creștere adaptivă variabilă a intimei vizibilă cu colorație lipidică	Leziune aterosclerotică inițială, uneori vizibilă macroscopic
2	Numeroase macrofage, uneori în straturi, cu particule fine de lipide extracelulare; îngroșare intimală adaptivă variabilă	Striuri lipidice vizibile macroscopic
3	Macrofage numeroase, cu depozite lipidice extracelulare importante; fără miez lipidic bine definit	Plăci lipidice, striuri lipidice, leziuni intermediare sau leziuni de tranziție
4	Numeroase macrofage cu lipide extracelulare ce prezintă miez lipidic bine definit, dar cu suprafață luminală acoperită de intimă relativ normală	Aterom, placa fibroasă
5	Numeroase macrofage cu miez lipidic unic sau multiplu bine definit, cu capsulă fibroasă reactivă bine definită, cu vascularizație sau impregnare calcică	Fibroaterom, placă fibroasă
6	Toate formele enumerate anterior plus defecte de suprafață cu hematohem, hemoragie sau tromboză	Leziune complicată

Disfuncția endotelială indusă de dislipidemie este una din etapele fundamentale în inițierea procesului aterosclerotic. Modificările precoce ce preced formarea plăcii de aterom au loc la nivelul endoteliului. Aceste modificări includ creșterea permeabilității endoteliale pentru lipoproteine și alți constituenți plasmatici, ce este influențată de oxidul nitric, prostaciclina, factori derivați din plachete, angiotensină II și endotelină. Are loc adeziunea endotelială a leucocitelor mediată de L-selectină, integrine, celule de adeziune placheto-endotelială de tip 1, celule de adeziune vasculo-celulară de tip 1. Ulterior are loc migrarea leucocitelor în peretele arterial, mediată de lipoproteinele oxidate cu greutate moleculară mică, monocite chemotactice, interleukina 8, factorul de creștere derivat din plachete, factorul de stimulare al coloniilor de macrofage și osteopontină (fig. 2).

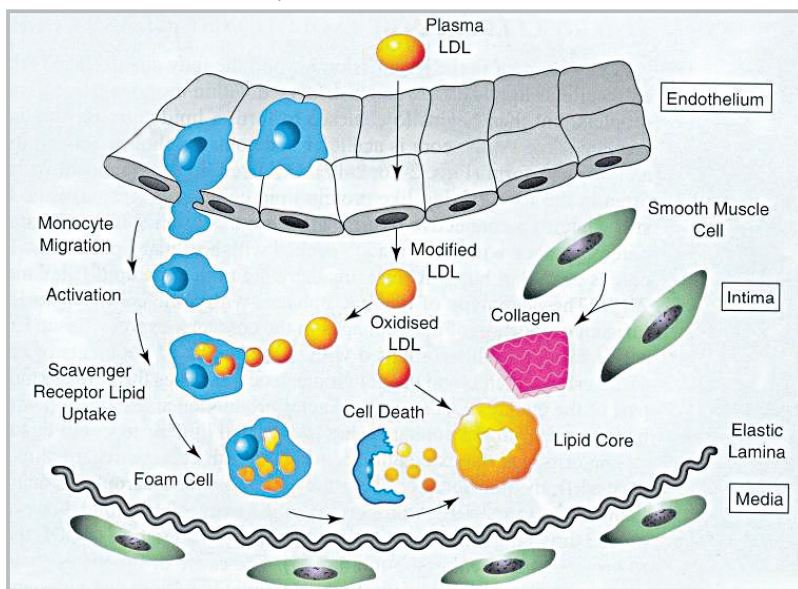


Figura 2. Factorii asociați cu disfuncția endotelială

Între pacienții cu coronare normale sau boală coronariană minimă, un istoric familial de boală arterială coronariană reprezintă un predictor important al disfuncției endoteliale la nivelul microcirculației.

Asocierea disfuncției endoteliale cu prezența istoricului familial de boală coronariană este independentă de ceilalți factori de risc cardiovasculari.

Disfuncția endotelială și tulburările de reactivitate vasculară, ce reprezintă probabil forma cea mai precoce de boală, a fost documentată și la pacienții tineri, cu istoric de boală vasculară precoce în familie, care nu asociază și alți factori de risc cardiovasculari și care prezintă rude de gradul întâi cu diabet zaharat tip 2 sau diabet insulino-dependent.

Disautonomia și tulburările de neurotransmisie pot reprezenta factori importanți ce determină reactivitatea vasculară.

Disfuncția endotelială este indusă de LDL-ul oxidat, poate fi agravată de fumat și poate fi ameliorată de corectarea hiperlipemiei prin dietă sau terapia cu statine, ce crește biodisponibilitatea oxidului nitric, de administrarea de IECA și de antioxidanți de tipul vitaminei C sau flavonoizilor ce se găsesc în vinul roșu sau sucule de grapefruit.

Inflamația

Leziunile inflamatorii la nivelul plăcii de aterom au fost puse în evidență de la primele observații histologice. Ambele căi inflamatorii, atât cea celulară cât și cea umorală par a fi implicate. Macrofagele modificate de LDL-ul oxidat eliberează o serie de substanțe proinflamatorii, citokine, factori de creștere.

Marcherul cel mai studiat în evaluarea procesului aterogenic a fost proteina C reactivă (reactant de fază acută), care se asociază puternic cu dezvoltarea plăcii de aterom, deși cauzalitatea directă nu a fost stabilită.

Citokinele dețin un rol esențial în aterogeneză, eliberarea lor fiind stimulată de modificarea LDL, formarea de radicali liberi, stresul hemodinamic, hipertensiunea arterială și infecția. Rolul cel mai important revine interleukinei 1 și factorului de necroză tumorală α .

Factorul tisular joacă un rol important în ateroscleroză. Este inițiatorul primar al cascadei coagulării. El are rol atât prin mecanisme

coagulo-dependente cât și prin mecanisme coagulo-independente.

Angiotensina II, în concentrații crescute în plasmă, joacă un rol important în ateroscleroză, în special atunci când se asociază cu hiperlipemia. Joacă un rol important în modularea proliferării celulelor musculare netede și în producția de țesut conjunctiv.

Endotelina 1 are un rol important în toate etapele aterogenezei. Este o moleculă potentă ce induce vasoconstricție și are efect mitogenic asupra celulelor musculare netede, stimulând migrarea și creșterea lor. Producția sa este stimulată de lipoproteidele cu densitate joasă-LDL oxidat.

Caracterele de curgere a sângelui în vas au rol în procesul aterosclerotic, mai ales în cazul ramurilor, al bifurcațiilor, prin stresul parietal la acest nivel și alterarea curgerii laminare a sângelui.

Infecția cronică poate contribui la patogeniza aterosclerozei prin injurie vasculară directă sau status inflamator sistemic. Cele mai studiate organisme au fost Chlamydia pneumoniae, Cytomegalovirus și Helicobacter pylori, precum și enterovirusurile, VHA și Herpes simplex.

Factorii de risc clasici (dislipidemiile, HTA, diabetul zaharat, fumatul) intervin în patogenia aterogenezei prin mecanisme complexe, inter-relaționate.

Capitolul 3.

ANGINA PECTORALĂ STABILĂ

3. 1. Definiție. Epidemiologie

Angina pectorală reprezintă 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 relatate 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.

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.

Tendențele temporale sugerează o scădere a prevalenței anginei pectorale în ultimele decenii și scăderea ratelor mortalității așa cum a rezultat din Studiul MONICA. Totuși, prevalența istoriei bolii aterosclerotice coronariene diagnosticate nu pare să fi scăzut, sugerând că, deși mai puțini indivizi dezvoltă angină ca urmare a modificărilor stilului de viață și a factorilor de risc, la pacienții cu angină a crescut supraviețuirea. Creșterea sensibilității metodelor de diagnostic poate contribui suplimentar la creșterea prevalenței bolii coronariene aterosclerotice diagnosticate.

3.2. Evoluția naturală și pronosticul anginei pectorale stabile

Informațiile asupra prognosticului în angina cronică stabilă au fost obținute din studii populaționale pe termen lung, prospective, din trialuri clinice de terapie antianginoasă, și din registre observaționale. Date mai recente asupra prognosticului sunt oferite de trialurile clinice de terapie antianginoasă și/sau revascularizare, deși aceste date nu sunt complet elucidate. Din aceste studii, ratele mortalității anuale se situează între 0.9 - 1.4% pe an, cu o incidență anuală a infarctului miocardic non-fatal între 0.5% (INVEST) și 2.6% (TIBET). Aceste estimări coincid cu datele din registrele observaționale.

Prognosticul individual al pacienților cu angină stabilă poate varia considerabil, până la de 10 ori, în funcție de factori clinici, funcționali și anatomici. Astfel, evaluarea prognosticului reprezintă o importantă componentă a managementului pacienților cu angină stabilă.

Factorii de risc clasici pentru dezvoltarea bolii aterosclerotice coronariene, hipertensiunea, hipercolesterolemia, diabetul zaharat și fumatul, influențează negativ prognosticul pacienților cu boală stabilă, prin efectul lor asupra progresiei bolii. Totuși, tratamentul adecvat poate reduce sau abolii aceste riscuri. Alți factori predictor ai prognosticului pe termen lung la pacienții cu angină stabilă au fost stabiliți prin urmărirea grupurilor largi de control ale studiilor randomizate care urmăreau evaluarea eficacității revascularizării și din alte date observaționale. În general, rezultatul este mai prost la pacienții cu funcție ventriculară stângă redusă, număr mai mare de vase afectate, leziuni proximale ale arterelor coronare, angină severă, ischemie extinsă, vârstă înaintată.

Funcția VS este cel mai puternic predictor al supraviețuirii la pacienții cu boală coronariană cronică stabilă; urmează apoi distribuția și severitatea stenozelor coronariene. Revascularizarea miocardică poate reduce riscul de deces în subgrupuri anatomice selectate, reduce numărul episoadelor ischemice, și, uneori, poate îmbunătăți funcția ventriculului stâng la pacienții cu risc înalt.

3.3. Etiologie

În circa 90% din cazuri angina pectorală este generată de 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).

3.4. Anatomie și fiziologie patologică

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 evoluat sau plăci de aterom și plăcile complicate. Toate aceste stadii sunt elemente ale unui continuum, a cărui evoluție se întinde pe zeci de ani, putând fi accelerate la prezența factorilor de risc. Manifestările clinice sunt apanajul trecerii în etapa de placă de aterom, atunci când se produce îngustarea semnificativă a lumenului coronarian și, în special, în cea a leziunilor 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. Orice situație clinică ce determină reducerea aportului de oxigen la nivel miocardic poate produce ischemie și angină.

Alte cauze mai puțin frecvente care pot conduce la ischemie miocardică prin afectarea circulației coronariene sunt: spasmul coronarian, embolia, fibroza, disecția sau arterita. Stimularea acidă a esofagului poate determina vasoconstricție prin reflexul cardioesofagian, produ-

când vasospasm coronarian. Ingestia de alimente poate declanșa, prin activare simpatică, vasoconstricție norepinefrin-indusă în vasele afectate de ateroscleroza ducând astfel la apariția postprandială a anginei ca rezultat al redistribuției sângelui. Factorii care influențează necesarul de oxigen la nivel miocardic sunt: frecvența cardiacă, tensiunea arterială sistolică (indicatorul postsarcinii), stresul parietal și 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 hipertensiunea arterială, hipertrofia ventriculară stângă, tulburările de ritm cu frecvență rapidă, afecțiunile însoțite de febră.

3.5. Expresia clinică

Durerea este simptomul principal care definește angina pectorală (tab. 5). Apare la efort, frig, postprandial sau la efortul de defecație și cedează în câteva minute la oprirea efortului. Durerea este constrictivă, sub formă de greutate retrosternală sau precordială, iradiată tipic la nivelul mandibulei, membrului superior stâng până la degete sau în spate, de intensitate variabilă de la simpla jenă până la durere invalidantă. Durerea cedează tipic la administrarea de nitroglicerină sublingual în câteva secunde - 1-2 minute. Mecanismul de diminuare a durerii după administrarea de nitrovasodilatator este reprezentat de scăderea brutală a presarcinii și a tensiunii parietale, cu reducere consecutivă a consumului de oxigen.

Clasificarea canadiană a angorului (CCS) identifică patru clase:

1. *Clasa I:* angina pectorală la efort fi zic intens, prelungit. Fără angină la activități fi zice normale. Echivalența unui consum energetic de 7-8 METS.

2. *Clasa II:* angor la activități fi zice normale (mers rapid, urcarea rapidă a scărilor, etc.). Echivalența unui consum energetic de 5-6 METS.

3. *Clasa III:* angor la activități fi zice uzuale, cu limitare marcată a vieții cotidiene. Echivalența unui consum energetic de 3-4 METS.

4. *Clasa IV:* angor de repaus, pacient sever inabilitat. Echivalența unui consum energetic de 1-2 METS. Clasele I și II corespund angorului stabil, în timp ce clasele III și IV corespund angorului instabil.

Simptome atipice:

1. Durerea toracică este frecvent atipică la femei, persoanele varstnice și pacienții diabetici. Durerea poate fi atipică prin sediul său (durere epigastrică, durere limitată la zonele de iradiere etc.) sau prin circumstanțele în care survine (angor de primo-decubitus, angor post-prandial etc.);

2. Palpitații de efort în cadrul unor diverse tulburări de ritm;

3. Dispnee de efort; în toate situațiile, un simptom care apare la efort, oricare ar fi acela, și care cedează la repaus trebuie să ridice suspiciunea de angor.

Anamneza și istoricul bolii ocupă un loc central în diagnosticul anginei pectorale stabile. Repere 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 până 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.

Tabelul 5. **Caracteristicile anginei pectorale tipice**

Angina pectorală tipică	Cuprinde 4 caracteristici: - Localizare – retrosternal pe o arie vastă - Caracter – apăsător, de constricție cu/fără iradiere în membrul stâng, mandibulă, gât - Relația cu efortul – apare tipic la efort fizic, stres psihic, post-prandial - Factori de ameliorare – repaus fizic, administrarea de nitroglicerină
--------------------------------	---

Conform Clasificării Societății Canadiene - Canadian Cardiovascular Society (CCS) angina pectorală stabilă se clasifică în 4 clase (tab.6), în funcție de caracteristicile clinice și circumstanțele de apariție. Acest lucru este important pentru a determina afectarea funcțională a pacientului și a cuantifica răspunsul la terapie. Clasificarea Societății Canadiene de Boli cardiovasculare este utilizată pe scară largă pentru a aprecia pragul de efort la care apar simptomele.

Tabelul 6. Clasificarea funcțională a anginei pectorale lansată de Societatea Canadiană de Cardiologie (SCC) și New York Heart Association (NYHA)

Clasa	Simptomatologia
Clasa I	Activitatea fizică obișnuită (mers, urcat scări) nu provoacă durere anginoasă. Durerea apare la efort mare, rapid sau prelungit. Activitatea fizică obișnuită nu provoacă durere anginoasă.
Clasa II	Limitarea moderată a activităților cotidiene Angorul survine la: mers rapid sau urcat rapid pe scări, pe teren în pantă, la mers pe teren plat sau urcat pe scări, postprandial, Angor la o activitate fizică obișnuită, pe timp rece, la stres emoțional, în primele ore după trezire, la urcat mai mult de un etaj în condiții normale și în ritm normal
Clasa III	Limitare marcată a activității fizice obișnuite Angorul survine la parcurgerea a 1-2 blocuri de clădire sau urcarea unui etaj* în condiții normale și ritm normal Angor la o activitate fizică inferioară celei obișnuite
Clasa IV	Incapacitate de a realiza o activitate fizică fără disconfort Durerile anginoase pot surveni în repaus Angor la cel mai mic efort fizic sau în repaus

Notă: * Echivalentul a 100-200 m.

Diagnosticul diferențial al durerii toracice din angina stabilă se face cu afecțiuni cardiace precum angina instabilă, infarctul miocardic acut, disecția de aortă, pericardita, stenoza aortică, prolapsul de valvă mitrală. De menționat, că unele afecțiuni extracardiace pot coexista cu angina pectorală, precum durerea pleurală, spasmul esofagian, refluxul gastro-esofagian, durerea musculo-scheletică și durerea din afecțiuni psihosomatice. *Durerii non-anginoase* îi lipsesc caracteristicile descrise mai sus, poate implica doar o porțiune limitată la nivelul hemitoracelui stâng, și durează ore sau chiar zile. În mod normal nu este ameliorată de administrarea de nitroglicerină (deși acest lucru poate să apară în cazul spasmului esofagian) și poate fi provocată de palpare. În aceste situații trebuie căutate cauze non-cardiace ale durerii.

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. Astfel se va monitoriza HTA, alte localizări aterosclerotice (periferice, carotidiene), xantelasme, arc cornean, precum și pentru evaluarea prezenței altor co-morbidități: valvulopatii (aortice, mitrale), cardiomiopatie hipertrofica, anemie, hipertiroidie etc. Examenul fizic trebuie să includă aprecierea indexului de masă corporală (BMI) și circumferința taliei în vederea evaluării sindromului metabolic, semne de boală vasculară non-coronariană care poate fi asimptomatică și alte semne ale unor co-morbidități.

După episodul anginos, pacientul poate prezenta tahicardie, creșterea sau scăderea TA, galop protodiastolic, insuficiență mitrală, semne care se atenuează sau dispar după încetarea durerii. Pentru pacienții cu angină stabilă este utilă, de asemenea, clasificarea severității simptomelor folosind un sistem de gradare cum ar fi Canadian Cardiovascular Society Classification (Tabelul 6), Duke Specific Activity Index (anexa 3) sau chestionarul Seattle pentru angină.

3.6 Diagnosticul pozitiv al Anginei Pectorale

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.

Investigațiile paraclinice sunt folosite pentru evaluarea inițială, re-evaluarea pacienților cu angină stabilă și pentru stratificarea riscului. Acestea sunt de prima și de a doua etapă.

A) *INVESTIGAȚIILE DE PRIMA TREAPTĂ*

Investigațiile de laborator recomandate pentru evaluarea inițială a anginei stabile

Clasa I (*toți pacienții*)

1. Profilul lipidic, incluzând CT, LDL, HDL și trigliceridele (nivel de evidență B)
2. Glicemia a jeun (nivel de evidență B)
3. Hemoleucograma completă, cu titrarea hemoglobinei și estimarea numărului de leucocite (nivel de evidență B)
4. Creatinina (nivel de evidență C)

Clasa I (*dacă sunt indicații în urma evaluării clinice*)

1. Markeri de necroză miocardică dacă sunt dovezi de instabilitate clinică sau sindrom coronarian acut (nivel de evidență A)
2. Determinări hormonale tiroidiene (nivel de evidență C)

Clasa II a

Test de toleranță orală la glucoză (nivel de evidență B)

Clasa II b

1. Proteina C reactivă (nivel de evidență B)
2. Lipoproteina A, ApoA și ApoB (nivel de evidență B)
3. Homocisteina (nivel de evidență B)
4. HbA1C (nivel de evidență B)
5. NT-BNP (nivel de evidență B)

Testele sangvine recomandate pentru reevaluarea de rutină la pacienții cu angină cronică stabilă

Clasa II a - Profilul lipidic și glicemie a jeun, anual (nivel de evidență C)

Așadar, tuturor pacienților li se efectuează un profil lipidic complet (colesterol total, LDL colesterol, HDL colesterol, trigliceride), glicemia, testul de toleranță la glucoza orală, hemoglobina glicozilată și creatinină în vederea stratificării riscului și a inițierii terapiilor de corecție a dislipidemiilor, diabetului zaharat 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 peptida natriuretică (NT-BNP) s-a dovedit a fi un predictor pentru mortalitatea pe termen lung, independent de fracția de ejeție 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 diabetului zaharat.

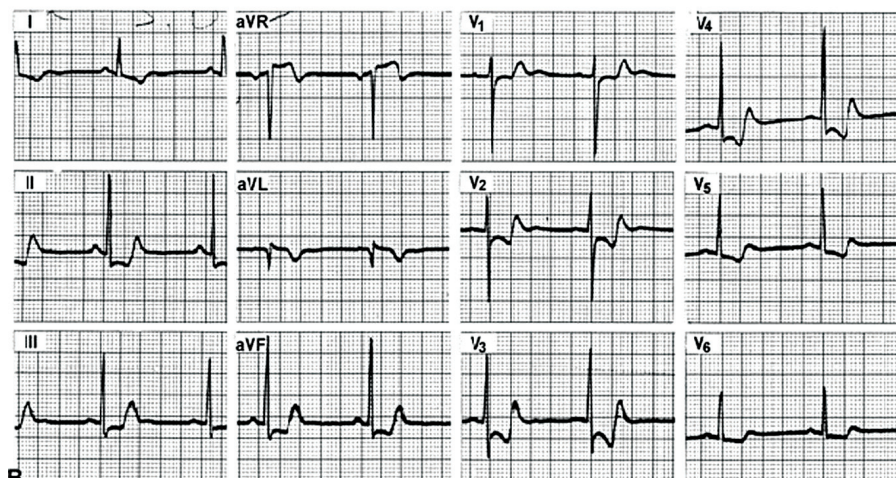


Figura 3. Electrocardiograma în timpul durerii anginoase

Electrocardiograma (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 electrocardiografe 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 (fig.3); modificări de undă T (negativă sau pozitivă, ascuțită, simetrică); supradenivelare tranzitorie de segment ST. 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. La pacienții cu angină pectorală stabilă, electrocardiograma de repaus este utilă în diagnosticul diferențial al durerii toracice, pentru orientarea testelor ce urmează să fie efectuate și pentru stratificarea riscului.



Figura 4. Testul ECG de efort la cicloergometru

Testul 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 paci-

enții cu angină stabilă. Se va efectua după evaluarea clinică și a ECG-ului de repaus. Este recomandat tuturor pacienților pentru evaluarea inițială, celor care nu prezintă modificări semnificative pe ECG-ul de repaus și pacienților cu boală coronariană stabilă care acuză scăderea pragului de efort sau de apariție a simptomelor. Testul ECG de efort nu are valoare diagnostică în prezența blocului de ramură stângă (BRS), a sindromului de pre-excitație, a ritmului ventricular stimulat, în aceste situații recomandându-se alte teste imagistice de evaluare a ischemiei miocardice. Se realizează prin monitorizarea ECG (fig.4) în timpul mersului pe bicicletă sau covor rulant, cu oprirea medicației beta-blocante cu 12 ore înaintea testului.

Testul de efort poate fi maximal (presupune atingerea unei frecvențe cardiace egală cu $220 - \text{vârsta pacientului}$) sau submaximal (până la 80% din frecvența cardiacă maximală). Electrocardiograma se va monitoriza înainte, în timpul și după încetarea efortului (perioada de recuperare de 6 minute)(anexa 5), urmărindu-se simptomele (angină, dispnee, oboseală), semnele (creșterea sau scăderea TA, modificările pulsului) și modificările electrocardiografice sugestive pentru ischemie sau aritmii.

Oprirea testului ECG de efort se face când apare durere toracică, dispnee, fatigabilitate, claudicație intermitentă a membrelor inferioare sau modificări tipic ischemice ale segmentului ST. Testul poate fi oprit și din motive de siguranță atunci când apar: subdenivelare de segment ST > 2 mm (indicație relativă) și > 4 mm (indicație absolută), supradenivelare de segment ST peste 1 mm, aritmii severe (extrasistole ventriculare clasa Lown III, tahicardie ventriculară, fibrilație ventriculară), scăderea susținută a TA peste 10 mmHg de la inițial, creștere a TA peste 250/115 mmHg sau atingerea frecvenței cardiace maxime. Elementele asociate cu un risc crescut sunt instabilitatea de a susține protocolul Bruce timp de 6 minute, rezultatul pozitiv precoce (≤ 3 minute), subdenivelarea de segment ST ≥ 2 mm, subdenivelare descendentă de segment ST, recuperarea lentă a subdenivelării ST în primele 3 minute după întreruperea testului de efort, apariția ischemiei la o frecvență ventriculară sub 120/min, răspunsul anormal al TA, aritmie ventriculară la o frecvență $\leq 120/\text{minut}$ și un scor Duke ≤ -11 .

Testul ECG de efort pozitiv poate confirma cardiopatia ischemică dar un test ECG de efort normal nu exclude prezența acesteia.

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 trans-toracică (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. Frația de ejeție a ventriculului stâng (FE) 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 precum sufluri, ritm de galop și existența bolilor asociate.

B) INVESTIGAȚIILE DE A DOUA TREAPTĂ

Tehnici non-invasive. 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 sunt recomandate *teste imagistice de stres*, precum ecocardiografia, scintigrama de perfuzie, rezonanța magnetică nucleară. Aceste teste au superioritate diagnostică pentru detecția 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 sau coronarodilatatoare - adenzina sau dipiridamol și reprezintă o alternativă testului de efort în situații ce acesta nu se poate efectua sau interpreta (tab. 7).

Tabelul 7. Indicațiile testelor de efort farmacologice asociate cu tehnici imagistice la pacienții cu angină pectorală stabilă

Clasa de indicație	Indicații pentru efectuarea testelor de efort farmacologice asociate cu teste imagistice
Clasa I	- Modificări ECG de repaus (bloc complet de ramură stângă, subdenivelare ST>1mm, pacemaker implantat, 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 Ia	- 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 variază între 10 și 100%, iar și specificitatea – 62 și 100%, conform diferitor surse bibliografice. Ecocardiografia de stres 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 stres și scintigrafia de perfuzie de stres utilizând efortul (pe bicicleta sau covor rulant) sau substanțe farmacologice au indicații similare (cu mențiunea că aproximativ 5-10% din pacienți nu au feastră corespunzătoare pentru examinarea ecografică).

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 definire a endocardului și identificarea modificărilor de cinetică parietală; se pot măsura velocitățile 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* (TI^{201}), care se fixează preferențial în miocardul bine irigat, zonele ischemice apărând ca zone de hipofixare (reci), sau tehnetiū (Tc^{99m}) care evidențiază zonele de necroză miocardică (sechele, infarct) pentru care trasorul are afinitate (zone calde, hiperfixante).

Tomografia computerizată cu emisie de fotoni (SPECT) în asociere cu testul de efort este superioară scintigramei de perfuzie miocardică în localizarea și cuantificarea ischemiei. Această metodă reflectă diferența de captare miocardică a radiotrasorului și astfel diferența de perfuzie miocardică între diferite 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 (RMN) 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, de exemplu glucoza, și se identifică miocardul ischemic, tehnica respectivă fiind considerată standardul de aur în evaluarea viabilității miocardice, dar este mai puțin utilizată datorită costului ridicat.

C) TEHNICI INVAZIVE PENTRU EXAMINAREA ANATOMIEI CORONARIENE

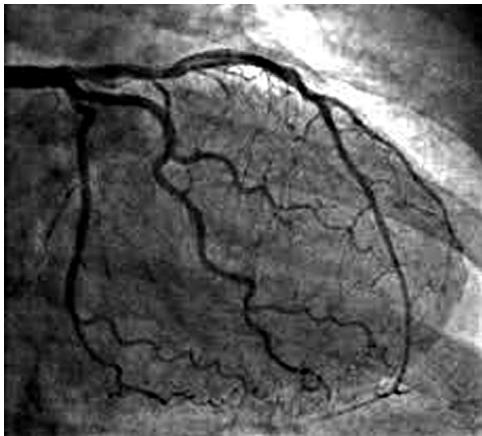


Fig. 5. Angiografia coronariană

Angiografia coronariană este o metodă invazivă care se efectuează prin cateterizare coronară selectivă, furnizând informații anatomice (fig. 5), despre prezența stenozelor și/sau leziunilor la nivelul arterelor coronare. Această metodă ajută la definirea opțiunilor terapeutice: tratament medical sau revascularizație miocardică și aduce informații foarte utile în ceea ce privește prognosticul pacienților, în funcție de severitatea, localizarea, numărul și aspectul leziunilor.

Explorarea coronarografică este indicată la pacienții cu angină pectorală severă stabilă clasa canadiană 3 sau 4, cu răspuns neadecvat la tratament medicamentos, la pacienții ce au supraviețuit la un stop cardiac, la cei cu aritmii cardiace severe și cu angină pectorală recurentă moderată.

TESTE DE LABORATOR

Glicemia à jeune și *profilul lipidic à jeune* incluzând colesterolul total (CT), HDL-colesterolul, LDL-colesterolul și trigliceridele ar trebui determinate la toți pacienții cu angină stabilă pentru a stabili profilul de risc al pacientului și nevoia de tratament. Nivelele crescute ale CT, LDL-C și glicemiei sunt de asemenea indicatori ai prognosticului. Profilul lipidic și statusul glicemic ar trebui reevaluate periodic pentru

a aprecia eficiența tratamentului și a descoperi diabetul zaharat nou apărut. Se recomandă efectuarea hemoleucogramei complete și dozarea creatininei serice la toți pacienții. Alte teste de laborator, cum ar fi testul de toleranță la glucoza orală, determinarea subfracțiunilor colesterolului (ApoA, ApoB), a homocisteinei, lipoproteinei (a) (Lp(a)), NT-BNP, anomaliilor de coagulare și a markerilor inflamației, inclusiv hsPCR, pot avea un rol la o categorie aparte de pacienți.

Markerii de necroză miocardică, cum ar fi troponina, ar trebui determinați, dacă evaluarea sugerează instabilitate clinică sau sindrom coronarian acut. Funcția tiroidiană trebuie investigată, dacă există suspiciune clinică de disfuncție tiroidiană.

INVESTIGAȚII COMPLEMENTARE

Monitorizarea ECG ambulatorie este indicată pentru evidențierea modificărilor ECG în cursul activității zilnice, depistarea aritmiilor cardiace sau în cazul în care este suspectată angina Prinzmetal.

Tomografie computerizată multislice este o metodă validată pentru detecția și cuantificarea calcificărilor coronariene. Scorul este o metodă pseudocantitativă de depistare și evaluare a extensiei calcificărilor coronariene și se corelează cu afectarea aterosclerotică.

Coronarografia utilizând CT multislice (64 de detector scanning) reprezintă o metodă cu o valoare predictivă bună (93-99%) și o sensibilitate și specificitate bune în detecția 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 evaluează rezerva de flux coronarian, utilizând vasodilatatoare de tipul adenozei și a dipiridamolului prin realizarea unui raport între fluxul coronarian în momentul hiperemiei maxime și cel bazal. Această metodă este utilă pentru evaluarea semnificației stenozelor coronariene, a celor descrise ca intermediare la angiografie, pentru urmărirea post angioplastie și post by-pass aorto-coronarian și pentru evaluarea microcirculației, având implicații diagnostice și prognostice. De menționat, că metoda oferă o evaluare de ordin funcțional și nu poate înlocui investigațiile care oferă informații anatomice, precum coronarografia, tomografia computerizată multislice.

Capitolul IV.

STRATIFICAREA RISCULUI ÎN ANGINA PECTORALĂ

Stabilirea diagnosticului de angina pectorala stabila este urmata de încadrarea pacienților într-o clasa de risc (în funcție de probabilitatea de progresie către infarct miocardic acut sau deces cardiovascular), scopul final fiind alegerea strategiei terapeutice optime și stabilirea prognosticului pacienților. Prognosticului pacienților cu angina pectorala stabila este variabil în funcție de riscul în care se încadrează.

Exista 3 grupe de risc pentru mortalitatea cardiovasculara a pacienților cu angina pectorala stabila: *risc scăzut <1%, risc intermediar 1-2% și risc crescut >2% (anexa 4)*. 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 de la internare prin anamneză și examen fizic oferă informații prognostice foarte importante. Astfel prezența diabetului zaharat, HTA, dislipidemiei, sindromului metabolic, a fumatului presupun o evoluție nefavorabilă cu apariția de evenimente cardiovasculare. Vârsta înaintată, infarct miocardic vechi, simptomele și semnele de insuficiența cardiacă se asociază cu forme severe de boala coronariană și evoluție severă. Prezența disfuncției VS presupune un prognostic nefavorabil. Prezența AP tipice este un factor prognostic important la pacienții care efectuează coronarografia, deoarece exista o relație lineară între extensia bolii coronariene și apariția simptomelor. La rândul său ECG practică la internare și apoi traseele seriate sunt necesare în evaluarea completă a prognosticului.

Pacienții cu subdenivelare de segment ST au un risc mai mare de evenimente cardiace ulterioare comparativ cu cei care prezintă inversarea unei T, care la rândul lor au un risc mai mare decât cei cu ECG normal la internare. Pacienții cu AP stabilă și modificări ECG de repaus cum ar fi: sechela de necroză miocardică, semne de 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 angină pectorală stabilă și ECG normal.

Tipul anginei, frecvența crizelor anginoase și modificările ECG de repaus sunt predictorii independenți de supraviețuire în absența infarctului miocardic și aceste elemente fac parte dintr-un scor prognostic pentru angină pectorală stabilă, care devine 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.

Ecocardiografia oferă informații privind anatomia și funcția cardiacă și aduce date prognostice importante, ținând cont că funcția ventriculului stâng (VS) este cel mai important predictor pentru supraviețuirea pe termen lung la pacienții cu angină pectorală stabilă. Studiile clinice au arătat că fracția de ejeție (FE) < 35% este asociată cu o mortalitate anuală > 3%. Funcția VS oferă informații adiționale asupra circulației coronariene (tulburări de cinetică segmentară) iar la pacienții cu insuficiență cardiacă, cu infarct miocardic în antecedente, HVS, pacienții diabetici și hipertensivi ajută la încadrarea într-o anumită clasă de risc, orientând atitudinea terapeutică ulterioară.

Ecocardiografia de repaus este recomandată la pacienții cu infarct miocardic în antecedente, simptome sau semne de insuficiență cardiacă, modificări ECG de repaus, HTA (I B), diabet zaharat (IC), la pacienții cu ECG de repaus normal fără infarct miocardic în antecedente, care nu au indicație de coronarografie (IIaC).

A) Testele de stres pentru evaluarea ischemiei

Testele de stres utilizate (de efort sau farmacologice, cu sau fără imagistică) oferă informații suplimentare în ceea ce privește evaluarea prognosticului pe termen mediu și lung, precizează localizarea, extinderea și severitatea ischemiei, estimează pragul funcțional al pacienților cu angină pectorală stabilă. Ele furnizează informații adiționale și trebuie interpretate în contextul clinic pentru precizarea riscului cardiovascular.

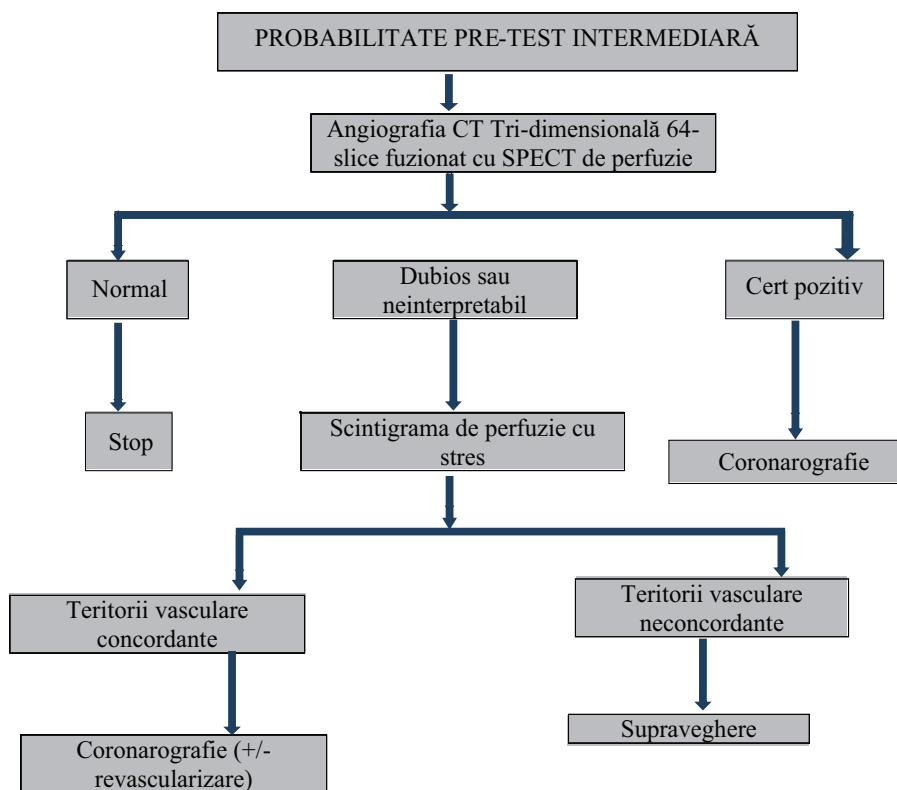


Figura 6. Algoritm pentru evaluarea pacienților cu probabilitate pre-test intermediară pentru boala coronariană ischemică

Testul ECG de efort a fost validat ca un instrument important pentru stratificarea riscului la pacienții cu boală coronariană cunoscută sau suspectată. Subdenivelarea de segment ST ≥ 1 mm în stadiu 1 Bruce, recuperarea lentă a subdenivelării ST în primele 5 minute după testul de efort, realizarea a mai puțin de 4 METS, răspunsul anormal al TA și un scor Duke ≤ -11 sunt criterii de prognostic negativ. Scorul Duke este cel mai aplicabil și validat scor de pronostic, care include durata efortului (în minute), subdenivelarea de segment ST (în milimetri) și indexul de angină (0 fără angină; 1-angină; 2-angină ce determină oprirea testului): (timpul de exercițiu - 5) x (subdenivelarea de segment ST - 4) x indexul de angină (vezi anexa 3). În funcție de scorul Duke deosebim 3 clase de risc: scăzut

≥ 5 , intermediar 4 -10%, și risc crescut $\leq$ - 11 puncte. Combinarea parametrilor clinici și a scorului Duke reprezintă o metodă eficientă de stratificare a pacienților cu boală coronariană în grupe de risc.

Testele de stres imagistice (de perfuzie sau ecocardiografice) sunt indicate la pacienții cu modificări ECG de repaus, bloc major de ramură stângă, ritm de stimulare, sindrom Wolf Parkinson White, la pacienții cu test de efort ECG neinterpretabil, dar care au o probabilitate intermediară sau mare de boală coronariană, precum și la pacienții care descriu agravarea simptomelor după revascularizare [3].

Ecocardiografia de stres are o valoare predictivă negativă foarte bună, pacienții cu test negativ, având o rată a evenimentelor cardiovasculare (IMA sau deces) de $<0,5\%$ / an. Riscul de apariție a evenimentelor cardiovasculare este influențat de numărul de segmente cu modificări de cinetică în repaus și numărul segmentelor vizibile ecocardiografic cu modificări ischemice la testul de stres, identificând pacienții cu risc crescut.

Scintigrafia de perfuzie cu stres indică un prognostic favorabil, în caz de rezultat normal cu o rată anuală a evenimentelor cardiovasculare $<1\%$. Indicatori de prognostic nefavorabil sunt defectele mari de perfuzie, defectele de perfuzie în teritorii multiple, dilatația de VS tranzitorie post-stres, creșterea captării de taliu 201 la nivel pulmonar.

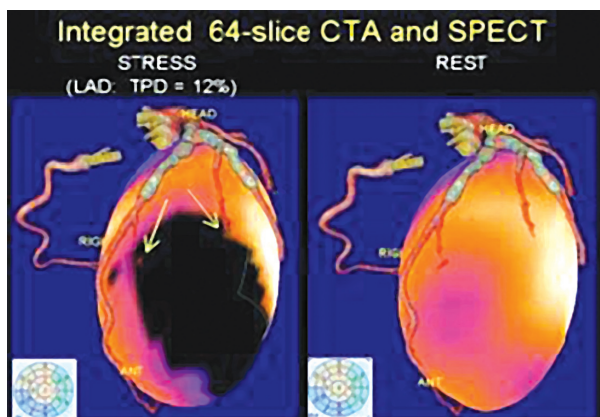


Figura 7. Angiografia CT tri-dimensională 64-slice fuzionat cu SPECT de perfuzie: zona ischemică (regiunea închisă la culoare, stânga) este alimentată de ramurile diagonale ale arterei coronare stângi descendente, și cuprinde 12% din miocardul ventricular. TPD - deficitul perfuzional total.

Pentru diagnosticul bolii coronariene la pacienții cu risc intermediar (fig. 6) asocierea dintre tomografia *multislice* (64 slices) (fig. 7) și scintigrafia miocardică de perfuzie cu stres prin efort fizic, fără etapa de repaus, pare a fi o strategie eficientă pentru reducerea numărului de explorări angiografice inutile, scăzând astfel și iradierea.

Coronarografia furnizează cele mai directe informații asupra extensiei bolii coronariene. Indicii de prognostic nefavorabil obținuți prin coronarografie și utilizați la pacienții cu angină pectorală stabilă sunt cei prezentați de extinderea, severitatea și localizarea bolii coronariene. Astfel, pacienții cu afectare multivasculară, la fel ca și cei cu stenoze multiple seriate sau stenoze ale trunchiului comun al arterei coronare stângi au un risc crescut de apariție a evenimentelor cardiovasculare. Prezența stenozei severe de trunchi comun sau arteră descendentă anterioară (ADA) segment proximal reduce semnificativ supraviețuirea (anexa 3).

Societatea Europeană de Cardiologie recomandă, efectuarea coronarografiei pentru stratificarea riscului la pacienții cu **angină stabilă** la următoarele categorii de pacienți: cei care prezintă risc crescut de evenimente adverse cardiovasculare pe baza testelor neinvazive sau cei care prezintă simptome ușoare sau moderate de angină, pacienții cu angină pectorală stabilă clasa canadiană III, fără răspuns la tratamentul medicamentos; pacienții cu angină pectorală stabilă care vor urma intervenții chirurgicale majore non-cardiace, în special vasculare (de exemplu, intervenții pentru anevrism aortic, by-pass aorto-femural, endarterectomie carotidiană); pacienții cu diagnostic neconcludent la testele neinvazive; pacienții cu risc crescut de restenoză după angioplastie coronariană, dacă a fost efectuată pe o leziune coronariană cu importanță prognostică.

4.1. Stratificarea riscului prin evaluare clinică

Istoricul clinic și examinarea fizică oferă informații prognostice foarte importante. Electrocardiograma poate fi inclusă în stratificarea riscului la acest nivel, și rezultatele probelor de laborator discutate în capitolul precedent pot modifica riscul estimat. Diabetul zaharat, hipertensiunea arterială, fumatul curent și valorile crescute ale colesteroliei (netratate sau persistent crescute sub tratament) s-au dovedit

a fi predictive pentru un prognostic nefavorabil la pacienții cu angină stabilă. Vârsta avansată este un factor important, ca și antecedentele de infarct miocardic, simptomele și semnele de insuficiență cardiacă, paternul (debut recent sau progresiv) și severitatea anginei, în special dacă nu s-a atins un răspuns adecvat la tratament.

Angina tipică s-a dovedit a fi un factor prognostic semnificativ la pacienții care efectuează arteriografie coronariană, totuși, relația între angina tipică și prognostic este mediată de relația acesteia cu extinderea afectării coronariene. Pe de altă parte, modelul de apariție a anginei, frecvența acesteia, modificările ECG de repaus sunt predictorii independenți ai supraviețuirii în general și ai supraviețuirii fără IM și pot fi combinați într-un scor simplu (Fig. 8) de prezicere a prognosticului, în particular pentru primul an după evaluare. Efectul scorului anginei asupra prognosticului dispare la 3 ani și este maxim când funcția ventriculară este păstrată. Aceasta se datorează efectului profund al disfuncției ventriculare asupra prognosticului, când aceasta este prezentă depășind semnificativ efectul severității simptomelor de angină. Asocierea între modelul apariției crizelor anginoase, în particular instalarea unei simptomatologii noi, și prognosticul advers se datorează, probabil, suprapunerii cu zona corespunzătoare formelor ușoare din spectrul clinic al anginei instabile. Mai mult, cu cât angina devine mai severă, probabilitatea de revascularizație coronariană pentru prognosticul bolii crește, ceea ce poate contribui la dependența de timp a severității simptomelor în prezicerea riscului.

Examenul fizic poate ajuta, de asemenea, în determinarea riscului. Prezența bolii vasculare periferice (carotidiană sau a membrelor inferioare) identifică din grupul pacienților cu angină pectorală stabilă pacienții cu risc crescut de evenimente cardiovasculare ulterioare. În plus, semnele determinate de prezența insuficienței cardiace (care reflectă disfuncția de VS) anunță un prognostic nefavorabil.

Pacienții cu angină stabilă, care au modificări ECG de repaus, elemente de IM precedent, BRS major, hemibloc anterior stâng, HVS, bloc atrioventricular de gradul doi sau trei, fibrilație atrială, au un risc mai mare de evenimente cardiovasculare decât cei cu ECG normal. Este po-

sibil ca într-o populație neselectată cu angină stabilă riscul bazal să fie mai scăzut decât în multe din studiile citate, acceptând că majoritatea acestora au fost realizate cu pacienți îndrumați ulterior pentru evaluare coronarografică.

Score = stadiul anginei * (1+frecvența) + ST/T anomalii		
Stabilă = 0	Până la 5	(6 puncte)
Progresivă = 1		
Dureri nocturne = 2		
Instabilă = 3		

Figura 8. Scorul prognostic al anginei și paternul de apariție al anginei poate fi utilizat în prezicerea prognosticului [Fox K et al. Eur Heart Journal, 2006; 27:1341-81]

Recomandări privind stratificarea riscului prin evaluare clinică, inclusiv ECG și probe de laborator în angina stabilă

Clasa I

1. Istoric clinic detaliat și examen fizic cuprinzând și IMC și/sau circumferința taliei la toți pacienții, inclusiv descrierea cuprinzătoare a simptomelor, cuantificarea afectării funcționale, antecedentele medicale și profilul riscului cardiovascular (nivel de evidență B)
2. ECG de repaus la toți pacienții (nivel de evidență B)

4.2. Stratificarea riscului prin testul de stres

Testarea la stres se poate realiza fie prin testare la efort sau farmacologică cu sau fără imagistică. Informația prognostică obținută de la testarea la stres este legată nu numai de detecția ischemiei ca un simplu răspuns binar ci și de evidențierea pragului ischemic, extinderea și severitatea ischemiei (pentru tehnicile imagistice), și capacitatea funcțională (pentru testul de efort). Testul de stres singur este insuficient pentru a stabili riscul evenimentelor ulterioare. Adăitional limitelor date de diferite tehnici în determinarea ischemiei miocardice, trebuie recunoscut că

ischemia per se nu este singurul factor care influențează probabilitatea de evenimente acute. O serie de date au arătat că majoritatea plăcilor vulnerabile, înaintea rupturii apar angiografic nesemnificative, iar fluxul coronarian la acest nivel poate să nu determine modificări caracteristice în timpul testului de efort ECG sau a stresului imagistic. Acest fapt poate explica evenimentul coronarian acut ce survine după un test de stres negativ. Stratificarea riscului prin testul de efort ar trebui să fie parte a unui proces ce include date accesibile de examinare clinică și nu trebuie interpretat izolat. Deci testul de stres trebuie efectuat pentru a oferi informații adiționale privind statusul de risc al pacientului.

Pacienții simptomatici cu BCI suspectată sau cunoscută trebuie să efectueze testul de stres pentru a li se estima riscul evenimentelor cardiace ulterioare, doar dacă cateterismul cardiac este indicat cu caracter de urgență. Totuși, niciun trial randomizat privind testare la stres nu a fost publicat, și de aceea, baza de evidențe constă doar în studii observaționale. Alegerea tipului de test de stres trebuie să se bazeze pe ECG de repaus, capacitatea fizică de a efectua efort, experiența locală și tehnologiile disponibile.

Testul de efort ECG. Testul de efort ECG a fost extensiv validat ca un instrument important în stratificarea riscului la pacienții simptomatici cu boală coronariană cunoscută sau suspectată. Opțiunea de investigare printr-o metodă cu cost scăzut, ca testul de efort pe covor rulant ar trebui preferată ori de câte ori este posibil, pentru evaluarea inițială a riscului, și doar cei cu rezultat anormal să fie îndrumați către coronarografie.

Marcherii de prognostic ai testului de efort includ capacitatea de efort, răspunsul tensiunii arteriale, și ischemia indusă de efort (clinic și ECG). Capacitatea maximă de efort este un marker prognostic consistent, fiind influențată parțial de prezența disfuncției ventriculare de repaus și de extinderea acesteia indusă în condiții de efort. Totuși, capacitatea de efort este afectată, de asemenea, de vârstă, condiția fizică generală, co-morbidități și status psihologic. Capacitatea de efort poate fi măsurată prin durata maximă de efort, maximum de MET atins, maximum de sarcină atins exprimat în Watts, frecvența cardiacă ma-

ximă și dublu produs (frecvență-tensiune). Variabila specifică în măsurarea capacității de efort este mai puțin importantă decât includerea acestui marker în evaluare. La pacienții cu BCI cunoscută și funcție VS normală sau ușor afectată supraviețuirea la 5 ani este mai mare la cei cu toleranță la efort mai mare.

<u>Duke treadmill score</u>		
Exercise time in minutes	<i>n</i>	
mm ST-depression × 5	- <i>n</i>	
Angina (not limiting × 4)	- <i>n</i>	
Angina (limiting × 8)	- <i>n</i>	
<u>Risk</u>	<u>1 year mortality</u>	
Low risk	≥5	0.25%
Intermediate	4 to -10	1.25%
High	≤ -11	5.25%

Scorul Duke al testului de efort pe covor rulant este un scor bine validat care combină timpul de exercițiu, modificările de segment ST și angina în timpul efortului pentru a calcula riscul pacientului. Scorul Duke este reprezentat de diferența între timpul de exercițiu în minute minus (de 5 ori deviația segmentului ST în mm) minus (de 4 ori indexul anginei, care are valoare „0” în absența anginei, „1” dacă apare angina, „2” dacă angina determină oprirea testului (tab. 8, anexa 4). În descrierea originală a acestui scor la o populație cu CPI suspionată, două treimi din pacienții cu scor ce indică risc scăzut au avut o rată a supraviețuirii la 4 ani de 99% (rata mortalității anuale de 0,25%), și cei 4% cu un scor ce indică risc înalt au avut rata de supraviețuire de 79% (rata mortalității anuale de 5%) (tab. 8).

Ecocardiografia de stres. Ecocardiografia de stres poate fi utilizată eficient în stratificarea pacienților corespunzător riscului de evenimente cardiovasculare și, de asemenea, are o excelentă valoare predictivă negativă la pacienții cu test negativ, la care rata evenimentelor coronariene majore (deces sau IM) este < 0,5%/an.

Riscul evenimentelor ulterioare este influențat și de numărul de segmente cu anomalii de cinetică parietală în repaus și de anomalii de cinetică induse de ecocardiografia de stres, cu un risc mai mare asociat atunci când sunt afectate mai multe segmente în repaus și o cantitate mai mare de ischemie este indusă de stres. Identificarea unei cohorte cu risc înalt permite investigarea și/sau intervenția ulterioară adecvată.

Scintigrafia de perfuzie la stres. Scintigrafia de perfuzie SPECT este o metodă non- invazivă utilă de stratificare a riscului identificând cu ușurință acei pacienți cu riscul cel mai mare de deces și IM. Imaginile normale de perfuzie la stres sunt înalt predictive pentru un prognostic benign. Și din contra, anomalii prezente pe scintigrafia de perfuzie în stres se asociază cu BCI severă și evenimente cardiace ulterioare. Defectele de perfuzie mari induse de stres, defectele prezente în mai multe teritorii coronariene, dilatația ischemică tranzitorie a VS post-stres, și la pacienții studiați cu Ta, creșterea captării pulmonare post-efort sau farmacologic sunt indicatori de prognostic advers.

Rezultatele scintigrafiei de perfuzie planară și SPECT pot fi utilizate pentru a identifica subșetul de pacienți la „risc înalt.” Acești pacienți, care au o rată a mortalității anuale mai mare de 3%, trebuie considerați pentru coronarografie precoce, deoarece prognosticul lor poate fi îmbunătățit prin revascularizare. Scintigrafia de efort oferă o informație prognostică mai mare decât testarea la stres farmacologică datorită informațiilor legate de simptome, toleranța la efort, și răspuns hemodinamic la efort, care sunt aditive celor privind doar perfuzia miocardică.

- **Recomandări** privind stratificarea riscului prin **test de efort ECG** la pacienții cu angină stabilă, care pot efectua efort fizic

Clasa I

1. Toți pacienții fără modificări ECG de repaus semnificative la evaluarea inițială (nivel de evidență B).

2. Pacienții cu boală coronariană stabilă, după o schimbare semnificativă a nivelului simptomelor (nivel de evidență C).

Clasa IIa

1. Pacienții post-revascularizare cu o deteriorare semnificativă a statusului simptomatic (nivel de evidență B)

Recomandări privind stratificarea riscului prin **imagistica de stres la efort** (perfuzie sau ecocardiografie) la pacienții cu angină stabilă, care pot efectua efort fizic.

Clasa I

1. Pacienții cu anomalii ECG de repaus, BRS major, subdenivelare a segmentului ST

> 1 mm, ritm de pace-maker, sau WPW care împiedică interpretarea corectă a modificărilor ECG în timpul stresului (nivel de evidență C)

2. Pacienți cu test de efort ECG neconcludent, dar probabilitate intermediară sau înaltă de boală (nivel de evidență B)

Clasa IIa

1. Pacienții cu deteriorare simptomatică post-revascularizare (nivel de evidență B)

2. Ca alternativă la testul de efort ECG la pacienții unde facilitățile, costurile și resursele financiare permit (nivel de evidență B)

- **Recomandări** privind stratificarea riscului prin **imagistica de stres farmacologic** (perfuzie sau ecocardiografie) la pacienții cu angină stabilă.

Clasa I

1. Pacienții care nu pot efectua efort fizic

Alte indicații de clasa I și II ca pentru imagistica de efort (perfuzie sau ecocardiografie) în angina stabilă la pacienții care pot efectua efort fizic, dar unde facilitățile locale nu includ imagistica de efort.

4.3. Stratificarea riscului prin utilizarea funcției ventriculare

Cel mai puternic predictor al supraviețuirii pe termen lung este funcția VS. La pacienții cu angină stabilă odată cu scăderea fracției de ejeție (FE), crește mortalitatea. O FE de repaus mai mică de 35% este asociată cu o mortalitate anuală mai mare de 3%.

Datele de supraveghere pe termen lung din registrul CASS au demonstrat că 72% din decese s-au produs la 38% din populația cu disfuncție de VS sau boală coronariană severă. Rata de supraviețuire la 12 ani la pacienții cu FE > 50% a fost de 35 - 49% și < 35% a fost de, respectiv, 73, 54 și 21% ($p < 0,0001$). Prognosticul pacienților cu ECG de repaus normal și risc clinic scăzut de CPI este, pe de altă parte, excelent.

Funcția ventriculară permite o informație prognostică adițională la anatomia coronariană, cu o rată de supraviețuire raportată la 5 ani, la un bărbat cu angină stabilă și leziuni triconariene de la 93% dacă funcția ventriculară este normală la 58% dacă funcția ventriculară este scăzută. Afectarea funcției ventriculare poate fi dedusă din prezența extensivă a undei Q pe ECG, simptome sau semne de insuficiență cardiacă, sau măsurată non-invaziv prin ecocardiografie, tehnici cu radionuclizi sau ventriculografie de contrast în timpul examinării coronarografice.

Evaluarea clinică prezentată mai sus poate indica ce pacienți au insuficiență cardiacă, și deci au un risc substanțial crescut de evenimente cardiovasculare. Totuși, prevalența disfuncției ventriculare asimptomatice este de luat în seamă, fiind de două ori mai înaltă decât prevalența insuficienței cardiace exprimată clinic în prezența bolii cardiace ischemice, ca factor de risc major pentru apariția ei.

- **Recomandări pentru stratificarea riscului prin evaluarea ecocardiografică a funcției ventriculare în angina stabilă**

Clasa I

1. Ecocardiografia de repaus la pacienții cu IM precedent, simptome sau semne de insuficiență cardiacă, sau modificări ECG de repaus (nivel de evidență B)
2. Ecocardiografia de repaus la pacienții cu hipertensiune arterială (nivel de evidență B)

3. Ecocardiografia de repaus la pacienții cu diabet zaharat (nivel de evidență C)

Clasa IIa

1. Ecocardiografia de repaus la pacienții cu ECG de repaus normal, fără IM precedent care nu sunt considerați pentru arteriografie coronariană (nivel de evidență C)

4.4. Stratificarea riscului prin arteriografie coronariană

În ciuda limitelor recunoscute ale coronarografiei în identificarea plăcilor vulnerabile responsabile pentru evenimente coronariene acute, extinderea, severitatea obstrucției luminale, și localizarea leziunii coronariene sunt dovediți în mod convingător a fi indicatori prognostici importanți la pacienții cu angină.

Câțiva indicatori de prognostic au fost utilizați pentru a corela severitatea bolii cu riscul evenimentelor cardiace ulterioare; cel mai simplu și cel mai larg utilizat este clasificarea bolii în boala uni-, bi-, tri-vasculară sau leziune de trunchi coronarian stâng. În registrul CASS al pacienților tratați medicamentos rata supraviețuirii la 12 ani a pacienților cu coronare normale a fost de 91% versus 74% pentru pacienții cu leziune univasculară, 59% - cu leziuni bivasculare și 50% - cu leziuni trivasculare ($p < 0,001$). Pacienții cu stenoze severe a trunchiului coronarian stâng au un prognostic nefavorabil dacă sunt tratați doar medicamentos. De asemenea prezența leziunilor severe situate proximal la nivelul coronarei descendente anterioare reduce semnificativ rata supraviețuirii. Pacienții cu leziuni tricoronariene și stenoza proximală mai mare de 95% a arterei descendente anterioare au o rată a supraviețuirii la 5 ani de 54% comparativ cu 79% pentru cei cu leziuni tri-coronariene dar, fără stenoza proximală a arterei descendente anterioare. Totuși, de menționat, că în studiile relatate, fiind «vechi» terapia de prevenție nu era la nivelul recomandărilor actuale privind atât stilul de viață cât și terapia farmacologică. În consecință riscul absolut estimat, rezultat din aceste studii, supraestimează riscul de evenimente viitoare.

Studiile angiografice mai recente indică prezența unei corelații directe între severitatea angiografică a bolii coronariene și numărul de plăci angiografic nesemnificative la nivelul arborelui coronarian. Rata înaltă a mortalității la pacienții cu boală multivasculară, comparativ cu cei cu boală univasculară, poate fi consecința numărului mare de plăci ce determină stenoze ușoare și/sau non-stenotice și care constituie sedii potențiale pentru evenimente coronariene acute. Focalizarea majoră în stratificarea non-invazivă a riscului se face pentru identificarea mortalității ulterioare, în scopul de a identifica pacienții la care arteriografia coronariană, și revascularizarea consecutivă va reduce mortalitatea, respectiv la pacienții cu leziuni tri-coronariene, leziuni de trunchi principal al coronarei stângi și leziuni proximale ale arterei descendente anterioare.

Testele non-invazive, utilizate adecvat, au o valoare predictivă pentru evenimente coronariene, afirmația fiind mai reală la pronostic pre-test de CPI mai favorabil. Angiografia coronariană devine adecvată atunci când riscul de mortalitate cardiovasculară este mai mare de 2% pe an. Decizia privind efectuarea coronarografiei în grupul de risc intermediar, cei cu mortalitate cardiovasculară anuală de 1 - 2% trebuie să fie ghidată de o varietate de factori incluzând simptomatologia pacientului, statusul funcțional, stilul de viață, ocupația, co-morbidități și răspunsul la terapia inițială.

Odată cu creșterea interesului public și al medicinei pentru tehnologia medicală disponibilă, extinderea accesului la internet și alte surse de informații, pacienții au frecvent informații considerabile privind investigațiile și opțiunile terapeutice existente pentru condiția proprie. Este datoria medicului să se asigure că pacientul este corect informat privind potențialul risc și beneficiile oricărei proceduri și să ghideze decizia pacientului în mod adecvat. Unii pacienți pot prefera tratamentul farmacologic celui intervențional, sau pot considera inacceptabil un element de dubiu privind diagnosticul indiferent de dovezile care le sunt prezentate. Arteriografia coronariană nu este recomandată la pacienții cu angină pectorală, care refuză procedurile invazive, care preferă să evite revascularizarea, care nu sunt candidați pentru inter-

venție coronariană percutană sau by-pass aorto-coronarian, sau la care calitatea vieții nu se va îmbunătăți.

- **Recomandări** pentru stratificarea riscului prin **arteriografie** coronariană la pacienții cu angină stabilă

Clasa I

1. Pacienții cu un risc înalt pentru prognostic nefavorabil pe baza testelor non-invazive, chiar dacă se prezintă cu simptome de angină ușoare sau moderate (nivel de evidență B).

2. Angina stabilă severă (clasa 3 în Clasificarea Societății Cardiovasculare Canadiene (CCS), în mod particular dacă simptomele nu răspund adecvat la tratamentul medical) (nivel de evidență B).

3. Pacienții cu angină stabilă care sunt considerați pentru chirurgie majoră non- cardiacă, în mod special chirurgie vasculară (chirurgia anevrismului aortic, by-pass femural, endarterectomie carotidiană) cu elemente de risc intermediar sau înalt pentru testarea non-invazivă (nivel de evidență B).

Clasa IIa

1. Pacienți cu diagnostic neclar după testarea non-invazivă, sau rezultate contradictorii ale diferitelor tehnici non-invazive de evaluare (nivel de evidență C).

2. Pacienți cu risc înalt de restenoză după intervenție coronariană percutană (ICP) dacă ICP a fost realizat într-o zonă importantă din punct de vedere prognostic (nivel de evidență C).

Capitolul V.

ABORDAREA TERAPEUTICA A ANGINEI PECTORALE

Obiectivele curative de esență în abordarea anginei pectorale stabile presupun îmbunătățirea prognosticului prin prevenirea infarctului miocardic acut și a decesului de cauză cardiacă prin reducerea progresiei și stabilizarea plăcii de aterom, prevenția trombozei prin ghidarea disfuncției endoteliale sau a rupturii plăcii și ameliorarea simptomelor.

Măsurile terapeutice recomandate în angină pectorală sunt divizate în non-farmacologice, farmacologice și invazive - revascularizarea miocardică prin angioplastie coronariană sau by-pass aorto-coronarian.

5.1. Tratamentul non-farmacologic

Începe cu informarea minuțioasă a pacientului și a familiei acestuia asupra semnificației anginei pectorale și a implicațiilor diagnosticului și măsurilor terapeutice recomandate. Este necesară instruirea asupra atitudinii în cazul apariției crizei anginoase, care prevede întreruperea activității care a produs angina și 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.

Este importantă lupta cu factorii de risc, precum oprirea fumatului, adoptarea unei diete sărace în grăsimi saturate, hipocalorice și/ sau hipoglicidice (în cazul coexistenței dislipidemiei, obezității, diabetului zaharat), consumului moderat de alcool și a efectuării unei activități fizice zilnice individuale. Se impune corectarea anemiei și a hipertiroidiei precum și tratarea diabetului zaharat (DZ) și a hipertensiunii arteriale (HTA). La pacienții cu DZ sau afecțiuni renale valoarea țintă a tensiunii arteriale sistemice va fi $< 130/80$ mmHg.

5.2. Tratamentul farmacologic

Fiind respectată cu strictețe și ajustată perfect situației clinice concrete, medicația va asigura supraviețuirea pe termen îndelungat a

pacienților cu angină pectorală stabilă și ameliorarea simptomatologiei. Clasele uzual administrate pacienților cu angină pectorală sunt betablocantele, antiagregantele, inhibitorii de enzimă de conversie ai angiotenzinei și statinele (tab. 9).

Tabelul 9. Formule de tratament farmacologic recomandate pacienților cu angină pectorală stabilă

Clasa I	- Aspirină a câte 75mg/zi la toți pacienții fără contraindicații (A) - Statină (A) - IECA la pacienții cu HTA, ICC, disfuncție de VS, post IM, DZ(A) - Beta-blocante post IM sau ICC(A)
Clasa IIa	- IECA la toți pacienții cu angină (B) - Clopidogrel în caz de intoleranță la aspirină (B) - Doze mari de statine la pacienții cu risc crescut (B)
Clasa IIb	- Fibrati pentru scăderea HDL și creșterea TG la pacienții cu DZ sau sindrom metabolic (B) - Fibrati sau acid nicotinic combinat cu statine la pacienții cu HDL scăzut, TG crescute cu risc crescut(C)

Betablocantele sunt medicamente de prima intenție în tratamentul anginei pectorale stabile, ele având forța de a reduce consumul miocardic de oxigen în special pe fundal de exercițiu fizic, prin temperarea frecvenței cardiace și a contractilității miocardice. În angina pectorală stabilă, se administrează în monoterapie sau în combinație cu alte clase. Sunt de evitat în angina vasospastică, deoarece pot agrava spasmul coronarian. Sunt recomandate preparatele cardioselective (beta I): metoprolol, atenolol, bisoprolol, cele neselective, de tipul propranololului, fiind puțin utilizate. Doza preparatului se titrează în funcție de frecvența ventriculară (optim $\leq$ 60/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).

Antiagregantele sunt reprezentate de *aspirina*, care exercită efectul antiplachetar prin inhibarea ciclooxygenazei și sintezei tromboxanului A₂. Se administrează în doze de 75-150 mg, cele mai mici eficiente, riscul de hemoragie gastrointestinală 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. Aspirina va fi 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 gastro-intestinală este mai scăzut la ciopidogrel față de aspirină (1,99 vs 2,66%, după 1,9 ani de tratament, studiul CAPRIE: Ciopidogrel versus Asprin în Patients at Risk of Ischaemic Events).

Reprezentanții mai noi ai clasei de tienopiridine - *prasugrel*, *ticagrel* 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 plasmatice 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.

Hipolipemiantele sunt ghidate de riscul cardiovascular și de nivelul de LDL colesterol. Se recomandă *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 simvastatina a câte 40mg/zi sau atorvastatina cu 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 insulinorezistență) și *torcetrapid* (crește valorile HDL colesterolului).

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

Conform indicațiilor lansate de Societatea Europeană de Cardiologie, pacienții cu angină stabilă vor administra următoarele preparate: aspirină 75 mg/zi, o statină, betablocante (recomandare de clasă I, nivel de evidență A), IECA (la cei cu HTA, IC, post IM, DZ, disfuncție sistolică de VS).

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 (NIG) 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 coronarodilatație pe vasele normale. De notat, că 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). Aceștia din urmă 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 canalelor de potasiu reprezentați de nicorandil au ca mecanism de acțiune vasodilație 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 sinuzal reprezintă o alternativă la pacienții intoleranți la betablocante, reducând frecvența cardiacă prin inhibiția directă a canalelor If la nivelul nodului sinuzal. Reprezentantul este ivabradina care s-a dovedit la fel de eficientă ca și betablocantele în reducerea simptomelor anginoase (studiul BEAUTIFUL: Morbidity-Mortality Evaluation of the If inhibitor ivabradine în patients with coronary disease and left ventricular dysfunction) (IIaB).

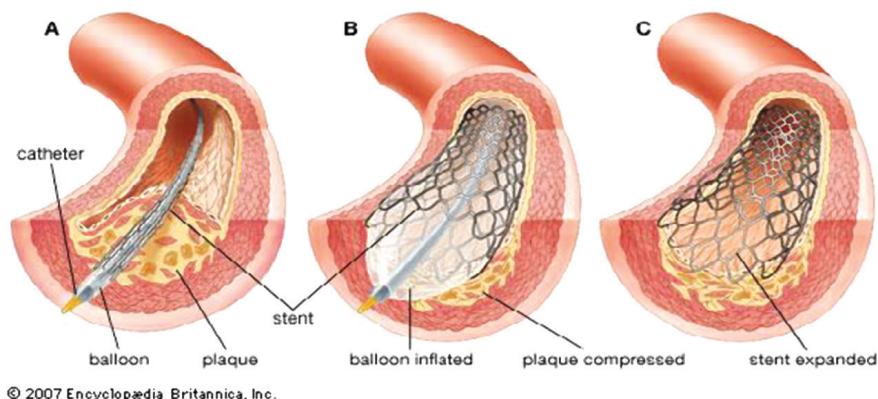
Agenții metabolici precum trimetazidina și ranolizina se utilizează ca terapie de rezervă în angina pectorală stabilă refractară la celelalte clase terapeutice; nu au efecte hemodinamice, dar ameliorează metabolismul celular la nivel miocardic și pot avea efect aditiv în asociere cu beta-blocantele (indicație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

Molsidomina 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.

Conform recomandărilor Societății Europene de Cardiologie, tratamentul medicamentos în angină pectorală va fi indicat și monitorizat individual. Astfel, nitroglicerina sublingual se va administra tuturor pacienților în criză anginoasă - funcție de toleranță; doza unui medicament va fi optimizată, înainte de adăugarea altui medicament; se vor combina două droguri înainte de adăugarea celui de-al treilea; se va indica revascularizarea miocardică la pacienții simptomatici care nu pot fi controlați cu două medicamente.

5.3. Tratamentul intervențional al anginei pectorale

Revascularizarea miocardică este o intervenție de prima linie în cazul sindroamelor coronariene acute. Rolul revascularizării miocardice în reducerea mortalității este cert demonstrat, însă problema revascularizării pacienților cu angină pectorală stabilă constituie încă un subiect de dezbatere. Majoritatea meta-analizelor nu au demonstrat un beneficiu pe mortalitate al revascularizării în angina pectorală stabilă. Studiul COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Guideline-Driven Drug Evaluation) a demonstrat astfel că alegerea de primă intenție a strategiei medicale maxime în locul angioplastiei nu expune pacienții cu angină stabilă unui risc suplimentar de infarct sau deces, singurul beneficiu al revascularizării fiind cel simptomatic, cu ameliorarea simptomatologiei. Semnificația acestor date pentru practica curentă trebuie interpretată însă ținând cont de particularitățile fiecărui pacient în parte.



Etapele angioplastiei

Indicația de revascularizare la pacienții cu angină stabilă nu este dictată de simptomatologia clinică, dar de prezența unui zone extinse de miocard supusă riscului demonstrabil prin metode obiective. Astfel, un pacient simptomatic, dar cu semne minime sau absente de suferință ischemică la testele de provocare, va avea un beneficiu minim de pe urma revascularizării spre deosebire de un pacient pauci- sau asimpto-

matic (ischemie silențioasă) care prezintă o regiune ischemică întinsă.

Există o varietate de tipuri de stenturi intracoronariene. În general, stenturile pot fi caracterizate în funcție de compoziția materialului, diametru și dacă sunt capabile de eluare locală a medicamentelor. Stent design poate fi, de asemenea, specifice pentru anumite indicații precum extrem de mici (< 2.0 , vasele de 5 mm diametru) sau leziuni care implică o bifurcare de vas principal în ramuri secundare.

Date recente din literatură sugerează că revascularizarea miocardică (intervențională sau chirurgicală) exercită efecte favorabile asupra simptomelor, calității vieții, capacității de efort și supraviețuirii la pacienții cu angină stabilă, în special la cei cu afectare coronariană extensivă și ischemie moderată și severă documentată. Angioplastia trebuie considerată o terapie mai curând adjuvantă decât alternativă la terapia medicală. Este de menționat faptul, că beneficiile revascularizării la acești pacienți sunt asociate cu un risc non-procedural scăzut, justificând utilizarea sa din motive simptomatice dar și prognostice.

Conform ghidului de revascularizare miocardică al Societății Europene de Cardiologie, în cazul pacienților cu angină pectorală stabilă, revascularizarea (tab. 10) este recomandată 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 triconariană cu afectarea funcției sistolice globale a VS, ischemie demonstrabilă ce interesează mai mult de 10% din masa VS.

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.

În ghidul de angină stabilă al Societății Europene de Cardiologie, la pacienții cu angină stabilă simptomatici în ciuda tratamentului medical (indiferent de clasa canadiană, de tipul leziunilor uni/multicoronariene), angioplastia coronariană are indicație de clasă IA în ceea ce privește reducerea simptomatologiei și IIbC în ceea ce privește ameliorarea prognosticului, în special în caz de ischemie extinsă dovedită.

Tabelul 10. **Indicațiile de revascularizare în angina stabilă**

Indicație	Tipul leziunii anatomice coronariene	Evidențe	
		Clasă	nivel
Pentru simptome	Orice stenoză >50% cu angină limitată sau echivalent de angina neresponsivă la TMO	I	A
	Dispnee/IC și ischemie/viabilitate a unei zone >10% VS vascularizată de o arteră cu stenoză >50%	IIa	B
Pentru prognostic	Stenoză > 50% trunchi coronară stângă	I	A
	Orice stenoză proximală ADA	I	A
	Boala bi- și trivasculară cu funcție VS afectată	I	B
	Zona mare ischemică(>10% VS)	I	B
	Stenoză > 50% a singurei artere ramase permeabile	I	C

Terapia medicamentoasă va fi recomandată inițial tuturor pacienților pentru controlul simptomelor; revascularizarea miocardică intervențională este recomandată celor care rămân simptomatici în ciuda tratamentului medical și prezintă anatomie coronariană corespunzătoare. Terapia medicamentoasă de prevenție secundară (antiagregante, statine, ± beta-blocante, ± IEC) va fi continuată după revascularizare.

5.4. Revascularizarea miocardică chirurgicală.

Această modalitate categorică de intervenție în angina pectorală stabilă are atât beneficiu simptomatic, cât și prognostic la pacienții cu risc moderat și crescut de deces de cauza cardiovasculară. Cel mai mare impact asupra prognosticului este observat la pacienții cu stenoză semnificativă de trunchi comun al arterei coronare stângi, stenoze proximale semnificative ale celor trei artere majore, stenoză semnificativă a două artere (incluzând stenoza proximală semnificativă a ADA) și la pacienții cu boală triconariană care asociază disfuncție ventriculară stângă. Utilizarea arterei mamare interne pentru graftul de pe ADA îmbunătățește supraviețuirea și reduce incidența IMA tardiv, recurența anginei și nevoia de reintervenție. Studiile și experiența clinică au arătat, ca rata de ocluzie trombotică a grafturilor arteriale este de 10% în 5 ani, iar patența grafturilor venoase ajunge de 50-60% la 10 ani. Rezultate bune s-au obținut și cu artera radială, cu o rată de patență - 90% la 3 ani.

Capitolul 6.

ALTE FORME CLINICE ALE BOLII CORONARIENE ISCHEMICE

6.1. Angina microvasculară

Este cunoscută în literatura și sub numele de **sindromul X**, fiind considerată o angină pectorală tipică, care asociază modificări ECG de tip ischemic (subdenivelare de segment ST), reperate în timpul durerii sau la testul ECG de efort. Aceste fenomene se profilează în condiția 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[2]. 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.

Anatomofiziologia sindromului X

Patul microvascular este format din compartimentul proximal (prearteriole interpuse între arterele mari) și cel distal (arteriole și capilare). Funcția pre-arteriolelor 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 vârsta, sex, frecvența cardiacă și tensiunea arterială.

Patogenie

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 vasodilației dependentă și independentă de endoteliu, 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 vasodilație 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 existând 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.

Prezentarea clinică

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: durată prelungită a durerii după întreru-

perea efortului, relația inconstantă 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.

Diagnosticul

Deoarece acest sindrom este definit prin elemente de excludere, pentru diagnosticul pozitiv trebuie eliminate atât boala coronariană aterosclerotică, cât și alte cauze non cardiace 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 unde 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 asociere 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, termodiluție intracoronariană și tomografie cu emisie de pozitroni (PET). Catetere Doppler sau de termodiluție plasate în arterele coronare la distanță de urgența lor din aortă pot măsura vitezele medii în arterele coronare individuale, când pot fi 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, eva-

luarea ecocardiografică prin Doppler pulsatil, cu aprecierea fluxului diastolic maxim în artera descendentă anterioară (fig. 8)

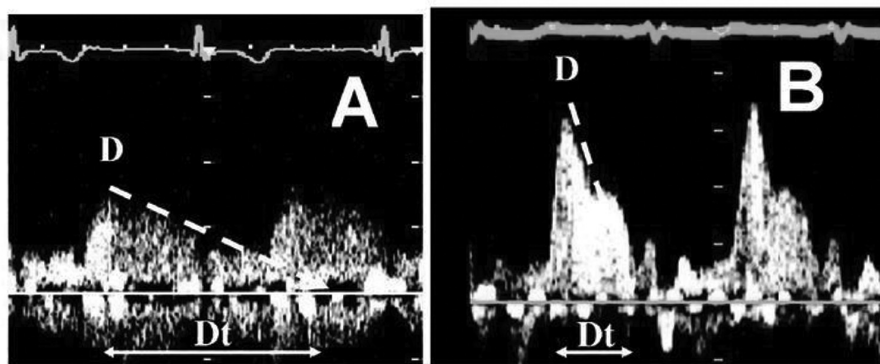


Fig. 8 Evaluarea ecocardiografică prin Doppler pulsatil

A: flux normal coronarian în artera descendentă anterioară stângă, care cuprinde un val diastolic cu un gradient de decelerare lentă și timpul de decelerare prelungit.

*B: flux coronarian anormal la nivelul arterei coronare stângi anterioare descendente, cu un val diastolic de mare viteză și decelerare rapidă.
Dt - indică timpul de decelerare).*

Tratamentul

La pacienții cu angină microvasculară terapia ținută se bazează pe demonstrarea mecanismului patogenic; până în momentul în care se vor cunoaște mai multe date despre acest sindrom care să permită clasificarea pe baza mecanismului declanșator, abordarea clinică trebuie să fie empirică dar individualizată.

Deoarece prognosticul acestei condiții este unul bun, principalul scop al terapiei trebuie să fie corecția agresivă a factorilor de risc cardiovascular, incluzând modificări ale stilului de viață, 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 antiischemici. Betablocantele 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, acesta este, însă, limitat la nivelul micro-vasculaturii, 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 de notat 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 adenzina. 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 adenzină .

Dintre blocanții receptorilor alfa 1, s-a arătat că *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 angiotenzinei II.

S-a demonstrat că *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.

Prognosticul

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.

6.2. Sindromul Y coronarian

Definiție. Sindromul Y coronarian supranumit fenomenul de flux coronarian lent (FFCL) reprezintă o formă clinică specială de angină pectorală caracterizată angiografic prin artere coronare permeabile și incapacitate de modulare a rezistenței vasculare periferice. Astfel, sindromul Y coronarian este o entitate clinico-angiografică caracterizată prin încetenirea progresiei substanței de contrast în timpul coronarografiei, în absența modificărilor stenoizante în arterele coronariene epicardice.

Epidemiologie. În literatura de specialitate termenul FFCL se vehiculează de aproximativ patru decenii, publicat pentru prima dată în

anul 1972. Datele epidemiologice au raportat o incidență a FFCL de 1-7% cazuri la persoanele supuse examenului angiographic coronarian suspecți clinic pentru o patologie cardio-vasculară. Sindromul Y este diagnosticat mai frecvent la bărbați tineri fumatorii internați cu sindrom coronarian acut.

Patogenie. Mecanismele patogenetice ale fenomenului de fluxului coronarian lent până în prezent rămân incomplet cunoscute. Primele studii efectuate de Mangieri și coautorii au relatat despre îngroșarea pereților vaselor coronariene cu reducerea lumenului acestora, prezența anomaliilor mitocondriale, reducerea conținutului de glicogen în miocardul VS, date obținute prin biopsii endomiocardice - modificări patologice suspectate a fi responsabile de FFCL. Ulterior, Beltrame și coaut. au demonstrat că FFCL este asociat cu o rezistență vasculară crescută în arterele coronare reversibilă la stimuli vasodilatatori, precum papaverină, adenzina iar stress testul cu acetilcolină indică o saturație redusă a sinusurilor coronare cu O₂. Studiile recente au raportat concentrații plasmatică crescute ale endotelinei 1, concentrații plasmatică scăzute ale oxidului nitric, nivel ridicat al homocisteinei plasmatică și dimethylargininei, scăderea concentrației de adiponectina și activității paraoxonasei - condiții ce favorizează disfuncția endotelială, astfel considerați factori etiologici ai FFCL. Nivele crescute ale markerilor inflamației, așa ca proteina C reactivă, interleukina-6, molecula de adeziune intercelulară-1, molecula de adeziune celulară vasculară-1, E-selectina au fost atestate la pacienții cu FFCL, date care au confirmat rolul inflamației în acest sindrom. Sunt remarcăți și factorii anatomici în dezvoltarea bolii, în special tulburările fluxului laminar sânguin aparute în segmente arteriale cu neregularități geometrice, prezența curburilor în ramurile și bifurcațiile arterelor coronare.

Tabloul clinic este determinat de simptome de ischemie miocardică, aritmii maligne, moarte subită cardiacă, sindroame coronariene acute recurente. Cu toate acestea, în practica clinică actuală se urmărește o tendință de subestimare a impactului FFCL la pacienții cu cardiopatie ischemică, fapt datorat mecanismelor patogenetice

incerte, incidenței rare și carenței studiilor randomizate în evaluarea opțiunilor de tratament.

Diagnosticul pozitiv. În prezent angiografia coronariană este unica metodă de diagnostic și evaluarea Sindromului Y. **Diagnosticul diferențiat** presupune excluderea formelor clinice de flux coronarian lent secundar după intervenții coronariene percutanate, precum angioplastie cu sau fără stentare a coronarelor de asemenea ectazia arterelor coronariene, spasmul coronarian, disfuncția ventriculară, patologii valvulare și maladiile difuze ale țesutului conjunctiv. Este important de exclus Sindromul X coronarian, care are manifestări clinice bine definite.

Principii de tratament. În studii a fost demonstrată eficacitatea dipiridamolului și mibefradilului, în FFCL. De notat, că nitroglicerina, care are acțiune asupra arterelor cu diametre > 200 microni, nu posedă efect terapeutic la acești pacienți. Se discută efectul statinelor în Sindromul Y, fapt explicat prin proprietățile pleotropice ale acestora. Nebivololul este recomandat pacienților cu FFCL, acționând prin ameliorarea funcției endoteliale și reducerea semnificativă a simptomelor.

6.3. Ischemia silențioasă

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 angină.

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

Patogenie

Deși nu a fost stabilit mecanismul responsabil pentru absența 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 stânga 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 intens* 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:

Tipul I 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 având și 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 invazivă) [6].

Tratament

Deși cele mai multe dintre medicamentele antianginoase sunt eficiente pentru reducerea frecvenței și severității episoadelor anginoase, eficacitatea lor în tratamentul ischemiei silențioase este variabilă. Date din studii sugerează că ischemia reziduală și nu simptomele asociate este cea care dictează evoluția și prognosticul.

Analiza datelor din literatură cu privire la eficiența *nitraților* în 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 episoadelor de ischemie cu 46 și 36%, respectiv.

În plus, se sugerează că dihidropiridinele pot declanșa tahicardie reflexă și o creștere a catecolaminelor secundară vasodilației periferice importante, având efecte pro-ischemice. Datele din diferite studii au arătat scăderea frecvenței și severității episoadelor anginoase până la dispariția acestora la 70-80% dintre pacienții cu 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. Deși datele sugerează că revascularizarea chirurgicală are efecte superioare celei intervenționale în supresia ischemiei, maniera de distribuție a pacienților către una dintre proceduri nu a fost întâmplătoare, ci decisă de diverșii investigatori din cadrul studiului.

Prognostic

Ischemia miocardică, simptomatică sau asimptomatică, are un prognostic cu atât mai nefast, 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 dezvolta infarct miocardic acut sau evolua letal. 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 multicoronariană. Totuși, până în acest moment nu s-a demonstrat dacă ischemia silențioasă este un factor independent de predicție pentru evenimente cardiace ulterioare [2].

6.4. Angina Prinzmetal (vasospastică)

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).

Mecanismul patogenetic 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, migrenă.

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.

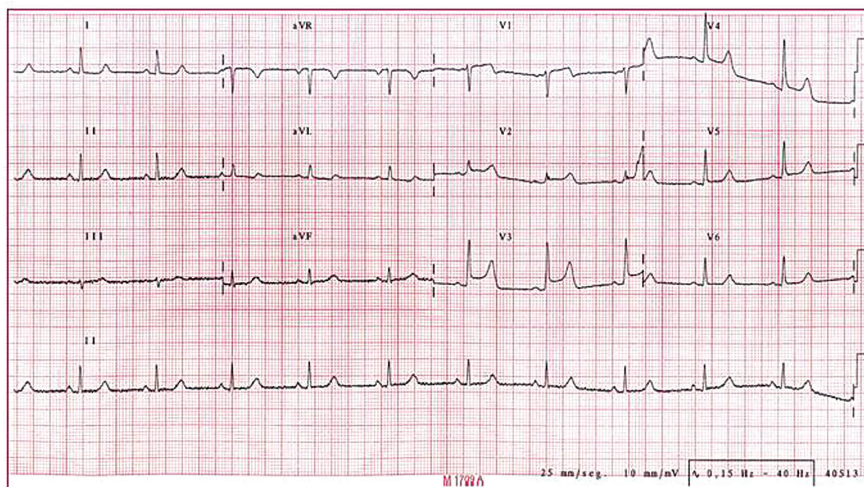


Fig.9. ECG – în timpul atacului de angina vasospastică Prinzmetal: conducere atrio-ventriculară normală cu supradenivelare de ST anterioară.

ECG în timpul durerii (indicație de clasa I a Societății Europene de Cardiologie) pune diagnosticul de certitudine (fig.9).

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 hiperacut 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 intra-ventricular. Această „unda 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 atrio-ventricular, ce pot duce la moarte subită aritmică. Undele R gigante, alternanța de segment ST sau dispersia QT reprezintă predictorii pentru aritmii maligne.

Monitorizarea Holter ECG (indicație de clasa IIa a SEC) evidențiază supradenivelarea tranzitorie de segment ST, aritmii ventriculare sau tulburări de conducere tranzitorii (fig. 10).



Fig. 10. ECG Holter monitoring: în derivația II se observă supradenivelare ST tranzitorie, care se reface aproximativ în 3 minute.

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 aSEC) este cel mai sensibil și specific test de provocare a spasmului și este sugestiv 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 nesemnificative și în condiții de supraveghere, datorită riscului de aritmii maligne sau necroze miocardice care pot fi uneori induse de ergonovină. Alte teste de provocare a spasmului co-

ronarian 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% (fig.5).

Spasmul coronarian poate fi evidențiat spontan sau provocat. Obstrucția coronariană poate fi completă și este înlăturată prin administrarea de nitroglicerină intracoronarian.

Tratamentul

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 ce au supraviețuit unui stop cardiac, datorat spasmului coronarian.

Durata terapiei poate varia de la un an, în cazul episoadelor în care se înregistrează remisiune spontană a bolii, 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 și multe alte substanțe: amiodarona, ketanserin, prazosin, denopamine, inhibitori ai enzimei de conversie, nicorandil, cu un răspuns clinic extrem de variabil. Re-

cent, a fost propusă o strategie terapeutică nouă cu *fasudil*, un inhibitor de rho-kinaza, enzimă ce joacă un rol 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.

Prognosticul pacienților cu angină 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 demonstrat, într-un studiu efectuat pe 162 de pacienți, o supraviețuire la cinci ani de 95% în cazurile cu leziune uniconariană, comparativ cu 80% în cazul leziunilor multiconariene.

CONSTATĂRI REZUMATIVE

- *Angina pectorală datorată aterosclerozei coronariene este o boală frecventă și debilitantă. Deși compatibilă cu supraviețuirea, există un risc crescut de IM și/sau moarte cardiacă. Simptomele pot fi controlate cu ajutorul unui tratament corect condus, ceea ce îmbunătățește substanțial prognosticul.*
- *Fiecare pacient suspectat de angină pectorală stabilă necesită investigații cardiologice prompte și adecvate pentru a fi siguri de corectitudinea diagnosticului și evaluarea prognosticului. Fiecărui pacient trebuie să i se precizeze anamneza bolii, urmând un examen fizic cu evaluarea factorilor de risc, precum și realizarea unui traseu ECG de repaus.*
- *Pentru a confirma diagnosticul și a stabili managementul ulterior, strategia inițială este non-invazivă și cuprinde: test ECG de efort, ecocardiografie de stres sau scintigrafie miocardică. Acestea permit o evaluare a gradului și severității bolii coronariene la pacienții cu simptome ușor moderate și risc cardiovascular. La mulți pacienți poate fi indicată coronarografia, dar o strategie inițială invazivă, fără teste funcționale este rar indicată și poate fi luată în considerare doar la pacienții cu debut sever sau simptome necontrolate.*
- *Testul ECG de efort se cere a fi interpretat în corelație cu răspunsul hemodinamic, manifestările clinice, precum și cu simptomele și modificările segmentului ST. Investigații suplimentare sunt necesare atunci când testul de efort nu este posibil sau traseul ECG nu este interpretabil fie în completarea testului de efort, când diagnosticul rămâne incert sau evaluarea funcțională este inadecvată.*
- *Scintigrafia miocardică de perfuzie și ecocardiografia de stres au o valoare deosebită în evaluarea extensiei și a segmentului de miocard ischemizat.*
- *Ecocardiografia și alte explorări imagistice non-invazive precum RMN, sunt utile în evaluarea funcției ventriculare.*
- *Interpretarea durerii precordiale este mai dificilă la tineri și femeile de vârstă medie. Simptomatologia clasică a anginei stabile cronice, care este un indicator al bolii coronariene obstructive la bărbați, nu este la fel la femeile tinere. Aceasta se datorează unei prevalențe mai mari a spasmului coronarian și a sindromului X la femei cu durere precordială și de frecvența testului de efort fals-pozitiv. Totuși, aceste dificultăți nu ar*

trebui să îndeplinească investigațiile și tratamentul adecvat la femei, în special utilizarea investigațiilor non-invazive pentru stratificarea riscului și folosirea terapilor de prevenție secundară.

- *După o evaluare inițială a riscului, modificarea stilului de viață ar trebui adăugată tratamentului medicamentos. Controlul strict al diabetului și greutateii, alături de strategia întreruperii fumatului sunt recomandate la toți pacienții cu boală coronariană, iar controlul tensiunii arteriale este foarte important. Un management de succes al factorilor de risc poate modifica evaluarea inițială.*
- *În ceea ce privește terapia farmacologică specifică, nitrații cu durată scurtă de acțiune, atunci când sunt tolerați, pot fi utilizați pentru ameliorarea simptomatologiei acute. În absența contraindicațiilor sau a intoleranței, pacienții cu angină pectorală stabilă, ar trebui tratați cu aspirină 75 mg/zi și statine. Un beta-blocant ar trebui utilizat în terapia de primă linie, fie alternativ cu BCC sau nitrați cu durată lungă de acțiune pentru a obține efecte antianginoase alături de o terapie adjuvantă, dacă aceasta se impune. IEC sunt indicați pacienților cu disfuncție ventriculară concomitentă, hipertensiune sau diabet și ar trebui luați în considerare și la pacienții cu alți factori de risc. Beta-blocantele sunt recomandate tuturor pacienților ce au suportat un IM, precum și pacienților cu disfuncție ventriculară stângă, în lipsa contraindicațiilor.*
- *Tratamentul cu medicamente antianginoase ar trebui ajustat în funcție de fiecare pacient în parte și monitorizat individual. Doza unui medicament se cere a fi optimizată înaintea adăugării unui al doilea și este indicată schimbarea combinației de medicamente înaintea unei tri-terapii.*
- *Dacă nu este evaluat prognosticul, coronarografia va trebui luată în considerare, dacă simptomele nu sunt controlate satisfăcător prin mijloace medicale și pentru a pregăti revascularizarea.*
- *PCI este un tratament eficient în angina pectorală stabilă și este indicat pacienților cu simptome anginoase necontrolate terapeutic și care au o anatomie coronariană pretabilă. Restenoza continuă să fie o problemă care a fost diminuată prin evoluția stenturilor. Nu există nici o dovadă că PCI ar reduce riscul de moarte subită la pacienții cu angină stabilă, comparativ cu terapia medicamentoasă sau chirurgicală.*
- *CABG este foarte eficientă în ameliorarea simptomelor anginei stabile și reduce riscul de moarte subită la subgrupuri de pacienți urmărite timp îndelungat, precum cei cu stenoză de left main, stenoză proximală de LAD și boală tri-vasculară, în special dacă funcția ventriculară stângă este afectată.*

- *Există dovezi [674, 675] că rămân lipsuri chiar și în cazul a celor mai bune metode utilizate în managementul anginei stabile. În mod particular, mulți pacienți cu angină stabilă nu sunt pretabili testelor de efort utile pentru confirmarea diagnosticului și determinarea prognosticului. Există o variabilitate îngrijorătoare în modalitatea de prescriere a statinelor și a aspirinei. Datorită acestor mari variații ale tratamentului anginei se impune ca boala să fie foarte bine cunoscută. Registrele despre PCI și chirurgie existente în unele țări ar trebui implementate și menținute și la nivel regional, local sau național.*

BREVIAR DE AUTOEVALUARE

Anamneza:

1. Ați avut vreodată durere sau disconfort în piept?
2. Cum ați descrie senzația de disconfort în piept (greutate, arsură, presiune, încordare, junghi)?
3. Când apare disconfortul: la ritmul obișnuit al mersului, sau mai grăbit?
4. Atunci când apare durerea / disconfortul, te oprești, încetinești sau continui în același ritm?
5. durerea / disconfortul dispare atunci când te oprești? (Aceasta este de obicei atenuată de repaus sau nitroglicerină în termen de circa 10 minute)
6. Unde este localizată această durere? (Angina este o senzație viscerală și este slab localizată, prin urmare, pacienții rareori indică localizarea disconfortului cu un singur deget.)
7. Unde iradiază durerea? (de exemplu, membru superior, maxilar, epigastriu) Induc oare durerea frigul sau alimentele?
8. Prezenta factorilor de risc cum ar fi fumatul, diabetul zaharat, hipertensiune arterială, istoric familial de cardiopatie ischemică.

Examenul obiectiv:

Semne tipice nu se manifesta, dar pacienții pot fi examinați pentru:

- Hipertensiune arterială;
- Dislipidemii;
- Diabet zaharat;
- Obstrucție la ieșire din ventriculul stâng(stenoză aortică, cardiomiopatie hipertrofică);
- Infarct miocardic în antecedente.

Diagnostic:

Acest pacient are angină pectorală (leziune) cauzată de leziunea aterosclerotică a vaselor coronariene (etiologie). Conform clasificării Societății Canadiene de Cardiologie pacientul se include în clasa funcțională II (statutul funcțional).

ÎNTREBĂRI DE AUTOEVALUARE:

Cum clasifică angina pectorală Societatea Canadiană Cardiovasculară?

Se disting patru clase funcționale:

Clasa I: angina pectorală apare numai la efort maximal, rapid sau prelungit

Clasa II: este o limitare ușoară a activității obișnuite

Clasa III: este o limitare marcată a activității zilnice

Clasa IV: orice activitate devine imposibilă. Sindromul poate fi prezent și în repaus.

Care este mecanismul declanșării anginei pectorale?

Ea apare în rezultatul creșterii necesarului de oxigen a țesutului miocardic declanșată de activitatea fizică, dar poate fi, de asemenea, cauzată de scăderi tranzitorii ale aportului de oxigen

din cauza vasospasmului coronarian. Angina pectorală instabilă este cauzată de trombii non-ocluzivi intracoronarieni.

Care este scenariul de investigare a unui pacient cu angină pectorală?

- Hemoleucograma: anemia agravează angina pectorală;
- ECG de repaos: pentru a detecta hipertrofia ventriculară stângă, prezența undelor Q (infarct miocardic în antecedente) sau modificări ale ST și T;
- Echocardiografie : atunci când există o suspiciune clinică de stenoză a valvei aortice sau de cardiomiopatie hipertrofică;
- Teste de efort ECG: pentru a documenta volumul de efort precipitant și înregistrarea anomaliilor ECG asociate (depresia segmentului ST sau aritmii);
- Scintigrafia miocardică de perfuzie și echocardiografia de stres, în caz de depresie ST de 1 mm, revascularizare coronariană în antecedente (Angioplastie Coronariană Percutanată Transluminală sau by-pass al arterei coronariene);
- Coronaroangiografia: oferă informații detaliate despre statutul anatomic și severitatea stenozării luminale cauzată de ateroscleroza coronariană și de cauze, mai puțin frecvente, non-aterosclerotice, cum ar fi spasmul coronarian, anomaliile arterelor, disecția arterei coronare sau vasculopatia radio-indusă.

Ce indicații unui pacient cu angină pectorală cronică stabilă?

1. Aspirină, terapie anti-anginoasă și inhibitori ai enzimei de conversie. Aspirina reduce incidența infarctului miocardic și în ansamblu a evenimentelor cardiace, deși rata de deces a fost similară cu cea obținută cu placebo (Angina Pectorală Stabilă Aspirina Trial (SAPAT) studiu suedez). Ramiprilul, în doză de până la 10mg, trebuie oferit fiecărui pacient;
2. Beta-blocante și controlul tensiunii arteriale;
3. Abandonarea fumatului și monitorizarea nivelului de colesterol;
4. Respectarea dietei și diagnosticul oportun al diabetului zaharat;
5. Instruirea pacientului și exerciții fizice.

Angioplastia Coronariană Percutană Transluminală (ACPT) - cu sau fără stentare coronariană

- Complementară la tratamentul medicamentos și chirurgical;
- Indicație directă în leziune aterosclerotică coronariană monovasculară;
- Restenoză în circa 30% cazuri după 6 luni, în valvuloplastie cu balon și stentare în <20% cazuri;
- Studiile au arătat, că în cazul ACPT pacienții mai des fac restenoză și necesită terapie antianginoasă mai intensivă în comparație cu procedura de bypass coronarian.
- By-pass al aortei
- Are o valoare de prognostic la pacienții cu stenoza de trunchi al arterei coronariene stângi sau stenoza tri-vasculară, asociată cu disfuncție ventriculară stângă;
- Riscul chirurgical este dictat de gradul insuficienței VS;

Neurostimularea

Este utilă în cazuri refractare și reprezintă stimularea nervoasă electrică percutană (TENS) sau stimularea spinală cardiacă (SCS).

Revascularizarea transmiocardială

Laserul este folosit pentru a găuri miocardul, oferind ameliorarea simptomatică în angina pectorală și nu pentru a îmbunătăți funcția cardiovasculară sau a reduce evenimentele ischemice.

Nivel avansat de întrebări:

Care este pronosticul pacienților cu angină pectorală?

- 14% din pacienții diagnosticați cu angină pectorală de novo progresează spre angină instabilă, infarct miocardic sau moarte subită timp de 1 an;
- Mortalitatea după by-pass în caz de funcție a VS normală este de circa 1%.

Care este semnificația și mecanismul anginei postprandiale?

Angina pectorală instabilă indică o afectare coronariană severă, mecanismul este reprezentat de redistribuirea sângelui de la teritoriile stenozate spre cele normale, așa-numitul “furt intracardiac”. Acesta este rezultat din conținutul de carbohidrați alimentari și poate fi ameliorat prin tratament cu octreotid, care previne vasodilatația postprandială a arterei mezenterice superioare.

Cum ar fi să evaluați un pacient cu angină pectorală stabilă în clinica Dvs.?

Pacienții cu angină pectorală stabilă tratată cu succes necesită reevaluare la fiecare 4-12 luni. Pe parcursul primului an - la fiecare 4-6 luni. Din anul doi - o dată în an, pacientul fiind instruit privind adresarea imediată în caz de înrăutățire a stării. Vizitele trebuie să fie alternate la medicul de familie și cardiolog.

Reevaluarea de fiecare dată a celor 5 întrebări promovate de ACC/AHA

1. A scăzut cumva nivelul de activitate fizică de la ultima vizită?
2. Simptomele anginoase au crescut ca frecvență sau au devenit mai severe de la ultima vizită? În cazul în care simptomele s-au înrăutățit sau pacientul are diminuat nivelul de activitate, atunci el ar trebui să fie evaluat și tratat conform ghidurilor anginei instabile.
3. Cât de bine pacientul tolerează terapia?
4. Succesele pacientului privind reducerea factorilor de risc.
5. Dacă pacientul a dezvoltat orice noi boli, co-morbidități ce puteau înrăutăți angina pacientului?

Ce înțelegeți sub noțiunea de angină instabilă?

Aceasta include pacienții cu angină mai severă sau cronică, apărută în repaus sau care este provocată de efort minimal. Aceasta este

o situație potențial periculoasă și pacienții ar trebui să fie supuși unei terapii antianginoase ce include beta-blocante, aspirină și nitrați intravenos. Heparina intravenos trebuie inclusă la pacienții cu angină cu durată de 48 ore și la cei cu dureri în piept și modificări ischemice pe ECG. Majoritatea pacienților se ameliorează după astfel de tratament, deși unii pot necesita contra-pulsație intra-aortică cu balon înainte de cateterizarea cardiacă. Anticorpii monoclonali 7E3 anti-glicoproteina IIb/IIIa plachetară care previn adeziunea și degranularea plachetară sunt în curs de evaluare în tratamentul anginei instabile.

Ce reprezintă angina Prinzmetal?

Este angina pectorală care apare în repaos și este asociată cu elevație de segment ST pe ECG. Vasospasmul coronarian este de obicei cauzat de prezența aterosclerozei.

Care este metoda de apreciere a pronosticului în caz de durere toracică?

Studiul efectuat în cadrul Universității Duke privind pronosticul pacienților cu durere toracică sugestivă pentru cardiopatie ischemică a dedus:

- *risc minimal* – subiecți care ar putea efectua 9 minute de exerciții folosind protocolul Bruse, fără dovezi ischemice (modificări ST) și atingerea frecvenței cardiace de 160 de bătăi pe minut. Acești pacienți au rata de supraviețuire de 99% în primul an și de 93% - în următorii 4 ani. Aceasta înseamnă că procedurile de cateterism cardiac și bypass coronarian pot fi amânate.
- *risc înalt* – subiecții care stopează exercițiul la nivelul II sau III (<6 minute), rata de supraviețuire este de circa 85% în primul an și 63% în următorii 4 ani.

Ce înțelegeți prin termenul „sindromul X” ?

- Sindromul X sau angina pectorală microvasculară, este caracterizată prin prezența anginei clasice și depresia segmentului ST la testele de stres și o angiografie coronariană normală.
- Sindromul Reaven sau sindromul X “endocrin” este asocierea de rezistență la insulină, hipertensiune arterială, creșterea lipoproteinelor cu densitate foarte mică (VLDL), nivel scăzut de lipoproteine cu densitate mare (HDL) și concentrația de colesterol în plasmă.

CAZURI CLINICE

Caz clinic nr. 1

Pacientul M., bărbat în vârstă de 54 ani, se prezintă la medic cu acuze de dureri retrosternale, cu caracter de apăsare profundă, care apar la efort fizic – mers rapid sau urcatul scărilor, cu durata de 5-7 minute, dispar la oprire - în repaus.

Maladia a debutat treptat 6 luni în urmă, la medic nu s-a adresat, tratament nu a administrat.

Examenul fizical: hiperstenic, tegumente de nuanță obișnuită, edeme periferice absente, xantelasme. Zgomotele cordului ritmice, clare, FCC 68 b/min, TA 130/80 mmHg

ECG în repaus: Ritm sinuzal cu FCC 66 b/min, AEC orizontală. Tulburări de ritm, conductibilitate și segment ST nu se atestă.

Formulați și argumentați diagnosticul prezumtiv, planul de investigații și principiile de tratament.

Răspuns:

Diagnosticul: Cardiopatie ischemică. Angină pectorală stabilă de efort CF II. IC 0 (NYHA)

Planul de investigații: Profilul lipidic, incluzând CT, LDL, HDL și trigliceridele, Glicemia a jeun, Hemoleucograma completă, cu hemoglobină și număr de leucocite (nivel de evidență B), Creatinină (nivel de evidență C); ECG de repaus, testul ECG de efort, radiografia toracică, ECoCG transtoracică de repaus, lipidograma.

Principii de tratament: betablocante, antiagregante, inhibitorii de enzimă de conversie ai angiotenzinei și statine.

Caz clinic nr. 2

Pacientul X, de 62 de ani, fumător, hipertensiv, cu diabet zaharat tip 2, acuză dureri toracice la efort fizic ce au debutat acum 4 luni. Examenul fizical a depistat TA 152/ 90 mmcolHg. ECG în repaus este normală. Nivelul glicemiei a jeun 7,2 mmol/l, creatinina 8,3 mmol/l, colesterolul total - 6,0 mmol/l, LDL - 3,76 mmol/l, HDL -1,32 mmol/l,

trigliceridele - 2,0 mmol/l. Testul ECG de efort oprit după 8 minute din cauza durerilor retrosternale, pe ECG se afișează subdenivelarea segmentului ST - 2 mm în derivațiile infero-laterale la efort maxim. Se impune *evaluarea prognostică conform testului de stratificare a riscului în Angina Pectorală Stabilă*

Dezlegarea cazului: Prognosticul pacienților cu angina pectorală stabilă este variabil în funcție de riscul în care se încadrează. Stratificarea riscului pacientului are ca scop final alegerea strategiei terapeutice optime și stabilirea prognosticului bolii. Reamintim, că exista 3 grupe de risc pentru mortalitatea cardiovasculară a pacienților cu angina pectorală stabilă: *risc scăzut <1%, risc intermediar 1-2% și risc crescut >2%*. Pentru evaluarea prognosticului vom apela la *Scorul Duke* = Timp Exercițiu (minute) - (5 x deviația ST în mm) - (4 x indicele de angina pectorală). Reieșind din formulă am obținut: 8 min - (5x2 mm) -(4x2 puncte)= -10 puncte.

În concluzie: scorul între 4 și - 11 puncte indică un risc intermediar, care prognozează mortalitate de 1,25% anual, supraviețuire 90% la 5 ani. Algoritmul pentru evaluarea pacienților cu probabilitate pre-test intermediară pentru boala coronariană ischemică recomandă examinarea pacientului prin tomografie computerizată multislice (64 slices), rezultatul obținut va dicta tactica ulterioară de diagnostic.

Caz clinic nr. 3

Pacientul B. Bărbat de 45 ani prezintă acuze de dureri precordiale în timpul efortului fizic și în timpul actului sexual. La testul cu efort fizic se determină apariția durerii precordiale. Pe traseul ECG se atestă depresia segmentului ST în timpul efortului fizic, care a dispărut în repaos. În concluzie s-a diagnosticat angină pectorală stabilă de efort, așa precum rezultă din datele clinice și instrumentale. În general Anginei pectorale stabile îi sunt caracteristice durerile precordiale apărute în timpul efortului fizic sau în stres psiho-emoțional, iar deprimarea segmentului ST confirmă ischemia, ca rezultat al hipoperfuziei miocardului determinată de obstrucția fixă a arterelor coronariene, cauzată de ateroscleroză.

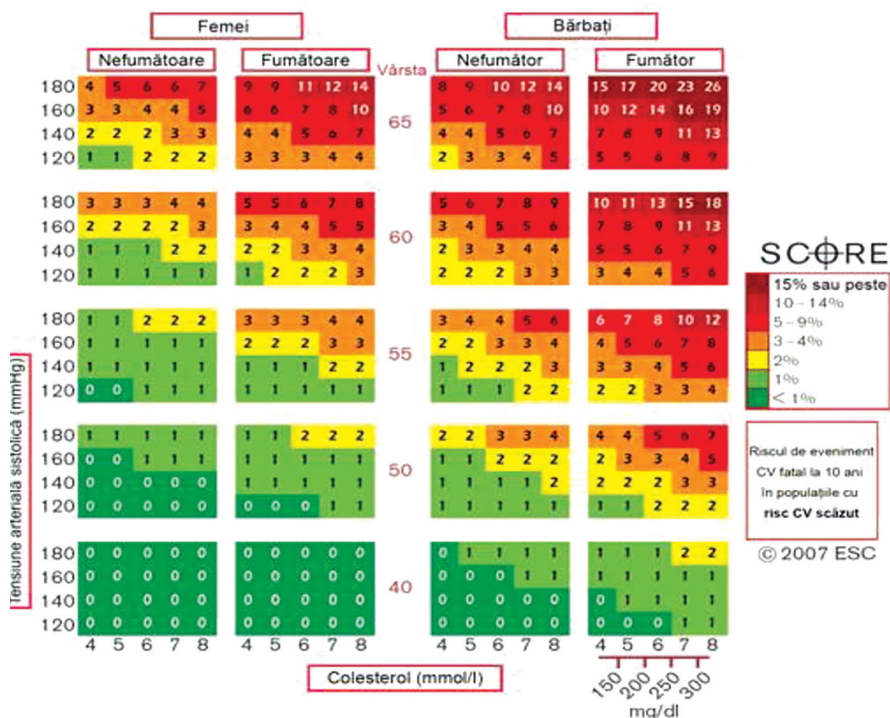
Care este tactica medicală a pacientului?

Există două opțiuni de tratament farmacologic: tratament antianginal permanent pentru prevenirea apariției acceselor cu beta-blocanți, IEC, cu blocanți ai canalelor de calciu și terapia imediată cu nitroglicerină, administrată sublingual sau peroral, în sprai, care se administrează imediat după ce apare durerea precordială la un efort fizic sau psiho-emoțional. Deseori se cere trierea unei mari varietăți de opțiuni curative, de combinații dintre inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei II, beta-blocanți, blocanți ai canalelor de calciu și nitrați. În caz de ineficiență a tratamentului farmacologic se poate impune o angioplastie cu stentare sau o intervenție chirurgicală cu bypass aorto-coronarian.

INSTRUMENTE DE ESTIMARE DIAGNOSTICĂ

Anexa 1

Diagrama SCORE pentru evaluarea riscului de evenimente CV majore la 10 ani



Notă: Elaborat pentru populația din țările cu risc înalt de BCV, propusă de Societatea Europeană de Cardiologie (The European Society of Cardiology)

Metodologia Protocolului Bruce

Protocolul Bruce se bazează pe testul de efort pe covor rulant-treadmill - recomandat pentru a evalua pacienții cu suspiciune de boală coronariană. Testul include mai multe etape, a câte trei minute fiecare. La fiecare 3 minute se intensifică gradientul și viteza benzii de alergat conform tabelului.

Etapa	Minute	Gradient%	km/h	MPH	METS
1	3	10	2.7	1.7	5
2	6	12	4.0	2.5	7
3	9	14	5.4	3.4	10
4	12	16	6.7	4.2	13
5	15	18	8.0	5.0	15
6	18	20	8.8	5.5	18
7	21	22	9.6	6.0	20



Protocolul Bruce modificat: este recomandat pentru pacienții vârstnici sau sedentari. Primele doua etape ale testului modificat se efectuează la o viteză de 1.7 mph și un gradient de 0%, etapa a doua la 1,7 mph și un gradient de 5%, iar a treia etapă corespunde primei etape a protocolului standard de testare (enumerate mai sus).

Interpretarea rezultatului: Scorul total reprezintă timpul efortului efectuat în minute.

Scorul Duke

Scorul Duke este un sistem de puncte pentru a prezice mortalitatea cardiovasculară în următorii 5 ani, în funcție de testele de stres ECG cu banda rulantă, la pacienții fără boala coronariană cunoscută.

Scorul Duke se calculează :

Scorul Duke = timp Exercițiu (minute) - (5 x deviația ST în mm) - (4 x indicele de angină pectorală)

- *Timpul de exercițiu* se estimează folosind protocolul standard Bruce
- *Deviația ST* se referă la schimbarea ST (supradenivelare sau subdenivelare) în orice derivație, cu excepția derivației VR.
- *Indicele angină* se notează cu 0 puncte în cazul în care nu apare nici un simptom anginos, cu 1 punct în cazul în care survine un simptom anginos, dar acesta nu limitează capacitatea de exercițiu și cu 2 puncte - când semnul de angor indus limitează exercitarea testului.

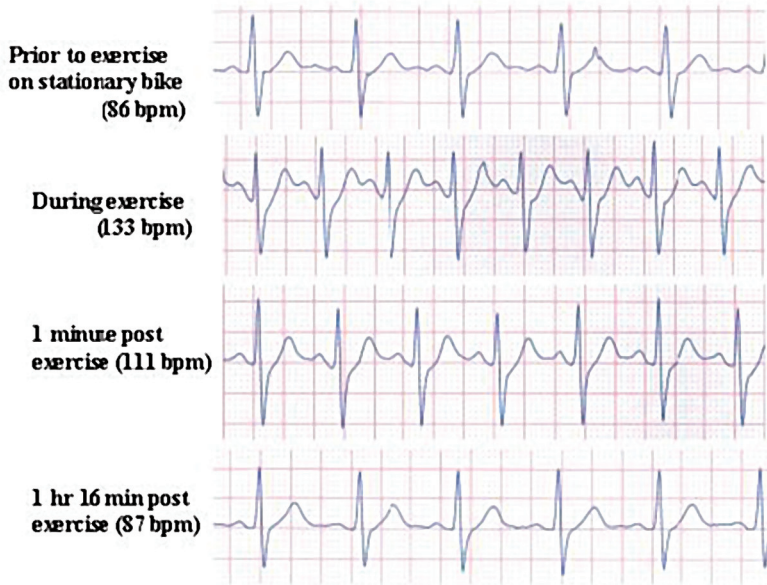
Interpretarea rezultatelor:

- Riscul scăzut (scor > 5) indică o supraviețuire la 5 ani de 97%.
- Riscul intermediar (scor între 4 și - 11) indică o supraviețuire de 5 ani de 90%.
- Riscul înalt (scor < - 11) indică o supraviețuire la 5 ani de 65%

Stratificarea riscului în Angină Pectorală Stabilă

<i>Riscul dedus</i>	<i>Parametrii constatați</i>
Risc înalt O rată anuală a mortalității de > 3% Risc înalt, identificat prin scorul Duke (scor ≤ -11) Defect de perfuzie semnificativ, indus de stres (în special peretele anterior VS) Mai multe defecte de perfuzie de dimensiuni moderate induse de stres Defect de perfuzie mare, fix cu dilatarea VS sau creșterea perfuziei pulmonare (Taliu-201) Zone de kinezie anormală EcoCG, implicând > două segmente, dezvoltată la doze mici de dobutamină (≤ 10 mg/kg/min) sau la o frecvență cardiacă scăzută (<120 bpm) Ecocardiografia de Stres - dovezi de ischemie extinsă	Disfuncție ventriculară stângă severă (FE VS $<35\%$)
Risc intermediar O rată anuală a mortalității de 1-3% Risc intermediar prin scorul Duke $11 < \text{scor} < 5$ Defect de perfuzie moderat, fără dilatarea VS sau perfuzie pulmonară crescută (Taliu-201) Ecocardiografic, ischemie limitată cu o anomalie de mișcare a pereților numai la doze mari de dobutamină, implicând $\leq$ două segmente	Disfuncție ventriculară stângă ușoară / moderată (FE VS = 35-49%)
Risc scăzut O rată anuală a mortalității de $<1\%$ Lipsa sau defect minor de perfuzie miocardică în repaus sau cu stres Ecocardiografia de Stres - normokinezie	Risc scăzut prin scorul Duke ≥ 5

Imagine ECG în timpul testului de efort, covor rulant - treadmill



BIBLIOGRAFIE

1. Anderson JL, Muhlestein JB, Horne BD, Carlquist JF, Bair TL, Madsen TE et al. Plasma homocysteine predicts mortality independently of traditional risk factors and C-reactive protein in patients with angiographically defined coronary artery disease. *Circulation* 2000;102:1227–1232.
2. Arcavi L, Behar S, Caspi A, Reshef N, Boyko V, Knobler H. High fasting glucose levels as a predictor of worse clinical outcome in patients with coronary artery disease: results from the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. *Am Heart J* 2004;147:239–245.
3. Benchimol D, Dubroca B, Bernard V, Lavie J, Paviot B, Benchimol H et al. Short- and long-term risk factors for sudden death in patients with stable angina. *Int J Cardiol* 2000;76:147–156.
4. Bouchart F, Tabley A, Litzler PY, Haas-Hubscher C, Bessou JP, Soyer R. Myocardial revascularization in patients with severe ischaemic left ventricular dysfunction. Long term follow-up in 141 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;20:1157–1162.
5. Buffon A, Biasucci LM, Liuzzo G, D'Onofrio G, Crea F, Maseri A. Widespread coronary inflammation in unstable angina. *N Engl J Med* 2002;347:5–12.
6. Carmen Ginghină. *Mic tratat de Cardiologie*. Sub redacția, București, 2010, p. 241-255.
7. Cohn PF, Fox KM, Daly C. Silent myocardial ischemia. *Circulation* 2003;108:1263–1277.
8. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Eur J Cardiovascular Prev Rehab* 2003; 10:S1–S10.
9. Ducimetiere P, Ruidavets JB, Montaye M, Haas B, Yarnell J. 5 year incidence of angina pectoris and other forms of coronary

- heart disease in healthy men aged 50–59 in France and Northern Ireland: the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME) Study. *Int J Epidemiol* 2001;30:1057–1062.
10. Ford ES, Giles WH, Croft JB. Prevalence of nonfatal coronary heart disease among American adults. *Am Heart J* 2000;139:371–377.
 11. Fried LF, Shlipak MG, Crump C, Bleyer AJ, Gottdiener JS, Kronmal RA et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and mortality in elderly individuals. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1364–1372.
 12. Gorman CJ, Rhodes T, Mercuri M, Pyorala K, Kjekshus J, Pedersen TR et al. The metabolic syndrome and risk of major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) and the Air Force/ Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Am J Cardiol* 2004;93:136–141.
 13. Guclu F, Ozmen B, Hekimsoy Z, Kirmaz C. Effects of a statin group drug, pravastatin, on the insulin resistance in patients with metabolic syndrome. *Biomed Pharmacother* 2004;58:614–618.
 14. Haffner SM. Coronary heart disease in patients with diabetes. *N Engl J Med* 2000;342:1040–1042.
 15. Henderson RA, Pocock SJ, Clayton TC, Knight R, Fox KA, Julian DG et al. 7 year outcome in the RITA-2 trial: coronary angioplasty versus medical therapy. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1161–1170.
 16. Horne BD, Anderson JL, John JM, Weaver A, Bair TL, Jensen KR et al. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1638–1643.
 17. Hu FB, Stampfer MJ, Solomon CG, Liu S, Willett WC, Speizer FE et al. The impact of diabetes mellitus on mortality from all causes and coronary heart disease in women: 20 years of follow-up. *Arch Intern Med* 2001;161:1717–1723.
 18. Khaw KT, Wareham N, Luben R, Bingham S, Oakes S, Welch A et al. Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in

- Norfolk cohort of european prospective investigation of cancer and nutrition (EPIC-Norfolk). *BMJ* 2001;322:15–18.
19. Kip KE, Marroquin OC, Kelley DE, Johnson BD, Kelsey SF, Shaw L J et al. Clinical importance of obesity versus the metabolic syndrome in cardi- ovascular risk in women: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. *Circulation* 2004;109:706–713.
 20. Lampe FC, Morris RW, Whincup PH, Walker M, Ebrahim S, Shaper AG. Is the prevalence of coronary heart disease falling in British men? *Heart* 2001;86:499–505.
 21. Luscher TF, Creager MA, Beckman JA, Cosentino F. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part II. *Circulation* 2003;108:1655–1661.
 22. Malik S, Wong ND, Franklin SS, Kamath TV, L'Italien GJ, Pio JR et al. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. *Circulation* 2004;110:1245–1250.
 23. Mohlenkamp S, Hort W, Ge J, Erbel R. Update on myocardial bridging. *Circulation* 2002;106:2616–2622.
 24. Muhlestein JB, Anderson JL, Horne BD, Lavasani F, Allen Maycock CA, Bair TL et al. Effect of fasting glucose levels on mortality rate in patients with and without diabetes mellitus and coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2003;146:351–358.
 25. Natalia Caproș. Coronary artery disease. Enveromental and genetic factors. Chișinău, 2011.
 26. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH et al. A calcium antagonist vs. a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a ran- domized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2805–2816.
 27. Revenco V., Grejdieru R., Ochișor V. Angina pectorală stabilă. Protocol clinic național, Chișinău, 2014.

28. Rosengren A, Dotevall A, Eriksson H, Wilhelmsen L. Optimal risk factors in the population: prognosis, prevalence, and secular trends; data from Goteborg population studies. *Eur Heart J* 2001;22:136–144.
29. Smith NL, Barzilay JI, Shaffer D, Savage PJ, Heckbert SR, Kuller LH et al. Fasting and 2-hour postchallenge serum glucose measures and risk of incident cardiovascular events in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2002;162:209–216.
30. Spertus JA, Jones P, McDonnell M, Fan V, Fihn SD. Health status predicts long-term outcome in outpatients with coronary disease. *Circulation* 2002;106:43–49.

Tipografia "Foxtrot" SRL
mun. Chişinău, str. Florilor 1
Tel.: (022) 493936, (022) 311238;
fax: (022) 311239. GSM: 079436609