

**IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
„Nicolae Testemițanu”
Departamentul Medicină Internă, Disciplina Cardiologie**

***SINDROMUL CORONARIAN ACUT FĂRĂ SUPRADENIVELARE DE
SEGMENT ST***

ELABORARE METODICĂ

SNEJANA VETRILĂ, LIVI GRIB

Chișinău 2018

IBSSN

Lucrarea prezentă este un ghid metodic destinat cohorței de studenți și rezidenți mediciști, doctoranzi și medicilor de familie care se confruntă adesea cu manifestările sindromului coronarian acut și conține instrucțiuni și sugestii de management, pentru a se orienta prompt și cu mai multă precizie în abordarea acestor situații clinice deloc simple, mai ales la compartimentul deciziei terapeutice adecvate.

CASETA TEHNICĂ

CUPRINS

INTRODUCERE

DEFINIȚIE ȘI CLASIFICARE

FIZIOPOATOLOGIE

TABLOUL CLINIC

EXAMINĂRI PARACLINICE

DIAGNOSTIC POZITIV

STRATIFICAREA RISCULUI ȘI PRONOSTIC

TRATAMENT MEDICAMENTOS

TRATAMENT PE TERMEN LUNG

LISTA DE ABREVIERI

ANEXE

Această lucrare continuă abordarea unui subiect de importanță majoră, precum este cardiopatia ischemică inițiată în elaborarea metodică "Angina pectorală stabilă" și include repere metodice în emiterea diagnosticului și opțiunea curativă a sindromului coronarian acut, ca fiind un subiect clinic tot mai frecvent și dificil de soluționat în practica medicală.

Angina pectorală instabilă este datorată aterosclerozei coronariene și necesită atenție deosebită, deoarece implică un risc crescut de infarct miocardic și/sau moarte cardiacă. Interpretarea adecvată a sindromului dureros este adesea dificilă la anumite categorii de pacienți, în special la tineri și femeile de vârstă medie.

Simptomele bolii sunt bine cunoscute, însă abordarea holistică este necesară în diagnosticul și ghidarea curativă a acestor bolnavi și trebuie să fie aplicate, în special utile fiind investigațiile non-invazive și invazive - utile pentru stratificarea riscului și ordonarea strategiilor terapeutice - singura modalitate de a reduce mortalitatea și a ameliora substanțial prognosticul evolutiv și calitatea vieții acestor pacienți.

Am prezentat mecanisme patogenetice și particularități clinice a diferitor variante de sindrom coronarian acut, am punctat succesiv strategia terapeutică a bolnavilor, evaluarea gradată și dinamică a riscului și pronosticului vital. În detalii am descris grupele medicamentoase recomandate la diferite etape ale bolii. Un management de succes prin aplicarea coronarografiei poate modifica substanțial evoluția bolii și supraviețuirea în cazul sindromului coronarian acut.

Pentru specialiștii din teren am abordat principiile terapiei farmacologice antitrombotice, ce trebuie ajustată în funcție de factorii de risc prezenți la acești pacienți și monitorizare personalizată.

În speranța ca materialul selectat va fi de folos pentru studenții și rezidenții mediciști vă urăm succese remarcabile în domeniul medicinei.

INTRODUCERE

Pacienții cu cardiopatie ischemică (CPI) pot fi încadrați în două categorii: pacienți cu *boală coronariană cronică*, care de obicei se prezintă cu angină pectorală stabilă și pacienți cu *sindrom coronarian acut* (SCA). Ultimă categorie include, la rândul ei, pacienți cu *infarct miocardic acut cu supradenivelare a segmentului ST* (STEMI), *angină pectorală instabilă* (AI) și *infarct miocardic fără supradenivelare a segmentului ST* (NSTEMI) (Figura1). Diagnosticul de angină instabilă este bazat în mare parte pe tabloul clinic. Diagnosticul de infarct miocardic fără supradenivelare ST se stabilește la pacienții cu manifestări clinice de angina instabilă care prezintă semne de necroză miocardică, obiectivizată prin dozarea biomarkerilor cardiaci.

DEFINIȚIE ȘI CLASIFICARE

Angina instabilă este definită ca un sindrom clinic complex, ce include durere anginoasă sau discomfort ischemic echivalent în asociere cu cel puțin unul dintre următoarele aspecte:

- (1) apare în repaus (sau la eforturi minime), avînd de obicei durată >10 minute
- (2) are intensitate crescută și debut recent (de exemplu, în urmă cu 4-6 săptămîni)
- (3) are evoluție crescendo (devine progresiv mai severă, mai prelungită sau cu episoade mai frecvente).

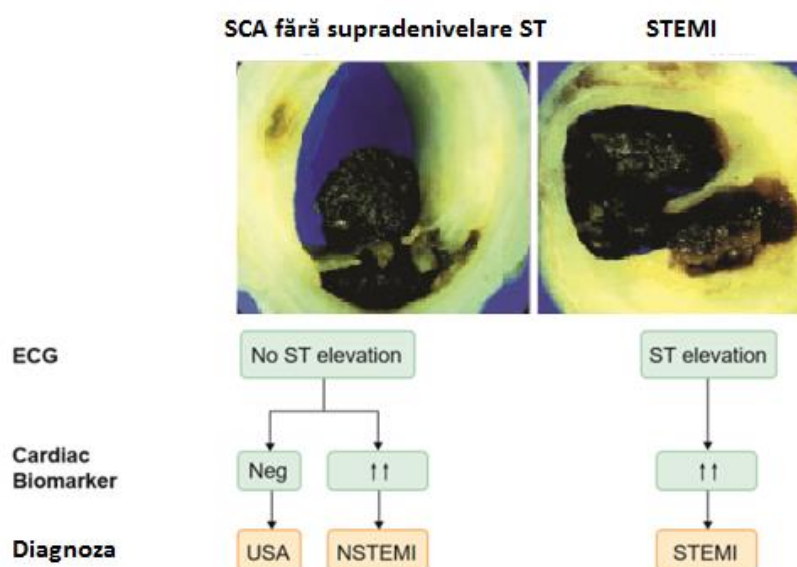


Fig. 1. Variantele clinice de clasificare a SCA corelate cu modificările morfologice în arterele coronariene.

Pentru aprecierea variantelor clinice ale AI în dependență de circumstanțele de dezvoltare este recomandată clasificarea după Braunwald a AI (tab.1).

Tabelul 1. Clasificarea Braunwald a anginei pectorale instabile (*Circulation*. 1989)

Severitatea		Circumstanțe clinice		
		A	B	C
		Se dezvoltă în prezență cauzelor extracardiace, precum anemia, tireotxicoza etc (AI secundară)	Se dezvoltă în absența cauzelor extracardiace, (AI primară)	Se dezvoltă în 2 săptămâni după infarct miocardic acut (AI postinfarctică)
I	Angină severă de novo, accelerată, fără dureri în repaus	IA	IB	IC
II	Angină în repaus cel puțin ultima lună, însă absentă în ultimile 48 ore (angina de repaus, subacută)	IIA	IIB	IIC
III	Angină de repaus, inclusiv ultimile 48 ore (angina de repaus, acută)	IIIA	IIIB Troponina negativă IIIB Troponină pozitivă	IIIC

FIZIOPATOLOGIE

Cea mai frecventă cauză a anginei instabile este reducerea aportului de oxigen și/sau creșterea necesarului miocardic de oxigen în asociere cu prezența unei plăci aterosclerotice coronariene ce produce grade variabile de obstrucție vasculară (Figura 2). Au fost identificate patru cauze fiziopatologice care contribuie la apariția AI/NSTEMI:

(1) *ruperea sau ulcerarea plăcii de aterom* cu formarea locală a unui tromb neocluziv (considerată cauza cea mai frecventă) - NSTEMI apare din cauza embolizării în aval a unor agregate plachetare și/sau resturi aterosclerotice;

(2) *obstrucție dinamică* (de exemplu, spasm coronarian, cum se întâmplă în angina variantă Prinzmetal;

(3) *ocluzie mecanică* progresivă sau restenoză după intervenție coronariană percutanată (PCI);

(4) *asociată cu creșterea necesarului de oxigen și/sau scăderea aportului de oxigen* (de exemplu, tahicardie, anemie) – angină pectorală instabilă secundară. Uneori sunt implicate simultan mai multe dintre aceste procese. Pacienții cu AI/NSTEMI prezintă adeseori multiple plăci aterosclerotice cu risc crescut de rupere.

TABLOUL CLINIC

Anamneza și examinarea fizică. Semnul clinic caracteristic al AI/NSTEMI este durerea toracică, localizată de obicei în regiunea retrosternală sau în epigastru cu iradiere la nivelul gâtului, al umărului stâng și al brațului stâng (figura 2). Acest disconfort este de obicei suficient de sever pentru a fi considerat dureros. Uneori apar “echivalente” anginoase, cum ar fi dispnee și disconfort epigastric, acestea fiind mai frecvente la femei. Examenul fizic evidențiază un tablou similar cu cel prezent la pacienții cu angină stabilă și poate fi normal. Dacă pacientul prezintă ischemie într-o regiune întinsă sau are NSTEMI extins, semnele fizice pot include diaforeză, tegumente reci și umede, tahicardie sinusală, prezența zgomotelor cardiace trei și/sau patru, raluri în bazele pulmonare și uneori hipotensiune arterială, la fel ca în cazul unui STEMI extins.

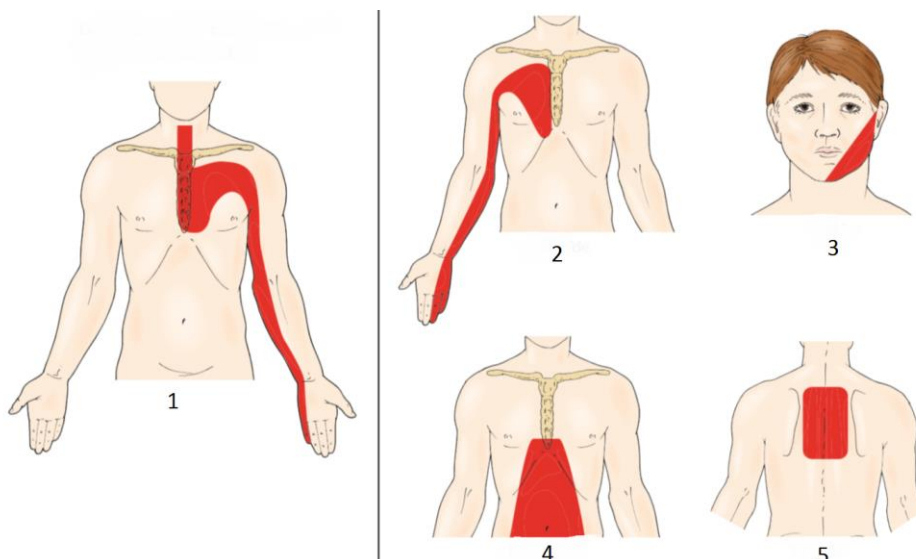


Fig. 2. Localizarea durerii în sindromul coronarian acut

EXAMINĂRI PARACLINICE

Electrocardiograma. În funcție de severitatea manifestărilor clinice, la 30-50% dintre pacienții cu AI se constată subdenivelare a segmentului ST, supradenivelare tranzitorie a segmentului ST și/sau inversia undei T (Figura 3). La pacienții cu manifestări clinice de AI, apariția unei noi denivelări a segmentului ST, chiar și de numai 0,05 mV, este un factor important de prognostic negativ. Modificările undei T prezintă sensibilitate înaltă pentru detectarea ischemiei, însă specificitatea este scăzută, cu excepția situațiilor în care este vorba de inversii profunde, nou apărute ($\geq 0,3$).

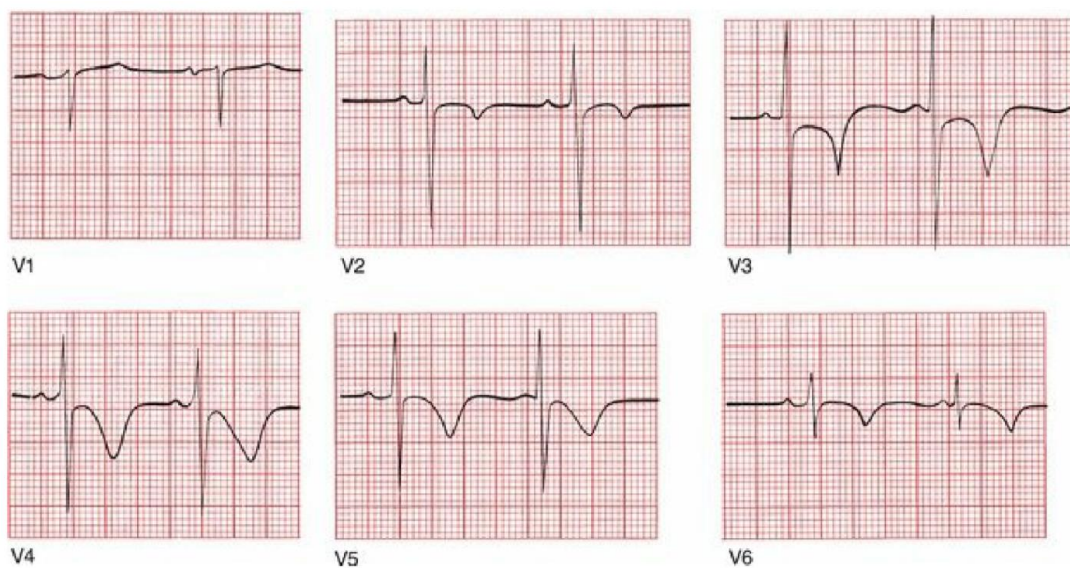


Fig. 3. Modificări ECG în angina instabilă: subdenivelare de segment ST, unda T negativă (V2-V6).

Dinamica modificărilor ECG este diferită în AI și NSTEMI. La pacienții cu angină instabilă ECG, de regulă, revine la normal în cel mult 24 ore, pe când în NSTEMI devierile ST și a undei T sunt persistente (Figura 4).

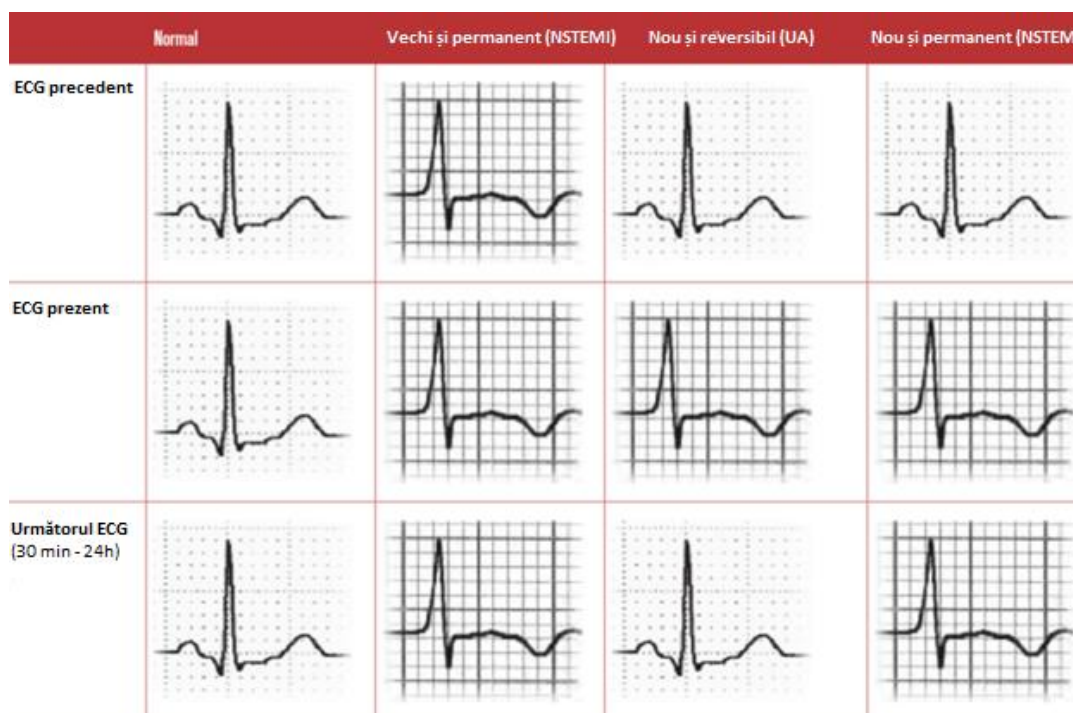


Fig. 4. Dinamica ECG în AI și NSTEMI

Biomarkerii cardiaci. Pacienții cu AI la care se constată creșterea biomarkerilor de necroză, cum ar fi CK-MB și troponina (un marker de necroză miocardică cu sensibilitate și specificitate mult mai mare), au risc crescut pentru deces sau infarct miocardic recurent. Creșterea nivelurilor acestor markeri permite diferențierea pacienților cu NSTEMI de cei cu AI (Figura 5). Între gradul creșterii troponinei și mortalitate există o relație de proporționalitate directă. Totuși, la pacienții fără antecedente clare de ischemie miocardică au fost raportate creșteri minore ale troponinei cauzate de insuficiență cardiacă congestivă, miocardică sau embolie pulmonară, sau pur și simplu apărute ca rezultate fals- pozitive.

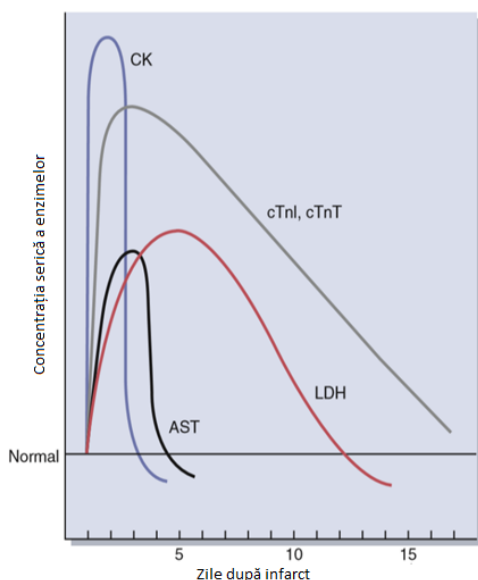


Fig. 5. Dinamica biomarkerilor în infarct miocardic acut

Coronaroangiografia. Aproximativ 5% dintre pacienții cu AI/NSTEMI evaluați angiografic, se prezintă cu stenoză a trunchiului coronarian stâng, 15% au boală coronariană trivasculară, 30% au boală bivasculară, 40% au afectare univasculară și 10% nu prezintă stenoză coronarină critică; dintre aceștia din urmă, unii au angină variantă Prinzmetal. La angiografie, leziunea țintă poate prezenta stenoză excentrică cu margini arcuite sau proeminente și lumen îngust. La angioscopie pot fi observați trombi “albi” (bogați în plachete), spre deosebire de trombii “roșii”, întâlniți mai frecvent la pacienții cu STEMI acut.

DIAGNOSTIC POZITIV

Pacienții cu suspjecție la AI/NSTEMI vor fi internați în departamentul de urgență, care va aplica patru modalități diagnostice principale: anamneza, electrocardiograma, dozarea markerilor cardiaci și testul de stres (în absența contraindicațiilor). Obiectivele sunt:

- (1) diagnosticarea sau excluderea IMA (cu ajutorul biomarkerilor cardiaci)
- (2) evaluarea ischemiei de repaus (durerea toracică în repaus, înregistrarea repetată sau continuă a traseelor ECG)
- (3) evaluarea prezenței cardiopatiei ischemice (testului de stres).

Etapele de stabilire a diagnosticului pornesc de la estimarea probabilității că simptomele prezente sunt cauzate de ischemie. Pacienții cu risc scăzut de ischemie vor fi monitorizați clinic pentru detectarea disconfortului ischemic recurent, se va efectua repetat electrocardiograma și dozarea markerilor cardiaci (de obicei la internare și apoi după 4-6 și 12 ore). Dacă se relevă creșterea biomarkerilor cardiaci (CK-MB și/sau troponină) sau modificări ECG, pacientul se internează în spital.

Dacă durerea nu reapare și markerii sunt negativi, se indică testul de efort (stres –test). Acesta poate fi efectuat la numai 6 ore din momentul spitaizării sau în următoarele 72 de ore la pacientul ambulatoriu (Fig 6). În majoritatea cazurilor se aplică testul de efort standard pe covor rulant, însă în cazul pacienților cu modificări fixe pe traseele ECG (de exemplu, bloc de ramură stângă, implantare de ECS) se utilizează evaluarea imagistică de perfuzie sau evaluarea ecocardiografică.

În cazul pacienților cu disabilități fizice este preferabil testul de stress farmacologic. Prin obiectivizarea perfuziei miocardice normale, evaluarea imagistică cu Sestamibi sau Taliu se reduce numărul spitalizărilor inutile, deoarece exclude diagnosticul de ischemie miocardică acută. Angiografia prin TC este folosită tot mai larg pentru a exclude patologia coronariană (Figura 6).

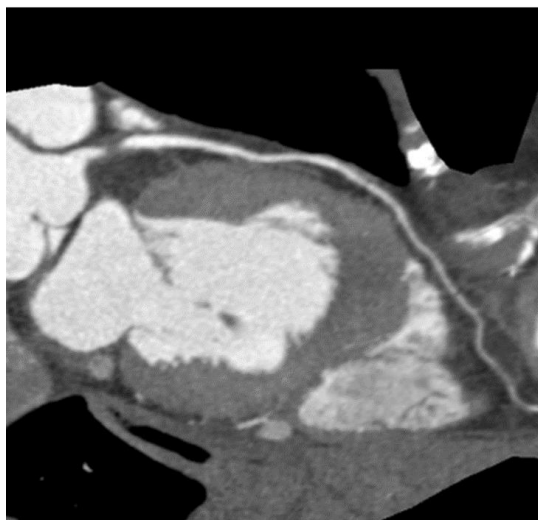


Fig. 6. Angiografia coronariană prin TC 64-Slice: stenoză semnificativă în segmental proximal al arterei coronariene stângi anterior descendentă.

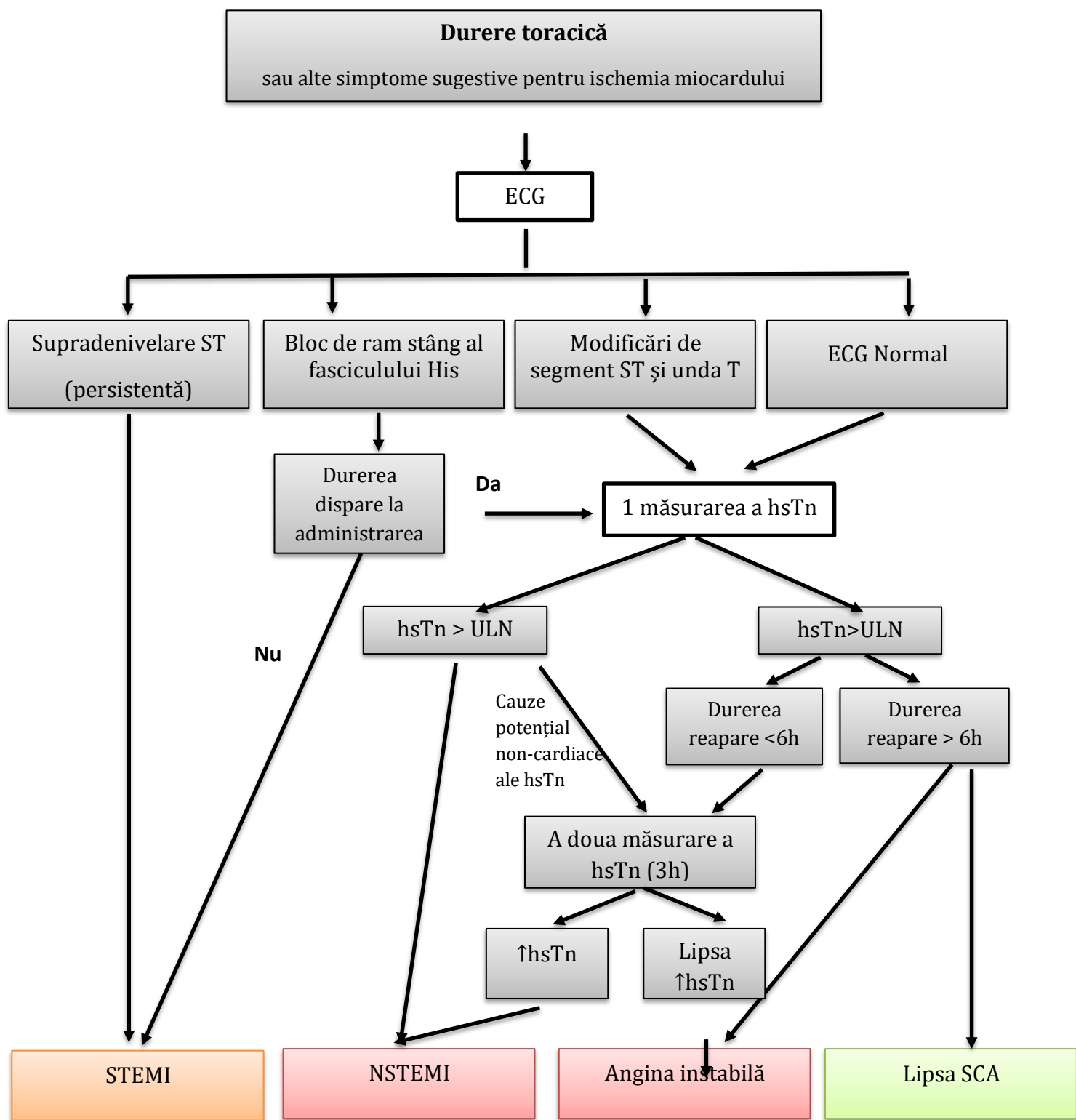


Fig. 7. Algoritm de diagnostic al dureri toracice (sau alte simptome caracteristice pentru ischemia miocardului) și suspecția SCA (hsTn – troponin cu sensibilitate înaltă ; ULN- Limita superioară a normei)

STRATIFICAREA RISCULUI ȘI PROGNOSTICUL ÎN ANGINA INSTABILĂ

Stratificarea riscului în Sindrom Coronarian Acut. Recomandările American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) includ:

Factorii asociați cu risc crescute în SCA: antecedentele clinice de disconfort ischemic tipic, antecedentele de boală coronariană diagnosticată angiografic, antecedentele de IM, insuficiența cardiacă congestivă, modificările ECG nou apărute sau creșterea biomarkerilor cardiaci.

Factori asociați cu risc intermediar de SCA la pacienți cu manifestări clinice ale acestei boli, însă la care nu sunt prezenți factorii de risc enumerați mai sus, sunt: vârsta >70 ani, genul masculin, diagnosticul de diabet zaharat, diagnostic anterior de boală arterială periferică sau boală cerebrovasculară, sau modificări ECG prezente de mult timp.

Evaluarea precoce a riscului (în special prin dozarea troponinei, monitorizarea variațiilor segmentului ST și/sau folosirea unui sistem de cuantificare a riscului global) este utilă atât pentru a prezice riscul de evenimente cardiace recurente, cât și pentru a identifica pacienții care vor beneficia cel mai mult de tratamente antitrombotice cu efect mai puternic decât al heparinei nefracționate [cum ar fi heparină cu greutate moleculară mică (LMWH) asociată cu inhibitori ai glicoproteinei (GP) IIb/IIIa] sau de implementare precoce a unei strategii terapeutice invazive. De exemplu, în studiul TACTICS/TIMI 18, strategia invazivă utilizată precoce a redus cu 40% numărul evenimentelor cardiace la pacienții cu troponină pozitivă, în timp ce la pacienții la care dozarea troponinei a fost negativă, această strategie nu a adus beneficii suplimentare.

La pacienții care se prezintă cu AI/NSTEMI, proteina C reactivă (un marker al inflamației vasculare) și peptida natriuretică tip B (un marker al creșterii tensiunii parietale miocardice) corelează independent cu creșterea mortalității, iar în unele studii cu numărul evenimentelor cardiace recurente).

Dozarea mai multor markeri devine tot mai populară atât pentru a defini mai bine mecanismele fiziopatologice care stau la baza simptomatologiei pacienților, cât și pentru a evalua mai corect riscul individual al pacienților.

În primele 30 de zile după stabilirea diagnosticului de AI/NSTEMI pacienții au risc variabil de deces (1-10%) sau infarct miocardic nou/recurent (3-10%). Evaluarea riscului global poate fi realizată cu ajutorul unor sisteme clinice de cuantificare a riscului, cum sunt cele dezvoltate în studiile clinice TIMI (Trombolysis in Myocardial Infarction), care țin cont de șapte factori de risc independenți: vârstă ≥ 65 ani, trei sau mai mulți factori de risc pentru CPI, diagnosticul CPI prin

cateterizare, apariția AI/NSTEMI în cursul tratamentului cu aspirină, mai mult de două episoade anginoase în ultimele 24 ore, deviere ST $\geq$ 0,5mm și creșterea markerilor cardiaci (Fig.7). Alți factori de risc sunt diabetul zaharat, disfuncția ventriculară stângă și creșterea nivelului de creatinină, a peptidei natriuretice atriale și proteină C reactivă (tab.2).

Tabelul 2. Evaluarea riscului TIMI la pacienții cu AI /NSTEMI

Scorul de Risc TIMI pentru AI/ NSTEMI	
Caracteristici	Puncte
Vârsta $\geq$ 65 ani	1
Trei sau mai mulți factori de risc pentru boala arterială coronariană	1
Boală coronariană cunoscută (stenoză $\geq$ 50%)	1
Utilizarea aspirinei în ultimele 7 zile	1
Angină pectorală recentă severă ($\leq$ 24h)	1
Subdenivelarea ST $\geq$ 0,5mm	1
Biomarkeri cardiaci crescuți	1
Scorul Riscului= Suma punctelor	0-7

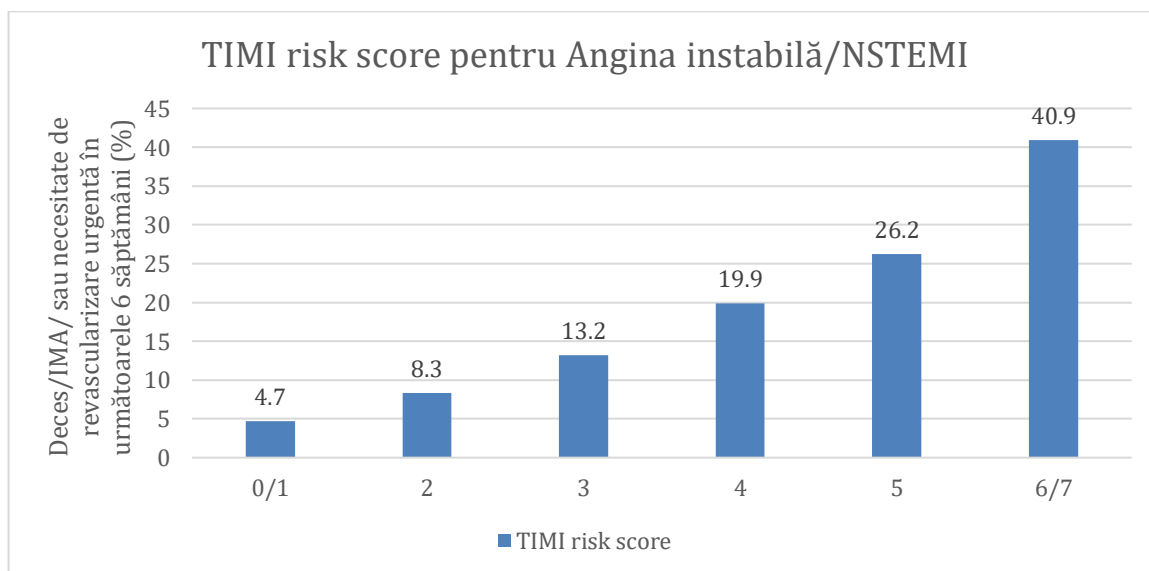


Fig. 8. Interpretarea Scorului de Risc TIMI

Tabelul 3. Algoritmul stratificării riscului și terapiei la pacienții cu SCA, NSTEMI

Vârsta (ani)	Scorul	TAs	Scorul
< 40	0	<80	63
40-49	18	80-99	58
50-59	38	100-119	47
60-69	55	120-139	37
70-79	73	140-159	26
≥80	91	160-199	11
FCC		≥200	0
<70	0	Creatinina μmol/L (mg/dL)	
70-89	7	≤ 34,4 (0.39)	2
90-109	13	34,5 – 69,9 (0.4 – 0.79)	5
110-149	23	70,0 – 105,9 (0.8 – 1.19)	8
150-199	36	106 – 140 (11.2 – 1.59)	11
≥200	46	141 – 176 (1.6 – 1.99)	14
Clasa Killip		177 – 352 (2 – 3.99)	23
I	0	≥353 (≥4)	31
II	21	Stop cardiac în momentul internării	43
III	43	Markerii cardiaci crescuți	15
IV	64	Subdenivelarea segmentului ST	30

TRATAMENT MEDICAMENTOS

În cazul pacienților cu AI/NSTEMI se recomandă repaus la pat și monitorizare ECG continuă a deviației segmentului ST și a ritmului cardiac. Monitorizarea în ambulatoriu este permisă dacă pacientul nu prezintă în următoarele 12-24 de ore ischemie recurentă (manifestată prin disconfort thoracic, modificări ECG sau creșterea biomarkerilor ce indică necroză cardiacă. Terapia medicamentoasă constă în administrarea simultană de agenți antiischemici și antitrombotici (Fig. 10).

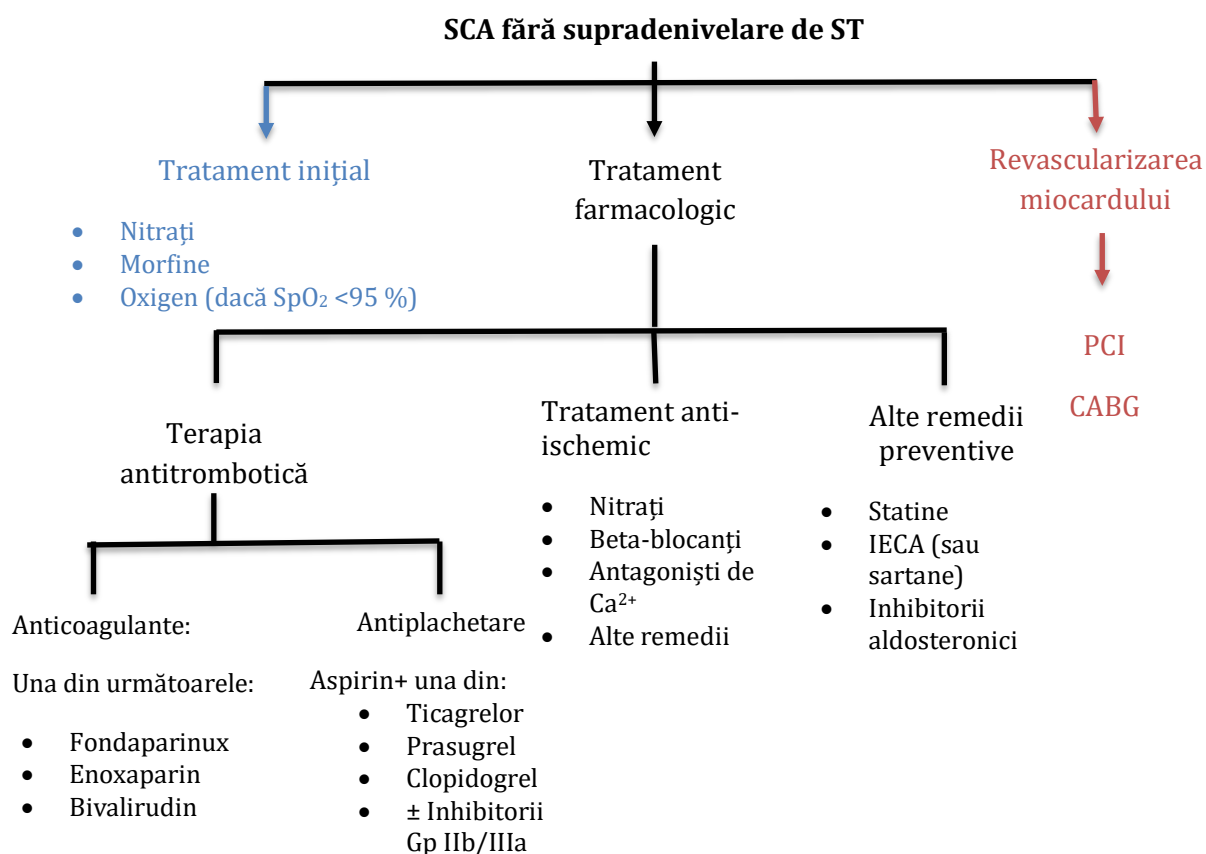


Fig. 10. Abordarea terapeutică holistică a pacientului cu SCA

TRATAMENTUL ANTIISCHEMIC

Pentru ameliorarea manifestărilor clinice și prevenirea recurențelor de durere toracică, tratamentul initial ar trebui să include repaus la pat, nitrați și beta-blocante.

Nitrații. Dacă pacientul prezintă durere ischemică, nitrații ar trebui administrați initial sublingual sau sub formă de spray bucal (0,3-0,6 mg). În caz că, după administrarea a trei doze la intervale de 5 minute durerea persistă, se recomandă tratament cu nitroglicerină intravenos (5-10 μ g/min), folosind un perfuzor din material ce nu interacționează cu medicamentul. Viteza de infuzie poate fi crescută cu 10 μ g/min la fiecare 3-5 minute, până la ameliorarea simptomelor sau la scăderea presiunii arteriale sistolice <100 mmHg. După ameliorarea durerii se poate continua tratamentul cu nitrați administrați topic sau oral, dacă pacientul nu a mai prezentat durere timp de 12-24 de ore. Contraindicațiile absolute pentru folosirea nitraților sunt hipotensiunea și tratamentul în ultimele 24 de ore cu sildenafil (Viagra) sau alți agenți din aceeași clasă.

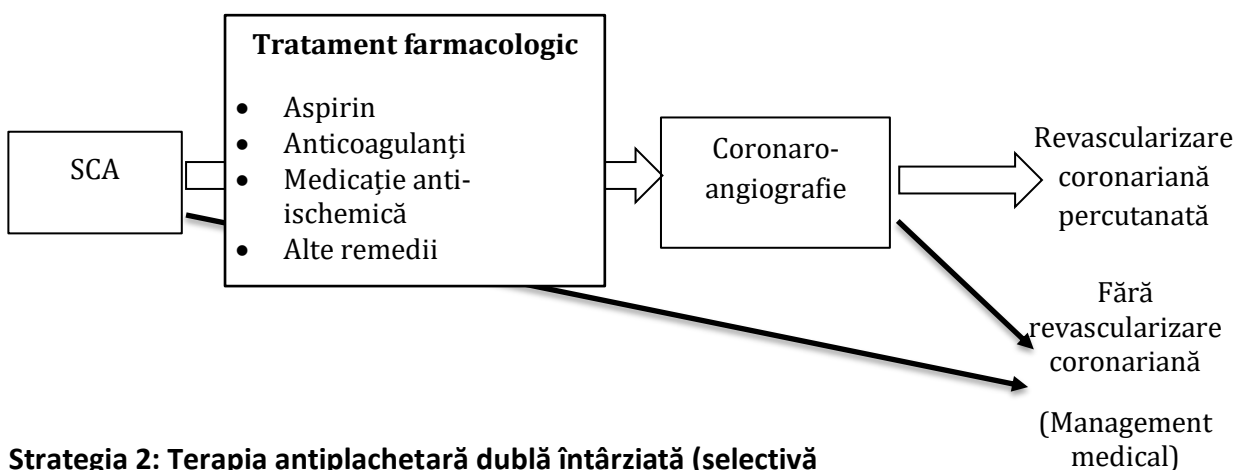
β -adrenoblocanții. Acești agenți reprezintă o componentă principală a tratamentului pentru AI/NSTEMI. Inițial se recomandă administrare intravenoasă, urmată ulterior de tratament per os, frecvența cardiacă țintă fiind 50-60 b/min. La pacienții cu manifestări persistente sau recurente după tratament cu nitrați și beta-blocante în doze optime, precum și la cei cu contraindicații pentru beta-blocante, se recomandă administrarea de blocante ale canalelor de calciu ce reduc frecvența cardiacă (verapamil, diltiazem). Alte clase medicamentoase ce mai pot fi utilizate includ inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) și inhibitorii HMG-Co-A reductazei - statine, în scopul profilaxiei secundare pe termen lung.

Dacă durerea persistă în ciuda terapiei intravenoase cu nitroglicerină și beta-blocante, se poate administra sulfat de morfină în doze de 1-5 mg intravenos, repetat la intervale de 5-30 minute în funcție de simptomatologie.

TRATAMENTUL ANTITROMBOTIC

Tratamentul antitrombotic reprezintă cealaltă componentă terapeutică de bază a tratamentului pentru AI/NSTEMI. Inițial ar trebui început cu aspirină, care inhibă ciclooxygenaza plachetară. Doza inițială folosită în mod curent este 325mg/zi, iar pentru tratamentul pe termen lung se recomandă doze mai mici (75-162 mg/zi). Studiile de cercetare au pus în evidență „rezistența la aspirină” atestată la 5-10 % din pacienți, fiind mai frecventă la cei tratați cu doze mai mici. Nu există recomandări clare referitor la evaluarea pacienților sau strategia terapeutică, însă în această situație pare adecvată folosirea unor doze mai mari de aspirină și/sau tratamentul cu tienopiridine – clopidogrel (Fig. 11).

Strategia 1: Terapia antiplachetară dublă precoce (generală)



Strategia 2: Terapia antiplachetară dublă întârziată (selectivă)

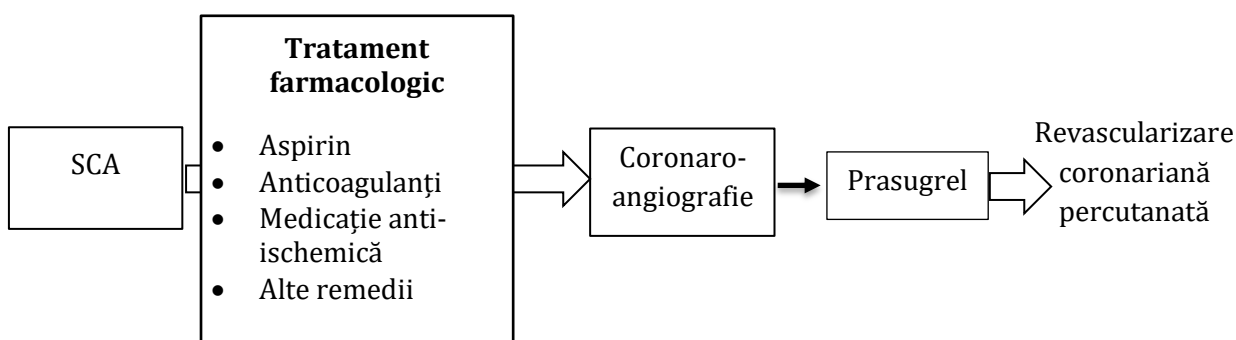


Fig. 11. Strategii pentru terapia antiplachetară dublă la pacienții cu SCA-NSTEMI

Studiul CURE a demonstrat că tratamentul cu clopidogrel (tienopiridină care blochează receptorul plachetar P2Y12- un receptor pentru adenozină) administrat în asociere cu aspirina la pacienții cu AI/NSTEMI, atât în risc cardiovascular scăzut, cât și crescut, reduce cu 20% riscul relativ de mortalitate cardiovasculară, IM sau accident vascular cerebral, în comparație cu

aspirina singură. Unica inconveniență este creșterea moderată (valoare absolută 1%) a riscului de sângerare severă, în special la pacienții tratați prin bypass coronarian. Alte trei studii au notat că premedicația cu clopidogrel (doză de încărcare 300 sau 600 mg, apoi 75 mg/zi) ameliorează prognosticul pacienților tratați prin PCI, această strategie terapeutică este încadrată la Clasa I, Gradul A din punct de vedere al calității dovezilor medicale ce o susțin. Beneficiile continuării pe termen lung (aproximativ 1 an) a tratamentului cu clopidogrel în asociere cu aspirină au fost observate atât la pacienții tratați conservativ, cât și la cei tratați prin PCI. Această combinație este recomandată tuturor pacienților cu AI/NSTEMI la care nu există un risc excesiv de sângerare.

Există patru opțiuni de tratament anticoagulant suplimentar care pot fi utilizate la pacienții deja tratați cu aspirină și clopidogrel. Elementul principal al terapiei este heparina nefracționată (UFH). Mai multe studii au dovedit că enoxiparina (o heparină cu greutatea moleculară mică) este superioară UFH în ceea ce privește reducerea evenimentelor cardiace recurente, în special la pacienții tratați conservativ. Fondaparina - un inhibitor al factorului X_a, este echivalentă cu enoxiparină în ceea ce privește eficacitatea precoce însă riscul de sângerare pare a fi mai mic, astfel încât raportul risc/beneficiu este superior. Totuși, în timpul cateterizării cardiace sau PCI se recomandă utilizarea UFH, LMWH sau a unui inhibitor direct al trombinei (de exemplu, bivalirudină). Datele preliminare arată că bivalirudina singură se asociază cu procent mai mic de sângerare decât combinația dintre heparină și inhibitor GP IIb/IIIa la pacienți cu AI/NSTEMI tratați primar.

S-a demonstrat, că pentru tratamentul AI/NSTEMI este eficace administrarea intravenoasă de inhibitori GP IIb/IIIa. Ca terapie inițială (în momentul primei prezentări la spital) la pacienții cu risc înalt în cazul cărora se intenționează folosirea unui tratament invaziv, agenții inhibitori cu moleculă mică eptifibatide și tirofiban s-au dovedit a aduce beneficii, în timp ce anticorpul monoclonal abciximab nu pare a fi eficace la pacienții tratați conservativ (adică fără angiografie coronariană sau PCI). Totuși, abciximabul este benefic la pacienții cu AI/NSTEMI tratați prin PCI, chiar și la cei cu valori pozitive ale troponinei și la care s-a făcut premedicație cu clopidogrel. Recomandările ACC/AHA precizează că administrarea acestor agenți poate fi inițiată atât la departamentul de urgență, cât și în timpul PCI. La fel ca în cazul tuturor agenților antitrombotici, cea mai importantă reacție adversă a medicamentelor antiplachetare este hemoragia, în special dacă aceste două clase terapeutice se folosesc în asociere. Ca urmare, sunt necesare eforturi pentru identificarea pacienților cu antecedente hemoragice, în cazul acestora fiind necesară folosirea unui tratament cu potență relativ redusă.

Reieșind din procesele patogenetice, se știe, că plachetele inițiază tromboza în zonele de leziune a plăcii de aterom, unde endoteliu este denudat; adeziunea plachetară se realizează prin intermediul (1) *receptorului GP IIb/*, în asociere cu *factorul von Willebrand*. În continuare se produce *activarea plachetară* (2), care conduce la modificarea formei plachetare, degranularea granulelor alfa și granulelor dense, precum și la expresia receptorilor de tip proteină IIb/IIIa pe suprafața plachetară urmată de activarea acestora, astfel încât să poată interacționa cu fibrinogenul. Ultima etapă este *agregarea plachetară* (3), în care fibrinogenul (sau factorul von Willebrand) se leagă de receptorii GP IIb/IIIa activați. Aspirina (ASA) și clopidogrelul scad activarea plachetară, în timp ce inhibitorii glicoproteinei IIb/IIIa acționează asupra agregării plachetare, GP, glicoproteină (anexa 1).

Pentru toate categoriile de medicamente menționate în acest tabel, alergiile sau antecedentele de intoleranță reprezintă contraindicații. Alegerea agentului specific este mai puțin importantă, ceea ce contează în principal fiind ca pacienții care au indicație să primească această categorie de medicamente. Dacă există probleme de intoleranță, determinate de antecedentele de boală pulmonară (în special astm), disfuncție ventriculară stângă, risc de hipotensiune sau bradicardie severă, pentru început ar trebui administrat un agent cu durată scurtă (de exemplu, propranolol, metoprolol) sau ultracurtă (de exemplu, esmolol) de acțiune. Prezența unui grad minim de wheezing sau istoricul de boală pulmonară cronică obstructivă ar trebui să determine efectuarea unui test terapeutic prin administrarea în doză redusă a unui agent cu durată scurtă de acțiune (de exemplu, metoprolol 2,5 mg iv; metoprolol 12,5 mg oral, sau esmolol 25 μg/kg/min ca doze inițiale) și nu evitarea completă a tratamentului cu beta-blocante.

TERAPIE INVAZIVĂ

Mai multe studii clinice au demonstrat că la pacienții cu risc înalt (multipli factori clinici de risc, deviere a segmentului ST și/sau valori pozitive ale biomarkerilor) beneficiul este mai mare dacă se implementează precoce o strategie terapeutică invazivă. În cadrul acestei strategii, după inițierea tratamentului antiischemic și antitrombotic, arteriografia coronariană se efectuează fiind urmată de vascularizare coronariană prin PCI (figura 12) sau bypass coronarian, în funcție de gradul leziunilor vaselor coronare .

Coronarografia se recomandă:

- în primele 72 h dacă pacientul are risc crescut sau simptome ischemice recurente;
- în urgență (<2 h) la pacienții cu risc foarte crescut: angină refractară, insuficiență cardiacă asociată, tulburări de ritm maligne, instabilitate hemodinamică
- precoce (<24 h) la pacienții cu scor GRACE >140 sau cel puțin un criteriu de risc crescut

Indicațiile pentru revascularizare prin PCI includ:

- leziuni uni sau biconariene non-ostiale
- leziuni triconariene abordabile prin PCI și SYNTAX score ≤ 22
- leziune de trunchi comun ostial și sau cu leziune unicoronariană asociată - by-pass aorto-coronarian:
- leziuni uni sau biconariene și ostium IVA
- leziuni triconariene complexe și SYNTAX score >22
- leziune de trunchi comun distal și bifurcație
- leziune de trunchi comun și leziuni bi- sau triconariene

La pacienți cu risc scăzut, rezultatele adoptării strategiei invazive sunt similare cu cele obținute cu ajutorul unei strategii conservatoare, care constă în terapie antiischemică și antitrombotică urmată de "monitorizare atentă", cu efectuarea arteriografiei coronariene numai dacă durerea de repaus sau modificările segmentului ST reapăr, sau la testul de stress apar semne de ischemie.

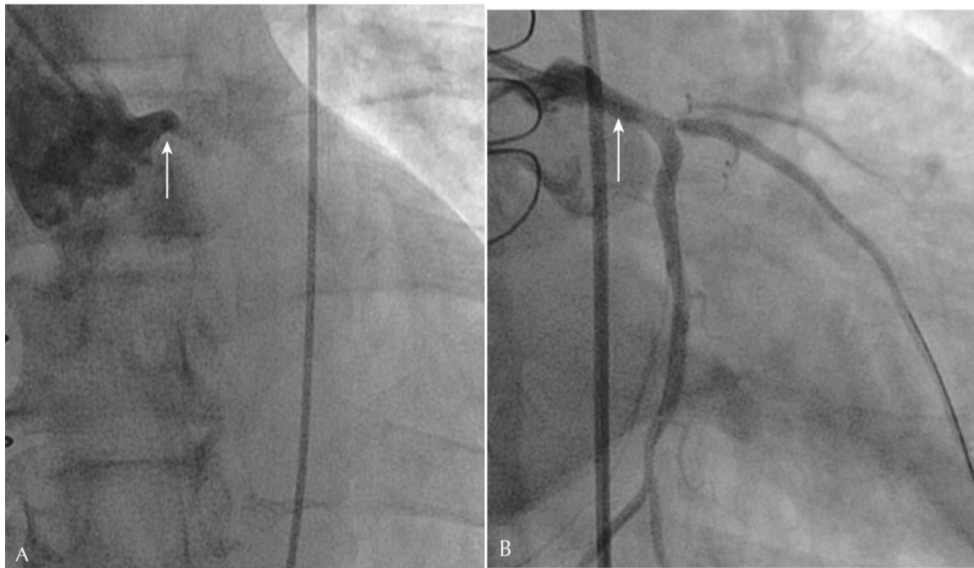


Fig. 12. *Revascularizare prin PCI.* A. Ocluzia trunchiului comun al arterei coronare stângi (săgeata) înainte de PCI. B. Trunchiul arterei coronare stângi, artera coronariană stângă descendentă și artera circumflexă stângă după reperfuzie.

TRATAMENT PE TERMEN LUNG

Abordarea multifactorială în ceea ce privește tratamentul medicamentos pe termen lung are rolul de a controla componentele de bază ale aterotrombozei, iar spitalizarea reprezintă o oportunitate pentru pacientul cu AI/NSTEMI, deoarece se poate controla și optimiza tratamentul medicamentos.

Elementul cheie este **educarea pacientului**, prin modificarea factorilor de risc, astfel încât medicul trebuie să-i comunice pacientului despre importanța renunțării la fumat, atingerea unei greutate corporale optime, respectarea unui program zilnic de activitate fizică și a unei diete adecvate, controlul tensiunii arteriale și al hiperglicemiei (în cazul pacienților diabetici) și menținerea unor valori optime ale lipidelor serice, conform recomandărilor. Există cinci clase de medicamente care acționează asupra diferitelor componente ale procesului aterotrombotic, care au dovedit beneficii la administrare pe termen lung:

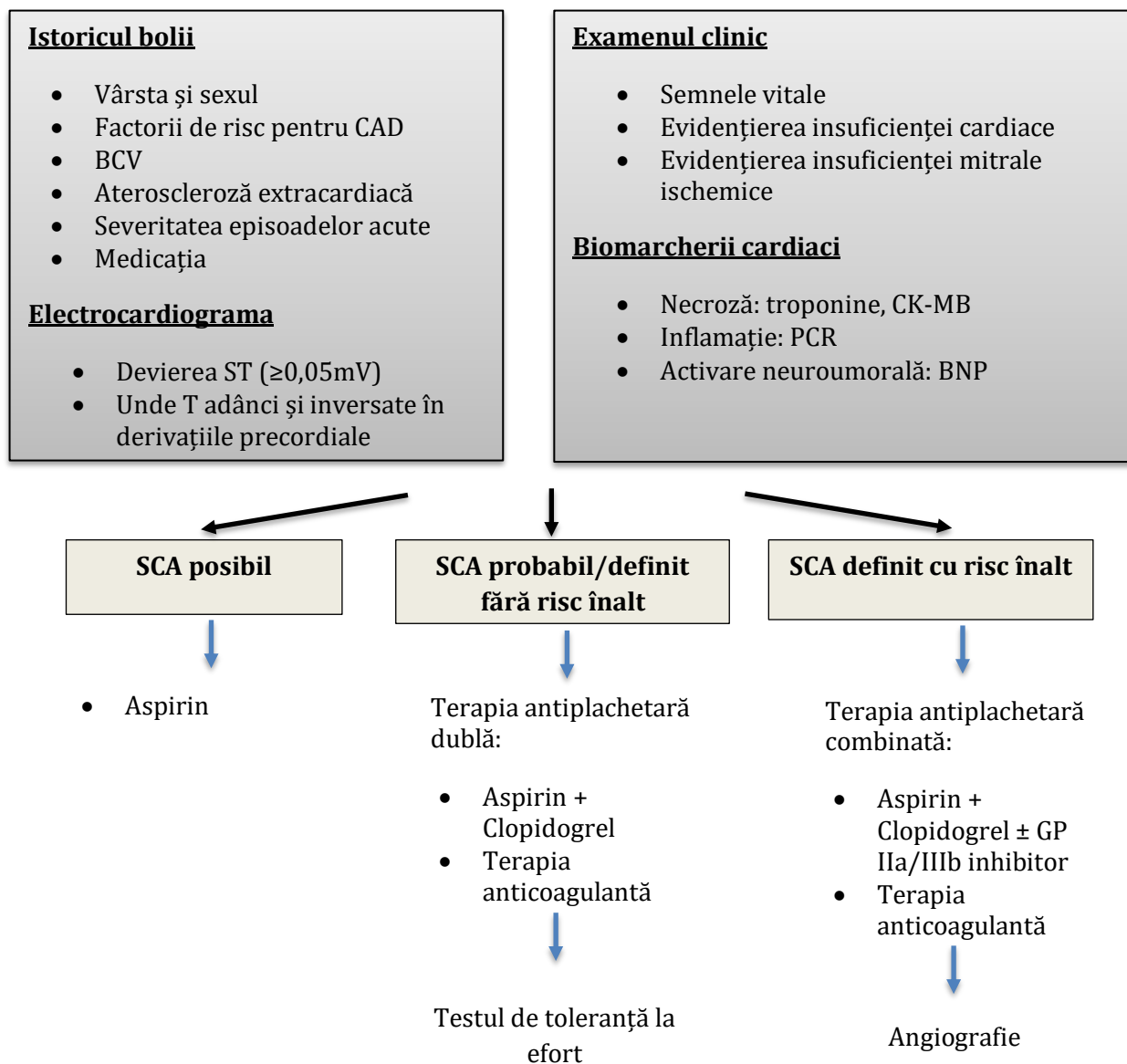
Beta-blocantele au efect antiischemic și contribuie la scăderea factorilor declanșatori ai SCA

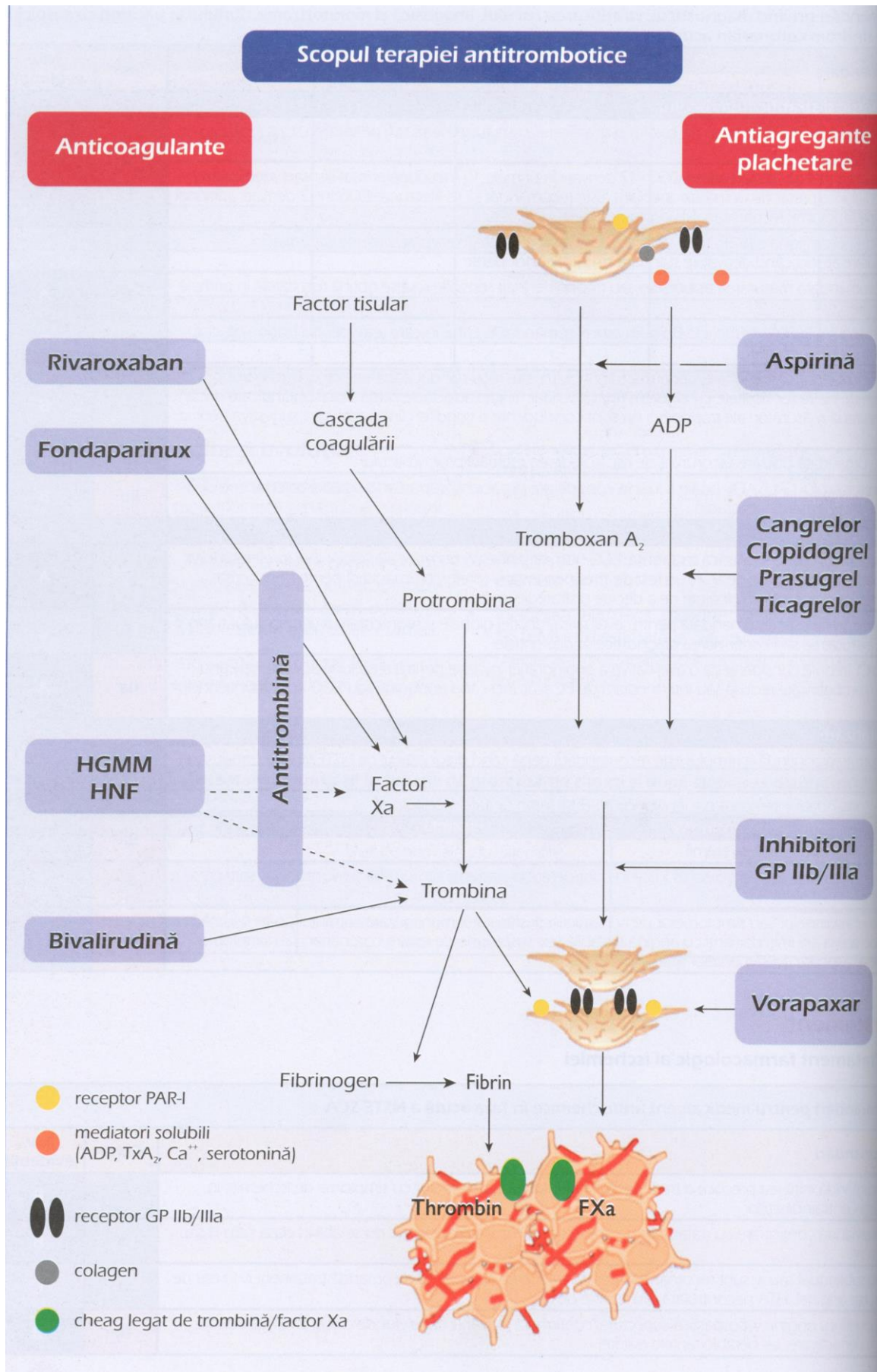
Statinele (în doze mari, de exemplu, atorvastatin 80 mg/zi) recomandă pentru stabilizarea pe termen lung a plăcilor de aterom.

Tratamentul antiplachetar, administrat timp de cel puțin 9-12 luni prin asocierea dintre aspirină și clopidogrel și continuând ulterior numai cu aspirină, are rolul de a preveni sau reduce severitatea evenimentelor trombotice care ar putea apărea în caz de rupere a plăcii.

Managementul terapiei antitrombotice la pacienții cu SCA

Durere toracică sugestivă pentru SCA





Medicamente recomandate în tratamentul medicamentos în SCA

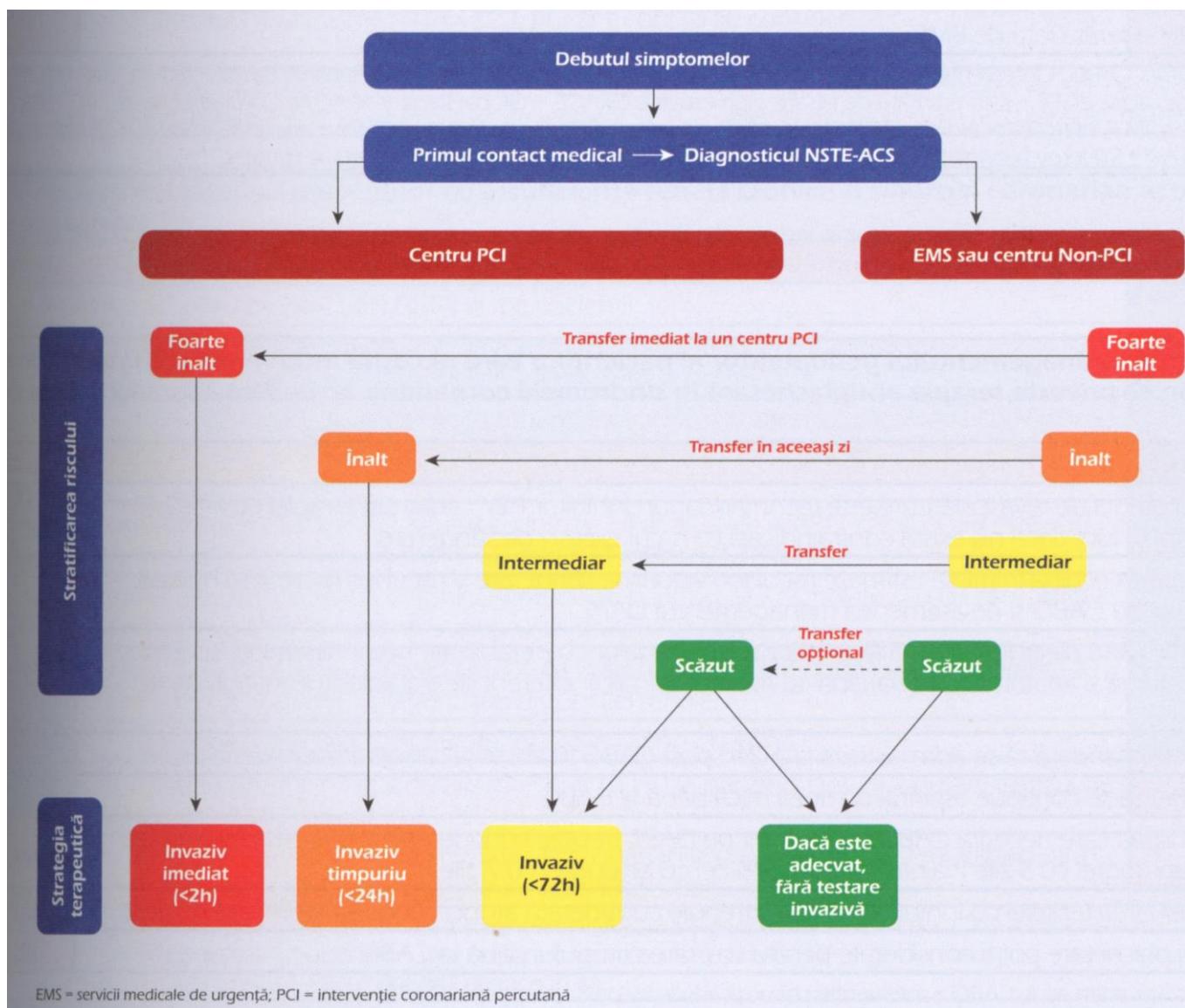
Grupul de medicamente	Indicații	Situații în care medicamentul trebuie de evitat	Mod de administrare
Nitrații	Se administrează intravenos când simptomele nu se ameliorează complet după administrarea sublinguală a trei tablete de nitroglicerină și inițierea tratamentului cu beta-blocante	- Hipotensiune arterială - Tratament concomitent cu sildenafil sau alt inhibitor de PDE-5	5-10 µg/min, perfuzie continuă Se titrează pînă la ameliorarea simptomelor, apariția efectelor secundare(cefalee,hipotensiune arterială cu presiune sangvină sistolică <90 mmHg sau cu >30% mai mica decât presiunea arterială medie inițială, la pacienții cu hipertensiune semnificativă); doza maximă este 75-100 µg/min. Alternative acceptabile pentru pacienți fără simptome persistente sau refractare sunt nitrații cu administrare topică, orală sau bucală.
Beta-blocante	Angină instabilă	Interval PR(ECG)>0.24s Bloc atrioventricular grad 2 sau 3 Frecvență cardiacă<60bpm TAS < 90mmHg Stare de șoc Disfuncție ventriculară stângă cu insuficiență cardiacă congestivă Boală reactivă severă a căilor respiratorii	Metoprolol Doze de 5 mg administrate lent (intravenos în 1-2 minute) Se repetă la intervale de 5 minute pînă la doza inițială totală de 15 mg. După 1-2 ore se începe administrarea orală a 25-50 mg la 6 ore. Cînd se dorește un tratament mai puțin agresiv, dozele inițiale pot fi reduse la 1-2 mg. Esmolol Doza de întreținere inițială este 0,1 mg/kg/min intravenos Se crește cu câte 0,05 mg/kg/min la fiecare 10-15minute, în funcție de valorile presiunii sangvine,pînă la obținerea răspunsului terapeutic dorit, la apariția reacțiilor

			adverse sau atingerea dozei de 0,20 mg/kg/min Pentru un efect mai rapid se poate administra inițial o doză de încărcare de 0,5mg/kg, intravenos lent(2-5minute)
Blocante ale canalelor de calciu	Pacienți ale căror simptome nu sunt ameliorate după administrarea de nitrați și beta-blocante în doze adecvate sau care nu pot tolera dozele adecvate pentru aceste medicamente, sau pacienți cu angină variantă.	Edem pulmonar Semne de insuficiență ventriculară stângă (când se administrează diltiazem sau verapamil)	În funcție de agentul terapeutic specific
Sulfat de morfină	Pacienți ale căror simptome nu se ameliorează după doze adecvate de nitrați sau beta-blocante, sau ale căror simptome reapar sub tratament antiischemic adecvat	Hipotensiune Disfuncție respiratorie Confuzie Obnubilare	2-5 mg intravenos per doză Se poate repeta la intervale de 5-30 minute în funcție de necesități, pentru ameliorarea simptomelor și menținerea confortului pacientului.

Abordarea clinică a terapiei antitrombotice

Medicamente antiplachetare orale	
Aspirină	Inițial 162-325 mg (preparat non-enteric), apoi 75-162 mg/zi (preparat enteric sau non-enteric)
Clopidogrel (Plavix)	Doză de încărcare 300 mg, apoi 75 mg/zi
Medicamente antiplachetare cu administrare intravenoasă	
Abciximab (ReoPro)	0,25 mg/kg bolus, apoi perfuzie 0,125 µg/kg/min(max 10 µg/min)
Eptifibatide (Integrelin)	Timp de 12-24 ore
Tirofiban (Aggrastat)	180 µg/kg bolus, apoi perfuzie 2 µg/kg/min timp de 72-96 ore
	0,4 µg/kg/min timp de 30 minute, apoi perfuzie 0,1 µg/kg/min timp de 48-96 ore
Heparine	
Heparină (nefracționată)	Bolus 60-70 U/kg (maximum 5000 U) intravenos apoi perfuzie 12-15 U/kg/oră(inițial maximum 1000 U/oră), regiat astfel încât valoarea PTT să fie 50-70 secunde
Enoxaparină (Lovenox)	1 mg/kg sc q12h; prima doză poate fi precedată de 30mg i?v bolus; când clearance-ul creatininei este <30 ml/min, doza se scade de 1 mg/kg qd
Fondaparină	2,5 mg sc qd
Bivalirudină	Inițial bolus intravenos 0,1 mg/kg și perfuzie 0,25 mg/kg/oră. Înainte de PCI se administrează intravenos bolus o doză suplimentară de 0,5 mg/kg, iar doza perfuzată se crește la 1,75 mg/kg/oră.

Strategii invazive versus tratament conservator

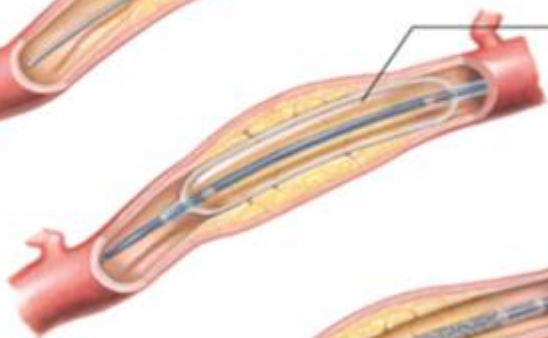


ANEXA 6 Etapele procedurii de tratament prin PCA

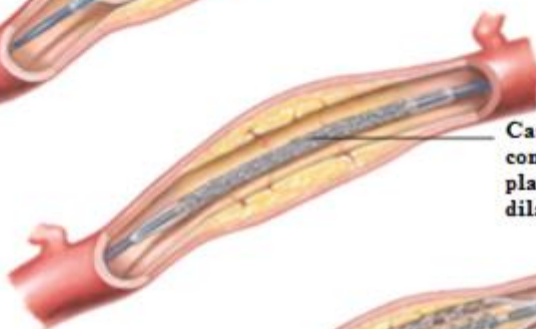
Prima etapă, firul - ghid avansează prin placă aterosclerotică



Cateterul cu lumen dublu este avansat de-a lungul firului - ghid, balonul este umflat pentru a comprima placa și a dezobstrua lumenul



Cateterul cu balon ce conține stent este plasat în porțiunea dilatată



Umflarea balonului duce la expansiunea stentului



Odată ce stentul a fost expansionat, firul-ghid și cateterul se înlătură



C. Machado
1993

Aterectomie rotațională



Teste pentru autoevaluare

1. CM Notați ce se referă la angina pectorală instabilă:

- A. Apare în repaus sau la eforturi minime, durată >10 minute
- B. Vârsta pacientului peste 60 ani
- C. Durerea anginoasă are intensitate crescută și debut recent
- D. Prezența obligatorie a infarctului miocardic în antecedente
- E. Evoluție crescendo a durerii

2. CS Selectați metoda de diagnostic a infarctului miocardic fără elevare de segment ST la pacienții cu sindrom coronarian acut:

- A. EcoCG
- B. Dozarea biomarkerilor cardiaci
- C. Stress-test ECG de efort
- D. Holter monitorizare ECG
- E. Toate cele enumerate mai sus

3. CS Identificați varianta corectă ce caracterizează fiziopatologia anginei pectorale instabile:

- A. Ruperea sau ulcerarea plăcii de aterom
- B. Obstrucție dinamică prin spasm coronarian (variantă Prinzmetal)
- C. Ocluzie mecanică progresivă sau restenoză după intervenție coronariană percutanată
- D. Creșterea necesarului de oxigen și/sau scăderea aportului de oxigen
- E. Toate răspunsurile corecte

4. CM Notați simptomele echivalente durerii anginoase în angină pectorală instabilă:

- A. Cefalee
- B. Vertije
- C. Dispnee
- D. Dureri lombare
- E. Disconfort epigastric

5. **CM** Identificați modificările ECG frecvent constatate în angină pectorală instabilă:
- A. Subdenivelare a segmentului ST
 - B. Bloc complet de ram stâng a fascicolului His
 - C. Supradenivelare tranzitorie a segmentului ST și/sau inversia undei T
 - D. Bloc complet de ram drept a fascicolului His
 - E. Extrasistolie ventriculară
6. **CS** Selectați varianta în care evaluarea markerilor necrozei miocardice sunt recomandați în diagnosticul diferențial:
- A. Infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST și infarct miocardic acut fără supradenivelare de segment ST
 - B. Infarct miocardic acut fără supradenivelare de segment ST și angină pectorală instabilă
 - C. Infarct miocardic vechi și angină pectorală stabilă
 - D. Infarct miocardic și angină pectorală instabilă
 - E. Toate cele enumerate mai sus
7. **CS** Selectați indicațiile pentru administrare intravenoasă a nitraților:
- A. Reacție alergică după administrarea sublinguală de nitroglicerină
 - B. Angină pectorală instabilă
 - C. Hipotensiune după administrarea sublinguală de tablete de nitroglicerină
 - D. Angină pectorală stabilă
 - E. Cefalee după administrarea nitroglicerinei în pastile
8. **CS** Indicați doză de încărcare cu clopidogrel în sindromul coronarian acut:
- A. 300 mg
 - B. 75 mg
 - C. 100 mg
 - D. 500 mg
 - E. 150 mg
9. **CS** Indicați efectul beta-blocantelor administrate pe termen lung la pacienții cu angina pectorală instabilă:
- A. Stabilizarea a plăcii de aterom
 - B. Antiischemic
 - C. Hipolipimiant
 - D. Antiplachetar
 - E. Toate cele enumerate mai sus

10. **CS** Selectați medicamentele recomandate pentru stabilizarea pe termen lung a plăcilor de aterom la pacienții cu angina instabilă:
- A. Statine
 - B. Betablocante
 - C. Antiinflamatoare nesteroidiene
 - D. Anticoagulante
 - E. Blocante a canalelor de calciu
11. **CS** Selectați varianta corectă a tratamentului antiplachetar pe o durată de 9-12 luni în angina pectoral instabilă :
- A. Aspirină și clopidogrel continuând ulterior numai cu aspirină
 - B. Aspirină
 - C. Clopidogrel
 - D. Aspirină și clopidogrel continuând ulterior numai cu clopidogrel
 - E. Nici o variantă corectă
12. **CS** Indicați timpul optim recomandat pentru coronarografie la pacienții cu sindrom coronarian acut și risc înalt:
- A. Primele 6 ore
 - B. Primele 24 ore
 - C. Primele 48 de ore
 - D. Primele 72 de ore
 - E. Nu există limită de timp

Răspunsuri corecte:

- 1. A,C,E
- 2. B
- 3. E
- 4. C,E
- 5. A,C
- 6. B
- 7. B
- 8. A
- 9. B
- 10. A
- 11. A
- 12. B

BIBLIOGRAFIE

1. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016 Jan 14. 37 (3):267-315. [\[Medline\]](#). [\[Full Text\]](#).
2. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP, et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 1996 Oct 31. 335(18):1342-9. [\[Medline\]](#).
3. Heidenreich PA, Alloggiamento T, Melsop K, McDonald KM, Go AS, Hlatky MA. The prognostic value of troponin in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Aug. 38(2):478-85. [\[Medline\]](#).
4. Bangalore S, Qin J, Sloan S, Murphy SA, Cannon CP. What is the optimal blood pressure in patients after acute coronary syndromes?: Relationship of blood pressure and cardiovascular events in the PRavastatin OR atorVastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction (PROVE IT-TIMI) 22 trial. *Circulation*. 2010 Nov 23. 122(21):2142-51. [\[Medline\]](#).
5. Sanchis J, Nunez J, Bodi V, et al. Influence of comorbid conditions on one-year outcomes in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Mayo Clin Proc*. 2011 Apr. 86(4):291-6. [\[Medline\]](#). [\[Full Text\]](#).
6. [Guideline] Chou R, for the High Value Care Task Force of the American College of Physicians. Cardiac screening with electrocardiography, stress echocardiography, or myocardial perfusion imaging: advice for high-value care from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2015 Mar 17. 162(6):438-47. [\[Medline\]](#). [\[Full Text\]](#).
7. Scheuermeyer FX, Innes G, Grafstein E, et al. Safety and Efficiency of a Chest Pain Diagnostic Algorithm With Selective Outpatient Stress Testing for Emergency Department Patients With Potential Ischemic Chest Pain. *Ann Emerg Med*. 2012 Jan 4. [\[Medline\]](#).
8. Damman P, Holmvang L, Tijssen JG, et al. Usefulness of the Admission Electrocardiogram to Predict Long-Term Outcomes After Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome (from the FRISC II, ICTUS, and RITA-3 [FIR] Trials). *Am J Cardiol*. 2012 Jan 1. 109(1):6-12. [\[Medline\]](#).
9. Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH, Granger CB, Katus HA, Hamm CW, et al. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. GUSTO IIA Investigators. *N Engl J Med*. 1996 Oct 31. 335(18):1333-41. [\[Medline\]](#).
10. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 2000 Oct 19. 343(16):1139-47. [\[Medline\]](#).
11. Newby LK, Christenson RH, Ohman EM, Armstrong PW, Thompson TD, Lee KL, et al. Value of serial troponin T measures for early and late risk stratification in patients with

- acute coronary syndromes. The GUSTO-IIa Investigators. *Circulation*. 1998 Nov 3. 98(18):1853-9. [\[Medline\]](#).
12. Lindahl B, Venge P, Wallentin L. Relation between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease. The FRISC study group. *Circulation*. 1996 May 1. 93(9):1651-7. [\[Medline\]](#).
 13. Stubbs P, Collinson P, Moseley D, Greenwood T, Noble M. Prognostic significance of admission troponin T concentrations in patients with myocardial infarction. *Circulation*. 1996 Sep 15. 94(6):1291-7. [\[Medline\]](#).
 14. Eggers KM, Oldgren J, Nordenskjöld A, Lindahl B. Diagnostic value of serial measurement of cardiac markers in patients with chest pain: limited value of adding myoglobin to troponin I for exclusion of myocardial infarction. *Am Heart J*. 2004 Oct. 148(4):574-81. [\[Medline\]](#).
 15. Meune C, Balmelli C, Twerenbold R, et al. Patients with Acute Coronary Syndrome and Normal High-sensitivity Troponin. *Am J Med*. 2011 Dec. 124(12):1151-7. [\[Medline\]](#).
 16. Saenger AK, Jaffe AS. Requiem for a heavyweight: the demise of creatine kinase-MB. *Circulation*. 2008 Nov 18. 118(21):2200-6. [\[Medline\]](#).
 17. Sorensen JT, Terkelsen CJ, Steengaard C, et al. Prehospital troponin T testing in the diagnosis and triage of patients with suspected acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2011 May 15. 107(10):1436-40. [\[Medline\]](#).
 18. .
 19. O'Riordan M. Negative Troponin and Copeptin Tests Rule Out Acute Coronary Syndrome. *Medscape Medical News*. Sep 3 2013. [\[Full Text\]](#).
 20. James SK, Lindahl B, Siegbahn A, Stridsberg M, Venge P, Armstrong P, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. *Circulation*. 2003 Jul 22. 108(3):275-81. [\[Medline\]](#).
 21. Jaffe AS, Babuin L, Apple FS. Biomarkers in acute cardiac disease: the present and the future. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Jul 4. 48(1):1-11. [\[Medline\]](#).
 22. Hjortshøj S, Kristensen SR, Ravkilde J. Diagnostic value of ischemia-modified albumin in patients with suspected acute coronary syndrome. *Am J Emerg Med*. 2010 Feb. 28(2):170-6. [\[Medline\]](#).
 23. Katritsis DG, Siontis GC, Kastrati A, van't Hof AW, Neumann FJ, Siontis KC, et al. Optimal timing of coronary angiography and potential intervention in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2011 Jan. 32(1):32-40. [\[Medline\]](#).
 24. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA*. 2000 Aug 16. 284(7):835-42. [\[Medline\]](#).
 25. Nabi F, Chang SM, Pratt CM, Paraniyam J, Peterson LE, Frias ME, et al. Coronary artery calcium scoring in the emergency department: identifying which patients with chest pain can be safely discharged home. *Ann Emerg Med*. 2010 Sep. 56(3):220-9. [\[Medline\]](#).
 26. Rogers IS, Banerji D, Siegel EL, Truong QA, Ghoshhajra BB, Irlbeck T, et al. Usefulness of comprehensive cardiothoracic computed tomography in the evaluation of acute

- undifferentiated chest discomfort in the emergency department (CAPTURE). *Am J Cardiol*. 2011 Mar 1. 107(5):643-50. [\[Medline\]](#).
27. Litt HI, Gatsonis C, Snyder B, Singh H, Miller CD, Entrikin DW, et al. CT angiography for safe discharge of patients with possible acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2012 Apr 12. 366(15):1393-403. [\[Medline\]](#).
28. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE Jr, Ganiats TG, Holmes DR Jr, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014 Dec 23. 130 (25):e344-426. [\[Medline\]](#). [\[Full Text\]](#).