

CURS 1

FIZIOPATOLOGIA ATEROSCLEROZEI & BOLII CORONARIENE

Obiective

I. Ateroscleroza

- Definiție
- Factorii de risc
- Patogeneza ATS/Etapele formării plăcii de aterom

II. Boala coronariana

- Oferta și necesarul de O₂ la nivelul miocardului
- Mecanismele ischemiei miocardice
- Efectele ischemiei miocardice
- Formele clinice ale bolii coronariene

I. Ateroscleroza

Definiții

Arterioscleroza

- îngroșarea & rigidizarea pereților arteriali ⇒ îngustarea lumenului vascular
- b. vasculară cronică caracterizată prin cea mai mare morbi-mortalitate la nivel mondial

Există 3 tipuri de arterioscleroză:

1. Ateroscleroza (ATS)

- Este tipul predominant !
- Afectează primar:
 - Arterele elastice (aorta, carotide, iliace)
 - Arterele musculare medii și mari (coronare, cerebrale, poplitee)

2. Arterioloscleroza

- Afectează primar: arterele mici și arteriolele (HTA, diabetul zaharat)

3. Scleroza și calcifierea mediei tip Monckeberg

Factorii de risc ai ATS

Clasici

A. Neinfluențabili

1. Vârsta (> 45 la bărbați și > 55 la femei)
2. Sexul (B > F premenopauză)
3. Ereditatea (antecedente fam. de b. coron.)

B. Influențabili

1. Hiper/dislipidemia
2. HTA
3. Fumatul
4. Diabetul zaharat/insulinorezistența
5. Obezitatea
6. Sedentarismul
7. Alimentația aterogena

! Factorii de risc influențabili = Ținte terapeutice

Noi

1. Markerii serici de inflamație/tromboza (hs-CRP, VSH, factorul vW, IL-6, IL-1, TNF- α)
2. Hiperhomocisteinemia
3. Lipoproteina (a)
4. Lipoproteinele de tip LDL mici și dense
5. Infecțiile (Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori, Herpes v.)
6. Bolile autoimune (LES)
7. Boala parodontala

Patogeneza ATS

Etapele formării plăcii de aterom cuprind:

- Lezarea endoteliului arterial (disfuncția endotelială)
- Formarea striatiunilor lipidice
- Formarea plăcilor fibroase
- Apariția leziunilor complicate ce constau în
 - eroziunea/fisurarea/ruptura plăcilor vulnerabile cu tromboza pe placa de aterom

! ATS = boală a intimei vasculare

! Leziunea majoră în ATS = placa de aterom

1. Lezarea endoteliului arterial

- factorul declansator al procesului de ATS este producerea unor microleziuni la nivelul intimei cu declansarea disfuncției endoteliale sub acțiunea factorilor:
 - metabolici (hiper/dislipidemie)
 - mecanici (hipertensiunea arterială)
 - imunologici (citokine)
- aceste leziuni evidențiază structurile subendoteliale (fibrelor de colagen) cu favorizarea aderenței elemente figurate, proces agravat de dezechilibrul celor 2 mari sisteme care asigură modularea tonusului vascular și a aderenței și agregării trombocitare:
 - ↓ Prostaciline – ↑ Tromboxani
 - ↓ Oxidul nitric – ↑ Endotelina

1) Sistemul prostaciline-tromboxani

- sunt derivați ai acidului arahidonic pe calea ciclooxygenazei

- prostacilinele (PG I₂) : ♦ sunt produse de celulele endoteliale

♦ produc: = vasodilatație

= inhibiția aderenței și agregării trombocitare

- tromboxanii (Tx A₂): ♦ sunt produși de trombocite

♦ produc: = vasoconstricție

= favorizarea aderenței și agregării plachetare

- leziunile endoteliale det.:

♦ ↓ activitatea prostacilin-sintetazei și sinteza de PG I₂

♦ ↑ activitatea tromboxan-sintetazei și sinteza de Tx, accelerând procesul de ateroscleroză

2) Sistemul oxid nitric (NO) - endotelina

- sunt produși de către endoteliul vascular normal
- NO în condiții fiziologice: ♦ produce vasodilatație și efect antiagregant plachetar
- endotelina: ♦ produce vasoconstricție
 - ♦ favorizează aderența și agregarea plachetară
 - ♦ induce proliferarea musculaturii netede vasculare

Consecințele disfuncției endoteliale:

- creșterea permeabilității endoteliale pt lipoproteinele plasmatică (LDL) cu depozitarea sa la nivelul intimei și apariția **LDL oxidat** (*ipoteza modificării oxidative*)
- fagocitarea **LDL oxidat de către macrofage cu formarea celulelor spumose** și celulele musculare cu declanșarea unui răspuns inflamator local (*ipoteza răspunsului inflamator*) caracterizat prin:
 - creșterea expresiei moleculelor de adeziune (VCAM-1, ICAM-1, P-selectina)
 - aderența monocitelor și limfocitelor la endoteliul lezat și trecerea lor la nivelul intimei
- transformarea **monocitelor în macrofage active** ce eliberează local:
 - citokine cu rol proinflamator de tipul interleukinei-1 (IL-1) și a factorului de necroză tumorală alfa (TNF α)
 - factori de creștere a celulelor musculare netede cu **proliferarea musculaturii netede**, îngroșarea peretelui și micșorarea lumenului vascular
- **aderența și agregarea trombocitelor** cu formare de microtrombi
- colonizarea cu fibroblaste cu depunere de țesut conjunctiv = **proces de fibroză** cu rigidizarea peretelui vascular
- depozitare de calciu = **proces de calcifiere**

Se formează astfel plăcile de aterom care au un nucleu central bogat în lipide și un înveliș fibros.

➤ Ruptura unei plăci de aterom det:

- hemoragie intraparietală
- formarea locală a unui cheag de fibrină care:
 - fie îngustează și mai mult lumenul vascular (obstrucție incompletă)
 - fie duc la obstrucție completă și infarct miocardic

! Două ipoteze explică *perpetuarea și agravarea disfuncției endoteliale*:

- Ipoteza modificării oxidative a lipoproteinelor plasmatică (LDL)
- Ipoteza răspunsului vascular inflamator

II. Boala coronariana

Obiective:

- Definiție și cauze
- Oferta și necesarul de O₂ la nivelul miocardului
- Mecanismele ischemiei miocardice
- Efectele ischemiei miocardice
- Formele clinice ale bolii coronariene

Definiție: boală inflamatorie cronică *cu debut in copilărie* ce dt. leziuni vasculare progresive responsabile de:

- Ischemie acuta sau cronica prin îngustarea lumenului a. coronare
- Dezechilibrul dintre oferta și necesarul de oxigen la nivel miocardic

Cauze:

- 99% din cazuri este dt. de:
 - ateroscleroza coronariană (obstrucția parțială a vaselor coronare prin plăci de aterom)
- 1% din cazuri este dt. de:
 - stenoza aortică strânsă
 - embolia sau tromboza vaselor coronariene
 - aortita luetică

Oferta și necesarul de O₂ la nivel miocardic

Ischemia reprezintă dpdv fiziopatologic dezechilibrul dintre:

- **OFERTA de oxigen**
(= aportul sanguin prin a. coronare)
- **NECESARUL de oxigen**
(= consumul miocardic de oxigen)

1. Oferta de O₂ depinde de:

- extracția de O₂ la nivel miocardic (65 - 75%) – mare și const.
- fluxul sanguin coronarian !

Fluxul sanguin coronarian (FSC) depinde de:

$$\text{FSC} = \frac{\text{Presiunea de perfuzie coronariană (P)}}{\text{Rezistența vasculară coronariană (Rc)}}$$

FSC ar putea ↑ prin:

- creșterea presiunii de perfuzie coronariană = presiunea aortică (constantă, pe baza mecanismelor homeostaziei tensionale)
- scăderea rezistenței vasculare coronariene

! Singura modalitate de creștere a FSC și a ofertei de O₂ = scăderea rezistenței vasculare coronariene (= coronarodilatație)

Rezistența coronariană are 2 componente:

1. Intrinsecă:

- dt. de tonusul musculaturii netede vasculare
- controlată de un mecanism umoral de autoreglare

Mecanismul de autoreglare

- acționează numai la nivelul a. coronare mici (de rezistență)
- constă în eliberarea din celulele endoteliului vascular (în condiții de ischemie sau de creștere a necesarului de O_2) a unor produși de catabolism/mediatori (*acid lactic, adenozină, ioni de H, K și NO*) cu efect coronarodilatator local \Rightarrow \downarrow rapidă a $R_c \Rightarrow \uparrow$ FSC \Rightarrow restabilirea echilibrului ofertă-necesar de O_2

2. Extrinsecă

- dt. de tensiunea parietală la nivelul miocardului care:
 - este proporțională cu presiunea din cavitatea ventriculară
 - depinde de fazele ciclului cardiac (comprimă vasele coronare diferit, în diastolă și sistolă)

În diastolă:

- presiunea intracavitară $\downarrow \Rightarrow$ componenta extrinsecă a $R_c \downarrow$
- când presiunea intracavitară $<$ presiunea aortică, FSC depinde de diferența (gradientul) dintre presiunea din aortă și tensiunea parietală ce comprimă coronarele \Rightarrow *perfuzia cu sânge a miocardului se face predominant în diastolă*

În sistolă:

- presiunea intracavitară \uparrow pentru a realiza ejecția \Rightarrow componenta extrinsecă a $R_c \uparrow$
- când presiunea intracavitară \geq presiunea aortică, FSC este $\downarrow \Rightarrow$ blocat
- procesul de \downarrow al FSC:
 - este mai accentuat la nivelul endocardului pe care se exercită cel mai puternic presiunea endocavitară
 - scade progresiv spre epicard \Rightarrow ischemia este mai frecventă în zona subendocardică (care este mai predispusă la ischemie și necroză comparativ cu zona subepicardică)

2. Necesarul de O_2 depinde de:

- consumul energetic la nivelul miocardului în cursul sistolei (când ventriculul trebuie să realizeze o presiune mare)
- are 3 determinanți majori:
 - tensiunea parietală sistolică (postsarcina)
 - FC
 - contractilitatea (inotropismul)

Oferta de O_2 și IDPT

IDPT (Indicele Diastolic Presiune-Timp) :

- este determinantul major al ofertei de O_2 !!!
- depinde de:
 - presiunea aortică diastolică (presiunea de perfuzie coronariană)
 - tensiunea parietală diastolică
 - frecvența cardiacă

Scăderea IDPT (\downarrow ofertei de O_2) se poate produce prin:

- \downarrow presiunii aortice (în stările de hTA, hipovolemie, șoc)
- \uparrow tensiunii parietale diastolice (în hipertrofie ventriculară, insuficiența cardiacă)
- \uparrow FC în tahicardii (prin scurtarea diastolei)

Necesarul de O_2 și ITT

Necesarul (consumul) de O_2

- este dt. de necesarul energetic la nivelul miocardului (de viteza proceselor metabolice și a oxidatiei biologice prin care se produce energia necesară contractiei)
- energia de contractie se consumă în sistola (când ventric. tb. să realizeze o presiune mare)
- **ITT** (Indicele Tensiune Timp):
 - este determinantul major al necesarului de O_2 !!!
 - are 3 determinanți majori:
 - tensiunea parietală sistolică (postsarcina)
 - FC
 - contractilitatea (inotropismul)
- Creșterea ITT (\uparrow necesarului de O_2) se poate realiza prin:
 - ♦ \uparrow tensiunii parietale sistolice în:
 - HTA, stenoza aortică, coarctare de aortă pt VS
 - HTP, BPCO, stenoza mitrală pt VD
 - ♦ \uparrow FC în tahicardii, efort fizic, emoții prin scurtarea diastolei
 - ♦ \uparrow inotropismului (sub acțiunea agenților inotrop (+): ioni de calciu, catecolaminele, glicozidele cardiotonice)

! Glicozidele cardiotonice (digitale) cresc consumul de O_2 al miocardului, dar această creștere este supracompensată de scăderea VTD și a razei cavității care au ca efect creșterea IDPT și ofertei de O_2 , + de bradicardie care det. scăderea necesarului de O_2 (\Rightarrow per global oxigenarea inimii se îmbunătățește) \Rightarrow efect favorabil în IC

Mecanismele ischemiei miocardice

I. Ischemie prin \downarrow ofertei de O_2

- Obstrucția coronariană aterosclerotică
- Spasmul coronarian
- Furtul coronarian
- Alterarea transportului și difuziunii O_2

1. Obstrucția coronariană aterosclerotică

- formarea plăcii de aterom dt:
 - îngustarea lumenului
 - apariția unui gradient de presiune (*presiunea de perfuzie \downarrow distal de obstrucție*)
- ischemia este evitată distal prin mecanismul de autoreglare (\downarrow Rc) pe seama scăderii rezervei dilatatorii coronariene

➤ **Rezerva dilatatorie coronariană = cca. 80%**

- **Obstrucțiile coronariene care reduc lumenul cu până la 80% dt.:**
 - scăderea progresivă a rezervei dilatatorii coronariene
 - angina de efort

- **Obstrucțiile coronariene care reduc lumenul cu peste 80% dt.:**
 - epuizarea rezervei dilatatorii coronariene
 - angina de repaus

2. Spasmul coronarian

Localizare:

- pe a. coronare mari subepicardice (mai ales pe segmentele ATS) unde NU funcționează mecanismul de autoreglare

Mecanisme de producere:

- dezechilibrul receptorilor α - β adrenergici de la nivelul a. coronare mari :
 - \uparrow densitatea receptorilor α cu efect vasoconstrictor
 - \downarrow densitatea receptorilor β cu efect vasodilatator
- dezechilibrul sistemelor majore de control ale tonusului vascular:
 - \downarrow prostaciline (PGI₂) – \uparrow tromboxani (Tx)
 - \downarrow oxidul nitric (NO) – \uparrow endotelină

Implicat în patogeneza:

- anginei Prinzmetal
- infarctului miocardic acut (IMA)

Normal, vasele coronare se caracterizează prin predominanța rec. β - coronarodilatatori, care vor fi stimulați de catecolamine în efort fizic intens, stările de stress și vor induce coronarodilatație.

Patologic, datorită unui defect genetic care duce la \uparrow nr. rec. α adrenergici în vasele de conductanță, în stările cu exces de catecolamine stimularea α adrenergică induce spasm coronarian.

♦ dezechilibrul între prostaciline – tromboxan A₂ (derivatii ac. arahidonic pe calea ciclooxigenazei)

♦ dezechilibrul între endotelina – oxid nitric (EDRF) eliberați de endoteliu

Cresterea eliberării de tromboxani și endotelina & ♦ eliberarea de vasopresină în stările de stress cu efect puternic coronarconstrictor \Rightarrow spasm coronarian

3. „Furtul” coronarian:

Definiție: devierea FSC dintr-o zonă ischemiată spre o zonă normală adiacentă

Localizare:

- la limita endo-epicard (dinspre zona sub-endocardică spre zona subepicardică)

Mecanismele ischemiei: prin \downarrow ofertei de O₂

Condiții de producere:

- o arteră comună care irigă două zone miocardice învecinate prin colaterale (o zonă ischemiată și o zonă normală)
- pentru menținerea ofertei de O₂ în zona ischemiată se produce vasodilatație cu \downarrow progresivă a rezistenței coronariene (pe seama rezervei dilatatorii = 80%)
- când rezerva dilatatorie este epuizată, în condițiile \uparrow necesarului de O₂ apar (efort, stres, tahicardii), are loc devierea FSC dinspre zona ischemiată spre zona normală

! Furtul coronarian poate apărea la limita endo-epicard = ischemia apare precoce în zona subendocardică (unde rezerva dilatatorie se epuizează mai repede deoarece această zonă este

expusa direct presiunii endocavitare) în timp ce zona subepicardică își păstrează rezerva dilatatorie
⇒ *furtul* are loc dinspre zona subendocardică spre zona subepicardică .

4. Alterarea transportului și difuziunii O₂

a) Tulburările de transport a O₂ apar în:

- anemii grave (↓ concentrației de Hb)
- blocarea Hb sub forma unor compuși patologici ce nu pot transporta O₂:
 - intoxicația cu CO ⇒ carboxihemoglobină
 - intoxicația cu nitriți ⇒ metemoglobină
 - intoxicația cu compuși cu sulf ⇒ sulfhemoglobină
- sinteza unor Hb patologice:
 - Hb cu afinitate ↓ față de O₂ (nu pot fixa O₂ la nivel pulmonar)
 - Hb cu afinitate ↑ față de O₂ (Hb zgârcite, nu pot ceda O₂ țesuturilor)
- hipoxemia (↓Pa O₂) din insuficiența respiratorie

b) Tulburările de difuziune a O₂ apar în:

- hipertrofia cardiacă (! mai ales cea concentrică)

Mecanisme:

- zonele centrale ale fibrelor miocardice ischemiate se necrozează și sunt înlocuite cu țesut fibros ⇒ miocardoscleroză

Efectele ischemiei miocardice

I. Tulburări metabolice

1. Metabolismul glucidic
2. Metabolismul lipidic
3. Metabolismul proteic

II. Tulburări de contractilitate

III. Modificări bioelectrice

Tulburările metabolice

Cauza: ! deficitul de O₂, ⇒ degradarea anaerobă a substratelor energetice

1. Metabolismul glucidic

Fazele inițiale ale ischemiei:

- activarea glicogenolizei → mobilizarea glucozei din depozite
- activarea glicolizei anaerobe cu:
 - scăderea nivelului energetic celular (deficit de ATP) ⇒ deficitul funcționării pompelor ionice responsabil de:
 - scăderea relaxării miocardice ⇒ disfuncție diastolică inițială
 - alterarea potențialului mb. ⇒ risc de aritmii
 - hiperproducție de lactat ⇒ acidoză lactică responsabilă de:
 - intrarea în competiție a H⁺ cu ionii de Ca²⁺ la nivelul troponinei C ⇒ scăderea contractilității miocardice ⇒ disfuncție sistolică

Fazele tardive ale ischemiei:

- ↓ pH-ul ⇒ inhibiția fosfofructokinazei ⇒ limitarea glicolizei anaerobe
- ↓ extracția de lactat din sângele arterial (fiind înlocuită cu producție intramiocardică de lactat)

2. Metabolismul lipidic

- normal, beta-oxidarea AG asigură 60 -90% din necesarul energetic al inimii
- în ischemie este inhibată beta-oxidarea AG
Cauze:
 - deficitul de O₂
 - inhibarea transferului AG activați din citosol în mitocondrii prin disfuncția sistemului carnitinic (inhibiția carnitinaciltransferazei I)Consecințe:
 - blocarea oxidării AG cu agravarea deficitului energetic celular

3. Metabolismul proteic

Fazele inițiale ale ischemiei:

- scăderea nivelului energetic celular ⇒ ↓ refacerii proteinelor/enzimele cu rol în metabolismul cardiac cu:
 - scăderea raportului dintre izoenzima V1 a miozin-ATPazei (cu viteză mare de hidroliză) și izoenzimele V2 și V3 (cu activitate scăzută și viteză redusă de reacție) responsabilă de:
 - scăderea contractilității miocardice ⇒ disfuncție sistolică
- eliberarea ↑ de alanina (rezultată prin transaminarea piruvatului)

Fazele avansate ale ischemiei:

- acidoza ⇒ eliberarea proteazelor lizozomale din PMN neutrofile prezente în focarul inflamator local ⇒ proteoliză

Tulburările de contractilitate

Cauze:

1. Alterarea performanței diastolice prin:

- deficitul energetic celular ⇒ inhibiția pompei de Ca de la nivelul RSL ⇒ ↑ [Ca] liber interfilamentar ⇒ alterarea relaxării și umplerii ventriculare ⇒ ↓ inițială a performanței diastolice

2. Alterarea performanței sistolice prin:

- scăderea influxului transsarcolemal de Ca⁺⁺ în faza 2 de platou a PA ⇒ ↓ eliberării de Ca din cisternele terminale ale RSL
- scăderea afinității troponinei C pentru Ca⁺⁺ datorită acidozei locale (competiție între H⁺ eliberat din lactat și Ca⁺⁺ la nivelul troponinei C) ⇒ ↓ activării mecanismului contractil
- alterarea raportului izoenzimelor miozin-ATPazei (↓ V1/V2+V3) ⇒ scăderea contractilității ⇒ ↓ ulterioară a performanței sistolice

Consecințe:

Sunt evidențiable ecografic și se manifestă prin:

1. Alterarea performanței diastolice cu:

- tulburări segmentare de relaxare

2. Alterarea performanței sistolice cu:

Modificări de contractilitate:

- hipokinezie (↓ motilității zonelor moderat ischemiate)
- akinezie (abolirea contractilității în zonele grav ischemiate)
- diskinezie (în sistolă o zonă prezintă mișcări în sens opus față de miocardul normal = tipic nivelul unui anevrism ventricular post-IM)

Scăderea contractilității a 20–30 % din miocardul ventriculului stâng dt:

- IC stângă
- fenomene de regurgitare (insuficiența mitrală funcțională)

Scăderea contractilității cu până la 45% dt:

- soc cardiogen

Modificările bioelectrice

Ischemia moderată dt.:

- ↓ activității ATP-azei Na-K dependente ⇒ alterarea transportului ionic membranar → acumularea Na i.c. responsabilă de:
 - depolarizarea parțială a celulelor miocardice ischemiate cu modificarea amplitudinii și duratei PA responsabile de aparitia curentilor de leziune:
 - diastolic = diferența de potențial de repaus în faza 4 între membrana celulelor normale (-90mV) și a celor ischemiate (-70mV) → *curentul diastolic de leziune*
 - sistolic = diferența de potențial în faza 2 de platou a potențialului din zona normală și cea ischemiată → *curent sistolic de leziune*
 - aparitia neomogenităților de repolarizare cu:
 - denivelarea segmentului ST pe ECG
 - aritmii prin mecanismul de reintrare

Ischemia severă dt.:

- depolarizarea totală a celulelor miocardice ischemiate responsabilă de moartea celulară

Formele clinice de boala coronariana

Clasificare:

- **Ischemia cronică:**
 1. Angina stabilă
 2. Angina vasospastică (Prinzmetal)
 3. Ischemia silențioasă
- **Sindroamele coronariene acute:**
 1. Angina instabilă
 2. Infarctul miocardic
 - Fără supradenivelare de ST (non-STEMI)
 - Cu supradenivelare de ST (STEMI)
 3. Moartea subită cardiacă

*STEMI = ST Elevation Myocardial Infarction

ISCHEMIA CRONICA

1. Angina stabila
2. Angina vasospastica (Prinzmetal)
3. Ischemia silentioasa

1. Angina pectorală stabilă

➤ **Definitie:**

- ischemie tranzitorie a miocardului cu durata sub 20 minute (în medie 3-5 minute)
- modificările celulare sunt **reversibile** (**fără necroză**)

➤ **Cauza:** este declanșată de situațiile care ↑ necesarul de O₂ (efort, fumat, expunere la frig, stress emotional) pe fondul obstrucției aterosclerotice fixe parțiale a vaselor coronare

➤ **Manifestari:**

Clinice:

- crize dureroase cu localizare retrosternală/precordială și iradiere:
 - tipică (cu iradiere în umărul, antebrațul și brațul stâng) sau
 - atipică (în mandibulă, spate, brațul drept, la nivel epigastric)
- palpitații, dispnee, diaforeza

Paraclinice:

- tulburări bioelectrice:
 - denivelarea segmentului ST
 - aritmii cardiace

Durerea din angina pectorală:

- mecanism: stimularea terminațiilor nervoase adrenergice ce intra la nivel medular la nivelul metamerelor C3 - T4 (⇒ de unde diversitatea tipurilor de iradiere) de către:
 - acidoza lactică locală
 - întinderea excesivă a fibrelor miocardice ischemiate
- cedează la repaus sau/și la administrarea de Nitroglicerină

Modificările ECG din angina pectorala:

În funcție de sediul ischemiei:

Ischemia subendocardică determină:

- subdenivelarea segmentului ST ≥ 1 mm (descendentă, orizontală sau lent ascendentă)

Ischemia transmurală determină:

- supradenivelarea segmentului ST
- ± modificările (aplatizarea, inversarea) undei T & ↓ amplitudinii undei R

2. Angina vasospastica Prinzmetal

➤ **Definitie:**

- ischemie frecvent transmurală tranzitorie

➤ **Cauza:** spasmul coronarian la nivelul unei artere coronare mari cu sau fara leziuni de ATS pe fondul:

- hiperactivității simpatice
- disfuncției endoteliale cu predominanță a mediatorilor vasoconstrictori

➤ **Manifestari:**

Clinice: crizele anginoase:

- apar la efort minim sau în repaus, de obicei noaptea (în timpul somnului cu REM)

- pot avea caracter ciclic (aparitie precisă la aceeași oră din zi sau frecvent nocturn si caracter ciclic) si se pot asocia cu alte fenomene vasospastice (migrena sau fen. Raynaud)

Paraclinice:

- ECG: supradenivelarea segmentului ST care nu este persistentă (dispare după criză sau la administrare de nitroglicerină), unde T inalte, simetrice, inversarea undei U si aritmii

3. Ischemia silențioasă

➤ **Definitie:**

- ischemie neînsoțită de crize anginoase ce apare la 3 categorii de persoane (mai frecvent femei):
 - asimptomatice, fara alte simptome de boala coronariana sau doar simptome atipice (astenie, discomfort, dispnee)
 - cu un infarct miocardic in antecedente
 - cu angina la care se asociaza episoade de ischemie silentioasa

➤ **Cauza:** obstructie coronariana ATS si/sau spasm coronarian in prezenta unor anomalii ale inervatiei simpatice aparute la pacienții cu:

- diabet zaharat (neuropatia senzitiva diabetică – cel mai frecvent)
- un infarct în antecedente (lezarea termin. nvs. locale cu modificarea pragului dureros)
- după operațiile de by-pass coronarian (denervarea chirurgicală)

SINDROAMELE CORONARIENE ACUTE

1. Angina instabila
2. Infarctul miocardic (IM)
 - Fara supradenivelare de ST (non-STEMI = ST Elevation Myocardial Infarction)
 - Cu supradenivelare de ST (STEMI)
3. Moartea subita cardiaca

Angina instabilă si IM fara supradenivelare de ST (non-STEMI)

➤ **Definitie:**

- ischemie acuta severă asociata (in cazul IM non-STEMI) sau nu (in cazul anginei instabile) cu prezenta markerilor serici de infarct

➤ **Cauza:** ATS avansată = leziuni complicate (fisura, eroziunea si tromboza pe placa de aterom) dar obstructia coronariana este subtotala sau trombul este labil (se autolizeaza in 10 -20 minute)

➤ **Manifestari:**

Clinice: crizele anginoase:

- apar la repaus sau la efort minim
- sunt mai frecvente și au durată mai lungă – peste 20 min decat anterior
- au debut recent (sub 1 luna)
- ± semne de disfunctie miocardica: tahicardie, congestie pulmonara

Paraclinice:

- ECG: subdenivelare (sau supradenivelare tranzitorie) a segmentului ST
- + modificari ale undei T

! Impune spitalizare deoarece poate evolua spre IMA (20%).

Infarctul miocardic cu supradenivelare de ST (STEMI)

➤ **Definitie:**

- ischemie gravă și prelungită cu durata peste 20 minute
- leziunile celulare sunt irreversibile, cu necroza cardiomiocitelor (moartea celulelor unui teritoriu miocardic)

➤ **Cauza:** ATS avansată = leziuni complicate (fisura, eroziunea și tromboza pe placa de aterom) dar trombul este stabil, dt. obstrucția totală a unei a. coronare pt. >20 minute

➤ **Manifestari:**

Clinice: crizele anginoase:

- au localizarea și iradierea descrisă
- debut brusc și caracter mai sever (compresiune, apăsare, gheara)
- durerea NU cedează la repaus sau/și la Nitroglicerină
- greturi, varsături, diaforeza, vasoconstricție cutanată

➤ **Clasificare:** IMA poate fi :

- subendocardic
- transmural (afectează toată grosimea miocardului)

1. Zona de necroză:

- zona centrală cu celule total depolarizate, inactive electric (pierd capacitatea de a genera și propaga impulsul de excitație)
- determină pe ECG apariția:
 - unde Q patologice în conducerile directe (care privesc direct focarul de infarct) cu:
 - durată > 40 msec (0,04 sec)
 - amplitudine > 25% din unda R în derivația respectivă
 - complexului QS

2. Zona de leziune:

- este zona cu celule parțial depolarizate, cu răspuns de tip lent
- dt. apariția curenților de leziune (diferențele de potențial între zona ischemiată și miocardul normal) sistolici (în faza 2 a PA) și diastolici (în faza 4 a PA) ce determină pe ECG:
 - supradenivelarea ST (în derivațiile directe)
 - subdenivelarea ST (în derivațiile indirecte și IMA subendocardic)

3. Zona de ischemie:

- este zona caracterizată prin inversarea secvenței de repolarizare, ce determină pe ECG:
 - unda T negativă

Semnele directe de IMA (electrozii privesc direct zona de infarct)

IM acut:

- supradenivelarea ST (primul semn ECG) ⇒ indică leziunea
- unda T negativă ⇒ indică ischemia
- unda Q patologică sau complexul QS ⇒ indică necroza

IM subacut (recent):

- segmentul ST revine la linia izoelectrică ⇒ dispăre leziunea (persistența supradenivelării segmentului ST ⇒ risc de extindere a IM)
- unda T negativă revine spre linia izoelectrică ⇒ dispăre sau persistă ischemia
- unda Q patologică ⇒ persistă necroza

IM cronic:

- persistă doar unda Q patologică sau complexul QS - markerii necrozei
- dispăr semnele de leziune și ischemie

Semnele indirecte de IMA:

- apar în derivațiile care explorează indirect IMA (printr-un perete cardiac normal)
- sunt prezente în IMA subendocardic și cel posterior (non-STEMI):
- constau în:
 - subdenivelarea segmentului ST
 - unda T înaltă, simetrică, ascuțită ("T coronarian")
 - raport R/S >1 în V1 și V2 (imagine caracteristică pentru infarctul posterior)

Modificări structurale și funcționale în IM

Modificările structurale

1. Miocardul siderat/socat ("stunned myocardium")

- disfuncție acută contractilă tranzitorie ce apare după reluarea perfuziei coronariene (după restabilirea fluxului coronarian normal)
- recuperarea funcției contractile are loc după ore-zile

2. Miocardul hibernant

- miocardul viabil care, supus ischemiei cronice, se adaptează reducerii FSC prin scăderea metabolismului
- reperfuzia coronariană duce la recuperarea sa chiar după săptămâni-luni

3. Remodelarea miocardică

- proces caracterizat prin hipertrofia și remanierea structurală a miocardului distal de artera obstruată
- este mediat de AII, aldosteron, catecolamine și citokinele inflamatorii
- este limitat de reperfuzia precoce și de trat. medicamentos: inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) sau blocanțele rec. pentru angiotensina (BRA) și beta-blocante

Modificări funcționale

- Tulburări de relaxare (disfuncție diastolică a VS)
- Scăderea volumului sistolic și a fracției de ejecție (disfuncție sistolică a VS)
- Tulburări de contractilitate (hipo-, a-, diskinezie)
- Creșterea presiunii end-diastolice a VS
- Aritmii

Diagnosticul de laborator al IM

Societatea Europeană de Cardiologie a subliniat importanța determinării seriate a acestor markeri, la anumite intervale de timp: la prezentare, între 6 și 9 ore de la internare și apoi între 12 și 24 de ore de la internare.

Markerii serici ai infarctului miocardic sunt reprezentați de *troponinele*, *creatin-kinază (izoenzima CK-MB)* și *mioglobina*.

Creatinkinaza (CK):

- crește precoce la 4-8 ore de la IM
- revine la N în 2 – 3 zile → permite diagnosticul IM acut
- are 3 izoenzime, dintre care se utilizează CK-MB, specifică miocardului și al cărei nivel seric se corelează cu întinderea și gravitatea IM

Troponinele cardiace T și I:

- cresc mai lent decât CPK-MB
- se corelează cu întinderea și gravitatea IM - persistă mai mult timp → permit diagnosticul IM recent:
 - Troponina I: până la 7 – 10 zile
 - Troponina T: până la 14 zile

Mioglobina

Este o hemoproteină localizată la nivelul mușchiului scheletic și cardiac, cu rol în legarea O₂. Este un indicator foarte sensibil al injuriei musculare, fiind prima enzimă care crește în sânge la 1-2 ore de la debutul necrozei, atinge un maxim la 4-8 ore și revine la N după 1 zi. În caz de infarct miocardic este eliberată mai rapid decât troponinele. Nu este specifică pentru mușchiul cardiac, putând crește în orice caz de injurie musculară. O valoare normală a mioglobinei poate ajuta la excluderea diagnosticului de infarct miocardic.

Modificari nespecifice: creșterea VSH și leucocitoza cu neutrofilie

Localizarea ECG a IM

(semnele directe):

- IM anteroseptal ⇒ V1, V2, V3
- IM anteroapical ⇒ V3, V4, V5
- IM anterolateral ⇒ V4, V5, V6, V7 și DI, aVL
- IM apical ⇒ V2, V3, V4 și DII, DIII, aVF

- IM inferior ⇒ DII, DIII, aVF
- IM posterior ⇒ semne indirecte în V1 și V2 (raportul R/S > 1)
nu are semne directe
- IM postero-inferior ⇒ semne directe în DII, DIII, aVF
⇒ și indirecte, R/S > 1 în V1, V2